

**Biologisches Monitoring anhand von Leitkomponenten
nach standardisierten Expositionen gegenüber einem
aromatischen Kohlenwasserstoffgemisch**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Holger Frank Wolfgang Uhlich
aus Bremerhaven

Gießen 2006

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
Geschäftsführender Leiter: PD Dr. med. J. Schneider

Direktor des Zentrums für Ökologie :
Prof. Dr. med. G. Weiler

Gutachter:
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. biol. hom. U. Knecht

Gutachter:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Hempelmann

Tag der Disputation:
11.05.2006

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwandten Abkürzungen	i
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Gestufte Prävention in der Arbeitsmedizin	3
1.2.1 Sicherheitstechnische Primärprävention	3
1.2.2 Arbeitsmedizinische Sekundärprävention	6
1.3 Toxikokinetik aromatischer Kohlenwasserstoffe	7
1.3.1 Resorption	7
1.3.1.1 Inhalative Resorption	7
1.3.1.2 Dermale Resorption	10
1.3.1.3 Gastrointestinale Resorption	11
1.3.2 Distribution	11
1.3.3 Biotransformation	13
1.3.4 Exkretion	17
1.3.4.1 Renale Exkretion	17
1.3.4.2 Biliäre Exkretion	17
1.3.4.3 Exhalation	18
2 Fragestellung	19
3 Material und Methodik	21
3.1 Material	21
3.1.1 Kollektivbeschreibung	21
3.1.2 Zur Exposition verwendetes Kohlenwasserstoffgemisch.....	21
3.1.3 Material und Geräte	22
3.1.4 Chemikalien	24
3.2 Methodik	26
3.2.1 Standardisierte Expositionsversuche	26
3.2.2 Probennahme und –asservierung	27
3.2.2.1 Probennahme und –asservierung der Luftproben	27
3.2.2.2 Probennahme und –asservierung der Blutproben	28

3.2.2.3 Probennahme und –asservierung der Urinproben	28
3.2.3 Analytische Phase	28
3.2.3.1 Produktanalytik	28
3.2.3.2 Analytik der Luftproben	29
3.2.3.3 Analytik der Blutproben	31
3.2.3.4 Analytik der Urinproben	31
3.2.3.5 Berechnung der Analysenergebnisse	34
3.2.3.6 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung	34
3.2.3.7 Beurteilung des Verfahrens	34
3.2.3.8 Nachweisgrenze	36
3.2.3.9 Präzision und Richtigkeit	36
3.2.4 Statistische Methoden	38
3.2.5 Berechnung der Halbwertszeiten	39
3.2.6 Erfassung von Befindlichkeitsstörungen	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Produktanalyse	40
4.2 Air Monitoring	44
4.3 Biomonitoring	46
4.3.1 Biomonitoring im Blut	46
4.3.2 Einfluss der körperlichen Belastung auf den Blutentnahmezeitpunkt	52
4.3.3 Halbwertszeiten der C9-Alkylbenzole im Blut	53
4.3.4 Biomonitoring im Urin	57
4.3.4.1 Biologisches Monitoring im Spontanurin	58
4.3.4.2 Metabolitenkonzentrationen im Spontanurin unter Expositionen in Ruhe	63
4.3.4.3 Metabolitenkonzentrationen im Spontanurin unter Expositionen mit körperlicher Belastung von 50 W	65
4.3.4.4 Metabolitenkonzentrationen im Spontanurin unter Expositionen mit körperlicher Belastung von 75 W	67
4.3.4.5 Einflüsse der Faktoren Expositionsdauer und physische Aktivität auf die Metaboliten-Exkretion	69
4.4 Korrelation von Parametern im Blut und im Spontanurin	71
4.5 Subjektive Beschwerden	71
4.6 Qualitätssicherung	72

4.6.1 Linearität der Eichfunktionen	72
4.6.2 Präzision in der Serie und von Tag zu Tag, Richtigkeit und Nachweisgrenzen	72
5 Diskussion	73
5.1 Material und Methoden	73
5.2 Produktanalyse	78
5.3 Air Monitoring	80
5.4 Biomonitoring im Blut	81
5.5 Biomonitoring im Urin	89
5.5.1 Qualitative Analyse von Metaboliten im Spontanurin	89
5.5.2 Quantitative Analyse von Metaboliten im Spontanurin	92
5.6 Subjektive Beschwerden	99
6 Schlussfolgerungen	101
7 Zusammenfassung	103
8 Summary	105
9 Anhang	107
10 Literatur	135
11 Danksagung	153
12 Lebenslauf	154

Verzeichnis der verwandten Abkürzungen

ACIGH	American Conference of Industrial and Governmental Hygienists
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe
BA	Benzoessäure
BAT-Wert	Biologischer-Arbeitsstoff-Toleranzwert
BEI	Biological Exposure Index
BSTFA	N,O-Bis(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
DMB	Dimethylbenzol
DMBA	Dimethylbenzoessäure
DMHA	Dimethylhippursäure
EBA	Ethylbenzoessäure
EKA	Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe
ET	Ethyltoluol
GC	Gaschromatografie
HA	Hippursäure
HS	Head Space (Dampfraumanalyse)
HSE	Health and Safety Executive (UK)
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ISTD	Interner Standard
KWG	Kohlenwasserstoffgemisch
KWL	Kohlenwasserstofflösemittel
MAK-Wert	Maximale-Arbeitsstoff-Konzentration
MMA	Methylmandelsäure
MS	Massenspektrometrie
PAA	Phenylacetessigsäure
PB	Propylbenzol
TMB	Trimethylbenzol
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
TRK	Technische-Richt-Konzentration
VBA	Vinylbenzoessäure
VOC	Volatile organic compound (flüchtige organische Verbindungen)

1 Einleitung

1.1 Einführung

Aromatische Kohlenwasserstoffgemische umfassen ein Spektrum von ausschließlich aus Kohlenwasserstoffverbindungen und überwiegend aus Alkylbenzolen bestehenden Produkten, die bei Normalbedingungen als Flüssigkeiten vorliegen und hauptsächlich als Lösungsmittel Anwendung finden. Sie werden durch nachbehandelnde Verfahrensschritte der bei der Erdöldestillation entstehenden Fraktionen des Naphthas, Kerosins, Mitteldestillates und Vakuumgasöls gewonnen [49, 67]. Ferner kann die Herstellung aus Steinkohlenteerdestillaten erfolgen [20]. Aus Naphtha als Hauptquelle wird nach hydrierender Desulfurierung durch katalytische Behandlung ein aromatenreiches Reformat erhalten, aus dem durch weitere Destillations- und Extraktionsschritte die Endprodukte gewonnen werden [67]. Dabei entstehen Erzeugnisse mit engen Siedebereichen, die das Aromatenspektrum der entsprechenden Produkte festlegen. Die Anzahl der in den einzelnen Alkylbenzolen enthaltenen Kohlenstoffatome umfaßt je nach Produkttyp der aromatischen Kohlenwasserstoffgemische einen bestimmten Bereich zwischen 7 und 20 [49]. Typische Produktgruppen handelsüblicher aromatischer Kohlenwasserstofflösemittel mit Aromatengehalten über 80 % - in vielen Fällen > 95 % - sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Produktgruppen handelsüblicher aromatischer Kohlenwasserstofflösungsmittel mit Aromatengehalten über 80 % mit Angabe des Flammpunkt- und Siedebereiches sowie der Anzahl der C-Atome enthaltener Substanzen [49]

Produktgruppenname	CAS-Nr.	Flammpunkt- bereich [°C]	Siede- bereich [°C]	C-Zahl- Bereich
Technisches Xylol	1330-20-7	23 - 61	136 - 142	8
Solvent Naphtha, leicht	64742-95-6	23 - 61	160 - 180	9 - 11
Solvent Naphtha, schwer	64742-95-5	61 - 100	180 - 220	10 - 12
Aromatenreiche Hochsieder	64742-13-8 64742-80-9 64742-81-0	> 100	240 - 320	12 - 20

Wegen ihres guten Lösungsvermögens für lipophile Substanzen finden sie vor allem in Oberflächenbeschichtungsmaterialien wie Farben und Lacken als Lösungsvermittler Anwendung [33, 49, 67, 71, 76, 186]. Weitere Verwendungsgebiete bestehen u. a. als Reaktionsmedien für pharmazeutische Produktionsprozesse, als Verdünner, als Reinigungsmittel in der Metallentfettung, der Anlagen- und Maschinensäuberung, als Lösungsmittel in Druckfarben, Klebstoffen, Holzschutzmitteln, Haushaltsprodukten, Agrochemikalien wie z. B. Pestiziden sowie als Ausgangsprodukte für chemische Synthesen in der pharmazeutischen, der Gummi- und der Textil-verarbeitenden Industrie [2, 33, 77, 163].

Angaben zum Produktionsumfang der Kohlenwasserstofflösemittel (KWL) existieren bisher nur für das Jahr 1990 im damaligen Wirtschaftsraum der Europäischen Union. Danach wurden 1,2 Mill. t verbraucht, von denen etwa 34 % auf den Sektor Farben und Lacke entfielen, gefolgt von den Einsatzbereichen Kleb- und Kunststoffverarbeitung, Lösemittel für chemische Prozesse, Metallentfettung, Extraktionen und Druckereiwesen mit jeweiligen Anteilen zwischen 5 - 10 %. Nach Schätzungen des Umweltbundesamtes ließen sich etwa 23 % des Produktionsvolumens sonstigen Anwendungen wie z. B. der Lösungsvermittlung oder Reinigung und 6 % dem privaten Bereich zuordnen [77]. In der Bundesrepublik Deutschland werden schätzungsweise KWL in einer Menge von 260 000 bis 450 000 t/a produziert und in Verkehr gebracht [76, 78].

Ihre arbeitsmedizinische Relevanz erhalten komplexe aromatische KWL neben ihren physikochemischen Eigenschaften wie leichter Entflammbarkeit, Entzündlichkeit, Flüchtigkeit und Explosivität hauptsächlich durch ihre toxischen Eigenschaften infolge ihrer ausgeprägten Lipophilie, die vorwiegend systemisch das ZNS, die Leber und die Nieren sowie in Bezug auf den Inkorporationsweg die Haut, den Atemwegs- und den Gastrointestinaltrakt betreffen können. Die Aufnahme kann prinzipiell inhalativ, perkutan und peroral erfolgen [120, 131]. Während die letztgenannte Inkorporationsform arbeitsmedizinisch im Allgemeinen keine Bedeutung besitzt, können die beiden erstgenannten zu akuten, subakuten, subchronischen wie chronischen berufsbedingten Schadstoffbelastungen und –effekten durch Aromaten führen. Die Berufskrankheiten „BK 1303“ - Erkrankungen durch Benzol und seine Homologen – und „BK 1317“ – Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische - tragen diesem Sachverhalt

Rechnung. Zur Risikominimierung derartiger gesundheitsbeeinträchtigender Folgen sind Maßnahmen auf präventiver Ebene indiziert, die in der gestuften Prävention der Arbeitsmedizin ihren Ausdruck finden.

1.2 Gestufte Prävention in der Arbeitsmedizin

Um die Einwirkung von Schadstoffen auf die Arbeitnehmer arbeitsschutzrechtlich auf einem vertretbaren Maß zu halten, sind arbeitsmedizinische Konzepte zur Prävention geschaffen worden. Die arbeitsmedizinische Prävention hat das Ziel, Arbeitsunfälle, Berufskrankheiten und arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren zu verhindern.

Für Gefahrstoff-bedingte, das heißt wesentlich durch das Berufsleben verursachte Erkrankungen, insbesondere der Berufskrankheiten, ist eine mehrfach gestufte Prävention entwickelt worden. Sie folgt einem Grenzwertkonzept, wie es in der medizinischen Ökologie weit verbreitet ist [206]. Präventionsebenen sind die sicherheitstechnische Primär- und die arbeitsmedizinische Sekundärprävention [206].

1.2.1 Sicherheitstechnische Primärprävention

Darunter subsumieren sich vorbeugende Maßnahmen v.a. sicherheitstechnischer Natur zur Minderung als gesundheitsschädigend geltender Faktoren wie Schadstoffemissionen am Arbeitsplatz.

Vorrangige Bedeutung besitzt die sicherheitstechnische Primärprävention der einwirkenden Kausalfaktoren. Es handelt sich um sämtliche Maßnahmen zur Begrenzung von Gefahrstoff-Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz [206]. Beurteilungsgrundlagen bilden festgelegte Grenzwerte, die im Schichtmittel zu unterschreitende Konzentrationen oder Konzentrationsindices von Gefahrstoffen in der Luft am Arbeitsplatz darstellen. Toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründete Grenzwerte sind „Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte)“ [206].

„Der MAK-Wert ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter, in der Regel 8-stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Arbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt.“

In der Regel wird der MAK-Wert als Durchschnittswert über Zeiträume bis zu einem Arbeitstag oder einer Arbeitsschicht angegeben [35, 36, 37]. Die Messungen im Rahmen dieser Regel dienen somit der Beurteilung der inhalativen Exposition [182]. Bei der Aufstellung von MAK-Werten sind in erster Linie die Wirkungscharakteristika der Stoffe berücksichtigt, daneben aber auch - soweit möglich - praktische Gegebenheiten der Arbeitsprozesse bzw. der durch diese bestimmten Expositionsmuster. Maßgebend sind dabei wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes, nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Realisation in der Praxis [35, 36, 37]. Über die Höhe des jeweiligen MAK-Wertes wird in den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen im Einzelnen Stellung genommen. Kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Substanzen sind von dieser Regelung ausgenommen. Für sie gelten gesonderte Grenzwerte, die als „Technische Richtkonzentrationen (TRK-Werte)“ publiziert sind [35, 36, 37].

Eine wesentliche Einschränkung des MAK-Wert-Konzeptes besteht darin, dass MAK-Werte definitionsgemäß nur für die Monoexposition gegenüber einem Schadstoff ausgelegt sind. In der Realität der Arbeitswelt bilden Monoexpositionen jedoch eher die Ausnahmen [156]. Im Berufsleben wirken zumeist Arbeitsstoffkombinationen simultan oder in zeitlicher Abfolge auf den Arbeitnehmer ein [183]. Deren Bewertung in der Umgebungsluft erfolgt bis auf die Ausnahme von Kohlenwasserstoffgemischen (KWG) in Anlehnung an die ACIGH (American Conference of Industrial and Governmental Hygienists) einem pragmatischen Konzept - dem Bewertungsindex. Dieser bildet im Sinne der TRGS 403 die Summe aus den Einzelschadstoffindices der Raumluftkontaminanten mit MAK-Werten, wobei der Einzelindex I_j der Quotient aus der für den einzelnen Schadstoff festgestellten Konzentration C_i in der Luft am Arbeitsplatz und dem zugehörigen MAK-Wert ist.

Bei der Berechnung sind in der Regel nur die Stoffe zu berücksichtigen, deren Konzentrationen größer als 1 % des für den jeweiligen Stoff geltenden Grenzwertes sind [183]. Kanzerogene Substanzen mit TRK-Werten werden gesondert behandelt. Ausprägungen des Bewertungsindex über 1 erfordern durchzuführende Maßnahmen zur Senkung der Schadstoffemissionen und/oder der Schadstoffeinwirkung.

Im Fall der Kohlenwasserstoffgemische besteht ein von dem AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) in den TRGS 900, Teil 72 aufgestelltes Grenzwertkonzept, dass eine Kategorisierung der Gemische nach den Aromaten-, n-Hexan und Cyclohexanteilen in

fünf Gruppen bedingt [17, 18, 185]. Für diese bestehen in der Umgebungsluft als Konzentrationen aufgestellte Gruppengrenzwerte, bei deren Überschreitung analog zu den o.g. Verfahren Maßnahmen zur Senkung der lokalen Schadstoffemissionen durchgeführt werden sollten. Tabelle 2 gibt diese fünf Gruppen wieder. Die Bewertungsgrundlage bildet hier die Summe aller erfassten gemessenen Komponentenkonzentrationen in der Umgebungsluft, die dann zum Grenzwert relativiert werden. Bei der Festlegung von Grenzwerten wurden keine neuen toxikologischen Untersuchungen für die Gemische vorgenommen. Die Grenzwerte orientieren sich anhand der Einstufung typischer Einzelkomponenten. Das ist neben n-Hexan als Paraffin und Cyclohexan als Naphten das Trimethylbenzol als Aromat [18].

Tabelle 2: Schichtmittelwerte in der Luft für Kohlenwasserstoffgemische: Einteilung anhand des Gehaltes an Aromaten, n-Hexan und Cyclo-/Isohexan in 5 Gruppen

Gruppe	Definition	Luftgrenzwert	
		mg/m ³	ppm
1	Aromatenfreie o. entaromatisierte KWG mit einem Gehalt an: • Aromaten < 1 % • n-Hexan < 5 % • Cyclo-/Isohexane < 25 %	1000	200
2	Aromatenarme KWG mit einem Gehalt an: • Aromaten 1-25 % • n-Hexan < 5 % • Cyclo-/Isohexane < 25 %	350*	70*
3	Aromatenreiche KWG mit einem Gehalt an: • Aromaten > 25 %	100*	20*
4	KWG mit einem Gehalt an: • n-Hexan ≥ 5 %	200	50
5	Iso-/cyclohexanreiche KWG mit einem Gehalt an: • Aromaten < 1 % • n-Hexan < 5 % • Cyclo-/Isohexane ≥ 25 %	600	170

*geändert, zuvor für aromatenarme bzw. -reiche KWG 500 mg/m³ bzw. 200 mg/m³ [180]

1.2.2 Arbeitsmedizinische Sekundärprävention

Unter der arbeitsmedizinischen Sekundärprävention versteht man in Analogie zur Primärprävention Maßnahmen, die zu ergreifen sind, um vorgegebene Grenzwerte im biologischen Material einzuhalten.

Im Rahmen von Gefahrstoffexpositionen stellt das Biologische Monitoring, auch Biomonitoring genannt, ein geeignetes Verfahren zur Untersuchung arbeits- und/oder umweltbedingter Schadstoffeinwirkungen auf den Menschen dar.

Zielhuis et al. (1986) definierten das Biologische Monitoring als systematische, entweder fortlaufend oder wiederholt durchgeführte Sammlung biologischer Proben zur analytischen Bestimmung von Fremdstoffen, Metaboliten oder spezifischen biochemischen Parametern [212].

Biomonitoring dient dem Ziel, die innere Belastung durch Gefahrstoffe bzw. die daraus resultierende Beanspruchung exponierter Beschäftigter zu messen und hinsichtlich der gesundheitlichen Relevanz zu bewerten [116, 184].

Als Referenz und Beurteilungsgrundlage zur gesundheitlichen Relevanz dienen analog den MAK-Werten in der Luft die BAT-Werte im biologischen Material.

Unter dem BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) ist „die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm“ zu verstehen, „die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird“ [35, 36, 37].

Unter biologischem Material versteht man aus arbeitsmedizinisch-toxikologischer Sicht im allgemeinen Blut und/oder Harn, in dem der zu bestimmende Untersuchungsparameter qualitativ und quantitativ analysiert wird [183]. Von dem zu bestimmenden Analysenparameter ist zu fordern, dass er die Belastung und/oder Beanspruchung durch den Gefahrstoff möglichst spezifisch, zuverlässig und empfindlich anzeigt [184].

BAT-Werte können als Konzentrationen, Bildungs- oder Ausscheidungsraten definiert sein, die als Höchstwerte für gesunde Einzelpersonen konzipiert sind [37]. Sie gelten in der Regel für Einzelstoffe [187]. Eine angemessene Sicherheitsspanne ist konzeptionell bei der Aufstellung von BAT-Werten integriert [36, 37]. Wie bei den

MAK-Werten erfolgt eine Zugrundelegung der Arbeitsstoffbelastung von maximal 8 Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich [35, 36, 37, 184, 187].

Das BAT-Wert-Konzept bietet gegenüber dem MAK-Wert-Konzept den Vorteil, die individuelle innere Belastung unter Berücksichtigung aller Einflussfaktoren quasi als Summationsbild quantifizieren und evaluieren zu können.

Einschränkungen des Biomonitorings ergeben sich hingegen aus der eigentlichen Konzeption für Einzelstoff-Expositionen sowie der bisher nur begrenzten Anzahl von aufgestellten BAT-Werten.

1.3 Toxikokinetik aromatischer Kohlenwasserstoffe

Die Toxikokinetik beschreibt die Konzentration eines Stoffes im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit, also die Resorption, die Distribution, die Biotransformation und die Ausscheidung. Sie ist für das Biomonitoring aus den Aspekten der Wahl des Probenmediums, der Selektion geeigneter Parameter wie der strategischen Probenahme von Relevanz.

1.3.1 Resorption von aromatischen Kohlenwasserstoffen

Die Aufnahme aromatischer Kohlenwasserstoffe in den menschlichen Organismus kann prinzipiell über die Haut, den Atemwegs- und den Verdauungstrakt stattfinden [120, 131].

1.3.1.1 Inhalation

Für luftgetragene Alkylbenzole ist die Inhalation der wichtigste Aufnahmeweg [95, 120, 134]. Die Resorption lipophiler Stoffe erfolgt alveolokapillär; ihr Transfer folgt den Gesetzen der passiven Diffusion [62].

Die Geschwindigkeit der inhalativen Aufnahme als wesentlicher Einflussfaktor auf die innere Belastung stellt die pro Zeiteinheit aufgenommene Stoffmenge dar und lässt sich als Produkt aus der atmosphärischen Expositionskonzentration und einer von den Autoren als Aufnahmeclearance bezeichneten Größe berechnen [29, 56]. Letztere kann beruhend auf der Arbeit von Haggard (1924) als eine Funktion von physiologischen (alveoläre Ventilation Q_{Alv} , Herz-Zeit-Volumen Q_c) und physikochemischen Parametern (stoffspezifischer thermodynamischer Blut:Luft-Verteilungskoeffizient $P_{B:L}$) dargestellt werden [96]:

$$Cl_{inh} = \frac{Q_{Alv} * P_{B:L} * Q_c}{Q_{Alv} + P_{B:L} * Q_c}$$

Aus der Gleichung ist zu entnehmen, dass sich die Aufnahmeclearance dann annähernd proportional zur alveolären Ventilation verhält, wenn der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient > 10 ist. Somit bestimmt die alveoläre Ventilation beim $P_{B:L}$ oberhalb von 10 die Schadstoffaufnahmegeschwindigkeit, während unterhalb von 10 das Produkt aus Herz-Zeit-Volumen und Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten für die Resorptionsrate die entscheidende Größe darstellt und damit nahezu unabhängig von der Atemtätigkeit ist [29, 57].

Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten liegen bei Alkylbenzolen oberhalb von 10. Sie sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten ($P_{B:L}$) aromatischer Kohlenwasserstoffe

Aromat	$P_{B:L}$	Literatur
Toluol	10,3; 15,6; 18,2	168, 155, 139
m-Xylol	21,1; 31,7; 31,9; 32,5	155, 68, 121, 139
o-Xylol	34,9; 35,2	65, 139
p-Xylol	39,0; 44,7	65, 139
Ethylbenzol	28,4	91
Styrol	48,0; 51,9; 56,0; 59,0	161, 155, 143, 42
i-Propylbenzol	37,0	64
n-Propylbenzol	47,0	155
1,2,4-Trimethylbenzol	59,1; 54,0	94, 28
1,3,5-Trimethylbenzol	43,0; 44,0	94, 88
1,2,3-Trimethylbenzol	66,5	94

Aus der Tabelle lässt sich erkennen, dass die $P_{B:L}$ ausgehend bei zunehmender Methylsubstitution ansteigen. Auch eine $P_{B:L}$ -Zunahme mit zunehmender Kettenlänge ist bei den monoalkylierten Derivaten zu erkennen. Verzweigt-kettige Alkylbenzole scheinen geringere $P_{B:L}$ als die Geradkettigen zu haben. Bei den Xylol- und TMB-Isomeren nehmen die $P_{B:L}$ in der Folge m- < o- < p-Xylol < 1,3,5-TMB < 1,2,4-TMB < 1,2,3-TMB zu [94, 139].

Perbellini et al. (1985) haben gezeigt, dass bei aromatischen Kohlenwasserstoffen eine exponentielle positive Korrelation zwischen den Siedepunkten und Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten ($P_{B:L}$) besteht [94, 136]. Das heißt, dass mit zunehmendem Siedepunkt der Aromaten der $P_{B:L}$ ansteigt. Dies steht in Einklang mit der von Dahl et al. (1988) gemachten Beobachtung, die im Trend ein besseres Resorptionsvermögen für weniger flüchtige Kohlenwasserstoffe gegenüber hochvolatilen Kohlenwasserstoffverbindungen registrierten [32].

Höhere Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten werden neben einer längeren Zeit bis zum Erreichen des Steady-State-Blutkonzentrationsspiegels während konstanter Exposition und einer verlangsamten exhalativen Elimination nach Expositionsbeendigung mit früher einsetzenden zentralnervösen toxischen Wirkungen assoziiert [139].

Als resorptionssteigernder Faktor ist insbesondere die physische Aktivität während der Exposition gegenüber Alkylbenzolen von großer Bedeutung, da über die oben dargestellte mathematische Beziehung hier die alveoläre Ventilation die für die Stoffaufnahmegeschwindigkeit entscheidende Determinante darstellt. Daher ist die maximale inhalative Resorptionsrate interessant, um die Zunahme der inneren Belastung relativ zu Ruhebedingungen abschätzen zu können. Für Stoffe mit einem $P_{B:L} > 10$ kann die inhalative Resorptionsrate bei einem 70 kg schweren Mann nach Astrand (1983) maximal auf das 6,7fache steigen, wenn die Arbeitsbelastung von Ruhebedingungen auf 100 W – gleichbedeutend einer schweren körperlichen Arbeit – zunimmt [9, 29, 57].

Für die Aromaten Toluol, Xylol und Styrol ist eine erhöhte respiratorische Aufnahme durch körperliche Aktivität experimentell nachgewiesen worden [9, 16, 22, 90, 120, 137, 197].

Neben den bereits beschriebenen Einflussfaktoren alveoläre Ventilation, Herz-Zeit-Volumen und körperliche Aktivität wird als ein weiterer der Körperfettanteil angesehen. Bei zunehmenden Körperfettanteilen scheint die pulmonale Aufnahme von lipophilen Substanzen anzusteigen. Der Steady-State-Zustand derartiger Stoffe wurde bei Normalgewichtigen schneller als bei Übergewichtigen erreicht [5, 24, 62].

Relative Abnahmen der pulmonalen Resorptionsrate sind bei simultaner dermaler Resorption sowie ansteigender Expositionskonzentration von aromatischen Kohlenwasserstoffen bekannt [31, 61].

So verhielt sich die pulmonale Aufnahme des C9-Aromats Trimethylbenzol bei Ratten mit zunehmender Expositionskonzentration invers - von 70-80 % bei 1 ppm bis zu 40 - 50 % bei 1000 ppm [31].

Eine dermale Resorption von volatilen organischen Verbindungen (VOC's) mit relativ großer pulmonaler Retention bewirkt nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) eine signifikante Abnahme der pulmonalen Aufnahme derselben Substanz(en) [61].

Interaktionen bezüglich der inhalativen Resorption konnten nach tierexperimentellen inhalativen Untersuchungen mit wechselnden Kombinationen der C9-Kohlenwasserstoffe n-Nonan, Trimethylcyclohexan und Trimethylbenzol nicht festgestellt werden [45].

1.3.1.2 Dermale Resorption

Viele Stoffe können durch die Haut in toxisch-relevanten Mengen resorbiert werden, selbst wenn deren Schadstoff-Luftkonzentration unterhalb vorgegebener Grenzwerte liegt. Nach Beendigung des Hautkontaktes ist die Resorption durch die Depotfunktion von Kleidung und Hautoberfläche möglich.

Eine perkutane Resorption kann aus der flüssigen Phase infolge direkten Flüssigkeit-Hautkontaktes wie auch aus der meist vorliegenden Dampfphase der Stoffe eintreten [81, 120].

Hauptsächlich kommt sie in der Arbeitsumwelt nach Hautkontakt mit der flüssigen Phase von Lösungsmitteln vor [131]. Als Index dermalen Absorptionspotenzials wird die Penetrationsrate als Flux (Aufnahmerate) angesehen, der bei direktem Hautkontakt mit der flüssigen Phase für flüchtige organische Chemikalien etwa 0,1-1,0 mg/cm²/h beträgt [81]. Zu einigen aromatischen KW existieren detaillierte Angaben: Benzol 0,4 mg/cm²/h, Toluol 0,6 mg/cm²/h und Xylol 0,12 mg/cm²/h [44, 52, 75, 81].

Die perkutane Resorption von Dampfphasen kann auftreten, wenn die Substanzen ausreichend in der Hornschicht löslich sind. In der Arbeitsumwelt scheinen diese Einflüsse jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein [81]. Im Fall der Xylole, des Styrols und des Toluols ist der experimentell ermittelte Beitrag der perkutanen Resorption aus der Dampfphase der begleitenden pulmonalen Aufnahme mit 1,3 %, 1,4 % bzw. 1,9 % beziffert [81, 150]. Knecht et al. (1997) beschreiben hingegen im Fall des Styrols anteilige perkutane Aufnahmen von durchschnittlich 15 – 25 % [219].

Nach Berechnungen von Fiserova-Bergerova et al. (1990) besteht für die Aromaten Cumol, Ethylbenzol, Toluol, die Trimethylbenzol- und die Xylolisomere ein gutes

dermales Absorptionspotenzial; jedoch kein dermal toxisches Potenzial, wie es für Benzol postuliert wird [61].

Bei gut hautresorbierbaren Arbeitsstoffen mit niedrigem Dampfdruck besteht in der Regel keine Korrelation zwischen äußeren und inneren Belastungen. Für diese Stoffe kann ein BAT-Wert oft nur anhand einer Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung abgeleitet werden [35, 36, 37].

1.3.1.3 Gastrointestinale Resorption

Die orale Aufnahme der flüssigen Phase von Gefahrstoffen ist zwar versehentlich oder im Rahmen von Arbeitsunfällen möglich, hat im eigentlichen Berufsleben allerdings kaum Bedeutung. Die gastrointestinale Resorptionsfähigkeit und das -ausmaß sind in tierexperimentellen Studien zur Toxizität von einzelnen Aromaten und aromatischen KWG belegt worden [12, 69, 117, 142, 152, 171, 207]. Im Fall von 1,2,4-Trimethylbenzol ist eine deutliche gastrointestinale Resorption im Rahmen einer oralen Intoxikation eines Lackierers dokumentiert [147].

1.3.2 Distribution

Aromaten passieren biologische Barrieren wie Zellen und Membranen aufgrund ihrer Lipophilie durch passive Diffusion und gelangen so in das Blut. Dort binden sie sich im Blutstrom wegen der niedrigen Löslichkeit v.a. an hydrophobe Strukturen von Plasmaproteinen und Erythrozyten; ein kleiner Teil bildet aber als freie Fraktion im Plasma den direkt diffusiblen Anteil, der sich bis zum Erreichen des steady state permanent im Sinne eines dynamischen Fließgleichgewichtes neu einstellt.

1,2,4-Trimethylbenzol ist zu schätzungsweise 85 % im Blutstrom an Erythrozyten gebunden [194]. Beim i-Propylbenzol wird eine 85%-ige Bindung an hydrophobe Strukturen der Erythrozyten - wahrscheinlich Hämoglobin - und der Plasmaproteine angegeben und im Weiteren die Einlagerung in Chylomikronen und eine Assoziierung an Lipoproteine beschrieben [55, 69, 72, 115].

Der Abtransport aus den resorbierenden in andere Kompartimente wird durch deren spezifische Organperfusion und das Herz-Zeit-Volumen (HZV) maßgeblich mitbestimmt, da diese die Aufnahmekapazität des Kompartimentes Blut und die für die passive Diffusion relevanten Konzentrationsgradienten beeinflussen. Bedeutend ist dieser Mechanismus bei der pulmonalen wie bei der perkutanen Resorption, da hier

die spezifische Durchblutung in Abhängigkeit der Einflussfaktoren beträchtlich variieren kann.

Die weitere Distribution im Organismus hängt ab von:

- von der Höhe und der Verteilung des HZV's (spezifische Organperfusionen)
- den absoluten und relativen Kompartimentvolumina (Körperbau)
- den Blut:Gewebe-Verteilungskoeffizienten (Affinität)
- den Blut-Gewebe-Konzentrationsgradienten
- der Bindungs- und Eliminierungskapazität der Gewebe [5, 62, 95, 120, 150].

Das HZV und dessen Verteilung ändern sich in physischen Belastungssituationen z.T. erheblich. Nach Astrand et al. (1983) steigt bei einem 70 kg schweren männlichen Erwachsenen unter fahrradergometrischer Belastung von 50 und 100 W im Vergleich zur Ruhe das HZV von 6,2 auf 10 resp. 14 l/min, während der hepatische Blutfluß als fraktioneller HZV-Anteil von 0,275 auf 0,16 bzw. 0,093, absolut ausgedrückt von 1,7 l/min in Ruhe auf 1,6 resp. 1,3 l/min unter den definierten Belastungsstufen absinkt. Das alveoläre Atem-Zeit-Volumen nahm von 5 auf 19,5 resp. 33,5 l/min zu [7, 29]. Deutliche Perfusionszunahmen unter zunehmender Belastung bis 100 W geben Fiserova-Bergerova et al. (1984) für das Muskelkompartiment – von 1,75 l/min in Ruhe auf 5 l/min unter 50 W und 9 l/min unter 100 W – und das Fettgewebekompartiment – von 0,33 l/min in Ruhe auf 0,45 l/min unter 50 W und 0,7 l/min unter 100 W – an [62]. Außerdem nimmt die Perfusion des Lungenkompartimentes bei steigendem HZV entsprechend zu.

Insofern kann aus zunehmender körperlicher Belastung eine vermehrte Stoffaufnahme, eine veränderte Verteilung mit vermehrter Sequestration lipophiler Stoffe in die Kompartimente Haut, Muskel und Fettgewebe sowie eine durch die vermindert perfundierten Organe Leber und Nieren geringere Elimination eine Kumulationsneigung resultieren.

Aus von Fiserova-Bergerova et al. (1984) durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung von Gewebs:Blut-Verteilungskoeffizienten verschiedener lipophiler Substanzen resultierten ansteigende Koeffizienten für Blut, Nieren-, Lungen-, Muskel-, Gehirn-, Leber- und Fettgewebe [62]. Die Koeffizienten im Fettgewebe erreichen deutlich höhere Werte, d.h. die Schadstoffbelastung lipophiler Substanzen ist insbesondere im Fettgewebe hoch. Dies wird von zahlreichen Autoren für Alkylbenzole beschrieben [33, 53, 62, 82, 92, 110, 120, 150, 188, 208]. Mit

steigendem Körperfettanteil nimmt die Schadstoffinkorporation lipophiler Chemikalien zu [59, 60, 62, 120]. Adipositas reduziert die Bioverfügbarkeit von leicht- und hochlöslichen lipophilen Substanzen für die Biotransformation während der Exposition und prolongiert deren postexpositionelle Verweildauer. Die Relevanz des Körperbaus nimmt mit ansteigenden Öl-Gas-Verteilungskoeffizienten zu [59, 60, 62]. Engström et al. (1984) zeigten für Ethylbenzol eine Korrelation zwischen der insgesamt resorbierten Gefahrstoffmenge und der Masse an Fettgewebe [53].

In Inhalationsexperimenten an Ratten zeigte sich im Fall des 1,2,4-TMB's eine leichte Permeation aus dem Blut in Gehirn, Leber, Nieren und Fettgewebe mit relativ zu Toluol und Xylol höheren Konzentrationen in diesen Strukturen [208].

Nach inhalativen Experimenten akuter (6 h) und subchronischer (4 Wochen) 1,2,4-TMB-Exposition an Ratten in Höhe von 25 ppm, 100 ppm und 250 ppm waren die postexpositionellen Konzentrationen in der Leber > Lungen = Gehirn > Blut. Im Hirnstamm wurden die höchsten intrazerebralen Konzentrationen registriert [176].

Nach Delic et al. (1992) verteilt sich 1,2,4-Trimethylbenzol hauptsächlich im Fettgewebe, aber auch in Leber, Nieren, Muskel und Haut [33].

1.3.3 Biotransformation von Alkylbenzolen

Die Metabolisierung alkylierter Benzole erfolgt durch schrittweise Oxidation und z.T. einer nachfolgenden Konjugation hauptsächlich in der Leber [47, 51, 53, 58, 151, 152, 194]. Dabei wird initial das jeweilige Edukt durch eine mischfunktionelle Monooxygenase des mikrosomalen Cytochrom-P-450-Systems in einer Phase-I-Reaktion oxidiert [53]. Je nach intramolekularem Ort der Oxidation entstehen im Fall einer Seitenkettenoxidation Alkohol- und im Fall einer Ringoxidation Phenolderivate, wobei die Seitenkettenoxidation im Allgemeinen bei den mono-, di- und trimethylierten Benzolen wie auch beim Ethyl-, Ethenyl-, Isopropylbenzol und p-Cymol bei Untersuchungen an Menschen und Ratten z.T. deutlich überwiegt [1, 12, 14, 46, 51, 53, 71, 82, 111, 131, 134, 151, 194, 203]. Bei höheren Expositionsdosen wurden bei Alkylbenzolen anteilig zunehmende Ringoxidationen registriert [1, 51, 53, 154, 157].

Die initial entstandenen Metabolite können entweder in dieser Form unverändert renal eliminiert werden oder weiteren Reaktionen unterliegen [5, 12, 25, 53, 71, 79, 122, 149].

Im Fall direkt anschließender Phase-II-Reaktionen sind hauptsächlich Glucuronidierungen oder Sulfatierungen an Hydroxylgruppen durch Glucuronyl- bzw.

Sulfotransferasen beschrieben [63]. Auf die initiale Oxidation folgende Phase-I-Reaktionen können weitere Hydroxylierungen und/oder intermediäre Aldehydbildungen durch Alkohol-Dehydrogenasen sowie eine nachfolgende Oxidation zum entsprechenden Carbonsäurederivat durch Aldehyd-Dehydrogenasen sein, denen sich wiederum Konjugationsreaktionen anschließen können.

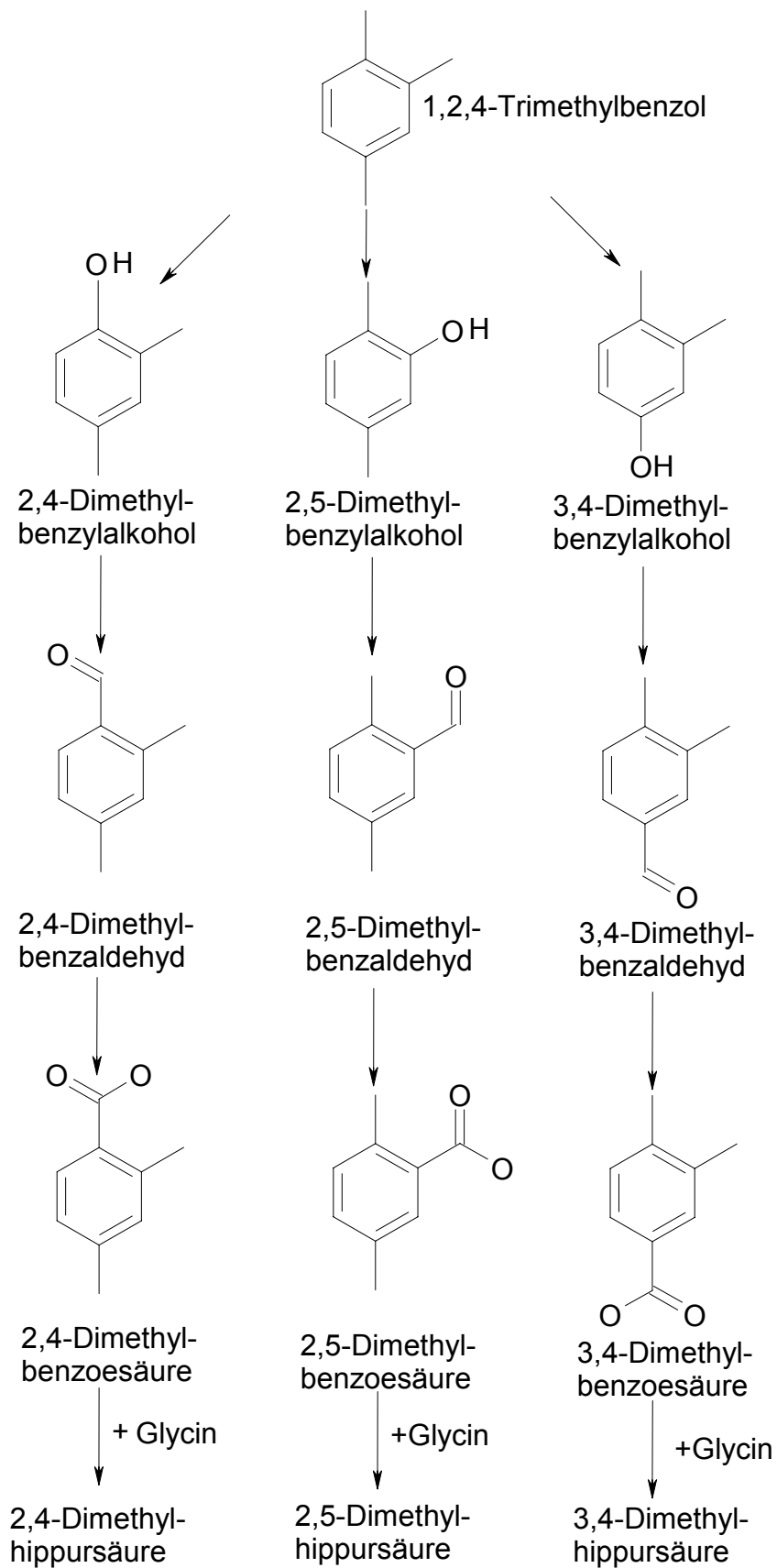
Eine Konjugation der Carbonsäurederivate erfolgt überwiegend mit Glycin zur Hippursäure oder deren Derivaten, z.T. auch mit Glutathion, die nach Abspaltung von Aminosäureresten als Mercaptursäurederivate im Harn vorgefunden werden [5, 89, 93, 112, 172, 189]. Die Glycinkonjugation scheint sterisch bedingt zumindest bei den Isomeren des TMB unterschiedlich ausgeprägt zu sein [93].

Als in leichtem aromatischen Solvent Naphtha vorkommende Alkylbenzole wird der Bereich C9 - C11 genannt [162, 163, 164, 165, 166], deren Metaboliten sich für ein Biomonitoring im Harn eignen könnten. Bei den in Literaturangaben deutlich anteilig überwiegenden C9-Aromaten umfassen diese Metaboliten der Trimethylbenzol-, Propylbenzol- und Ethyltoluolisomere [30, 33, 71, 191, 201].

Im Fall der Trimethylbenzolisomere sind Dimethylbenzylalkohole, -aldehyde, Dimethylbenzoesäuren wie Trimethylphenole als Phase-I-Metabolite und Dimethylhippursäuren sowie Dimethylmercaptursäuren als Phase-II-Konjugate im Ratten-, Kaninchen- und/oder Humanurin beschrieben worden [25, 66, 84, 92, 93, 112, 122, 189]. Die Hauptmetabolisierungswege sind in Abbildung 1 dargestellt.

Beim n-Propylbenzol sind bisher lediglich die Benzoessäure und die Hippursäure als Stoffwechselprodukte im Hundeurin dokumentiert, während beim iso-Propylbenzol (Cumol) 2-Phenyl-1-propanol, 2-Phenyl-2-propanol und 2-Phenylpropionsäure als Metabolite in Ratten- und Humanurin publiziert worden sind [46, 64, 72, 151, 152].

Abbildung 1: Hauptmetabolisierungswege des 1,2,4-Trimethylbenzols



Zu Ethyltoluolen als weiterer Fraktion von C9-Alkylbenzolen existieren bisher keine publizierten Angaben zu Stoffwechselprodukten. Es sind aber Metabolite bei den Vinyltoluolen als renale Eliminationsprodukte im Rattenurin bekannt, die Vinyltoluol-7,8-Epoxid, Methylphenylethylenglykol, Methylmandelsäure, Methylphenylglyoxylsäure, Vinylbenzoesäure, Tolylessigsäure, Methylbenzoesäure, Methylhippursäure und Vinylhippursäure umfassen [15, 79]. Eine ähnliche Biotransformation von fast strukturidentischen monozyklischen Aromaten ist bereits bei den niederen C8-Homologen Vinyl- (Styrol) und Ethylbenzol geläufig, die als identische Hauptmetaboliten die Mandelsäure und die Phenylglyoxylsäure aufweisen [53].

In Abhängigkeit der Expositionshöhe, wiederholter Exposition und Koexposition unterschiedlicher Substanzen beschreiben Autoren bei verschiedenen Alkylbenzolen Veränderungen der Konzentrationen der Ausgangsstoffe im Blut im Vergleich zu Monoexpositionen sowie im Ausscheidungsprofil der Metaboliten [65, 86, 93, 119, 129, 140, 141, 180, 204, 209, 210].

Beschrieben und bekannt sind bei den Alkylbenzolen vor allem Enzyminduktion, –inhibition und –destruktion bei den Isoenzymen des Cytochrom-P-450-Systems. Der letztgenannte Mechanismus daneben aber auch bei der Alkoholdehydrogenase und anderen Enzymen [85, 120, 122, 123, 140, 141, 180, 198, 209, 210].

So sind z.T. pulmonal geringere Aktivitäten und Konzentrationen von Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen bei einigen Tierspezies nachgewiesen worden, die mit erhöhten Mengen von Alkohol- und Aldehydintermediaten einhergehen [135, 169, 180]. Hieraus resultieren durch die Reaktivität dieser Metaboliten u.a. Enzyminaktivierungen [169].

Als biotransformierende Cytochrom-P-450-Isoenzyme monozyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe konnte in Ratten beim Benzolmetabolismus selbst sowie bei der Verstoffwechselung von Toluol, m-Xylol, Ethylbenzol und Styrol das *CYP2E1* und das *CYP2B1/2* identifiziert werden [48, 74, 87, 97, 98, 108, 120, 127, 128, 145, 172, 179]. Beim Menschen macht das erstgenannte Enzym je nach Literaturquelle durchschnittlich 5 % [160] bzw. 7 % [100] des hepatischen Cytochromgehaltes aus. Als typischer Induktor dieses Isoenzym ist Ethanol beschrieben [132]. In human- und tierexperimentellen Versuchen sind nach vorheriger und/oder simultaner Ethanolapplikation allerdings bei 1,3,5-Trimethylbenzol, Ethylbenzol, m-Xylol und Toluol keine erniedrigten, sondern zum Teil signifikant erhöhte Alkylbenzol-

Blutkonzentrationen festgestellt worden. Dies führen die Autoren auf eine kompetitive Hemmung von einem in der Biotransformation folgenden Metabolisierungsschritt zurück [146, 148, 153, 199]. Weitere im Zusammenhang mit dem Metabolismus einzelner aromatischer Kohlenwasserstoffe nachgewiesene Isoenzyme sind das *CYP1A1/2* und *CYP2C11/6* bei Benzol, Toluol und Styrol sowie *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C8* und *CYP2F1* bei der Styrolbiotransformation [120, 124, 125, 126, 127, 128]. Cytochrome und andere Phase-I-Enzyme liegen in geringeren Mengen als Phase-II-Enzyme vor, insofern werden erstgenannte als in der Biotransformation geschwindigkeitsbestimmend betrachtet [132].

1.3.4 Exkretion

1.3.4.1 Renale Exkretion

Bei aromatischen Kohlenwasserstoffen dominieren in den bisher beschriebenen Fällen (C6-C10) vor allem die renale Exkretion der Metabolite [21, 53, 73, 143, 144, 152]. Der Hauptgrund hierfür ist der ausgeprägte Metabolismus der lipophilen Ausgangsstoffe mit bei fortschreitender Oxidation und Konjugation zunehmender Hydrophilie der Stoffwechselprodukte und dementsprechend steigender Nierengängigkeit. Die Molekularmasse für eine bevorzugte renale Exkretion polarer Metabolite wird beim Menschen unterhalb von 300 Da angegeben [63].

In geringen Mengen werden auch die lipophilen Ausgangsstoffe renal ausgeschieden [92, 178]. Der quantitative Anteil der Ausscheidung der lipophilen Ausgangsstoffe hängt praktisch nur vom Harnfluß ab [63].

1.3.4.2 Biliäre Exkretion

Prämisse für eine biliäre Exkretion ist eine Mindestmolekülgröße sowie eine ausreichende Polarität und in manchen Fällen auch bestimmte Strukturmerkmale [63]. Die biliäre Exkretionsschwelle bei der Molekülmasse variiert speziesabhängig und wird beim Menschen mit 500 – 700 Da, bei Kaninchen mit 475 ± 50 Da, bei Meerschweinchen mit 400 ± 50 Da sowie bei der Ratte mit 325 ± 50 Da angegeben [63]. Oberhalb von 500 Da erfolgt beim Menschen vorzugsweise die biliäre Exkretion. Die Schwelle, unterhalb derer organische Anionen nicht mehr in der Galle erscheinen, ist spezies-, geschlechts- und strukturabhängig [63]. Diese Interspeziesunterschiede sind bei der Interpretation von Tierexperimenten zu beachten.

1.3.4.3 Exhalation

Die Elimination von Alkylbenzolen per exhalationem spielt im Vergleich zur renalen Exkretion der Metabolite eine eher untergeordnete Rolle. Eine dosisabhängige Variation des exhalativen Anteils wird z.T. beschrieben [83]. Die in einigen Publikationen als prozentualer Anteil der festgestellten Gesamtausscheidung ermittelten pulmonalen Eliminationsraten sind in der folgenden Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Pulmonale Eliminationsraten monozyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe bei Mensch und verschiedenen Tierspezies

Substanz	pulmonale Elimination [%]	Spezies	Literatur
Benzol	43	Kaninchen	133
Methylbenzol (Toluol)	7 - 21	Kaninchen	22, 130, 170, 203
Ethylbenzol	4 - 5	Mensch	10
Ethenylbenzol (Styrol)	2 - 3	Mensch	144
i-Propylbenzol (Cumol)	< 5	Ratte	70
	5 - 15	Ratte	27, 83
Trimethylbenzol	20 - 37	Mensch	92

2 Fragestellung

Für die Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit von am Arbeitsplatz bestehenden Expositionen gegenüber volatilen Schadstoffen werden im Rahmen des Gesundheitsschutzes das Air Monitoring und das Biologische Monitoring als Urteilsgrundlage bildende Verfahren angewandt. Die durch diese Verfahren erhaltenen Messwerte repräsentieren beim Air Monitoring die äußere Schadstoffbedingte Belastung, während die Messwerte beim Biologischen Monitoring als Indikatoren der inneren Belastung fungieren. Als Referenz dienen jeweils aufgestellte maximal tolerable Grenzwerte wie der MAK- und der BAT-Wert, bei deren Überschreitung Maßnahmen zur Reduktion der Schadstoffemission und/oder -einwirkung indiziert sind.

Bei den im Alltag überwiegenden Gemischexpositionen bestehen jedoch zusätzliche Schwierigkeiten bei der Etablierung eines Schadstoff-Monitorings, da hier aufgrund von variablen qualitativen wie quantitativen Zusammensetzungen eine wissenschaftlich-fundierte Aufstellung von Bewertungsparametern erschwert wird. Dies gilt für das Biologische Monitoring in weitaus größerem Maße als für das Air Monitoring, da hier Einflussfaktoren wie das Ausmaß der körperlichen Arbeitsschwere, der Expositionsdauer und der metabolischen Interaktionen zu berücksichtigen sind. Daher limitiert sich die Bewertung von Gemischexpositionen bisher auf pragmatische Bewertungskonzepte im Medium Luft, die aber lediglich die äußere Schadstoffbedingte Belastung reflektieren.

So existiert für die Gruppe aromatischer Kohlenwasserstoffgemische bisher nur ein an die Höhe des MAK-Wertes für das Trimethylbenzol angelehnter Luftgrenzwert, der auf einer summarischen Erfassung aller in der Luft nachweisbaren Aromaten beruht. Aufgrund der Komponentenvielfalt erfolgt hier jedoch methodisch keine spezielle Identifizierung der Einzelsubstanzen, sondern nur ein relativ unspezifischer Summennachweis über einen analytisch-integrativen Ansatz.

Die Ziele der vorliegenden Dissertationsarbeit sind:

- die produktübergreifende Suche nach gemeinsamen Leitkomponenten für eine Produktgruppe komplexer aromatischer Kohlenwasserstoffgemische,
- die Anwendung dieser Leitkomponenten für ein Air Monitoring wie insbesondere für ein Biologisches Monitoring im Blut,

- die Aufstellung eines Biologischen Monitorings anhand Kreatinin-korrigierter Konzentrationen charakteristischer Metabolite der Leitkomponenten im Spontanurin sowie
- die Einbeziehung der Einflussfaktoren Expositionsdauer und körperliche Belastung in das Biologische Monitoring.

Die Monitoringverfahren wurden unter Einbeziehung der Einflussfaktoren Expositionsdauer und körperliche Belastung im Rahmen standardisierter humanexperimenteller Expositionen gegenüber einem komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffgemisch in Höhe des gesetzlich erlaubten Grenzwertes für aromatenreiche KWG nach Genehmigung durch die Ethikkommission und vorhergehender ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Probanden getestet. Während und nach den Expositionen wurden die Probanden engmaschig auf mögliche subjektive Beschwerden hin interviewt.

3 Material und Methodik

3.1 Material

3.1.1 Kollektivbeschreibung

Insgesamt wurden 60 Expositionsversuche mit $n = 20$ freiwilligen, gesunden, beruflich nicht mit Kohlenwasserstoffgemischen belasteten Probanden im Alter von 27 ± 8 Jahren durchgeführt. Von den 15 Männern und 5 Frauen waren 8 Raucher. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 177 ± 9 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 70 ± 12 kg. Eine präexpositionelle Alkoholkarenz von mindestens 24 h war Voraussetzung. Mögliche Medikamenteneinnahmen konnten anamnestisch ausgeschlossen werden.

Die Versuchsteilnahme erfolgte nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung sowie ausdrücklicher Zustimmung der Probanden für die anonymisierte Speicherung, Verwertung und Veröffentlichung der Versuchsergebnisse.

Die Expositionsversuche in Höhe der vorgegebenen Luftgrenzkonzentrationen sind von der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt worden.

3.1.2 Zur Exposition verwendetes Kohlenwasserstoffgemisch

Das im Rahmen dieser Studie verwendete Kohlenwasserstoffgemisch (KWG) fällt in die Gruppe 3 der aromatenreichen KWG. Als Synonym wird leichtes aromatisches Solvent Naphtha genannt. Es handelt sich um ein bei Raumtemperatur als farblose Flüssigkeit vorliegendes Lösemittel mit aromatischem Geruch [163, 164, 165, 166].

Der Hersteller ordnet das KWG als mittelstark verdampfendes Solvenz ein. Dessen Dampfdruck ist mit 60 Pa bei 0 °C, 300 Pa bei 20 °C und 1500 Pa bei 50 °C angegeben. Die Dämpfe sind schwerer als Luft und verbreiten sich am Boden. Es können sich explosionsfähige und leichtentzündliche Dampf-Luftgemische bilden - im Fall von Explosionsfähigen im Bereich von 0,8 – 6,0 % v/v [166]. Entzündung ist über größere Entfernung möglich [166]. Während der Handhabung kann es zur elektrostatischen Aufladung kommen [166].

Eine tabellarische Zusammenfassung technischer Daten ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Produktinformationen des im Rahmen dieser Studie verdampften Kohlenwasserstoffgemisches

Technische Daten Produkt 3	
CAS-Nr.	64742-95-6
EINECS-Nr.	265-199-0
Synonym	leichtes aromatisches Solvent Naphtha
Chemische Bezeichnung	aromatisches KWG im Bereich C9 - C10 [162] bzw. C9 - C12 [166]
Siedebereich	156 -173 [164]; 167 -180 °C [163, 166]; 149 -180 [165]
Dichte	0,875 kg/L bei 15 °C
Mittleres Molekulargewicht	122 [166]
Aromatengehalt [Gew. bzw. Vol. %]	> 99 % [163, 164, 165]
Paraffine	< 1 m/m % [163]
Gehalt an organ. Kohlenstoff	90 m/m % [166]
Komponenten	1,2,4-Trimethylbenzol ca. 35 m/m %, 1,3,5-Trimethylbenzol ca. 10 m/m %, n-Propylbenzol ca. 4 m/m % [166]

3.1.3 Material und Geräte

3.1.3.1 Material und Geräte für die Expositionsversuche

- Personal Air Sampler Alpha-1
- Aktivkohle-Adsorptionsröhrchen
- TSI Flowmeter (Modell 4140/4143)
- Fahrrad-Ergometer AX-1
- Temperierbarer Magnetprüher zur kontinuierlichen Verdampfung des KWG

3.1.3.2 Material und Geräte zur Gewinnung und Asservierung biologischen Materials

- Vasocan Braunülen u. Mandrins Vasofix-Vasocan 18 G und 20 G
- 10 ml Brauninjektionsspritzen
- Neolus 27 G-Kanülen
- mit Al-Lochkappen und PTFE-kaschierten Butylgummi-Dichtungen verschlossene gasdichte HS-Gläschen (hitzesterilisiert, evakuiert und mit N₂ gefüllt)
- Harnprobengefäße
- 10 ml Kabavetten mit Ansaugschlauch

3.1.3.3 Material und Geräte für die Analytik

- GC-HS (Luft- und Blutanalytik):
- Hewlett Packard 19395 A Headspace Sampler
- Hewlett Packard 5890 A Gas Chromatograph
- Kapillarsäule (Chrompack International) CP-Sil 19 CB, ID 0,53 mm, Filmdicke 2 µm, Länge 50 m
- FID (Flame Ionization Detector)
- Rechenintegrator SP 4100
- GC-MSD (Produkt- und Spontanurinanalytik):
- Gerstel MPS 2 (Multi-Purpose-Sampler)
- EPC-Split-Splitless-Injektor
- Gaschromatograph MS
- Kapillarsäule Zebron ZB 5, ID 0,25 mm, Filmdicke 0,25 µm, Länge 30 m
- Hewlett Packard 5973 Mass Selective Detector
- Mettler AE 100 Waage und Mettler Toledo Waage
- HS-Gläschen 20 ml, 10 ml, 5 ml und 2 ml mit 10 mm Al-Lochkappen und Butylgummi/PTFE-Septen
- Gasdichte Injektionsspritzen
- Gilson- und Eppendorf-Pipetten (justierbare u. nicht justierbare): 1000 µl, 500 µl, 250 µl, 200 µl und 100 µl
- Vollpipetten: 20 ml, 10 ml, 5 ml
- Erlenmeyer-Messkolben 20 ml

- Heraeus Sepatech Labofuge GL
- Schüttelmaschine KS 500

3.1.4 Chemikalien

- Gemisch zur Exposition: Shellsol A 100, CAS-Nr.: 64742-95-6
- in Blutentnahme-Probenahmegefäß:
- Ammoniumoxalat zur Analyse (z.A.); 99,5 %; CAS-Nr.: 6009-70-7 als Antikoagulans
- N₂ zur Füllung nach vorheriger Probengefäß-Evakuierung
- Produktanalytik:
- Hydrosol A 170, CAS-Nr.: 64742-95-6
- Shellsol A 100, CAS-Nr.: 64742-95-6
- Solvesso 100, CAS-Nr.: 64742-95-6
- Luftanalytik:
- 1,3-Dichlorbenzol, 99,8 %, CAS-Nr.: 541-73-1
- Schwefelkohlenstoff z.A; 99,9 %; CAS-Nr.: 75-15-0

Blutanalytik:

- 1,3-Dichlorbenzol, 99,8 %, CAS-Nr.: 541-73-1
- Schafsblut
- Uvasol, Methanol für die Spektroskopie, CAS-Nr.: 67-56-1
- Urinanalytik:
- 2,3-Dimethylbenzoesäure; > 97 %; CAS-Nr.: 603-79-2
- 2,4-Dimethylbenzoesäure ; > 98 %; CAS-Nr.: 611-01-8
- 2,5-Dimethylbenzoesäure; > 97 %; CAS-Nr.: 610-72-0
- 2,6-Dimethylbenzoesäure; > 97 %; CAS-Nr.: 632-46-2
- 3,4-Dimethylbenzoesäure ; > 98 %; CAS-Nr.: 619-04-5
- 3,5-Dimethylbenzoesäure; > 97 %; CAS-Nr.: 499-06-9
- 4-Vinylbenzoesäure; > 95 %; CAS-Nr.: 1075-49-6
- 4-Ethylbenzoesäure; > 97 %; CAS-Nr.: 619-64-7
- 4-Hydroxymethylbenzoesäure; > 98 %; CAS-Nr.: 3006-96-0
- 2-, 3- und 4-Methylmandelsäure, synthetisiert
- Phenylglyoxylsäure
- Terephthalsäure
- Acetonitril (Methylcyanid), 99,8 %, CAS-Nr.: 75-05-8

- Aqua dest.
- BSTFA (bis-Trimethylsilyl-Trifluoroacetamid), „Regisil RC-1“ als Derivatisierungsreagenz
- Diethylether, 99,5 %, CAS-Nr.: 60-29-7
- HCl 32 %; CAS-Nr.: 7647-01-0
- NaCl z.A.; 99,5% ; CAS-Nr.: 60-29-7
- NaOH-Monohydrat; 99,9 %, CAS-Nr.: 1310-73-2
- 11 N NaOH (44 g NaOH ad 100 ml Aqua dest.)
- Pyridin; 99,9 %; CAS-Nr.: 110-86-1
- n-Undecansäure und n-Nonansäure
- Helium als Trägergas im GC-MSD
- N₂ als Trägergas im GC-HS
- Aceton zur Reinigung der Gas-dichten Injektionsspritzen

3.2 Methodik

3.2.1 Standardisierte Expositionsbedingungen

Die standardisierten Expositionen wurden in einer Versuchskammer mit einem Rauminhalt von ca. 17 m³ durchgeführt. Der Raum war mit einem Stuhl, einem Tisch, einem Fahrradergometer, einer explosionsgeschützten Deckenleuchte, einer Verdampfungseinrichtung und einem Ventilator zur homogenen Verteilung der Dampf- bzw. Gasphase des zu testenden Kohlenwasserstoffgemisches ausgestattet. Zur Minimierung von Adsorptionseffekten war der Innenraum mit Aluminiumfolie ausgekleidet. Zur Messung der Raumluftkonzentration befand sich in Höhe der Atemwege der Probanden ein Air-Sampler.

Während der Expositionen bestand über ein Sichtfenster optischer und über ein Telefon akustischer Kontakt mit dem Probanden.

Jeder der n = 20 Probanden wurde zu drei unterschiedlichen Terminen, die mindestens 48 Stunden auseinander lagen, in Anlehnung an eine normale Arbeitsschicht über einen Zeitraum von jeweils 8 Stunden mit dem Kohlenwasserstoffgemisch in Höhe des während der Studiendurchführung aktuellen Grenzwertes für aromatenreiche KWG gemäß der TRGS 901, Nr. 72, Teil II von 200 mg/ml exponiert. Die Expositionen für jeden Probanden erfolgten zum einen unter Ruhebedingungen in Form sitzender Tätigkeit sowie zum anderen unter jeweils 10-minütiger Belastung von 50 W bzw. 75 W je Stunde auf einem Fahrradergometer. Als Zeitraum für die ergometrische Belastung wählten die Untersucher die letzten zehn Minuten jeder Expositionsstunde aus.

Nach der ersten vierstündigen Exposition wurde in Anlehnung an eine Mittagspause eine 45-minütige Expositionspause außerhalb der Expositions-kammer durchgeführt.

Die Einstellung der Luftkonzentration des Kohlenwasserstoffgemisches erfolgte jeweils zu Beginn jedes vierstündigen Expositionsabschnittes durch vollständige Verdampfung. Die Luftkonzentration wurde durch kontinuierliche Messungen überwacht.

Die Blutentnahmen fanden als Nullprobe unmittelbar vor Expositionsbeginn, zu Beginn und am Ende der Pause sowie 0, 15, 30, 45 und 60 min. post expositionem statt.

Spontanurin wurde präexpositionell und individuell in der Pause und/oder nach Expositions-ende gesammelt. Den Probanden ist aufgetragen worden, unbedingt am

Expositionsende Urinproben abzugeben. Tabelle 6 zeigt den zeitlichen Ablauf der Probennahme.

Alle Expositionen begannen grundsätzlich morgens und endeten am späten Nachmittag.

Tabelle 6: Ablauf der Probennahme vor, während und nach den Expositionen

Probennahme	Blut	Urin	Luft
unmittelbar vor Expositionsbeginn	+	+	
während erstem 4stündigen Expositionsabschnitt			+
Pausenbeginn	+	+	
Pausenende (nach 45 Minuten)	+		
während zweitem 4stündigen Expositionsabschnitt			+
unmittelbar nach Expositionsende	+	+	
15 Minuten post expositionem	+		
30 Minuten post expositionem	+		
45 Minuten post expositionem	+		
60 Minuten post expositionem	+		

+ erfolgt; +* erfolgt, wenn möglich

3.2.2 Probennahme und -asservierung

3.2.2.1 Probennahme und -asservierung der Luftproben

Bei jeder Exposition wurden durch Air Monitoring die Konzentrationen der einzelnen Komponenten des Aromatengemisches in der Kammerluft quantifiziert. Die Luftprobennahme erfolgte stationär in der ersten und zweiten Schichthälfte während der gesamten Expositionszeit in Atemwegshöhe mittels eines Air-Samplers, der auf eine kontinuierliche Flussrate von 0,2 l/min justiert war. Der Air-Sampler ist mit einer Luftmengenregelung ausgerüstet, die über den gesamten Messbereich von 5-5000 ml/min eine Konstanz des Luftvolumenstromes innerhalb von $\pm 5 \%$ gewährleistet [33].

Als Material zur Probennahme diente ein mit 100 mg Aktivkohle als Adsorbens gefülltes Glasröhrchen.

Die Kohleröhrchen wurden nach Schichthälftenende mit den für sie vorgesehenen Verschlusskappen luftdicht verschlossen und bei Raumtemperatur bis zur analytischen Aufbereitung gelagert.

3.2.2.2 Probennahme und -asservierung der Blutproben

Es wurden an jedem Expositionstermin aus einer präexpositionell am Unterarm oder in der Ellenbeuge gelegten Braunüle der Größe 18 oder 20 G zu den bereits genannten 8 verschiedenen Probenahmezeitpunkten jeweils 10 ml venöses Blut mit einer 10 ml Injektionsspritze entnommen und in mit 100 mg Ammoniumoxalat als Antikoagulans präparierte sowie mit N₂ gefüllte 20 ml Head-Space–Gläschen injiziert. Die Gläschen waren durch Aluminium-Bördelkappen mit Butylgummi/PTFE-Dichtung verschlossen.

Durch Schütteln der Gläschen erfolgte eine homogene Verteilung des Antikoagulans im Blut. Asserviert wurden die Proben bis zur analytischen Aufbereitung bei –18 °C im Gefrierschrank.

3.2.2.3 Probennahme und -asservierung der Urinproben

Ein Teil der Probanden spendete präexpositionell, in der Pause und/oder am Ende des Expositionstages eine Portion des Spontanurins in ein 100 ml Probengefäß, das anschließend bei –18 °C bis zur analytischen Verarbeitung tiefgefroren wurde.

3.2.3 Analytische Phase

3.2.3.1 Produktanalyse

Es wurden drei handelsübliche Kohlenwasserstofflösemittel mit einem deklarierten Aromatengehalt von > 95 Gew. % kapillargaschromatographisch-massenspektrometrisch auf mögliche Analogien in den Komponentenspektren analysiert, die bezüglich der Herstellerangaben den Einordnungskriterien der Gruppe 3 der TRGS 901, Nr.72, Teil II entsprechen. Dazu sind jeweils 10 mg Produkt 1 (Fa. DHC), Produkt 2 (Fa. Exxon) und Produkt 3 (Fa. Shell) auf einer Mettler Toledo-Waage nach vorheriger Eichung mit 200 µl Eppendorf-Pipetten in 20 ml HS-Gläschen pipettiert und ad 10 ml mit Schwefelkohlenstoff diluiert worden. Die Konzentration betrug jeweils 1 mg/ml CS₂. Danach erfolgte die GC-MSD mit folgenden Gerätejustierungen:

Inlet:	EPC-Split-Splitless Inlet		
		Verdampfer:	250 °C
		Druck:	65,9 kPa
		Totaler Fluss:	15,8 ml/min
		Split-Rate:	10:1
		Split-Fluss:	12,1 ml/min
Trennsäule:	Zebron ZB 5	Länge:	30 m
		innerer Durchmesser:	0,25 mm
		Filmdicke:	0,25 µm
GC	Säulenparameter:	Flussrate:	1,2 ml/min
		Average Velocity:	40 cm/sec
		Inlet:	back
		Detektor:	MSD
		Outlet:	Vakuum
	Temperaturen:	Ofen:	45°C / 5 min isotherm 5°C/min auf 60°C 60°C / 5 min isotherm 5°C/min auf 100°C 100°C / 30 min. isotherm
		MSD Transfer-Line:	280 °C
		Injektorblock:	120 °C
		Detektor:	200 °C
		Säulendruck	50 kPa
Trärgas:	gereinigtes Helium	Flussrate	1,2 ml/min
Detektor:	MSD (Mass Selective Detector)		

3.2.3.2 Analytik der Luftproben

Nach Öffnung des Aktivkohleröhrchens mit Hilfe eines Glasschneiders wurde der Inhalt mit einem Trichter in ein 20 ml Head Space-Gläschen überführt. Danach erfolgte die Zugabe von 10 ml Schwefelkohlenstoff als Desorbens. Als Verschluss des Probegläschens diente eine mit einem teflonkaschierten Butylgummiseptum

ausgekleidete Aluminium-Lochkappe. Um eine möglichst komplette Desorption der an die Aktivkohle adsorbierten Messkomponenten zu erreichen, wurden die Lösungen über 24 h bei Raumtemperatur äquilibriert.

Zur gaschromatographischen Analyse wurden aliquote Teile der Probenlösung in ein Auto-sampler-Gläschen pipettiert und mit 1,3-Dichlorbenzol als internem Standard (ISTD) versetzt. 2,5 mg 1,3-Dichlorbenzol waren für die Luftprobenanalytik in 10 ml Schwefelkohlenstoff in dem ISTD-Ansatz entsprechend einer Konzentration von 250 µg/ml gelöst.

Dann erfolgte der Transfer der aufbereiteten Probe in den Head-Space-Automaten. Nach einer Äquilibrierungsphase von 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde von dem Eluat 1 µl in den Kapillargaschromatographen injiziert unter folgenden Arbeitsbedingungen analysiert:

Inlet:	Splitless Injektor	Verdampfer:	250 °C
		Druck:	65,9 kPa
		Totaler Fluss:	15,8 ml/min
Trennsäule:	CP-Sil 19 CB	Länge:	50 m
		innerer DM:	0,53 mm
		Filmdicke:	2,0 µm
	stationäre Phase:		86 % Dimethylpropylsilikon
			7 % Phenylpropylsilikon
			7 % Cyanopropylsilikon
Temperaturen:	Ofen:		80 °C / 5 min isotherm
	Erhöhung:		10 °C / min auf 130 °C
			130 °C / 6 min isotherm
	Erhöhung:		50 °C / min auf 200 °C
			200 °C / 2 min isotherm
	Transfer-Line:		90 °C
	Injektorblock:		120 °C
	Detektor:		200 °C
Trärgas:	gereinigtes N ₂	Säulenvordruck:	50 kPa
		Flussrate:	1,2 ml/min
Detektor:	FID (Flame Ionisation Detector)		

3.2.3.3 Analytik der Blutproben

Bei den Blutproben wurden nach dem Auftauen bei Raumtemperatur und anschließendem Homogenisieren die Verschlusskappen entfernt, 1 ml in ein 10 ml Head Space-Gläschen pipettiert und nach Zugabe von 100 µl ISTD-Lösung mittels 100 µl GC-Spritze umgehend mit teflonkaschierten Butylgummisepten ausgelegten Aluminium-Lochkappen luftdicht mit einer Zange verschlossen. Anschließend erfolgte nach 15minütigem Erhitzen bei 75 °C im Head-Space-Automaten die gaschromatografische Bestimmung mit den unter Punkt 3.2.3.2 angeführten Geräteeinstellungen. Als interner Standard diente 1,3-Dichlorbenzol, das in Methanol in einer Konzentration von 5 µg/ml gelöst war.

3.2.3.4 Analytik der Urinproben

Die tiefgefrorenen Proben wurden bei Raumtemperatur getaut und die auftretenden Sedimente nach zehnminütigem Schütteln auf einem Automaten bei 500/min zur Vermeidung möglicher Adsorptionen und insbesondere Präzipitationen wieder in Lösung gebracht. Anschließend erfolgte die Entnahme von 2 ml für die Kreatininbestimmung, um die erhaltenen Metabolitenkonzentrationen für den Spontanurin möglichst unabhängig von der zeitbezogenen Ausscheidungsrate darzustellen, und von 1 ml für die Metabolitenanalytik. Die Kreatinin-Bestimmung erfolgte enzymatisch in einem Probenautomaten.

Die 1 ml – Urinproben für die Metabolitenanalytik sind zunächst mit 50 mg NaCl versetzt worden, um über diesen Aussalzungseffekt eine Anreicherung der Analyten in der nachgeschalteten Extraktionsphase zu erzielen. Anschließend erfolgte die Zugabe von 100 µl ISTD-Lösung mit dem internen Standard n-Undecansäure als Referenz und die Zugabe von 0,5 ml 37%-iger rauchender HCl-Lösung zur sauren Hydrolyse von Phase-II- in Phase-I-Metaboliten. Dann wurden die Gefäße mit teflonkaschierten Butylgummisepten und Al-Lochkappen luftdicht verschlossen, zur Homogenisierung manuell geschwenkt und anschließend für 1 h bei 100 °C im temperierbaren Trockenschrank inkubiert. Danach wurden jeweils 3 ml Diethylether zur Phasenextraktion und 100 µl BSTFA zur Derivatisierung der polaren Phase-I-Metaboliten hinzupipettiert, die Gläschen verschlossen, 10 Minuten maschinell geschüttelt und kurz bei 1000 Umdrehungen/min zentrifugiert.

Als nächste Schritte folgten das Abpipettieren der Etherphase in 5 ml HS-Gläschen, das 20minütige Eindampfen bei 70 °C unter N₂-Zufluss, die Zugabe von 100 µl Pyridin

zur Lösung der Präzipitate und der Transfer der Lösung in 0,2 ml Reduziereinsätze, die in 1,5 ml MS-Gläschen eingebracht und mit Butylgummisepten und magnetischen Al-Lochkappen verschlossen worden sind. Anschließend erfolgte die GC-MS mit der unter Punkt 3.2.3.1 angeführten Geräteeinstellung. Die Probenaufbereitung bis zur GC-MSD-Zuführung ist in Tabelle 7 in Form eines Flussdiagrammes schematisch aufgeführt.

Für die Herstellung der ISTD-Lösung wurde der Interne Standard n-Undecansäure zu 100 mg in einem 20 ml HS-Gläschen auf einer Waage abgewogen und anschließend durch Zugabe von Acetonitril ad 10 ml in Lösung gebracht. Dann ist 1 ml dieser Lösung in einen 20 ml Messkolben pipettiert, mit 0,5 ml 11 N NaOH versetzt und mit Aqua dest. ad 20 ml aufgefüllt worden. Als ISTD-Konzentration resultierte 500 µg/ml n-Undecansäure.

Die BSTFA(N,O-Bis(trimethylsilyl)-trifluoracetamid)-Derivatisierung in die thermisch stabilen, chemisch inerten (abgesehen von der Hydrolysesensitivität) und leichtflüchtigen Trimethylsilylester resp. -ether diente zur Verbesserung der chromatografischen Eigenschaften, der Maskierung funktionell polarer Gruppen (COH, COOH) mit Reduktion chemischer Umsetzungen und zur Volatilisierung höhermolekularer polarer Metaboliten. Den allgemeinen Reaktionsmechanismus gibt das folgende Schema wieder:

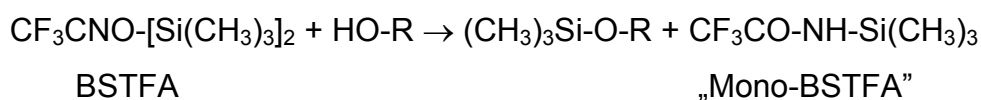
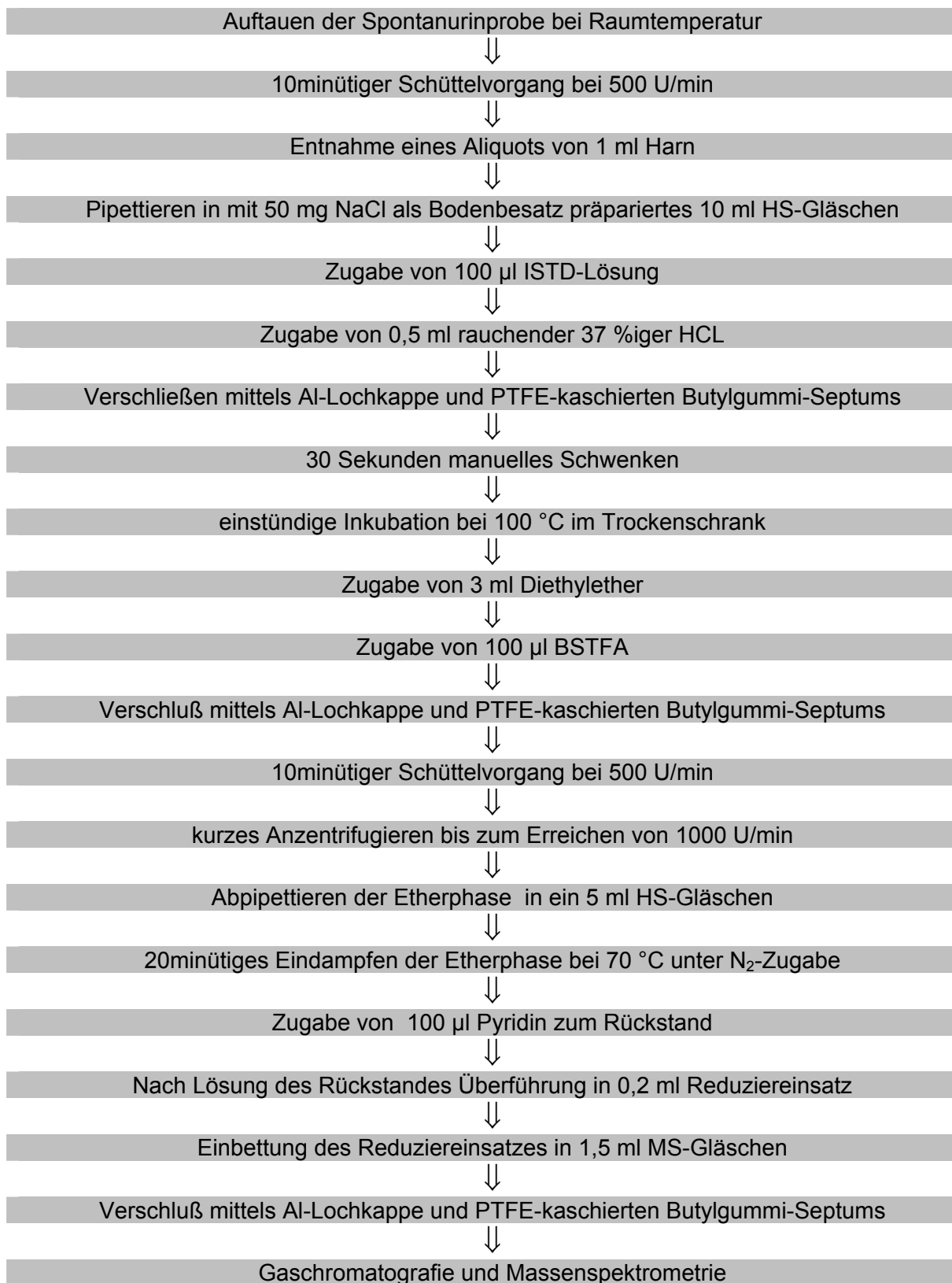


Tabelle 7: Schema der präanalytischen Aufbereitung der Urinproben



3.2.3.5 Berechnung der Analysenergebnisse

Aus den Gaschromatogrammen werden die Flächen der Peaks der nachzuweisenden Komponenten und des zugesetzten ISTD ermittelt und daraus die Quotienten gebildet. Die Feststellung der Peakflächen erfolgte durch einen Integrator. Im Spontanurin erfolgte zusätzlich ein Kreatininbezug.

3.2.3.6 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung

Zur weitgehenden Eliminierung systematischer Fehler wurden bei jeder Analysenserie 2 in Blut bzw. Harn angesetzte Vergleichsstandards verschiedener Konzentrationen mitgeführt.

Der zufällige Analysenfehler ist durch Verwendung des internen Standards 1,3-Dichlorbenzol, auf den jede Meßgröße bezogen wurde, vermindert worden.

3.2.3.7 Beurteilung des Verfahrens

Zur Evaluierung des Verfahrens erfolgte die Eruierung folgender Qualitätskriterien:

- Linearität der Kalibrierfunktion
- Nachweisgrenze
- Präzision in der Serie (bei $n = 10$ Proben mit $n = 2$ Konzentrationen)
- Präzision von Tag zu Tag (an $n = 10$ aufeinanderfolgenden Tagen mit $n = 2$ Konzentrationen)
- Richtigkeit (aufarbeitungsbedingte Verluste)

3.2.3.7.1 Linearität der Kalibrierfunktion

Die Eichung dient der Prüfung der linearen Abhängigkeit der Peakflächen (alternativ auch der Peakhöhen) in den Chromatogrammen von den Messkomponentenkonzentrationen der Substanzen des Kohlenwasserstoffgemisches respektive z.T. auch der entsprechenden Metaboliten im Analysematerial [2]. Grundsätzlich hat die Eichung im interessierenden Konzentrationsbereich unter Verwendung des biologischen Materials zu erfolgen [38]. Dazu wurde eine Stammlösung hergestellt, aus der durch Verdünnung mit der jeweiligen biologischen Matrix Eichstandards erzeugt und nach Zusatz eines internen Standards aufgearbeitet worden sind.

Die gemessenen Peakflächen bzw. deren Koeffizienten mit dem entsprechenden Messwert des ISTD werden dann gegen die eingesetzten Konzentrationen

aufgetragen. Die resultierende Eichkurve sollte im untersuchten Bereich linear verlaufen [38].

Zur Prüfung der Linearität erfolgte mit den aus Doppelanalysen ermittelten Messwerten verschiedener Konzentrationen (Istwerte) eine grafische Darstellung gegenüber den Sollwerten, die aus dem Produkt der relativen Komponentenanteile der Produktanalytik und der abgewogenen Gemisch-Konzentrationen bestimmt wurden. Durch lineare Regression erfolgten die Ermittlung der Regressionsfunktion und die Bestimmung des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten.

3.2.3.7.1 Analytische Eichfunktion und Standardherstellung für die Luftanalytik

Dazu erfolgte die Herstellung einer Stammlösung mit 200 mg Produkt 3 und 200 mg 1,3-DCB als ISTD ad 20 ml CS₂, aus der 1500 µl, 1000 µl und 500 µl in drei Probengefäße abpipettiert und mit CS₂ ad jeweils 20 ml dilutiert wurden. Aus jedem dieser drei Ansätze mit den Konzentrationen 750 µg/ml, 500 µg/ml und 250 µg/ml sind als Doppelanalysen Aliquote von jeweils 1 µl aus gasdichten 1 µl-GC-Spritzen manuell in den GC injiziert worden. Die Geräteeinstellungen entsprechen den unter Punkt 3.2.3.2 beschriebenen Arbeitsbedingungen. Anschließend erfolgte die integratorische Bestimmung von Leitsubstanzenpeaks im resultierenden Chromatogramm sowie deren Transformierung auf Konzentrationsangaben mit der ISTD-Referenzmethode. Für die Erstellung der analytischen Eichfunktion wurden die ermittelten Gesamtkonzentrationen als Istwerte in einem Diagramm den eingewogenen Sollwerten gegenübergestellt und die entsprechende Eichgerade mit zugehöriger Eichfunktion berechnet.

3.2.3.7.2 Erstellung der analytischen Eichfunktion für die Vollblutanalytik

200 mg des KWG wurden ad 20 ml mit Methanol als Stammlösung mit einer resultierenden Konzentration von 10 mg/ml angesetzt. Durch Entnahme verschiedener Volumina – 500, 400, 300, 200, 160, 120, 80, 60, 40 und 20 µl - und entsprechender jeweiliger Dilutionen ad 20 ml CH₃OH in 20 ml Erlenmeyer-Kolben sind 9 Zwischenansätze hergestellt worden, aus denen dann jeweils 100 µl für die 9 eigentlichen Eich- und Vergleichsstandards abpipettiert und in jeweils mit 15 ml Vollblut präparierte Gefäße hineinpipettiert und dann ad 20 ml mit Vollblut aufgefüllt wurden. Die Eich- und analog hergestellten Vergleichsstandards enthielten dementsprechend KWG-Konzentrationen von 50 µg/ml bis 1250 µg/ml.

Zusätzlich erfolgte zum Ausschluß möglicher Proben- und Trägermaterial-bedingter gaschromatographischer Interferenzen die Bestückung einer 20 ml Probe mit 100 µl Methanol und Vollblut ad 20 ml als 10. Blutkonzentrationsansatz (Leerwert).

Im abschließenden Schritt wurden 1 ml Blutkonzentrationsansatz mit einer auf 1000 µl justierten Eppendorf-Pipette in ein zuvor Hitze-sterilisiertes, passager evakuiertes und mit N₂ gefülltes 10 ml HS-Gläschen pipettiert, mit 100 µl ISTD-Lösung versetzt, luftdicht mit teflonkaschierten Butylgummisepten und gestanzten Aluminium-Lochkappen durch eine Lochzange verschlossen und zur Vermengung geschwenkt. Die Konzentration des Internen Standards 1,3-Dichlorbenzol in der ISTD-Lösung betrug 5 µg/ml; als Lösungsmittel diente Methanol.

3.2.3.7.3 Erstellung der analytischen Eichfunktion für die Spontanurinalanalytik

Für die Erstellung der analytischen Eichfunktion wurden je 200 mg der sechs Dimethylbenzoesäureisomere, der 4-Ethylbenzoesäure und der isomeren Methylmandelsäuren abgewogen, in einem 200 ml Messkolben mit 150 ml Aqua dest. versetzt, mit NaOH in Lösung gebracht und dann bis zur 200 ml-Marke mit Aqua dest. aufgefüllt. Daraus erfolgte die Entnahme sechs unterschiedlicher Volumina (5; 3,75; 2,5; 1,25; 0,25 und 0,05 ml), die jeweils in 50 ml-Messkolben pipettiert und ad 50 ml mit Urin verdünnt worden sind. Die resultierenden Konzentrationen betrugen 100, 75, 50, 25, 5 und 1 mg/L.

3.2.3.8 Nachweisgrenze

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze ist das zum Ansatz der Präzisionskontrollen verwendete biologische Material zehnmal analysiert worden. Das Dreifache des bei höchster Empfindlichkeit gemessenen Grundrauschens repräsentierte die Nachweisgrenze.

3.2.3.9 Präzision und Richtigkeit

Es wurden in Schafsblut und humanem Spontanurin jeweils die Präzision in der Serie bei n = 10 Proben mit n = 2 Konzentrationen und analog die Präzision von Tag zu Tag an n = 10 aufeinanderfolgenden Tagen mit n = 2 Konzentrationen bestimmt. Im Medium Schwefelkohlenstoff erfolgte dies nur für jeweils n = 1 Konzentration. Als übliches Maß für die Richtigkeit einer Methode gilt gemeinhin die Bestimmung der Wiederfindungsrate [38]. Als Proben für die Bestimmung der jeweiligen

Wiederfindungsrate dienten die Präzisionskontrollen in Serie und von Tag zu Tag an $n = 10$ aufeinanderfolgenden Tagen.

Für die Ermittlung der Präzision und Richtigkeit bei der Luftanalytik im Medium Schwefelkohlenstoff wurde eine definierte KWG-Konzentration in Schwefelkohlenstoff – 500 $\mu\text{g/L}$ – angesetzt. Die Einzelwertreferenzierung erfolgte über den ISTD 1,3-DCB, dessen Quantität in allen Präzisionsproben mit den dotierten 250 $\mu\text{g/L}$ als Referenz angenommen worden ist.

Zur Ermittlung der Präzision und Richtigkeit im Vollblut wurden Kohlenwasserstoffgemisch-Konzentrationen in Schafsblut von 500 und 1250 $\mu\text{g/L}$ angesetzt. Die Einzelwertreferenzierung erfolgte über den ISTD 1,3-DCB, dessen Quantität in allen Präzisionsproben mit den dotierten 500 $\mu\text{g/L}$ als Referenz angenommen wurde.

Für die Ermittlung der Präzision und Richtigkeit im Urin sind definierte DMBA- und MMA-Isomer- sowie 4-EBA-Konzentrationen in Spontanurin – 10 und 100 mg – als BSTFA-Derivate angesetzt worden. Als ISTD diene n-Undecansäure, dessen Quantität in allen Präzisionsproben mit den dotierten 50 mg/L als Referenz angenommen worden ist.

3.2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programmes SPSS Version 11.5 nach Beratung durch Herrn Wolfgang Pabst.

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse sind als Lageparameter der arithmetische Mittelwert und als Streuungsmaße die Standardabweichung für Stichproben, die Minima und Maxima sowie der prozentuale Variationskoeffizient verwendet worden.

Um die Stichprobenwerte auf die Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilung zu prüfen, erfolgte die Anwendung des Kolmogorow-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung. Ferner wurden die Stichproben auf das Vorkommen negativer Werte untersucht, die neben nicht-wahrscheinlicher Normalverteilung ein Ausschlusskriterium für die Anwendung von parametrischen Testverfahren für eine weitergehende Analyse waren. In diesen Fällen fanden nicht-parametrische Tests Anwendung. Für alle durchgeführten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt.

Bei der Untersuchung der mittleren Blutkonzentrationen wie der Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen der Metaboliten nach 4 und 8 h unter drei verschiedenen Stufen physischer Aktivität auf statistisch bedeutsame Differenzen sollte in Fällen normalverteilter Grundgesamtheiten und konsistent positiver Stichprobenvalenzen bei Sphärizitätsannahme eine zweifaktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen angewendet werden. Im Fall zutreffender Ausschlusskriterien für den genannten Test sollte der Friedman-Rangsummen-Test als nicht-parametrisches Verfahren erfolgen. Die Nullhypothesen beider Methoden postulierten keine signifikanten Mittelwertsunterschiede, während die Alternativhypothesen diese zweiseitig annahmen.

Da diese Tests aber lediglich offenbaren, ob statistisch bedeutsame Mittelwertsdifferenzen vorliegen, aber nicht, welche Mittelwerte sich voneinander unterscheiden, wurden zu diesem Zweck Anschluss-tests zur Identifizierung durchgeführt. Im Fall vorausgegangener Varianzanalysen folgten zur Differenzierung multiple paarweise Mittelwertsvergleiche nach der Bonferroni-Methode, während nach Friedman-Rangsummen-Tests Wilcoxon-Rang-Tests zur Anwendung kamen.

Zur Untersuchung eines möglicherweise unterschiedlich stark ausgeprägten Einflusses des Faktors physische Aktivität auf die Blutkonzentrationen der

Messparameter zu verschiedenen Entnahmezeitpunkten post expositionem wurden nach Prüfung auf eine zugrunde liegende Normalverteilung einfaktorielle Varianzanalysen für Messwiederholungen durchgeführt. Als Bewertungsparameter diente die Ausprägung der F-Prüfwerte. Als zu vergleichende Zeitpunkte dienten 30-minütige Blutentnahmeabstände; d.h. 0, 30 und 60 min. post expositionem. Zur Differenzierung, welche Mittelwerte sich voneinander unterscheiden, sind ergänzend multiple paarweise Mittelwertsvergleiche nach der Bonferroni-Methode durchgeführt worden.

Eine identische Vorgehensweise fand bei der Analyse auf statistisch signifikante Unterschiede der Halbwertszeiten von Gemischkomponenten im Blut unter verschiedenen Belastungsstufen statt.

Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge der Konzentrationen von Messparametern im Blut und im Spontanurin bzw. im Blut und in der Luft sind Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt worden.

3.2.5 Berechnung der Halbwertszeiten von C9-Alkylbenzolen im Blut

Aus den zu sechs postexpositionellen Zeitpunkten erhaltenen Blutkonzentrationen der C9-Alkylbenzole erfolgte bei jedem der 20 Probanden die Berechnung der Halbwertszeit mittels des Regressionsansatzes $y = A e^{bx}$ für jede Belastungsstufe, aus denen die mittleren Halbwertszeiten berechnet worden sind.

3.2.6 Erfassung von Befindlichkeitsveränderungen

Postexpositionell wurden die Probanden auf mögliche Befindlichkeitsveränderungen hin interviewt. Im Fall deren Auftretens umfasste die weitere Befragung den Zeitpunkt des Beginns, der Dauer sowie des Zeitpunktes der Remission der Befindlichkeitsveränderungen.

4 Ergebnisse

4.1 Produktanalyse

Die gaschromatografisch ermittelten Komponentenspektren der drei analysierten handelsüblichen Kohlenwasserstoffprodukte sind in Abbildung 2 gegenübergestellt.

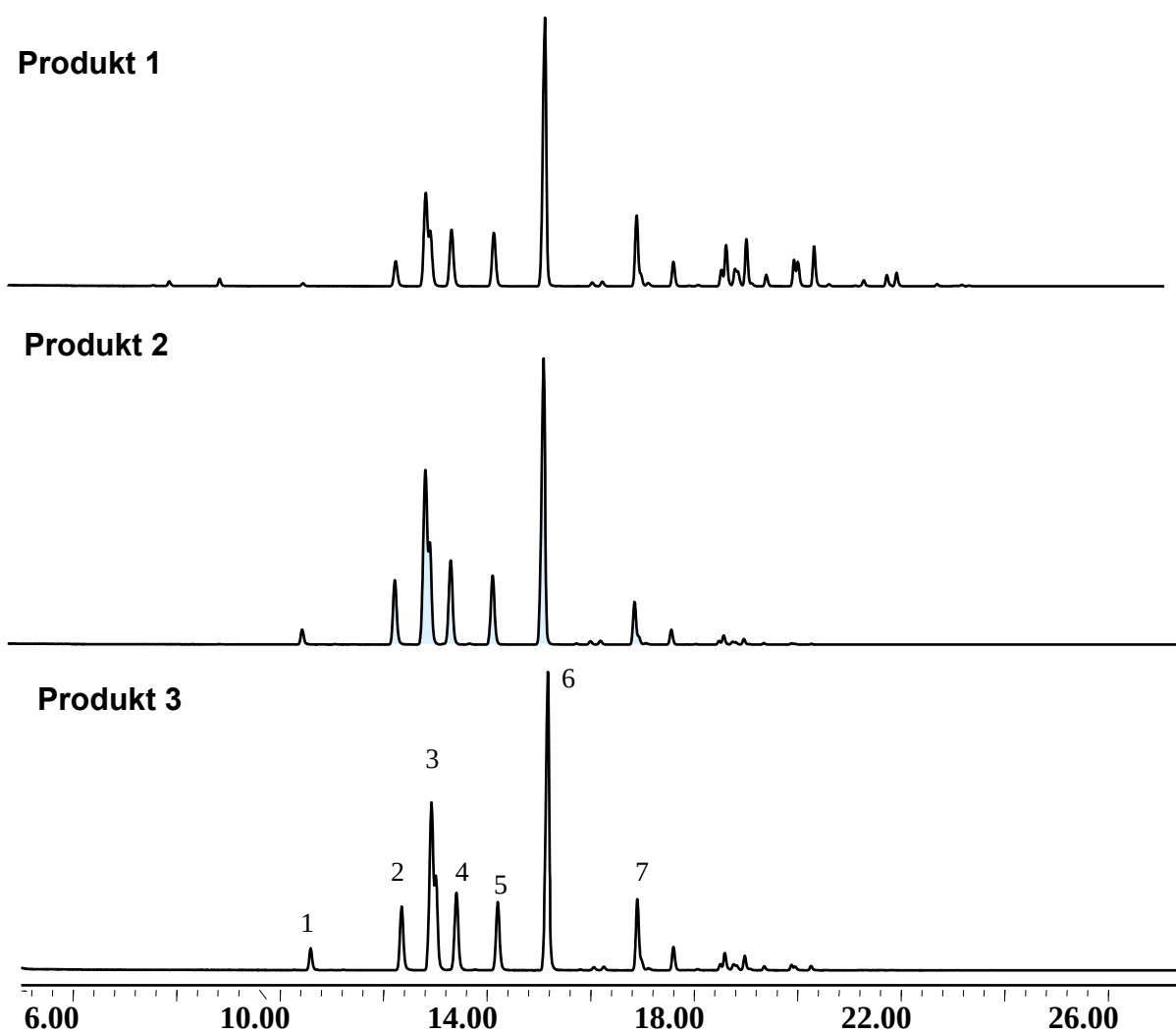


Abbildung 2: Vergleich der Gaschromatogramme dreier handelsüblicher aromatischer KWL im Retentionszeitfenster von 6 – 26 Minuten. Massenspektrometrisch identifizierte C₉-Aromaten: (1) i-Propylbenzol; (2) n-Propylbenzol; (3) 3- und 4-Ethyltoluol; (4) 1,3,5-Trimethylbenzol; (5) 2-Ethyltoluol; (6) 1,2,4-Trimethylbenzol; (7) 1,2,3-Trimethylbenzol

Im Zeitfenster von der 10. bis 18. Minute lassen sich qualitativ analoge Peakprofile erkennen. Während die Produkte 2 und 3 nahezu keine Unterschiede aufweisen, sind

beim Produkt 1 bei Retentionszeiten < 10 und > 20 Minuten noch weitere Peakfraktionen erkennbar.

Den nach massenspektrometrisch erfolgter Identifikation der Peaks ermittelten prozentualen Volumenanteil von C9-Aromaten am Gesamtgemisch zeigt Tabelle 8. Die Volumengehalte der Substanzen in den analysierten KWG entsprechen den prozentualen Flächenanteilen der Peaks in den Gaschromatogrammen. Eine Auflistung von weiteren in den Produkten enthaltenen Aromaten befindet sich im Anhang in Tabelle 28.

Tabelle 8: C9-Aromaten-Gehalte als Volumenanteile in den drei analysierten Produkten

Produktkomponente	Volumenanteil [%]		
	Produkt 1	Produkt 2	Produkt 3
iso-Propylbenzol	0,3	1,9	1,4
n-Propylbenzol	2,8	6,7	7,3
3-/4-Ethyltoluol*	16,9	27,6	31,4
2-Ethyltoluol	6,2	7,3	7,9
1,3,5-Trimethylbenzol	6,9	8,7	10,2
1,2,4-Trimethylbenzol	29,4	31,0	31,5
1,2,3-Trimethylbenzol	7,8	7,0	4,7
Summe	70,3	90,2	94,4

* gaschromatografisch nicht in Einzelkomponenten auftrennbar

Das Spektrum identifizierter Aromaten umfasst Verbindungen mit 7 - 11 C-Atomen. Den hier interessierenden Hauptanteil weisen dabei die C9-Aromaten mit 70 – 94 Vol. % auf. Davon entfallen auf die isomeren Trimethylbenzole 44 – 46 Vol. %, gefolgt von den Ethyltoluol- bzw. Propylbenzolisomeren mit 23 - 38 respektive 3 – 9 Vol. %.

Durch Kombination dieser Fraktionen bzw. einzelner Verbindungen können weitere Summenwerte erhalten werden. Einige ausgewählte Summenwerte sind exemplarisch mit ihren prozentualen Volumengehalten und Variationskoeffizienten in Abbildung 3 und 4 illustriert.

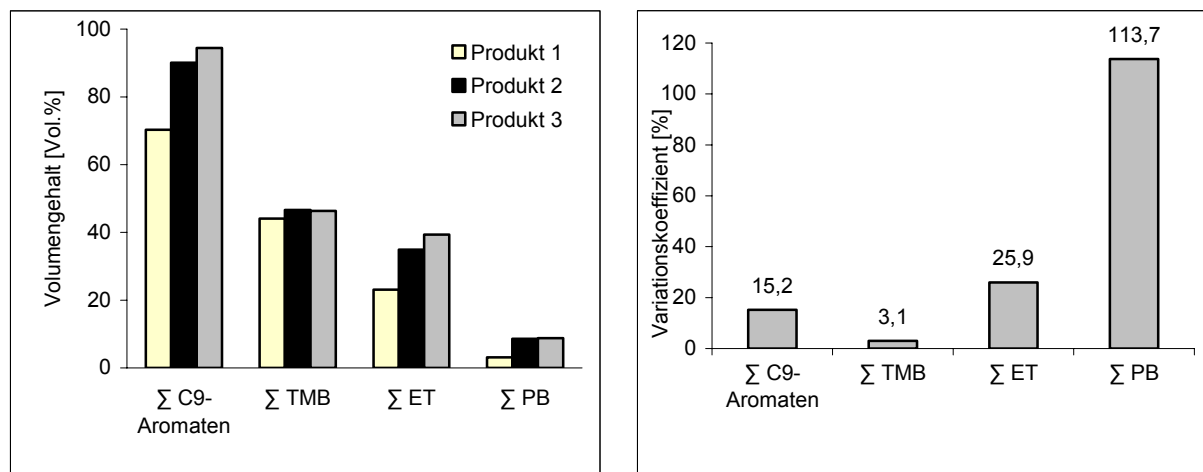


Abbildung 3 und 4: Diagramme der prozentualen Volumengehalte und Variationskoeffizienten von C9-Aromaten, Trimethylbenzolen, Ethyltoluolen und Propylbenzolen in bzw. zwischen den analysierten Produkten

Den deutlich niedrigsten Variationskoeffizienten (VK) weisen unter den Summenwerten die isomeren Trimethylbenzole mit 3 Vol. % auf. Es folgen der Summenwert der Trimethylbenzole und Ethyltoluole mit 12 Vol. % und der Summenwert der C9-Aromaten mit 15 Vol.%. Alle weiteren Summenwerte besaßen $VK > 20$ Vol.%.

Unter den Einzelverbindungen dominiert in allen untersuchten Gemischen das 1,2,4-Trimethylbenzol mit einem Volumenanteil von 29 – 32 Vol. %. Die weiteren C9-Aromaten sind mit Ausnahme des i-Propylbenzols und des 3-Ethyltoluols zwischen 3 – 10 Vol. % in den untersuchten Gemischen enthalten. Die prozentualen Volumengehalte der einzelnen C9-Aromaten in den analysierten Erzeugnissen sind in Tabelle 5 veranschaulicht; in Abbildung 5 sind deren Streuungen in Form des Variationskoeffizienten dargestellt. 1,2,4-Trimethylbenzol weist mit $\pm 3,5$ Vol. % in den analysierten Gemischen die geringste Streuung zwischen den Produkten auf.

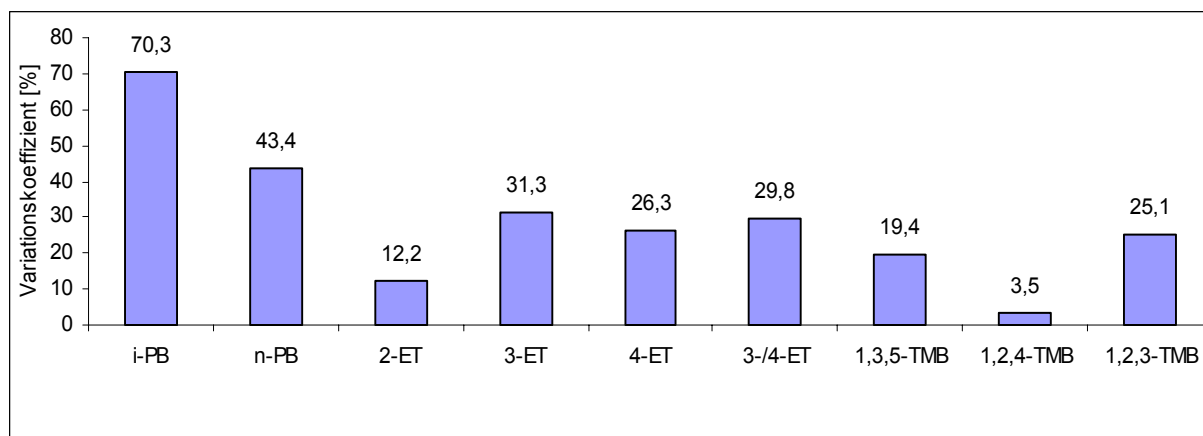


Abbildung 5: Schwankungen beim C9-Aromaten-Volumengehalt der analysierten Kohlenwasserstofflösungsmittel

4.2 Air Monitoring

Die humanexperimentellen Expositionen wurden ausschliesslich mit dem Produkt 3 der unter 4.1 aufgeführten KWG durchgeführt.

Ein Gaschromatogramm einer typischen Kammerluftprobe ist exemplarisch in der Abbildung 6 illustriert. Erwartungsgemäß ist das im Gaschromatogramm zu erkennende Peakprofil mit dem der Analyse des Ausgangsproduktes nahezu identisch. Geringgradige Unterschiede erklären sich durch die unterschiedliche Volatilität der Einzelkomponenten nach Verdampfung. Die vorwiegend enthaltenen Substanzen der C9-Aromatenfraktion sind aus dem in der Abbildung 6 dargestellten Chromatogramm anhand der Nummerierung und Beschriftung entnehmbar.

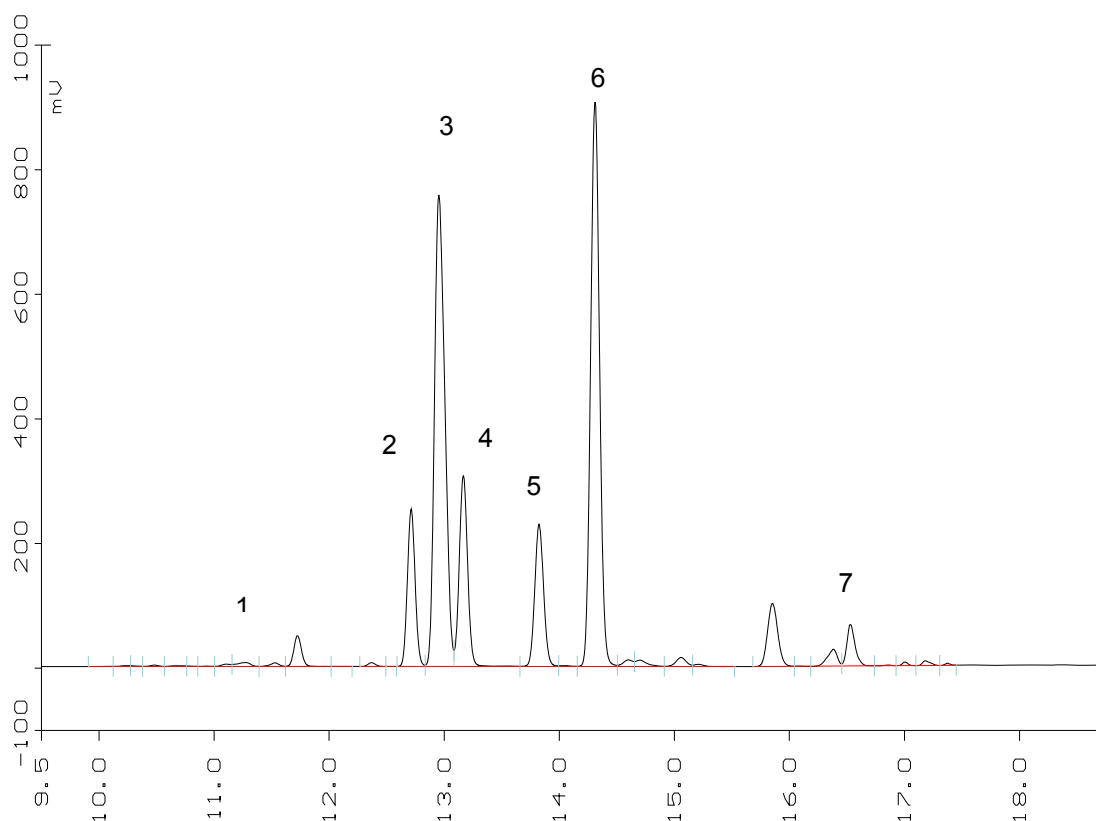


Abbildung 6: Gaschromatogramm einer typischen Kammerluftprobe: Darstellung des Peakprofils mit den Peakintensitäten [mV] in Abhängigkeit der Retentionszeiten [min] - die nummerierten Peaks entsprechen folgenden aromatischen Kohlenwasserstoffen: (1) i-Propylbenzol; (2) n-Propylbenzol, (3) 3-/4-Ethyltoluol, (4) 1,3,5-Trimethylbenzol; (5) 2-Ethyltoluol; (6) 1,2,4-Trimethylbenzol; (7) 1,2,3-Trimethylbenzol

Die Mittelwerte für die 2 x 4stündigen Expositionen betrugen in Ruhe $201,3 \pm 15,4$ mg/m³, unter 50 W $200,6 \pm 11,7$ mg/m³ und unter 75 W $198,9 \pm 11,2$ mg/m³. Sie entsprechen dem für die Expositionsversuche eingestellten Grenzwert von 200 mg/m³. Die prozentualen Anteile der C9-Alkylbenzole und einiger ihrer Summenwerte an der Konzentration aller Lösemittelkomponenten in der Luft sind im Vergleich zu denen im reinen Lösemittel in Tabelle 9 dargestellt. 3- und 4-Ethyltoluol sind wegen der analytisch inkompletten Peaktrennung gemeinsam erfasst.

Tabelle 9: Prozentuale Volumenanteile von C9-Alkylbenzolen als Einzelkomponenten und Summenwerte im Lösungsmittelgemisch wie beim Air Monitoring unter den verschiedenen Expositionen in Ruhe, unter 50 W und 75 W-Belastung.

Parameter	Prozentualer Volumenanteil [Vol.%] im Lösungsmittel (LM) und in der Luft in Ruhe, unter 50 W und 75 W			
	LM	Ruhe	50 W	75 W
i-Propylbenzol	1,4	1,7	1,6	1,6
n-Propylbenzol	7,3	8,0	7,9	7,9
3-/4-Ethyltoluol	31,4	31,6	31,2	31,2
1,3,5-Trimethylbenzol	10,2	10,3	10,1	10,1
2-Ethyltoluol	7,9	8,0	7,8	7,8
1,2,4-Trimethylbenzol	31,5	30,8	30,4	30,4
1,2,3-Trimethylbenzol	4,7	4,1	4,0	4,0
Σ Trimethylbenzole	46,4	45,2	44,5	44,5
Σ Ethyltoluole	39,3	39,6	39,0	39,0
Σ Propylbenzole	8,7	9,7	9,5	9,5
Σ C9-Alkylbenzole	94,4	94,5	93,0	93,0

Die mittleren Luftkonzentrationen mit Standardabweichungen aller Komponenten, einzelner C9-Aromaten sowie einiger Summenwerte in mg/m³ während des 1. und 2. Expositionsabschnittes sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Mittlere Luftkonzentrationen mit Standardabweichungen aller Komponenten, einzelner C9-Aromaten sowie einiger Summenwerte in mg/m³ während des 1. und 2. Expositionsabschnittes (1.EA resp. 2.EA) bei jeweils 20 Luftproben.

Exposition Komponente	mittlere Luftkonzentration [mg/m³]					
	in Ruhe		50 W		75 W	
	1.EA	2.EA	1.EA	2.EA	1.EA	2.EA
i-PB	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
n-PB	16 ± 1	16 ± 1	16 ± 1	16 ± 1	15 ± 1	16 ± 1
3-/4-ET	64 ± 5	63 ± 5	61 ± 4	64 ± 3	61 ± 4	63 ± 4
1,3,5-TMB	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 1	21 ± 1	20 ± 1	20 ± 1
2-ET	16 ± 1	16 ± 1	15 ± 1	16 ± 1	15 ± 1	16 ± 1
1,2,4-TMB	63 ± 5	61 ± 5	60 ± 3	62 ± 4	60 ± 3	61 ± 3
1,2,3-TMB	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1
Σ TMB ^a	92 ± 7	90 ± 7	91 ± 4	88 ± 6	90 ± 5	87 ± 4
Σ ET ^b	80 ± 6	79 ± 6	80 ± 4	77 ± 4	79 ± 5	79 ± 4
Σ PB ^c	20 ± 2	19 ± 2	19 ± 1	18 ± 1	19 ± 1	19 ± 1
Σ C9-Aromaten	192 ± 15	183 ± 11	190 ± 10	183 ± 11	189 ± 11	182 ± 8
Σ Aromaten	203 ± 16	199 ± 15	196 ± 12	204 ± 12	196 ± 9	202 ± 11

^a Trimethylbenzol; ^b Ethyltoluol; ^c Propylbenzol

4.3 Biologisches Monitoring

4.3.1 Biologisches Monitoring im Blut

Abbildung 7 zeigt ein typisches Gaschromatogramm einer aufgearbeiteten Blutprobe im Bereich der Retentionszeiten von den als Leitkomponenten fungierenden C9-Aromaten. Das Peakprofil veranschaulicht anhand der Amplituden und der Flächen unter den Peaks die Konzentrationsverhältnisse der C9-Aromaten untereinander. So erscheinen die Peaks der Substanzen 1,2,4-Trimethylbenzol und 3-/4-Ethyltoluol ähnlich groß. 1,3,5-Trimethylbenzol, n-Propylbenzol, 2-Ethyltoluol, 1,2,3-Trimethylbenzol und i-Propylbenzol folgen mit vergleichsweise kleineren Peaks. Die weiteren in der Darstellung abgebildeten Peaks stellen expositionsunabhängig im Blut vorkommende nicht identifizierte Stoffe dar. 1,3-Dichlorbenzol fungierte als interner Standard.

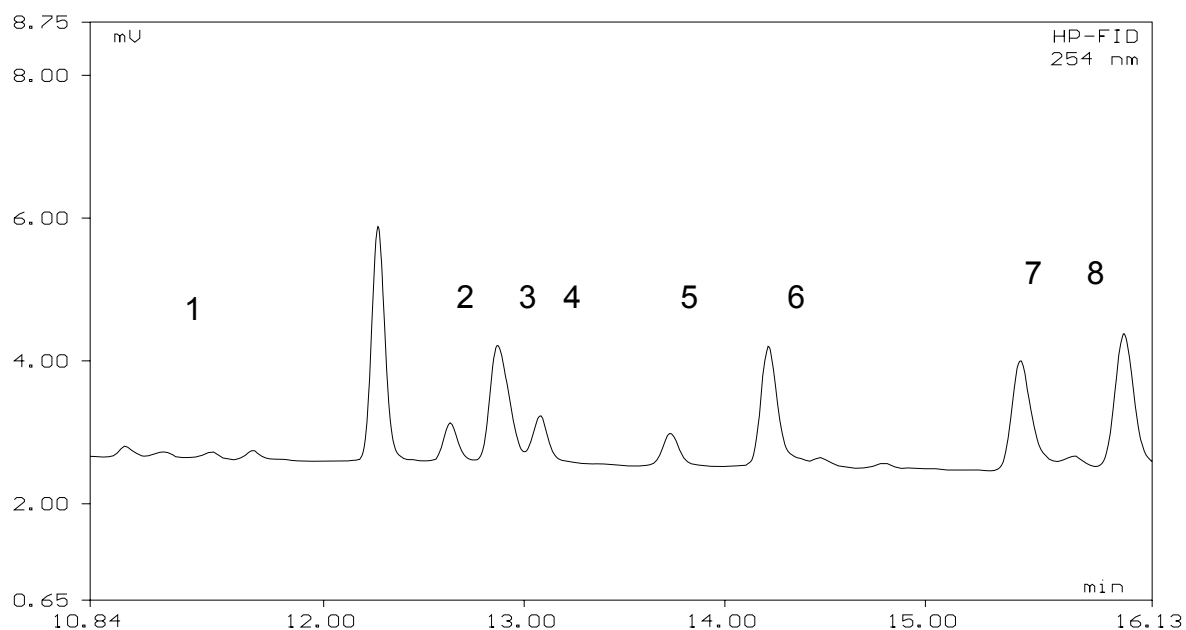


Abbildung 7: Gaschromatogramm einer aufgearbeiteten Blutprobe im Retentionszeitfenster der C9-Alkylbenzole: Dargestellt ist die Peakintensität [mV] in Abhängigkeit von der Retentionszeit [min]. Den nummerierten Peaks entsprechen: 1: i-Propylbenzol, 2: n-Propylbenzol, 3: 3-/4-Ethyltoluol, 4: 1,3,5-Trimethylbenzol, 5: 2-Ethyltoluol, 6: 1,2,4-Trimethylbenzol, 7: 1,3-Dichlorbenzol, 8: 1,2,3-Trimethylbenzol

Teilweise wurden analytische Interferenzen durch andere Stoffe nachgewiesen, die zwar insgesamt vernachlässigbar gering, in Einzelfällen wie beim i-Propylbenzol jedoch quantitativ relevant waren. Deshalb wurde grundsätzlich bei den Blutwerten eine Leerwertkorrektur durchgeführt.

Die unter Ruhebedingungen und unter zwei verschiedenen Belastungsgraden während und nach den Expositionen ermittelten Leerwert-korrigierten mittleren Blutkonzentrationen sind in den Tabellen 11, 12, 13 und 14 aufgeführt.

Tabelle 11: Mittlere Blutkonzentrationen der isomeren Trimethylbenzole und des Summenwertes zu verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten nach Expositionsbeginn: nach Ende 1.Schichthälfte (4,00), am Ende der Expositionspause (4,75), nach Ende der 2.Schichthälfte (8,75) und in 15-minütigen Abständen post expositionem (9,00 – 9,75);
in Zeilen angeordnet sind in aufsteigender Abfolge die ansteigenden Belastungsgrade

	Blutkonzentration [$\mu\text{g/L}$] nach Expositionsbeginn [h]						
	$\bar{X} \pm s$						
	4,00	4,75	8,75	9,00	9,25	9,50	9,75
1,2,4-TMB							
Ruhe	120 $\pm$ 21	62 $\pm$ 16	144 $\pm$ 24	110 $\pm$ 20	88 $\pm$ 16	76 $\pm$ 11	67 $\pm$ 10
50 W	190 $\pm$ 32	92 $\pm$ 46	229 $\pm$ 45	151 $\pm$ 35	123 $\pm$ 26	105 $\pm$ 23	92 $\pm$ 21
75 W	237 $\pm$ 45	102 $\pm$ 19	300 $\pm$ 59	182 $\pm$ 40	157 $\pm$ 31	129 $\pm$ 22	114 $\pm$ 20
1,3,5-TMB							
Ruhe	44 $\pm$ 9	25 $\pm$ 6	54 $\pm$ 11	42 $\pm$ 10	36 $\pm$ 6	31 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4
50 W	69 $\pm$ 12	34 $\pm$ 17	84 $\pm$ 17	56 $\pm$ 15	47 $\pm$ 14	42 $\pm$ 11	37 $\pm$ 11
75 W	88 $\pm$ 16	42 $\pm$ 12	110 $\pm$ 20	71 $\pm$ 14	62 $\pm$ 11	51 $\pm$ 10	47 $\pm$ 8
1,2,3-TMB							
Ruhe	14 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3	16 $\pm$ 5	15 $\pm$ 3	13 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3
50 W	22 $\pm$ 7	14 $\pm$ 8	25 $\pm$ 7	18 $\pm$ 7	16 $\pm$ 6	14 $\pm$ 7	13 $\pm$ 7
75 W	26 $\pm$ 8	15 $\pm$ 7	33 $\pm$ 9	22 $\pm$ 8	19 $\pm$ 6	17 $\pm$ 5	16 $\pm$ 5
Σ TMB							
Ruhe	178 $\pm$ 29	95 $\pm$ 22	214 $\pm$ 37	167 $\pm$ 30	137 $\pm$ 22	118 $\pm$ 13	106 $\pm$ 13
50 W	281 $\pm$ 49	141 $\pm$ 69	339 $\pm$ 66	226 $\pm$ 54	186 $\pm$ 43	162 $\pm$ 38	142 $\pm$ 35
75 W	351 $\pm$ 67	159 $\pm$ 41	443 $\pm$ 86	275 $\pm$ 59	238 $\pm$ 44	197 $\pm$ 31	177 $\pm$ 29

Tabelle 12: Mittlere Blutkonzentrationen der Ethyltoluole und Propylbenzole zu verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten nach Expositionsbeginn:

nach Ende 1.Schichthälfte (4,00), am Ende der Expositionspause (4,75), nach Ende der 2.Schichthälfte (8,75) und in 15-minütigen Abständen post expositionem (9,00 – 9,75)

	Blutkonzentration [$\mu\text{g/L}$] nach Expositionsbeginn [h]						
	$\bar{x} \pm s$						
	4,00	4,75	8,75	9,00	9,25	9,50	9,75
3-/4-ET							
Ruhe	134 $\pm$ 27	65 $\pm$ 16	162 $\pm$ 32	119 $\pm$ 23	97 $\pm$ 16	83 $\pm$ 11	73 $\pm$ 10
50 W	207 $\pm$ 38	104 $\pm$ 63	239 $\pm$ 47	158 $\pm$ 40	123 $\pm$ 26	103 $\pm$ 23	95 $\pm$ 22
75 W	272 $\pm$ 57	111 $\pm$ 30	343 $\pm$ 70	199 $\pm$ 42	167 $\pm$ 33	135 $\pm$ 23	122 $\pm$ 21
2-ET							
Ruhe	32 $\pm$ 8	18 $\pm$ 6	39 $\pm$ 8	30 $\pm$ 6	26 $\pm$ 5	21 $\pm$ 2	20 $\pm$ 2
50 W	49 $\pm$ 8	26 $\pm$ 10	59 $\pm$ 11	40 $\pm$ 10	34 $\pm$ 7	30 $\pm$ 8	27 $\pm$ 6
75 W	58 $\pm$ 12	29 $\pm$ 8	77 $\pm$ 16	49 $\pm$ 10	43 $\pm$ 8	36 $\pm$ 6	32 $\pm$ 6
Σ ET							
Ruhe	166 $\pm$ 34	83 $\pm$ 22	201 $\pm$ 39	149 $\pm$ 25	123 $\pm$ 20	104 $\pm$ 12	93 $\pm$ 10
50 W	256 $\pm$ 45	130 $\pm$ 71	298 $\pm$ 52	198 $\pm$ 49	157 $\pm$ 31	133 $\pm$ 30	122 $\pm$ 27
75 W	330 $\pm$ 68	140 $\pm$ 37	420 $\pm$ 85	248 $\pm$ 52	210 $\pm$ 40	171 $\pm$ 28	154 $\pm$ 26

Tabelle 13: Mittlere Blutkonzentrationen der Propylbenzole zu verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten nach Expositionsbeginn:

nach Ende 1.Schichthälfte (4,00), am Ende der Expositionspause (4,75), nach Ende der 2.Schichthälfte (8,75) und in 15-minütigen Abständen post expositionem (9,00 – 9,75)

	Blutkonzentration [$\mu\text{g/L}$] nach Expositionsbeginn [h]						
	$\bar{X} \pm s$						
	4,00	4,75	8,75	9,00	9,25	9,50	9,75
n-PB							
Ruhe	35 $\pm$ 7	18 $\pm$ 5	42 $\pm$ 9	31 $\pm$ 7	26 $\pm$ 6	22 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4
50 W	52 $\pm$ 11	21 $\pm$ 7	63 $\pm$ 14	41 $\pm$ 11	34 $\pm$ 8	29 $\pm$ 8	26 $\pm$ 6
75 W	67 $\pm$ 14	29 $\pm$ 9	83 $\pm$ 16	52 $\pm$ 10	45 $\pm$ 8	36 $\pm$ 5	33 $\pm$ 5
i-PB							
Ruhe	1 $\pm$ 4	1 $\pm$ 2	1 $\pm$ 4	1 $\pm$ 4	1 $\pm$ 3	0 $\pm$ 4	0 $\pm$ 3
50 W	5 $\pm$ 6	3 $\pm$ 4	8 $\pm$ 8	5 $\pm$ 5	5 $\pm$ 5	3 $\pm$ 4	2 $\pm$ 4
75 W	7 $\pm$ 8	4 $\pm$ 4	9 $\pm$ 9	7 $\pm$ 6	3 $\pm$ 6	4 $\pm$ 5	4 $\pm$ 4
Σ PB							
Ruhe	36 $\pm$ 7	19 $\pm$ 7	43 $\pm$ 9	32 $\pm$ 7	27 $\pm$ 7	22 $\pm$ 6	19 $\pm$ 5
50 W	57 $\pm$ 16	24 $\pm$ 10	72 $\pm$ 20	46 $\pm$ 16	29 $\pm$ 8	33 $\pm$ 11	28 $\pm$ 8
75 W	74 $\pm$ 21	33 $\pm$ 12	92 $\pm$ 24	59 $\pm$ 16	48 $\pm$ 8	40 $\pm$ 10	37 $\pm$ 8

Tabelle 14: Mittlere Blutkonzentrationen der Summe aller C9-Alkylbenzole zu verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten nach Expositionsbeginn:

nach Ende 1.Schichthälfte (4,00), am Ende der Expositionspause (4,75), nach Ende der 2.Schichthälfte (8,75) und in 15-minütigen Abständen post expositionem (9,00 – 9,75)

	Blutkonzentration [$\mu\text{g/L}$] nach Expositionsbeginn [h]						
	$\bar{X} \pm s$						
	4,00	4,75	8,75	9,00	9,25	9,50	9,75
C9-A							
Ruhe	379 $\pm$ 68	197 $\pm$ 48	459 $\pm$ 81	348 $\pm$ 63	286 $\pm$ 47	245 $\pm$ 27	218 $\pm$ 26
50 W	594 $\pm$ 103	294 $\pm$ 133	708 $\pm$ 123	469 $\pm$ 116	372 $\pm$ 78	327 $\pm$ 76	292 $\pm$ 69
75 W	755 $\pm$ 151	332 $\pm$ 88	955 $\pm$ 188	581 $\pm$ 121	495 $\pm$ 91	409 $\pm$ 63	367 $\pm$ 60

Sämtliche untersuchte Lösemittelkomponenten wiesen ihre höchsten Blutkonzentrationen unmittelbar am Expositionsende auf. Anschließend waren im Verlauf der ersten postexpositionellen Stunde überwiegend annähernd exponentielle Eliminationskinetiken aus dem Blut zu verzeichnen. Eine deutliche Konzentrationsabnahme war auch am Ende der Pause im Vergleich zum Pausenbeginn festzustellen.

Auffallend sind die vergleichsweise zu dem 1,2,4-Trimethylbenzol höheren Blutkonzentrationen des 3-/4-Ethyltoluols, obwohl im exponierten Lösungsmittel beide nahezu identische Quantitäten aufweisen.

Die Anteile der Trimethylbenzol-, Ethyltoluol- und Propylbenzolisomere als Fraktionen des C9-Alkylbenzol-Blutkonzentrations-Summenwertes lassen lediglich geringfügige Unterschiede in der Elimination der genannten Fraktionen erkennen. Sie sind in Tabelle 15 subsumiert.

Tabelle 15: Prozentuale Anteile der Trimethylbenzol-, Ethyltoluol- und Propylbenzol-fractionen am C9-Alkylbenzol-Summenwert nach 8,75 bzw. 9,75 h (obere bzw. untere Zeile)

	Prozentuale Anteile vom C9-Alkylbenzol-Summenwert		
	Ruhe	50 W	75 W
TMB	46,7	47,8	46,8
	48,3	48,4	48,7
ET	43,9	42,1	44,4
	42,7	41,7	42,3
PB	9,4	10,1	8,7
	9,0	9,6	8,8

4.3.2 Einfluss der körperlichen Belastung auf den Blutentnahmezeitpunkt

Der Einfluss der körperlichen Belastung auf die Höhe der Blutkonzentrationen von C9-Aromaten zu verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten ist in der Tabelle 16 in Form der aus der einfaktoriellen Varianzanalyse resultierenden F-Prüfwerte und der Fehler-I-Risiken aufgeführt.

Tabelle 16: F-Prüfwerte und Fehler-I-Risiken (p) der Blutkonzentrationen von C9-Alkylbenzolen zu den Blutentnahmezeitpunkten 0, 30 und 60 Minuten post expositionem (p.e.) aus der einfaktoriellen Varianzanalyse für Messwiederholungen auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ bei einem Stichprobenumfang von $n = 20$

einfaktorielle Varianzanalyse für Messwiederholungen ($p < 0,05$), $n = 20$						
Messparameter	0 min p.e.		30 min p.e.		60 min p.e.	
	F	p	F	p	F	p
3-/4-Ethyltoluol	65,9	< 0,001	44,9	< 0,001	44,5	< 0,001
2-Ethyltoluol	57,1	< 0,001	37,7	< 0,001	36,6	< 0,001
n-Propylbenzol	50,3	< 0,001	43,0	< 0,001	42,3	< 0,001
1,3,5-TMB	64,4	< 0,001	31,6	< 0,001	32,3	< 0,005
1,2,4-TMB	76,6	< 0,001	45,6	< 0,001	42,2	< 0,001
1,2,3-TMB	53,0	< 0,001	43,0	< 0,001	6,4	< 0,005

Aus den Ausprägungen der in der Tabelle 16 aufgeführten F-Prüfwerte sind tendenzielle Abnahmen der Stärke des Einflusses der intraexpositionellen physischen Aktivität auf die Blutkonzentrationen verschiedener C9-Alkylbenzole zu den Messzeitpunkten 0, 30 und 60 Minuten post expositionem erkennbar. Deutlich nachvollziehbar drückt sich der beschriebene Trend bei den dargestellten Parametern zwischen den Messzeitpunkten 0 min p.e. und 30 min p.e. sowie 0 min p.e. und 60 min p.e. aus, während zwischen den Messzeitpunkten 30 min p.e. und 60 min p.e. allenfalls ein diskreter Trend zu erkennen ist. Dieser Trend entspricht dem Verlauf einer exponentiellen Kinetik.

4.3.3 Halbwertszeiten der C9-Alkylbenzole im Blut

Die mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der einzelnen C9-Alkylbenzole im Blut wurden im Zeitraum bis zu einer Stunde nach Ende der achtstündigen Expositionen unter Ruhe- und den Belastungsbedingungen ermittelt und sind in Tabelle 17 gegenübergestellt. 3- und 4-Ethyltoluol sind wegen der Peaküberlappung gemeinsam erfasst.

Tabelle 17: Mittlere Eliminationshalbwertszeiten der einzelnen C9-Alkylbenzole im Blut in der ersten Stunde nach Expositionsende in Ruhe, bei 50 und 75 W.

Substanz	Halbwertszeit ($\bar{x} \pm s$) [min]		
	in Ruhe	50 W	75 W
1,2,4-Trimethylbenzol	57,1 $\pm$ 13,9	53,4 $\pm$ 23,6	48,3 $\pm$ 10,3
1,3,5-Trimethylbenzol	76,2 $\pm$ 28,1	62,3 $\pm$ 34,9	53,6 $\pm$ 13,1
1,2,3-Trimethylbenzol	94,5 $\pm$ 130,6	57,1 $\pm$ 133,6	79,3 $\pm$ 55,5
3-/4-Ethyltoluol	60,6 $\pm$ 26,5	52,3 $\pm$ 28,4	44,3 $\pm$ 8,9
2-Ethyltoluol	65,9 $\pm$ 13,3	66,7 $\pm$ 43,1	54,0 $\pm$ 13,2
n-Propylbenzol	63,7 $\pm$ 26,1	51,5 $\pm$ 13,6	48,2 $\pm$ 8,5
i-Propylbenzol **	79,9 $\pm$ 64,5	42,9 $\pm$ 75,4	55,2 $\pm$ 89,9

** wegen analytischer Interferenzen sind hier die HWZ nicht aus den mittleren individuellen HWZ, sondern aus den mittleren Konzentrationen von n = 20 Probanden gebildet worden.

Die Schwankungsbreite der mittleren Halbwertszeiten der einzelnen C9-Alkylbenzole im Blut betrug nach achtstündiger Exposition unter den drei Stufen physischer Aktivität 43 – 95 Minuten. Die längsten HWZ traten überwiegend unter den Expositionen in

Ruhe auf. Mit steigender Belastung lassen sich bei 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,3,5-Trimethylbenzol, 3-/4-Ethyltoluol und n-Propylbenzol tendenziell abnehmende HWZ erkennen. Beim 2-Ethyltoluol zeichnete sich dieser Trend aus dem Vergleich der Mittelwerte zwischen der HWZ unter Ruhebedingungen und der unter Belastung von 75 W ab, während sich dieser beim 1,2,3-Trimethylbenzol nur zwischen der HWZ in Ruhe und den beiden Belastungsgraden zeigte. Die mittleren Halbwertszeiten des i-Propylbenzols sind wegen zeitlich variierender analytischer Peakinterferenzen und geringer Luftkonzentrationen trotz Leerwertkorrektur als äußerst fraglich zu beurteilen. Die Abbildung 8 veranschaulicht grafisch an den Werten eines Probanden tendenzielle Veränderungen der individuellen Halbwertszeiten nach Expositionen ohne körperliche Belastung und unter physischer Aktivität von 50 W wie 75 W.

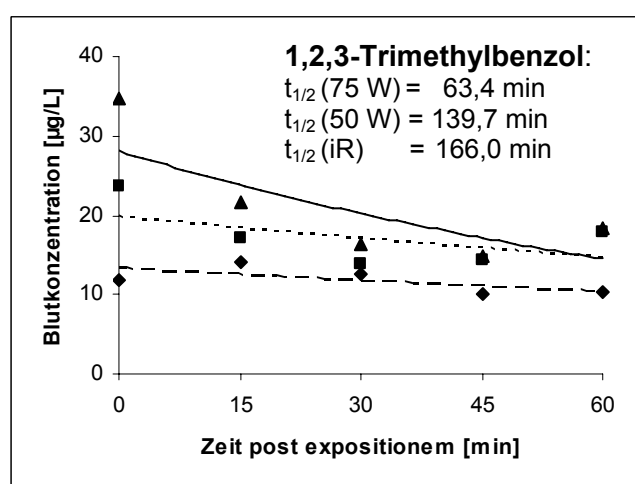
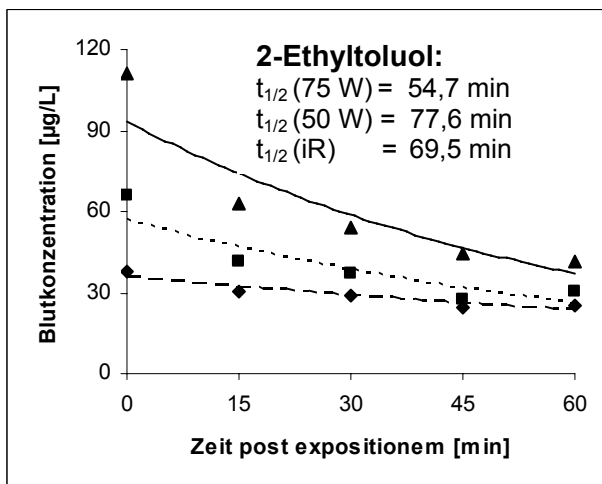
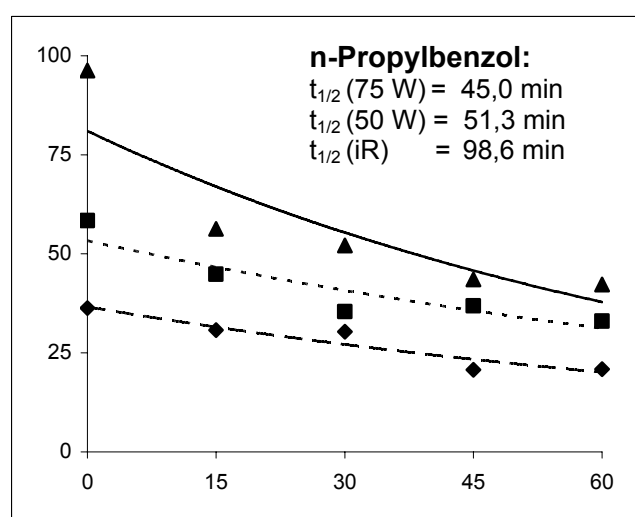
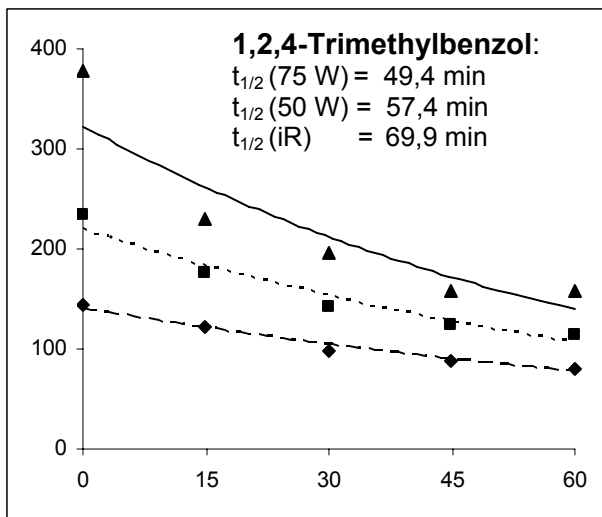
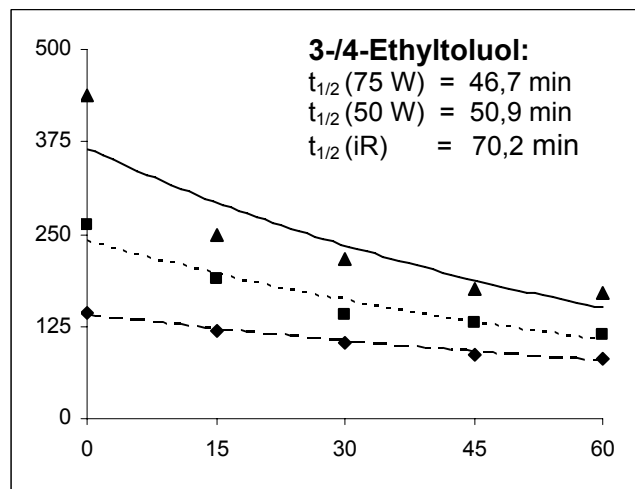
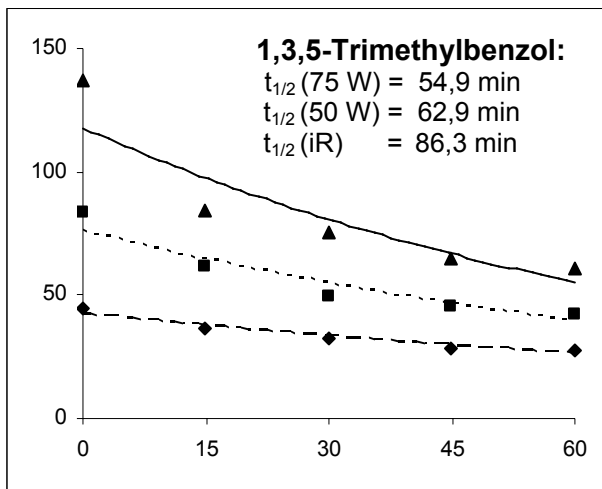


Abbildung 8: individuelle Eliminationskinetiken und Halbwertszeiten-Veränderungen einzelner C9-Alkylbenzole im Blut am Beispiel des Probanden 18 unter den drei Stufen physischer Aktivität: 75 W (▲); 50 W (■), iR (◆)

Die Analyse auf statistisch bedeutsame Veränderungen der Halbwertszeiten erfolgte entweder mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen oder mit dem nicht-parametrischen Friedman-Rang-Test, je nachdem, ob in dem eingangs durchgeführten Kolmogorow-Smirnov-Anpassungstest eine zugrunde liegende normalverteilte Population als wahrscheinlich anzunehmen war. An die ANOVA schlossen sich paarweise multiple Mittelwertsvergleiche, an den Friedman-Rang-Test Wilcoxon-Rang-Tests an.

Es resultierten nach Anwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse für Messwiederholungen in den Fällen von 1,3,5-Trimethylbenzol und n-Propylbenzol signifikante Unterschiede der HWZ zwischen den Stufen physischer Aktivität. 3-/4-Ethyltoluol wiesen ein p von 0,08 auf; während sich beim 2-Ethyltoluol und beim 1,2,4-Trimethylbenzol deutlich höhere Irrtumswahrscheinlichkeiten zeigten. Bei der Testung auf multiple paarweise Mittelwertsvergleiche offenbarte sich zwar lediglich beim 1,3,5-Trimethylbenzol zwischen der Stufe 1 und 3 eine signifikante Änderung der HWZ auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$; doch ergaben sich bei den Komponenten 3-/4-Ethyltoluol, n-Propylbenzol, 2-Ethyltoluol und 1,2,4-Trimethylbenzol deutlich sinkende Fehler-I-Risiken beim Stufenvergleich 1 gegen 3 relativ zu den Stufentestungen 1 gegen 2 und 2 gegen 3, wie aus der Tabelle 18 hervorgeht. Beim 1,2,3-Trimethylbenzol, das wegen einer Eliminationshalbwertszeit im Stichprobenkollektiv statistisch lediglich mit Rang-Tests betrachtet werden konnte, zeigten sich statistisch signifikante Änderungen der HWZ unter zunehmender physischer Aktivität im Friedman-Rang-Test auf dem asymptotischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$, die sich im Wilcoxon-Rang-Test jedoch ausschließlich zwischen Stufe 1 und Stufe 3, d.h. zwischen den HWZ unter Ruhebedingungen und denen unter intermittierenden körperlichen Belastungen von 75 W, zeigten.

Tabelle 18: Ergebnisse statistischer Testungen der Halbwertszeiten von C9-Alkylbenzolen auf signifikante Veränderungen zwischen unterschiedlichen Stufen physischer Aktivität (gewähltes Signifikanzniveau $p < 0,05$; $n = 20$)

Komponente	Einfaktorielle ANOVA für Messwiederholungen*		p multipler paarweiser Mittelwertsvergleiche nach der Bonferroni-Methode*		
	Prüfwert	p	Stufe	Stufe	Stufe
	F		1 – 2	2 – 3	1 – 3
1,2,4-Trimethylbenzol	1,38	0,26	1,00	1,00	0,15
1,3,5-Trimethylbenzol	4,14	0,02	0,28	1,00	0,01
3-/4-Ethyltoluol	2,66	0,08	0,89	0,82	0,06
2-Ethyltoluol	1,36	0,27	1,00	0,72	0,07
n-Propylbenzol	3,84	0,03	0,32	1,00	0,07
Friedman-Rang-Test (mittlerer Rang)*					
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Chi-	p
	Rang	Rang	Rang	Quadrat	
1,2,3-Trimethylbenzol	2,50	1,85	1,65	7,90	0,02
Wilcoxon-Rang-Test*, p					
	Stufe 1 - 2		Stufe 1 - 3	Stufe 2 - 3	
1,2,3-Trimethylbenzol	0,07		0,04	0,46	

* Für Komponenten mit durchgehend positiven HWZ erfolgte die Anwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen mit anschließenden multiplen paarweisen Mittelwertsvergleichen nach der Bonferroni-Methode, für Komponenten mit z.T. negativen HWZ der Friedman-Rang-Test mit anschließendem Wilcoxon-Rang-Test

4.3.2 Biologisches Monitoring im Spontanurin

Als Indikatoren der inneren Belastung wurden im Spontanurin Metabolite einiger C9-Aromaten bestimmt. Diese umfassten die Dimethylbenzoesäuren als Metabolite der Trimethylbenzolisomere sowie der 4-Ethylbenzoesäure und der Methylmandelsäuren als bisher noch nicht nachgewiesene Stoffwechselprodukte der Ethyltoluolisomere. Deren Angabe erfolgte aus Gründen diuresebedingter Schwankungen Kreatinin-korrigiert.

4.3.2.1 Biologisches Monitoring im Spontanurin

Ein typisches Gaschromatogramm einer postexpositionellen Spontanurinprobe ist in der Abbildung 9 in dem für die vorliegenden Untersuchungen relevanten Zeitfenster von 11 bis 24 Minuten dem Gaschromatogramm einer präexpositionellen Spontanurinprobe gegenübergestellt.

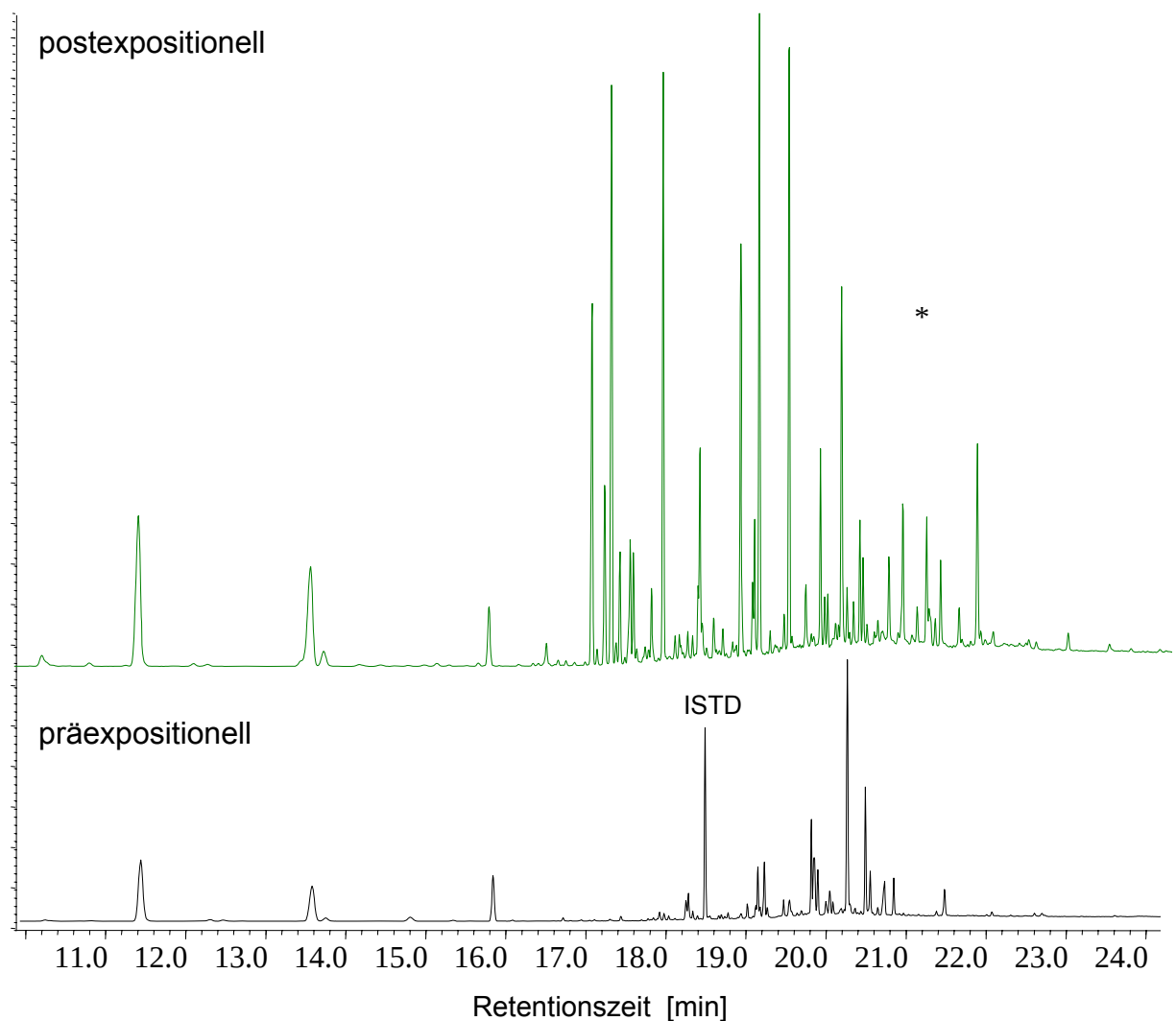


Abbildung 9: Beispielhafte Gegenüberstellung der Gaschromatogramme einer prä- und einer postexpositionellen Spontanurinprobe im Retentionszeitfenster von 10 bis 24 Minuten, ISTD: Interner Standard n-Undecansäure

Insgesamt zeigt sich im Urin nach der Exposition ein deutlich komplexeres Peakprofil, das auf eine ausgeprägte Biotransformation der im KWG enthaltenen Aromaten hinweist. Expositionsbedingte Peaks lassen sich insbesondere im Retentionszeitfenster von 17 bis 24 Minuten erkennen. Zum Teil sind auch Überlappungen von bereits präexpositionell im Urin nachweisbaren Peaks mit weiteren durch die Exposition bedingten zu erkennen. Exemplarisch sei hier auf die Peaks mit den Retentionszeiten um 19.2 Minuten hingewiesen.

Bei dem Peak mit der Retentionszeit 18.4 min handelt es sich um den internen Standard n-Undecansäure, dessen Fläche in den beiden Chromatogrammen jeweils 500 µg repräsentiert.

Zur näheren Betrachtung ist das oben abgebildete Gaschromatogramm in den Abbildungen 10, 11 und 12 in drei Zeitfenster unterteilt. Die Retentionszeiten von Minute 10 bis 16.4 wurden nicht mehr weiter berücksichtigt, da sich hier ursprünglich vermutete Metaboliten wie die Tolylessigsäuren als mögliche Biotransformationsprodukte der Isomere des Ethyltoluols nicht bestätigen liessen.

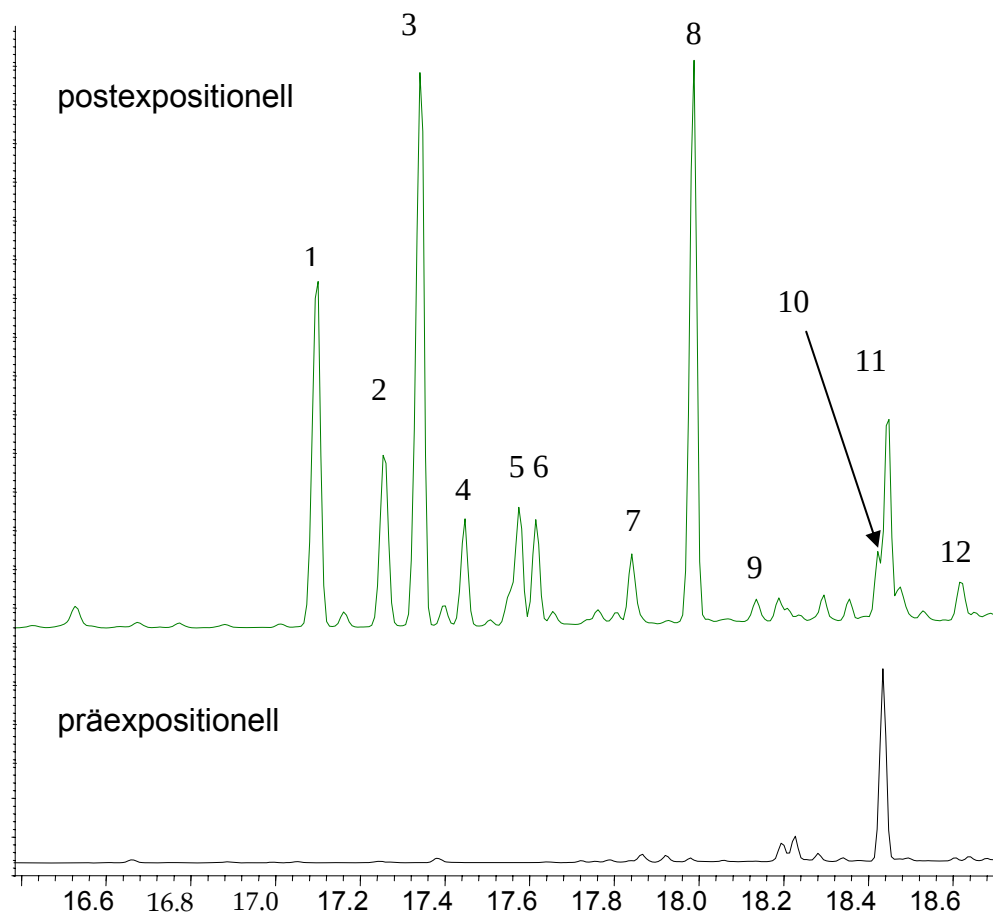


Abbildung 10: Ausschnitt der oben dargestellten Gaschromatogramme im Zeitfenster 16.5 – 18.6 Minuten: Das im oberen Teil abgebildete Chromatogramm einer postexpositionellen Spontanurinprobe zeigt das typische qualitative expositionsbedingt veränderte Peakprofil, das im unteren Teil abgebildete einen präexpositionellen Leerwert. Die nummerierten Peaks entsprechen: 1: 2,5-DMBA; 2: 3-EBA; 3: 2,4-DMBA; 4: 3,5-DMBA; 5: 2,3-DMBA; 6: 4-EBA; 7: 4-VBA; 8: 3,4-DMBA; 9: 2-MMA; 10: 3-MMA; 11: n-Undecansäure (ISTD); 12: 4-MMA.

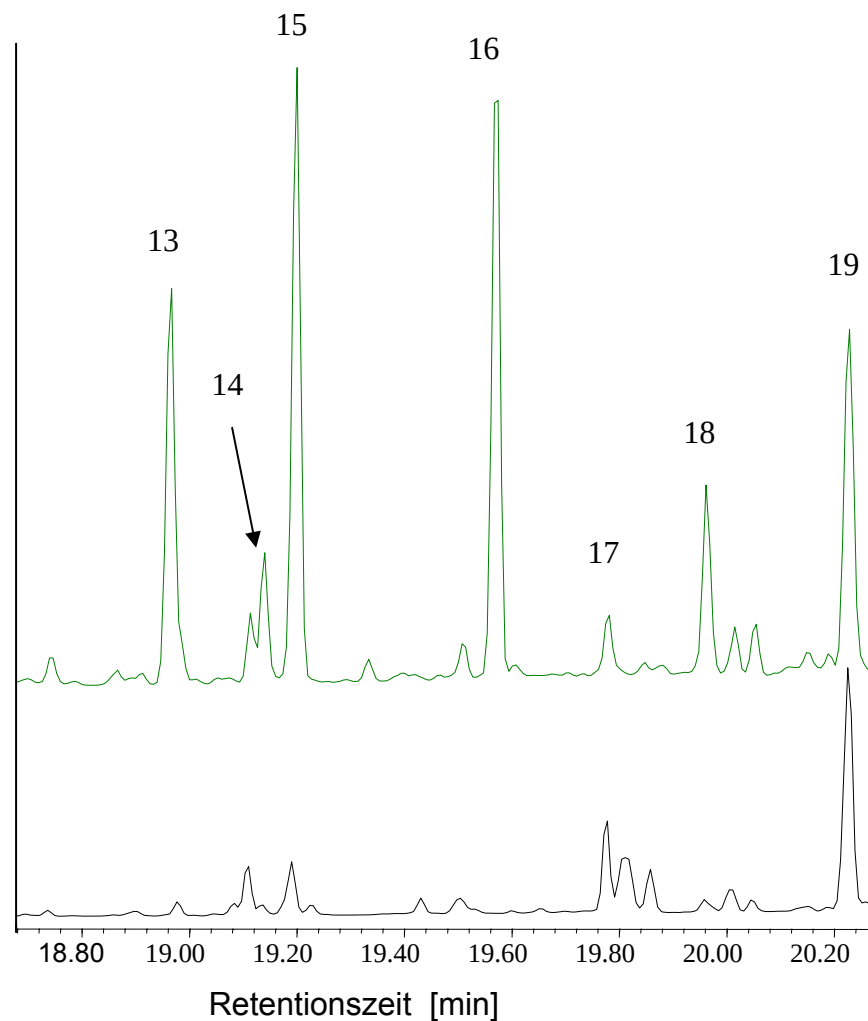


Abbildung 11: Ausschnitt der in Abbildung 11 dargestellten Gaschromatogramme im Zeitfenster von Minute 18.70 – 20.22: Im oberen Teil ein typisch expositionsbedingt verändertes Peakprofil, im unteren Teil eine kontrastierende präexpositionelle Urinprobe. Den nummerierten Peaks entsprechen: 11: n-Undecansäure (ISTD); 13: Metabolit 3-ET; 14 Metabolit 4-ET; 15 Metabolit 3-ET; 16 Metabolit 4-ET; 17 3-OH-PPA; 18 3-Methoxy-4-OH-BA; 19 HA-di-TMS

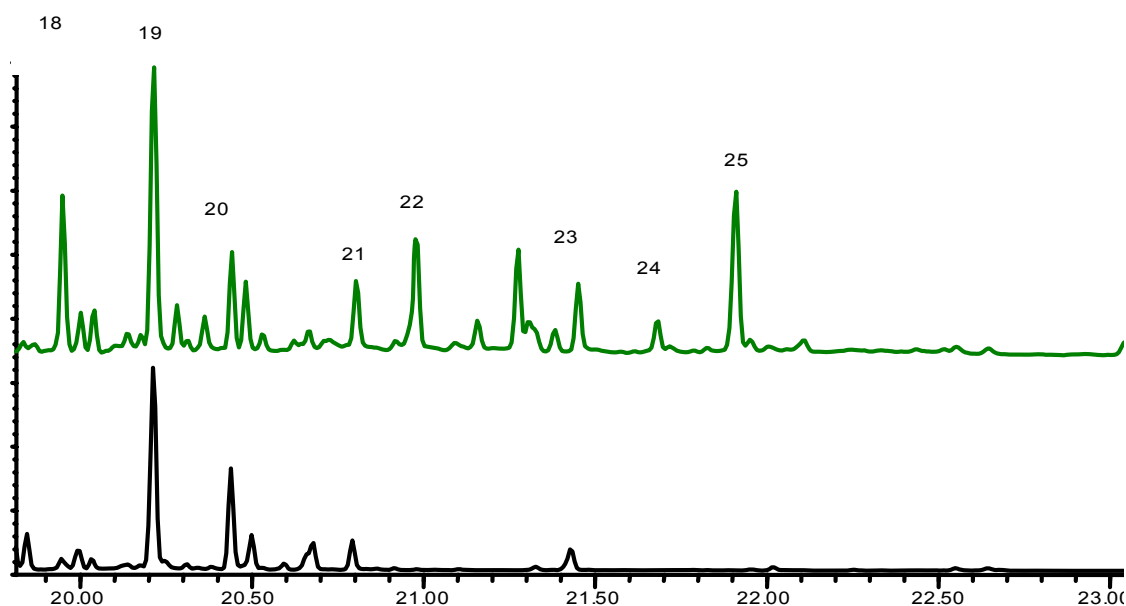


Abbildung 12: Ausschnitt der in Abbildung 11 dargestellten Gaschromatogramme im Zeitfenster von Minute 20.25 – 23.50: Im oberen Teil ein typisch expositionsbedingt verändertes Peakprofil, im unteren Teil das einer präexpositionellen Urinprobe. Die nummerierten Peaks entsprechen: 18 3-Methoxy-4-OH-Benzoesäure; 19 Hippursäure-di-TMS; 20: Hippursäure-mono-TMS; 21: Metabolit; 22: Metabolit 3-ET; 23: Metabolit 3-ET; 24: 4-ET-Metabolit; 25: 2-ET-Metabolit

Als Metaboliten von Komponenten des Lösungsmittelgemisches konnten die 2,5-, 2,4- und 3,4-DMBA als 1,2,4-Trimethylbenzol-, die 3,5-DMBA als 1,3,5-Trimethylbenzol- und die 2,3-DMBA als 1,2,3-Trimethylbenzolstoffwechselprodukte identifiziert werden. Die in einer Publikation als n-Propylbenzolmetabolit beschriebene Hippursäure war als TMS-Derivat identifizierbar, aber bereits in den Leerwerten vorhanden und damit unspezifisch [50]. Bei den Ethyltoluolisomeren, bei denen bisher keine Stoffwechselprodukte beschrieben worden sind, erfolgte die Identifikation der TMS-Derivate der 4-Ethylbenzoesäure (4-EBA), der 4-Vinylbenzoesäure (4-VBA), der 4-Methylmandelsäure (4-MMA) vom para-Isomer, der 3-Ethylbenzoesäure (3-EBA), der 3-Vinylbenzoesäure (3-VBA) und der 3-Methylmandelsäure (3-MMA) vom meta-Isomer und der 2-Methylmandelsäure (2-MMA) vom ortho-Isomer.

Insgesamt kann bei der Betrachtung des Profils der Urinexkretionsprodukte die Identifizierung der genannten C9-Alkylbenzolmetabolite einen Anhalt für eine stattgefundene Exposition erbringen. In der Tabelle 59 des Anhangs sind für das interessierende Zeitfenster im Chromatogramm zusammenfassend wesentliche in den prä- und postexpositionellen Spontanurinen auftretende Peaks anhand der Retentionszeiten mit den dominierenden massenspektrometrischen Molekülfragmenten aufgelistet.

4.3.2.2 Metabolitenkonzentrationen im Spontanurin unter Expositionen in Ruhe

Die Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen der gemessenen Phase-I-Metabolite als Einzel- und Summenwerte sind in Form deskriptiver Statistikparameter nach der ersten 4-stündigen Expositionshälfte in Tabelle 19 und nach der zweiten vierstündigen Expositionshälfte in Tabelle 20 dargestellt. Eine probandenbezogene Tabellierung ist im Anhang aufgeführt.

Tabelle 19 Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie Variationskoeffizienten (VK) von Konzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetaboliten als Einzel- und Summenwerte nach vierstündiger KWG - Exposition unter Ruhebedingungen bei n = 14 Probanden

Parameter	$\bar{x} \pm s$ [mg/g Kreatinin]	Min - Max	VK [%]
2,5-Dimethylbenzoesäure	16,9 ± 4,4	11,4 - 26,4	26,2
2,4- Dimethylbenzoesäure	20,9 ± 6,2	12,8 - 35,4	29,7
3,4- Dimethylbenzoesäure	27,3 ± 7,1	15,9 - 40,5	26,1
2,3- u. 3,5-Dimethylbenzoesäure	3,7 ± 0,9	2,7 - 5,4	23,3
4-Ethylbenzoesäure	4,2 ± 1,1	2,8 - 6,3	27,2
4-Methylmandelsäure	5,1 ± 7,6	0,3 - 28,8	149,1
3-Methylmandelsäure	0,8 ± 0,6	0,0 - 1,6	77,3
2-Methylmandelsäure	0,6 ± 0,5	0,0 - 1,4	82,2
Σ 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten	65,1 ± 14,4	49,5 - 93,1	22,1
Σ Dimethylbenzoesäuren	68,8 ± 15,2	52,4 - 98,5	22,1
Σ gemessener Metabolite	79,5 ± 16,4	58,1 - 109,0	20,6

Tabelle 20 Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima sowie Variationskoeffizienten (VK) von Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetaboliten als Einzel- und Summenwerte nach achtstündiger Exposition unter Ruhebedingungen bei n = 15 Probanden

Parameter	$\bar{x} \pm s$ [mg/g Kreatinin]	Min - Max	VK [%]
2,5-Dimethylbenzoesäure	53,7 $\pm$ 10,6	34,1 - 73,7	19,8
2,4- Dimethylbenzoesäure	78,7 $\pm$ 15,0	42,7 - 96,5	19,1
3,4- Dimethylbenzoesäure	48,5 $\pm$ 9,3	37,1 - 66,5	19,3
2,3- u. 3,5-Dimethylbenzoesäure	13,2 $\pm$ 2,9	8,6 - 17,5	21,8
4-Ethylbenzoesäure	7,8 $\pm$ 1,8	4,5 - 10,7	23,2
4-Methylmandelsäure	7,7 $\pm$ 14,1	0,7 - 43,5	182,7
3-Methylmandelsäure	2,4 $\pm$ 1,0	0,0 - 3,5	44,4
2-Methylmandelsäure	1,5 $\pm$ 0,8	0,0 - 2,7	51,2
Σ 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten	180,9 $\pm$ 29,8	116,1 - 228,0	16,5
Σ Dimethylbenzoesäuren	194,1 $\pm$ 31,9	126,2 - 244,2	16,5
Σ gemessener Metabolite	213,5 $\pm$ 33,4	134,6 - 262,6	15,6

Die in den Tabellen aufgeführten Parameter waren nur in den postexpositionellen Harnproben nachweisbar. Hier konnten die Dimethylbenzoesäuren wie die 4-EBA im Gegensatz zu den Methylmandelsäuren durchgängig in allen Proben nachgewiesen werden. Die Variation der Messwerte ist bei den dargestellten Summenwerten am geringsten, gefolgt von den verschiedenen Dimethylbenzoesäuren und der 4-EBA als Einzelwerte. Deutlich höhere Variationskoeffizienten wiesen die MMA auf.

Im Vergleich zum ersten vierstündigen Expositionsabschnitt waren nach dem zweiten die Spontanurinkonzentrationen aller registrierten Einzel- und Summenwerte erhöht. Die Konzentrationszunahmen betrugen zwischen dem 1,5fachen bei der 4-MMA und dem 3,8fachen bei der 2,4-DMBA. Im Einzelnen: 1,8facher Anstieg bei der 3,4-DMBA, 1,9facher bei der 4-EBA, 2,5facher bei der 2-MMA, 3,0facher bei der 3-MMA, 3,2facher bei der 2,5-DMBA sowie 3,6fache Zunahmen bei der 2,3- und der 3,5-DMBA.

Unter den 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten veränderte sich die Rangfolge der Konzentrationshöhen nach 2 x 4 h im Vergleich zu 4 h. Nach 4 h erreichte die 3,4-DMBA die relativ höchsten Konzentrationen - gefolgt von der 2,4-DMBA und der

2,5-DMBA, während dies nach dem zweiten vierstündigen Expositionsabschnitt die der 2,4-DMBA war. Hier wiesen die 3,4-DMBA-Konzentrationen nach achtstündiger Exposition die kleinsten Werte unter den bestimmten 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten auf. Bei den Methylmandelsäuren dominierte quantitativ das p-Isomer gegenüber dem m- und o-Isomer zu beiden Probenahmezeitpunkten.

4.3.2.3 Metabolitenkonzentrationen im Spontanurin unter Expositionen mit körperlicher Belastung von 50 W

Die Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen der bestimmten Phase-I-Metabolite als Einzel- und Summenwerte sind in Form deskriptiver Statistikparameter nach der ersten vierstündigen Expositionshälfte in Tabelle 21 und nach der zweiten vierstündigen Expositionshälfte in Tabelle 22 dargestellt. Eine probandenbezogene Tabellierung ist im Anhang aufgeführt.

Tabelle 21: Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Variationskoeffizienten (VK) von Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetaboliten als Einzel- und Summenwerte nach vierstündiger Exposition unter intermittierender leichtgradiger körperlicher Belastung bei n = 18 Probanden

Parameter	$\bar{x} \pm s$ [mg/g Kreatinin]	Min - Max	VK [%]
2,5-Dimethylbenzoesäure	23,7 $\pm$ 8,0	12,6 - 44,7	33,5
2,4- Dimethylbenzoesäure	30,9 $\pm$ 11,6	12,7 - 66,2	37,9
3,4- Dimethylbenzoesäure	39,9 $\pm$ 11,7	14,9 - 60,8	29,3
2,3- u. 3,5-Dimethylbenzoesäure	5,3 $\pm$ 1,6	2,5 - 9,3	30,9
4-Ethylbenzoesäure	6,3 $\pm$ 2,1	2,2 - 10,1	33,3
4-Methylmandelsäure	8,7 $\pm$ 10,8	0,0 - 33,5	125,0
3-Methylmandelsäure	1,1 $\pm$ 1,0	0,0 - 2,9	90,5
2-Methylmandelsäure	0,7 $\pm$ 0,7	0,0 - 1,9	94,2
Σ 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten	94,5 $\pm$ 28,7	40,2 - 169,7	30,3
Σ DMBA ^a	99,8 $\pm$ 30,2	42,7 - 179,0	30,3
Σ gemessener Metaboliten	116,6 $\pm$ 31,6	61,6 - 200,7	27,1

Tabelle 22: Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie Variationskoeffizienten (VK) von Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetaboliten als Einzel- und Summenwerte nach achtstündiger KWG - Exposition unter intermittierender leichtgradiger Belastung bei n = 19 Probanden

Parameter	$\bar{x} \pm s$ [mg/g Kreatinin]	Min - Max	VK [%]
2,5-Dimethylbenzoesäure	63,6 $\pm$ 15,6	30,2 - 101,5	24,4
2,4- Dimethylbenzoesäure	100,3 $\pm$ 24,9	42,3 - 147,4	24,8
3,4- Dimethylbenzoesäure	69,4 $\pm$ 15,2	43,4 - 114,2	22,8
2,3- u. 3,5-Dimethylbenzoesäure	14,7 $\pm$ 4,2	7,1 - 26,9	28,4
4-Ethylbenzoesäure	11,1 $\pm$ 3,1	5,0 - 19,5	28,0
4-Methylmandelsäure	10,8 $\pm$ 14,8	0,0 - 55,7	137,3
3-Methylmandelsäure	2,9 $\pm$ 1,6	0,0 - 5,3	53,3
2-Methylmandelsäure	1,5 $\pm$ 1,0	0,0 - 2,8	66,7
Σ 1,2,4-TMB-Metaboliten	233,3 $\pm$ 53,8	149,1 - 347,8	22,7
Σ Dimethylbenzoesäuren	248,0 $\pm$ 49,3	162,6 - 359,6	19,9
Σ gemessener Metabolite	274,3 $\pm$ 47,8	183,2 - 378,5	17,4

Die in den Tabellen aufgeführten Parameter waren nur in den postexpositionellen Harnproben nachweisbar. Hier konnten die Dimethylbenzoesäuren wie die 4-EBA im Gegensatz zu den Methylmandelsäuren durchgängig in allen Proben nachgewiesen werden. Die Variation der Messwerte ist bei den dargestellten Summenwerten am geringsten, gefolgt von den verschiedenen Dimethylbenzoesäuren und der 4-EBA als Einzelwerte. Deutlich höhere Variationskoeffizienten weisen die MMA auf.

Im Vergleich zur ersten Expositionshälfte waren nach der zweiten die Spontanurinkonzentrationen aller registrierten Einzel- und Summenwerte erhöht. Die Konzentrationszunahmen betrugen zwischen dem 1,2fachen bei der 4-MMA und dem 3,2fachen bei der 2,4-DMBA. Im Einzelnen: 1,7facher Anstieg bei der 3,4-DMBA, 1,8facher bei der 4-EBA, 2,1facher bei der 2-MMA, 2,6facher bei der mMMA, 2,7facher bei der 2,5-DMBA sowie 2,8fache Konzentrationszunahme bei der Summe aus 2,3- und 3,5-DMBA. Unter den nachgewiesenen 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten veränderte sich die Rangfolge der Konzentrationshöhen nach der zweiten Expositionshälfte im

Vergleich zur ersten. Nach 4 h erreichte die 3,4-DMBA die relativ höchsten Konzentrationen - gefolgt von der 2,4-DMBA und der 2,5-DMBA, während dies nach dem zweiten vierstündigen Expositionsabschnitt die der 2,4-DMBA war. Hier wiesen die 3,4-DMBA-Konzentrationen nach achtstündiger Exposition die kleinsten Werte unter den bestimmten 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten auf. Bei den Methylmandelsäuren dominierte quantitativ das p-Isomer gegenüber dem m- und o-Isomer zu beiden Probenahmezeitpunkten.

4.3.2.4 Metabolitenkonzentrationen im Spontanurin unter Expositionen mit körperlicher Belastung von 75 W

Die Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen der bestimmten Phase-I-Metabolite als Einzel- und Summenwerte sind in Form deskriptiver Statistikparameter nach der ersten vierstündigen Expositionshälfte in Tabelle 23 und nach der zweiten vierstündigen Expositionshälfte in Tabelle 24 dargestellt. Eine probandenbezogene Tabellierung ist im Anhang aufgeführt.

Tabelle 23 Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Variationskoeffizienten (VK) von Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetaboliten als Einzel- und Summenwerte nach vierstündiger Exposition unter intermittierender Belastung von 75 W bei n = 18 Probanden

Parameter	$\bar{x} \pm s$ [mg/g Kreatinin]	Min - Max	VK [%]
2,5-Dimethylbenzoesäure	26,2 $\pm$ 7,0	14,8 - 36,8	26,8
2,4- Dimethylbenzoesäure	34,7 $\pm$ 8,5	17,6 - 48,0	24,5
3,4- Dimethylbenzoesäure	47,1 $\pm$ 12,1	20,1 - 67,2	25,7
2,3- u. 3,5-Dimethylbenzoesäure	6,2 $\pm$ 1,8	3,2 - 9,2	28,4
4-Ethylbenzoesäure	7,6 $\pm$ 2,3	3,7 - 13,1	30,7
4-Methylmandelsäure	7,4 $\pm$ 9,9	1,1 - 42,2	133,9
3-Methylmandelsäure	1,6 $\pm$ 0,8	0,0 - 2,7	52,8
2-Methylmandelsäure	1,0 $\pm$ 0,6	0,0 - 1,9	66,0
Σ 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten	108,0 $\pm$ 22,5	61,4 - 144,4	20,8
Σ Dimethylbenzoesäuren	114,2 $\pm$ 24,0	64,8 - 153,3	21,0
Σ Metabolite insgesamt	131,8 $\pm$ 22,9	98,9 - 178,3	17,4

Tabelle 24 Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie Variationskoeffizienten (VK) von Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetaboliten als Einzel- und Summenwerte nach achtstündiger KWG-Exposition unter intermittierender fahrradergometrischer Belastung von 75 W bei n = 19 Probanden

Parameter	$\bar{x} \pm s$ [mg/g Kreatinin]	Min - Max	VK [%]
2,5-Dimethylbenzoesäure	68,5 $\pm$ 13,9	40,6 - 94,9	20,3
2,4- Dimethylbenzoesäure	106,6 $\pm$ 24,0	55,2 - 146,4	22,5
3,4- Dimethylbenzoesäure	76,8 $\pm$ 20,5	52,7 - 127,6	26,7
2,3- u. 3,5-Dimethylbenzoesäure	15,9 $\pm$ 3,7	8,9 - 23,7	23,5
4-Ethylbenzoesäure	12,4 $\pm$ 3,8	8,8 - 23,6	30,3
4-Methylmandelsäure	10,9 $\pm$ 16,7	1,2 - 63,3	152,9
3-Methylmandelsäure	3,7 $\pm$ 1,3	0,0 - 6,1	34,2
2-Methylmandelsäure	2,1 $\pm$ 0,7	0,0 - 2,9	32,4
Σ 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten	251,9 $\pm$ 52,6	148,8 - 351,3	20,9
Σ Dimethylbenzoesäuren	267,8 $\pm$ 54,4	157,7 - 371,0	20,6
Σ Metabolite insgesamt	297,0 $\pm$ 53,7	225,4 - 404,4	18,1

Die in den Tabellen aufgeführten Parameter waren nur in den postexpositionellen Harnproben nachweisbar. Hier konnten die Dimethylbenzoesäuren wie die 4-EBA im Gegensatz zu den Methylmandelsäuren durchgängig in allen Proben nachgewiesen werden. Die Variation der Messwerte ist bei der Summe aller registrierten Metaboliten am geringsten, gefolgt von den weiteren dargestellten Summenwerten und den verschiedenen Dimethylbenzoesäuren sowie der 4-EBA. Deutlich höhere Variationskoeffizienten wiesen insgesamt die MMA auf.

Im Vergleich zur ersten Expositionshälfte waren nach der zweiten die unmittelbar postexpositionell gespendeten Spontanurinkonzentrationen aller registrierten Einzel- und Summenwerte erhöht. Die Konzentrationszunahmen betrugen zwischen dem 1,2fachen bei der pMMA und dem 3,2fachen bei der 2,4-DMBA. Im Einzelnen: 1,7facher Konzentrationsanstieg bei der 3,4-DMBA, 1,8facher bei der 4-EBA, 2,1facher bei der 2-MMA, 2,6facher bei der 3-MMA, 2,7facher bei der 2,5-DMBA sowie 2,8fache Konzentrationszunahme bei der Summe von 2,3- und 3,5-DMBA.

Unter den bestimmten 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten veränderte sich die Rangfolge der Konzentrationshöhen nach der zweiten Expositionshälfte im Vergleich zur ersten. Nach 4 h erreichte die 3,4-DMBA die relativ höchsten Konzentrationen - gefolgt von der 2,4-DMBA und der 2,5-DMBA, während dies nach dem zweiten vierstündigen Expositionsabschnitt die der 2,4-DMBA war. Hier wiesen die 2,5-DMBA-Konzentrationen die kleinsten Werte unter den gemessenen 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten auf. Bei den Methylmandelsäuren dominierte quantitativ das p-Isomer gegenüber dem m- und o-Isomer zu beiden Probenahmezeitpunkten.

4.3.2.5 Einflüsse der Faktoren Expositionsdauer und physische Aktivität auf die Metaboliten-Exkretion

Mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigten sich statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) der Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen verschiedener Summenwerte und Einzelwerte in Bezug auf die Expositionsdauer und die körperliche Belastung. Diese sind in Tabelle 25 aufgelistet.

Tabelle 25 Auflistung der Messparameter mit hochsignifikanten Unterschieden in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwiederholungen

Summenwerte	Einzelwerte
Σ 2,3- und 3,5-DMBA*	2,4-DMBA
Σ 2,4-; 3,4- und 2,5-DMBA	2,5-DMBA
Σ DMBA	3,4-DMBA
Σ gemessener Metabolite	4-EBA
	3-MMA

Die 4-MMA wies lediglich einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Expositionsdauer ($p = 0,02$) auf, während bei der 2-MMA keine statistisch signifikanten Zeit- und Belastungseffekte erkennbar waren. Bis auf die Ausnahme der 4-MMA war der Effekt der Expositionsdauer bei allen o.g. Messparametern deutlicher ausgeprägt als der Effekt der körperlichen Belastung.

Statistisch signifikante Interaktionseffekte der Faktoren körperliche Belastung und Expositionsdauer zeigten sich bei den Messparametern 2,4-DMBA ($p = 0,01$), 2,5-

DMBA ($p < 0,05$), dem Summenwert der gemessenen 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten ($p = 0,01$) und dem Summenwert der Dimethylbenzoesäuren ($p < 0,005$). Nicht-signifikante Interaktionseffekte wiesen die 3,4-DMBA ($p = 0,051$), die Summe aller gemessenen Metabolite ($p = 0,07$) und die weiteren Messparameter mit deutlich höheren Irrtumswahrscheinlichkeiten auf.

Die Interaktionseffekte weisen bei grafischer Darstellung - exemplarisch in Abbildung 13 an dem Messparameter 2,4-DMBA demonstriert - einen ordinalen Charakter auf. Bei ordinaler Interaktion sind im Gegensatz zu hybrider und disordinaler Interaktion noch Aussagen zur Wirkung der einzelnen Faktoren möglich, ohne auf den jeweils anderen Faktor Bezug nehmen zu müssen [45].

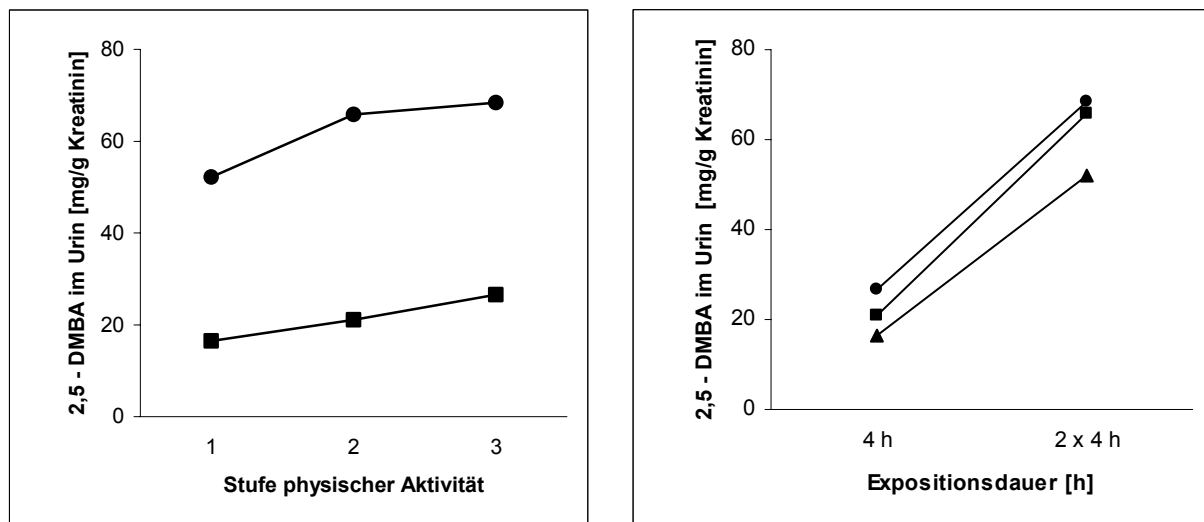


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Interaktion von Expositionsdauer und physische Aktivität auf die Spontanurinkonzentration von Messparametern am Beispiel der 2,5-DMBA: Die Linien laufen weder parallel noch schneiden sie sich – daher handelt es sich um einen ordinalen Interaktionstyp. Zu erkennen sind in der linken Abbildung die mittleren Spontanurinkonzentrationen der 2,5-DMBA in Abhängigkeit der Belastungsstufen 1 (in Ruhe), 2 (50 W) und 3 (75 W) nach 4 h (untere Linie) und 2 x 4 h (obere). In der rechten Abbildung zu erkennen sind die Mittelwerte der Spontanurinkonzentrationen der 2,5-DMBA in Abhängigkeit der Expositionsdauer unter Ruhebedingungen (untere), unter intermittierender Belastung von 50 W (mittlere) und 75 W (obere).

In der weiteren Betrachtung der Mittelwertsunterschiede der drei Belastungsstufen mittels paarweiser multipler Mittelwertsvergleiche nach der Bonferroni-Methode

manifestierten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Messparametern 2,5-, 2,4-, 3,4-DMBA, 4-EBA, 3-MMA, dem Summenwert der 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten, dem Summenwert der Dimethylbenzoesäuren sowie dem Summenwert aller gemessenen Metabolite auf dem Niveau $p < 0,001$ zwischen der Stufe 1 (in Ruhe) und 3 (75 W). Bei der 4-MMA sowie dem Messparameter 2,3- und 3,5-DMBA betrug das Fehler-I-Risiko hier $p = 0,001$, während das der 2-MMA das Signifikanzniveau von 0,05 deutlich überschreitet.

Zwischen der Stufe 1 (in Ruhe) und 2 (50 W) zeigten sich bei den Summenwerten der gemessenen 1,2,4-Trimethylbenzolmetabolite, der Dimethylbenzoesäuren sowie aller gemessenen Metaboliten ein Fehler-I-Risiko von $p < 0,001$, bei der 2,5-, der 2,4- und der 3,4-DMBA ein $p = 0,001$, bei der 4-EBA ein $p = 0,06$, der 2,3- und 3,5-DMBA ein $p = 0,14$ sowie bei den Isomeren der Methylmandelsäure deutlich höhere Fehler-I-Risiken. Zwischen der Stufe 2 (50 W) und 3 (75 W) manifestierten sich nur bei der 4-MMA ($p < 0,001$) und bei der 3-MMA ($p < 0,05$) statistisch signifikante Unterschiede.

4.4 Korrelation von Parametern im Blut und im Spontanurin

Die Blutkonzentrationen des 1,2,4-Trimethylbenzols wurden zu verschiedenen Messzeitpunkten – unmittelbar post expositionem nach der ersten (4 h) und zweiten Expositionshälfte (8 h) sowie jeweils 45 Minuten später - unabhängig vom Belastungsgrad den Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen der Metabolite 2,5-, 2,4- und 3,4-DMBA sowie ihrem Summenwert gegenübergestellt. Es zeigten sich keine bedeutsamen Korrelationen. Die höchsten Korrelationskoeffizienten traten bei der 3,4-DMBA mit 0,36 auf. Einige sind im Anhang in Tabelle 58 aufgelistet.

4.5 Subjektive Beschwerden und chemisch-irritative Symptome der Probanden während und/oder nach Expositionen

Die Probanden/-innen wurden in der Pause und am Ende des Expositionstages nach Befindlichkeitsstörungen befragt. Geäußerte Symptome waren:

- Geruchsbelästigung (1 Proband, bei allen Expositionen)
- Geschmacksstörungen (an 3 Tagen, 2 Probanden)
- unangenehmer Geschmack auf der Zunge (an 3 Tagen, 2 Probanden),
- Mundtrockenheit und/oder trockene Schleimhäute (an 3 Tagen, 3 Probanden)
- Müdigkeit (an 12 Tagen, 6 Probanden)
- Konzentrationsstörungen (an 4 Tagen, 2 Probanden)

- leichte Benommenheit (an 1 Tag in der letzten Expositionsstunde, postexpositionell rasche Remission, 1 Proband,)
- leichte Kopfschmerzen (an 4 Tagen bei 2 Probanden)
- leichte Übelkeit (an 2 Tagen, 2 Probanden)
- oronasales Kratzen /Reizung (an 1 Tag, 1 Proband)

Alle geäußerten subjektiven Auffälligkeiten mit Ausnahme der Müdigkeit traten nur episodisch, inkonsistent und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Die Beschwerden bestanden verschieden lang und klangen z. T. nach Beendigung der Exposition rasch ab. Ursachen einiger der genannten Beschwerden zogen viele der Probanden durch Kofaktoren wie frühes Aufstehen (Unausgeschlafenheit), räumliche Eingegengtheit und Monotonie in Betracht.

4.6 Qualitätssicherung

4.6.1 Linearität der Eichfunktionen

Alle C9-Alkylbenzole wiesen in den Eichfunktionen für die Medien Luft, Blut und Spontanurin Linearität auf. Die jeweiligen Eichfunktionen sind als Regressionsfunktionen mit den Bestimmtheitsmaßen im Anhang tabellarisch dargestellt. Die Bestimmtheitsmaße geben den prozentualen Anteil der Eichwerte wieder, die durch die Eichgerade repräsentiert werden. Während im Medium Luft bzw. Schwefelkohlenstoff äußerst geringgradige Messwertstreuungen auftraten, variierten die Werte im Blut und im Spontanurin bei einigen Parametern teilweise deutlicher. Im Blut waren dies vor allem das 1,2,3-Trimethylbenzol und das i-Propylbenzol; im Harn die Isomere der Methylmandelsäure.

4.6.2 Präzision in der Serie und von Tag zu Tag, Richtigkeit und Nachweisgrenzen

Die Präzision in Serie, die Präzision von Tag zu Tag und die Wiederfindungsraten der Einzelwerte sind in Tabellen im Anhang dargestellt. Es resultierten bei den Präzisionsmessungen in Serie insgesamt geringfügige Messwertvariationen, die bei den Präzisionsmessungen von Tag zu Tag zunahmen. Die Wiederfindungsraten als Maß der Richtigkeit lagen bei fast allen Parametern zwischen 95 und 128 %.

Die Ermittlung der Nachweisgrenzen erfolgte bei der Luft und im Spontanurin aus zusätzlichen Kontrollen, im Blut aus den Leerwerten von 60 Probanden.

5 Diskussion

Komplexe aromatische Kohlenwasserstoffgemische können während der Anwendung - bedingt durch die Flüchtigkeit der Inhaltsstoffe - zur inhalativen Exposition von Beschäftigten mit möglicher Gesundheitsgefährdung führen. Um die Effektivität bestehender Schutzmaßnahmen bzw. deren Bedarf zu überprüfen, sind kontrollierende Schadstoffmessungen in der Umgebungsluft der Arbeitnehmer durchführbar, deren Erfassung und Bewertung nach der TRGS 900, Teil 72 erfolgt. Jedoch wird mit diesem Verfahren lediglich die äußere Schadstoffbelastung ermittelt, nicht die innere Belastung der Arbeitnehmer, die durch Faktoren wie Expositionsdauer und Arbeitsschwere beeinflusst werden kann.

In der vorliegenden Studie fanden eingehend Analysen von handelsüblichen komplexen aromatischen KWG statt, um diese auf mögliche qualitative wie quantitative Analogien von Inhaltsstoffen zu untersuchen und bei deren Existenz die entsprechenden Substanzen als repräsentative Leitkomponente(n) zu verwenden und im Rahmen humanexperimenteller Expositionen deren Eignung für ein Air Monitoring wie insbesondere für ein Biologisches Monitoring zu testen.

Um bei den humanexperimentellen Versuchen die Exposition von Arbeitnehmern in der Arbeitswelt praxisorientiert zu simulieren, erstreckten sich die Expositionszeiträume – in Anlehnung an einen Arbeitstag - auf zwei vierstündige Abschnitte, die von einer einer $\frac{3}{4}$ stündigen expositionsfreien Mittagspause unterbrochen wurden. Dieses Modell ist in zahlreichen toxikokinetischen Untersuchungen bei verschiedenen Kohlenwasserstoffen angewendet worden [72, 103 -106, 146, 158, 159, 181, 213 - 217]. Weiterhin sollte neben der Expositionsdauer auch die Arbeitsschwere im Studiendesign mit berücksichtigt werden, da dieser Faktor in vielen Publikationen als ein wesentlicher Einfluss auf die innere Belastung angesehen wird [7,16, 29, 57, 81, 120].

5.1 Material und Methoden

Das bisher in Zusammenhang mit publizierten Analysen von komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffen angewendete Verfahren umfasste die kapillargaschromatografische Auftrennung und massenspektrometrische Bestimmung der Gemischkomponenten [26, 30, 166, 191]. Es ermöglicht über die Ermittlung von Massenspektren insbesondere in Verbindung mit Referenzsubstanzen eine genaue

Zuordnung von Stoffen zu gaschromatografischen Peaks und eine mögliche Erfassung von Peak-Interferenzen durch zwei oder mehrere Komponenten. Der statt der Massenspektrometrie anwendbare Flammenionisationsdetektor ist relativ unspezifisch und daher für die Identifikation primär nicht unbekannter Substanzen ungeeigneter.

Das bisher einzig für die Evaluierung komplexer aromatischer Kohlenwasserstoff-Expositionen gültige Bestimmungsverfahren mit der summarischen Erfassung aller Gemischkomponenten in der Umgebungsluft wurde per Aktivprobenahme kontrollierend durchgeführt und einem nach TRGS 403 modifizierten Monitoring von Leitkomponenten gegenübergestellt [183]. Dieses erlaubt vereinfachende Messungen, die gerade bei Mischexpositionen zur Differenzierung des durch den aromatischen Solvent Naphtha-Gehalt bedingten toxikologischen Einflusses beitragen könnten. Bisher ist ein Leitkomponentenmonitoring generell aber lediglich für wiederholte Kontrollmessungen an Arbeitsplätzen mit qualitativ wie quantitativ relativ konstanten Expositionsschemata zugelassen [183]. Alternativ existiert auf europäischer Ebene mit dem OEL (Occupational Exposure Limit) ein weiteres Bewertungsverfahren auf der Basis eines Berechnungsalgorithmus gemäß ACIGH, dass dem für „sonstige Stoffgemische“ nach TRGS 403 entspricht. Es dürfte allerdings bei ordnungsgemäßer Identifizierung und Quantifizierung sämtlicher Substanzen enorm arbeits- wie zeitintensiv und zudem analytisch kaum praktikabel sein.

Das angewendete Verfahren der stationären Aktivprobenahme ist bei aromatischen Kohlenwasserstoffen etabliert. Es wird von der HSE empfohlen [33]. Alternativ können portable Photoionisationsdetektoren sowie Passivsammler Anwendung finden [33, 34, 54].

Als Messmedium dienten Aktivkohleröhrchen, durch die kontinuierlich definierte Luftvolumina aus der Umgebungsluft gesogen wurden. In den Analytischen Methoden für Luftanalysen bei Lösungsmittelgemischen werden als Alternativen zu Aktivkohle Tenaxröhrchen und XAD4 als einsetzbare Messmedien beschrieben [2].

Die an die Aktivkohle-Sammelphase adsorbierten aromatischen Kohlenwasserstoffe wurden mit dem Lösungsmittel CS₂ desorbiert und nach einer Äquilibrierungsphase dampfraumanalytisch auf die Kapillarsäule transferiert, gaschromatografisch aufgetrennt und flammenionisationsdetektorisch quantifiziert. Gleichfalls können als desorbierende Solvenzien ternäre Gemische, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Benzylalkohol oder Phtalsäuredimethylester sowie als Quantifizierungsverfahren die

Massenspektrometrie verwendet werden [38]. Hinsichtlich der Air Monitoring-Methodik hat sich die Anwendbarkeit von Adsorption an Aktivkohle/Desorption mit Schwefelkohlenstoff/GC-FID bei einer Vielzahl von Analysen zur Bestimmung der strukturhomologen BTX-Aromaten wie bei den Trimethylbenzolen gezeigt [33, 39, 48]. Statt einer zeitaufwendigen 24stündigen Äquilibrationsphase bieten sich als kürzere Elutionsmethoden der Desorption von an die Aktivkohle adsorbierten Kohlenwasserstoffen die fünfminütige Behandlung im Ultraschallbad oder eine halbstündige Behandlung auf einem Schüttler an [2].

Die Kapillargaschromatografie stellt für die Luftanalyse eine geeignete Bestimmungsmethode dar [33, 38]. Liegen insbesondere Substanzgemische vor, so bietet sie in vielen Fällen die einzige Möglichkeit zur Trennung und quantitativen Bestimmung der Komponenten [38]. Der hier zur Quantifizierung eingesetzte Flammenionisationsdetektor (FID) stellt bei der Bestimmung von vorbekannten Stoffen eine effiziente und effektive Methode zur Quantifizierung von Kohlenwasserstoffen dar.

Nachteile des Verfahrens sind prinzipiell mögliche Störungen durch Stoffe mit gleicher gaschromatografischer Retentionszeit, die durch die geringe Spezifität des FID nur mit Hilfe verschiedener Säulen oder durch Massenspektrometrie ausschliessbar bzw. quantifizierbar sind.

Das Biologische Monitoring im Vollblut wurde analog den Luftanalysen mit dem Headspace-Kapillar-GC-FID-Verfahren durchgeführt.

Das Monitoring im Medium Vollblut ist notwendig, da beispielsweise 1,2,4-Trimethylbenzol zu schätzungsweise 85 % an Erythrozyten gebunden ist [194]. Auch beim i-Propylbenzol wird eine 85%-ige Bindung an hydrophobe Strukturen der Erythrozyten - wahrscheinlich Hämoglobin - und der Plasmaproteine angegeben und im Weiteren die Einlagerung in Chylomikronen und Assoziierung an Lipoproteine beschrieben [55, 69 u 114 in 72]. Lam et al. (1990) zeigten u. a. für den Aromaten Toluol die Relevanz von Proteinen, insbesondere des Hämoglobins, als Bindungsstellen im Blut auf [115].

Die Bestimmung von volatilen organischen Verbindungen (VOC's) im Blut per Headspace-Gaschromatografie und FID gehört zu den zentralen und lang etablierten Analysentechniken des arbeitsmedizinischen Biomonitorings [80, 81]. Der Bestimmung von Aromaten im Blut kommt mit dieser Technik ein besonderer Stellenwert zu, der sich in den verschiedenen so bestimmten BAT-Werten für Toluol,

Styrol, den Xylole und iso-Propylbenzol sowie den EKA-Werten von Benzol und Ethylbenzol widerspiegelt [4, 35-38, 80, 81]. Auch für die Konzentrationsbestimmung von 1,2,4-, 1,2,3- und 1,3,5-TMB nach humanexperimentellen Monoexpositionen im Medium Vollblut erwies sich die HS-GC-FID-Methode als geeignet [108]. Järnberg et al. bestimmten 1,2,4-TMB-Konzentrationen im Blut mit diesem analytischen Verfahren nach Expositionen gegenüber aromatenhaltigem Testbenzin sowie nach 1,2,4-Trimethylbenzol-Monoexpositionen [93]. Angerer und Lehnert wendeten die Head Space-Kapillargaschromatographie (GC-HS) erfolgreich bei der simultanen Blutkonzentrationsbestimmung von Ethylbenzol und den Xylolisomeren nach technischen Xylol-Expositionen an [3]. Für komplexe aromatische KWG-Expositionen sind bisher keine Untersuchungen publiziert. In der vorliegenden Studie erwies sich die GC-HS in Verbindung mit dem FID als Methode geeignet.

Das arbeitsmedizinische Monitoring der unveränderten Ausgangssubstanzen von flüchtigen organischen Verbindungen im Blut ist im Allgemeinen spezifisch, da sie physiologisch nicht im Blut vorkommen und umweltbedingte Level zumeist allenfalls in ng/L-Bereichen liegen [81].

Trotzdem können sich analytische Interferenzen durch Überlappung Retentionszeit-identischer oder -ähnlicher Substanzpeaks ergeben, deren Auftreten sich aber durch Leerwert-, Doppelsäulen-GC und/oder GC-MS-Kontrollbestimmungen minimieren lassen [81]. In der vorliegenden Studie fanden Leerwertkontrollen zur Identifikation möglicher Störpeaks und bei deren Auftreten Leerwertkorrekturen statt.

Störpeaks und Grundrauschen führen gerade bei niedrigen Blutkonzentrationen der jeweiligen interferierenden Gemischkomponente zu relationsbedingten zunehmenden falsch-positiven Werten. Insofern wäre es aus analytischer Perspektive ratsam, vor allem bei mangelnden Fehler eliminierenden Maßnahmen die Probennahme für das Biomonitoring zum Zeitpunkt der höchsten Konzentration volatiler organischer Verbindungen im Blut – gewöhnlich am Ende der Exposition – vorzunehmen [81]. Der Stellenwert einer postexpositionellen Probennahme steigt besonders für Substanzen mit zu erwartenden niedrigen Blutspiegeln wie beispielsweise Benzol mit einem EKA-Wert von 5 µg/L, die von der Größenordnung her an der Bestimmungsgrenze der statischen Headspace-Technik für die Kapillargaschromatographie liegen [81]. Hier kann die als sensitiver beschriebene dynamische Headspace-Technik hilfreich sein, die allerdings mit Abnahmen der analytischen Genauigkeit/Richtigkeit aufgrund hoher Interferenzraten einhergeht [84]. Die korrespondierende Benzol-Luftkonzentration für

das Erreichen des EKA-Wertes wird mit etwa 1 ppm angegeben [36, 37, 81]. Analoge Luftkonzentrationsgrößenordnungen sind auch für einige der im Rahmen der vorliegenden Studie exponierten Gemischkomponenten zu erwarten.

Praktizierter messstrategischer Standard beim arbeitsmedizinischen Biomonitoring in der betrieblichen Praxis sind Probennahmen bei der überwiegenden Anzahl von Stoffen am Ende der Schicht – unter ihnen die Aromaten Benzol, Ethylbenzol, i-Propylbenzol, Toluol und die Xylole [36, 37, 80]. Für diese Zeitpunkte sind auch die entsprechenden BAT-, EKA- bzw. BEI-Werte konzipiert [36, 37, 80].

Bei einigen Substanzen erfolgt die Probennahme zu definierten späteren Zeitpunkten post expositionem; bei kumulierenden Stoffen sogar erst unmittelbar vor der darauffolgenden Schicht [81].

Messstrategisch immanente Fehlerquellen können schon gering zeitlich verzögerte Entnahmen der Proben sein - vor allem unmittelbar postexpositionell bei volatilen organischen Verbindungen infolge der initial raschen ersten Eliminationsphase von manchmal nur wenigen Minuten Dauer. Bei späteren Probenahmen wird allerdings ein zunehmender Einfluss durch Faktoren wie Körperfett, Belastung und Rauchen auf die Konzentrationen flüchtiger organischer Verbindungen durch ansteigende Auswascheffekte tieferer Kompartimente wie Muskel- und Fettgewebe beschrieben [81].

Um derartige Effekte in der vorliegenden Untersuchung zumindest teilweise zu berücksichtigen, wurden im Studiendesign die strategischen Probennahmen unmittelbar postexpositionell beginnend nach 4 h und nach 8 h sowie zu weiteren Zeitpunkten bis zu 1 h post expositionem durchgeführt.

Die untersuchten C9-Aromaten dienten entweder allein oder als Teil eines Summenwertes als mögliche Leitkomponenten zur Evaluierung der inneren Belastung nach Expositionen gegenüber einem komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffgemisch.

Das Verfahren der Kapillar-GC-MS ist neben der HPLC als analytische Bestimmungsmethode für die Bestimmung von im Urin nachweisbarer Metabolite bei C9-Aromaten etabliert [33, 109, 110]. Die erstgenannte Methode eignet sich insbesondere in Verbindung mit Derivatisierungsverfahren für die Identifikation und Quantifizierung von Metaboliten, die die Phase-I-Biotransformation durchlaufen haben, während die der Flüssigkeitschromatografie zur Phase-I- wie Phase-II-Metabolitenermittlung dient.

Die BSTFA-Behandlung eignet sich als Derivatisierungsmethode für die Volatilisierung von Carbonsäuremetaboliten, die als Stoffwechselprodukte bei den untersuchten C8- bis C10-Aromaten beschrieben sind. Die BSTFA (N,O-Bis(trimethylsilyl)-trifluoracetamid)-Derivatisierung in die thermisch stabilen, chemisch inerten (abgesehen von der Hydrolysesensitivität) und leichtflüchtigen Trimethylsilylester resp. -ether diente zur Verbesserung der chromatografischen Eigenschaften, der Maskierung funktionell polarer Gruppen (COH, COOH) mit Reduktion chemischer Umsetzungen sowie zur Volatilisierung höhermolekularer polarer Metaboliten [33].

Die analytische Vorbehandlung der Spontanurinproben durch Säurehydrolyse führt im Allgemeinen zur Konversion von konjugierten Phase-II-Metaboliten in unkonjugierte Phase-I-Metaboliten, d.h. mit dem angewendeten Nachweisverfahren erfolgt eine summarische Erfassung der die Phase-I-Biotransformation durchlaufenden Stoffwechselprodukte im Urin.

Die verwendete Referenz Kreatinin dient als international gebräuchliche Bezugsgröße bei hauptsächlich glomerulär filtrierte Stoffen zur Reduktion diuresebedingter Schwankungen, zur Abschätzung der Harndilutionsmenge und zum Ausschluß überkonzentrierter/-verdünnter Harnproben ($> 2,5$ bzw. $< 0,5$ g/L Kreatinin). Es weist eine gute Korrelation mit Werten von 24 h-Sammelperioden auf, die in der arbeitsmedizinischen Realität nicht praktikabel sind. Ein weiterer Vorteil besteht in der Unabhängigkeit von Proteinurie und Glukosurie. Bei Proben von Niereninsuffizienten ist das Verfahren allerdings ungeeignet. Weitere Nachteile können geringe Beeinflussungen durch starke Muskelarbeit, längere Nahrungskarenz, exzessivem Fleischkonsum, Medikamenteneinnahmen, Alter, Geschlecht und eventuell auch durch das Zigarettenrauchen sein [200]. Bisher etablierte BAT- bzw. EKA-Werte der aromatischen Metabolite von Benzol (z.T.), Chlorbenzol, 1,2- wie 1,4-Dichlorbenzol, Styrol, Ethylbenzol, i-Propylbenzol im Urin verwenden die Referenz mg/g Kreatinin [37]. Lediglich Xylol- und Toluol-Metabolite weisen als EKA- bzw. BAT-Werte im Urin die Referenz mg/L auf [37].

5.2 Produktanalyse

Die im Rahmen dieser Studie analysierten handelsüblichen komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffgemische der Produktgruppe leichtes aromatisches Solvent Naphtha, die alle einen deklarierten Aromatengehalt von > 99 % m/m aufweisen, sind mit weiteren in der Literatur publizierten analogen Erzeugnissen in der Tabelle 26

aufgelistet. Alle Resultate wurden gaschromatografisch-massenspektrometrisch erhalten.

Tabelle 26: Produktzusammensetzungen und -variabilitäten der analysierten Produkte P1, P2 und P3 sowie weiterer in der Literatur publizierter analysierter KWG (P4 – P7) bezüglich der C9-Alkylbenzolgehalte

Volumengehalt von C9-Alkylbenzolen in verschiedenen Produkten [%]									
Parameter	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	$\bar{x} \pm s$	VK
1,2,4-TMB	29,4	31,1	31,5	31,5	33,7	30,1	31,5	$31,3 \pm 1,4$	4,3
1,3,5-TMB	6,9	8,7	10,2	8,3	8,3	9,3	10,8	$8,9 \pm 1,3$	14,6
1,2,3-TMB	7,8	7,0	4,7	6,8	5,5	4,5	3,1	$5,6 \pm 1,7$	29,5
3-/4-Ethyltoluol*	16,9	27,6	31,5	22,1	***	33,2	34,0	$27,6 \pm 6,8$	24,7
3-Ethyltoluol	11,5	19,1	22,2	***	***	22,0	22,3	$19,4 \pm 4,6$	23,8
4-Ethyltoluol	5,4	8,5	9,2	***	***	11,2	11,7	$9,2 \pm 2,5$	27,3
2-Ethyltoluol	6,2	7,3	7,9	8,5	***	7,6	7,5	$7,5 \pm 0,8$	10,2
i-Propylbenzol	0,3	1,9	1,4	0,2	2,1	0,8	1,2	$1,3 \pm 0,7$	62,2
n-Propylbenzol	2,8	6,7	7,3	3,9	7,0	7,3	7,8	$6,1 \pm 1,9$	31,8
Σ TMB	44,1	46,8	46,4	46,6	47,5	43,9	45,4	$45,8 \pm 1,4$	3,0
Σ ET	23,1	34,9	39,4	30,6	31,3	33,2	41,5	$33,4 \pm 6,1$	18,2
Σ PB	3,1	8,6	8,7	4,1	9,1	8,1	9,0	$7,2 \pm 2,5$	34,9
Σ C9-Aromaten	70,3	90,3	94,5	81,3	87,9	85,2	95,9	$86,5 \pm 8,5$	9,8

*** keine Werte angegeben; * Summe des 3- und 4-Ethyltoluolisomers (inkomplette

Peakseparation), $\bar{x}$ = Mittelwert; s = Standardabweichung; VK = Variationskoeffizient

Zu erkennen sind qualitativ identische Zusammensetzungen der C9-Aromaten, die jedoch quantitativ je nach Substanz und Summenwert unterschiedlich variieren. Äußerst geringe Schwankungen im Volumengehalt zwischen den KWG zeigen sich insbesondere bei dem 1,2,4-TMB mit $\pm 4,3$ % und dem Summenwert der TMB-Isomere mit $\pm 3,0$ %. Ähnliche Werte resultierten in der in dieser Studie durchgeführten Analyse einiger Produkte ($\pm 3,5$ % resp. $\pm 3,1$ %). Auch liegen die Wertebereiche der Volumengehalte bei 1,2,4-TMB mit 29,4 – 33,7 % und der Summe der TMB-Isomere mit 44,1 – 47,5 % in vergleichbaren Größenordnungen. Die aus der obigen Tabelle resultierenden Mittelwerte betragen beim 1,2,4-Trimethylbenzol $31,3 \pm 1,4$ % bzw. bei TMB $45,8 \pm 1,4$ %. Shell Research Limited (1980) bestimmte den

TMB-Gehalt von Shellsol A auf 46,8 %, den ET-Gehalt auf 30,5 % sowie den PB-Gehalt auf 4,8 % [167]. Swiercz et al. (2002 und 2003) geben die durchschnittlichen 1,2,4-Trimethylbenzolgehalte der leichten aromatischen Solvent Naphtha-Produkte Farbasol, Jolasol 1000 Solv, Solvesso 100 und Shellsol A mit etwa 30 % an [175, 176]. Bei Cameron et al. (1938) betrug der 1,2,4-Trimethylbenzolgehalt eines komplexen KWG mit dominierenden C9-Aromatenanteil etwa 31 %, der ebenfalls im Bereich des obigen Mittelwertes von 31,3 % liegt [20]. Die TMB-Gehalte werden nach Delic et al. (1992) in Lösemitteln mit über 98%-igem Aromatenanteil am Volumen bei Destillationsbereichen von 135-185°C mit etwa 50 % bei dominierendem 1,2,4-TMB-Isomer angegeben [33].

Aufgrund der geringen Variabilitäten wie der relativ hohen Quantitäten des 1,2,4-TMB und des Summenwertes der Trimethylbenzole in den Produkten bieten sich diese beiden Parameter aus diesem Aspekt für ein Biologisches Monitoring an.

Es folgen in absteigender Rangfolge der Summenwert aller C9-Alkylbenzole, das 2-Ethyltoluol, das 1,3,5-TMB, die Summe der Ethyltoluolisomere, deren weiteren Isomere sowie die Isomere der Propylbenzole. Dabei deuten sich relativ zu den Ergebnissen der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Produktanalyse auch ähnlich ansteigende Variabilitäten zwischen den Produkten bei den Ethyltoluol- und Propylbenzolwerten an.

Zum Teil deutliche Schwankungen zeigen sich bei den C9-Aromatengehalten mit 70-96 % bei den oben tabellarisierten Gemischen; Garbade et al. geben diesen Wertebereich mit 60-91 % an [67].

Etwa 4/5 der US-amerikanischen Produkte der Lösungsmittelsparte mit überwiegender C9-Fraktion wiesen einen Median von 80 % für den TMB- und ET-Gehalt mit einem Wertebereich von 75 - 90 % auf [193, 195]. Nur eines der oben tabellarisierten Produkte wich mit lediglich 67 % davon ab.

5.3 Air Monitoring

Die beim Air Monitoring durchgeführte kontinuierliche Aktivprobenahme mittels Aktivkohle-Sammelphasen ergab nach analytischer Aufarbeitung mit Schwefelkohlenstoff und analytischer Bestimmung per GC-HS und FID im Vergleich zur Produktanalyse qualitativ identische und quantitativ sehr ähnliche Peakprofile. Es waren leichte anteilige Abnahmen der relativ schwerflüchtigeren C9-Alkylbenzole 1,2,4-Trimethylbenzol und 1,2,3-Trimethylbenzol sowie relative Zunahmen des i- und n-Propylbenzols als volatilste C9-Aromaten zu verzeichnen. Der prozentuale

Volumengehalt der C9-Alkylbenzole in der Umgebungsluft blieb während der Ruheexposition im Vergleich zu dem in der Produktanalyse ermittelten in etwa konstant, während der Anteil der C9-Alkylbenzole zwischen reinem Lösemittel und den Luftwerten unter den weiteren Belastungsstufen leicht abnahm. Derselbe Trend deutete sich diskret zwischen den Luftwerten der Ruheexpositionen und denen unter physischer Belastung an. Die Qualitätssicherung erbrachte zufriedenstellende Werte.

5.4 Biomonitoring im Blut

Im Blut ließen sich mittels GC-HS-FID-Methode bis auf i-Propylbenzol alle weiteren C9-Alkylbenzole qualitativ relativ spezifisch darstellen und ohne größere relevante analytische Interferenzen quantifizieren. Dennoch wurde zur zusätzlichen Reduktion möglicher interferenzbedingter Einflüsse grundsätzlich eine individuelle Leerwertkorrektur durchgeführt, auf deren Grundlage sämtliche Untersuchungen und Betrachtungen der Blutkonzentrationen basieren. Die in den meisten Fällen davon kaum abweichenden Rohwerte sind im Anhang tabellarisch aufgelistet.

Die bereits in den Leerwerten analytisch erkennbaren i-Propylbenzol-retentionszeitidentischen Peaks detektierte auch Grimm (2000) mit der GC-HS vor humanexperimentellen Expositionen gegenüber i-Propylbenzol, die die Verfasserin auf Hintergrundbelastungen zurückführte und auf durchschnittlich $0,1 \text{ mg/m}^3$ bezifferte [72]. In der vorliegenden Studie lagen diese mit etwa $0,01 \text{ mg/m}^3$ deutlich niedriger ($3 - 15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$). Ein i-Propylbenzolorsprung wird bezweifelt. Die Verwertbarkeit dieses Parameters wird dadurch vor allem bei Low-Level-Expositionen gemindert, da falsch-hohe Konzentrationen bei der Bestimmung resultieren würden. In der vorliegenden Studie deshalb durchgeführte Leewertkorrekturen führten allerdings teilweise zu negativen Ergebnissen und damit zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit dieser Daten. Die z.T. negativen Ergebnisse deuteten wiederum auf einen endogenen Ursprung des interferierenden Substanzpeaks hin, da die während der Exposition entstehenden durchschnittlichen i-Propylbenzol-Luftkonzentrationen von etwa $3,5 \text{ mg/m}^3$ deutlich höher als die normalerweise in der Umwelt detektierten Expositionslevel von einzelnen volatilen organischen Verbindungen in ng bis $\mu\text{g/m}^3$ -Bereichen liegen [81]. Auch in der Qualitätssicherung, für die dotierte Schafsblute eingesetzt worden sind, resultierte zwar für i-Propylbenzol eine lineare Eichfunktion mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,93 (d.h. 93 % der Eichwerte werden durch die Eichgerade hinreichend beschrieben), doch die Präzisionen in Serie (18 - 36 %) wie von Tag zu Tag (18 - 25 %) und insbesondere die Richtigkeiten (36 - 97 %) wiesen

relativ ungenaue Werte auf. Die aus den Leerwerten ermittelte Bestimmungsgrenze lag bei 5,5 µg/L. Die Leerwert-korrigierten i-Propylbenzolwerte wurden dennoch bei den Summenwerten C9-Alkylbenzole und Propylbenzole aus methodischen Gründen quantitativ einbezogen, da sie eine Komponente dieser Fraktionen darstellt – der dadurch eventuell verursachte Fehler ist wegen der geringen Quantitäten von etwa 1,5 % dieser Komponente relativ gering.

Für die weiteren quantitativ bedeutsameren C9-Alkylbenzole erbrachte die Qualitätssicherung lineare Eichfunktionen mit Bestimmtheitsmaßen von 0,83 - 0,97, akzeptable Präzisionen in Serie und von Tag zu Tag (5 - 15 %) wie Richtigkeiten (67 - 128%). Die 1,2,3-TMB-Messwerte ergaben durchgängig in den Richtigkeitsbestimmungen mit etwa 70 % tendenziell systematisch zu niedrige Konzentrationen. Als hypothetische Erklärung dafür kommen analytisch- und/oder physiologisch-bedingte Veränderungen in der Molekularstruktur oder unter diesen Bedingungen nicht-lösliche Anlagerungen an andere Strukturen in Frage.

Die aus den Leerwerten ermittelten Bestimmungsgrenzen lagen bei den C9-Alkylbenzolen zwischen 0,5 - 4,5 µg/L.

Insgesamt gestaltet sich das Verfahren aus den Aspekten Qualitätssicherung und analysierender Leerwertbetrachtung im Medium Blut als praktikabel, hinreichend spezifisch und sensitiv für eine quantitative C9-Alkylbenzolbestimmung in arbeitsmedizinisch-relevanten Konzentrationsbereichen.

In der Anwendung resultierten nach den Gemisch-Expositionen ohne körperliche Belastung unmittelbar postexpositionell mittlere C9-Alkylbenzol-Summenkonzentrationen von 379 ± 68 µg/L nach 4 h sowie von 459 ± 81 µg/L nach 2 x 4 h; d.h. ein Konzentrationsanstieg um den Faktor 1,2. Ein nahezu identischer faktorieller Konzentrationsanstieg von 1,2 ergab sich unter intermittierender fahrrad-ergometrischer Belastung von 50 W mit Werten von 594 ± 103 µg/L nach 4 h sowie von 708 ± 123 µg/L nach 2 x 4 h. Unter intermittierender fahrradergometrischer Belastung von 75 W betrug der Faktor 1,3 bei Konzentrationen von 748 ± 148 µg/L nach 4 h sowie von 946 ± 184 µg/L nach 2 x 4 h. Die faktoriellen Anstiege zwischen den Belastungsstufen bewegten sich zwischen 1,3 und 2,1 und waren damit ausgeprägter als die zwischen den beiden Zeitpunkten 4 h und 2 x 4 h.

Der Summenwert der C9-Alkylbenzole repräsentiert im exponierten Lösemittel knapp 95 % des Ausgangsgemisches, d.h. etwa 190 mg/m³ der etwa 200 mg/m³ Aromaten in der Luft nach kompletter Verdampfung. Insofern reflektieren die genannten C9-

Alkylbenzol-Blutkonzentrationen als Summenwert durch ihre Repräsentanz von knapp 95 % des exponierten Lösemittels den oberen Wertebereich der inneren Belastung nach komplexen aromatischen KWG-Expositionen der Kategorie leichtes aromatisches Solvent Naphtha und bieten sich aus diesem Aspekt als ideale Leitkomponenten an. Nachteilig wirkt sich jedoch bei einer möglicherweise universellen Verwendung dieses Parameters als quantitativer biologischer Marker der inneren Belastung nach leichten aromatischen Solvent Naphtha-Expositionen die nicht unbeträchtliche Variabilität zwischen den C9-Aromaten-Gehalten der verschiedenen Produkte von 70 - 96 % aus.

Aus dieser Perspektive eignen sich zum einen die C9-Aromaten-Fraktion des Trimethylbenzols als Summenwert sowie zum anderen das Isomer 1,2,4-Trimethylbenzol als Einzelwert besser, die mit 46 % bzw. 31 % im exponierten Lösemittel zwar relativ geringere Anteile der insgesamt vorhandenen Aromaten repräsentieren, aber durch eine geringe Variabilität zwischen den Produkten imponieren. Zudem besteht eine enge Beziehung zwischen 1,2,4-Trimethylbenzol, dem Summenwert der Trimethylbenzole und dem Summenwert der C9-Alkylbenzole.

So betrug der Anteil der Trimethylbenzolfraktion an den C9-Alkylbenzol-Blutkonzentrationen bei den Mittelwerten wie 95%-Perzentilen unmittelbar post-expositionell nach 2 x 4 h 46 - 48 %. In der Luft war dieser Anteil 49 %; d.h. es haben sich kaum relative Veränderungen zwischen diesen Messparametern ergeben, die die Qualität des Rückschlusses von endogener Trimethylbenzol- auf C9-Alkylbenzolbelastung zu diesem Messzeitpunkt einschränken. Insofern können beide Summenwerte zum Blutentnahmezeitpunkt unmittelbar post expositionem als gleichwertige quantitative Indikatoren der endogenen Schadstoffbelastung aus Gemisch-repräsentierenden Aspekten angesehen werden.

Für eine eingehende Werte-Betrachtung der Quantitäten dieser und weiterer Marker wird wegen der Datenfülle auf den Ergebnisteil sowie den Anhang verwiesen.

Ein Vergleich der in der vorliegenden Studie ermittelten Konzentrationshöhen von einzelnen C9-Aromaten bzw. deren Summenwerten mit Literaturdaten ist aufgrund von Unterschieden bezüglich des Expositionsdesigns, der exponierten Stoffe und der Expositionshöhen nur eingeschränkt möglich.

Setzt man die mittleren Luft- wie die 95%-Perzentile der Blutkonzentrationswerte der C9-Alkylbenzole in der vorliegenden Studie unmittelbar post expositionem zu den MAK-, TRK-, BAT-, EKA-Werten der bisher im Biologischen Monitoring etablierten

Alkylbenzole in Relation, so liegen diese meist in ähnlichen Bereichen von 1,0 – 1,5 mg/L (Tabelle 26) [36, 37]. Einige weitere in Studien ermittelte 95 %-Perzentile von C8- und C9-Aromaten sind in der Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: BAT-, EKA-, MAK-, TRK-Werte und Studienwerte von Alkylbenzolen

Dampfdruck bei 20°C [hPa]	Substanz	BAT-/EKA-Wert / Studie		MAK-/ TRK-Wert / Studie	
		[mg/L]		[mg/m³]	
29	Toluol	1,0	BAT-Wert	190	MAK
6-9	Xylole	1,5	BAT-Wert	100	MAK
9	Ethylbenzol	1,5	EKA (Kat.3a) ²	*	TRK
6	Styrol	*		86	MAK
6	Styrol	0,5	Studie [105]	86	MAK
4	i-Propylbenzol	2,0	BAT-Wert	250	MAK
2-6	Trimethylbenzol			100	MAK
	KWG Gruppe 3			100	Grenzwert
2-6	C9-Aromaten	1,2	Studie [106]	190	Studie
2-6	Trimethylbenzol	0,9	Studie [109]	100	MAK
2-6	Trimethylbenzol	0,6	Studie [102]	92	Studie

^{1 u. 2} Kategorie 1 und 3a: Arbeitsstoffe, die als solche, in Form ihrer Intermediärprodukte oder ihrer Metaboliten beim Menschen Krebs erzeugen (Kategorie I) oder die wegen erwiesener krebserzeugender Effekte Anlass zur Besorgnis geben (Kategorie 3a)

Das 95%-Perzentil, das zur Aufstellung von BAT-Werten aus Datenmaterial verwendet wird, betrug bei den C9-Alkylbenzolen 1,2 mg/L unter der höchsten angewendeten intermittierenden körperlichen Belastung von 75 W, 1,0 mg/L unter 50 W und 0,6 mg/L in Ruhe. Analog bestimmten sich diese für die C9-Alkylbenzol-Fraktion Trimethylbenzol, deren Luftkonzentration mit etwa 90 mg/m³ nahe des MAK-Wertes für Trimethylbenzol lag, zu 0,6 resp. 0,5 bzw. 0,3 mg/L.

Das 95%-Perzentil der Trimethylbenzol-Blutkonzentration von 565 µg/L (0,6 mg/L) unter der intermittierenden körperlichen Belastungsstufe von 75 W erwies sich als fast identisch zu dem von Knecht et al. (2000) erhaltenen von 557 µg/L am ersten Expositionstag nach Trimethylbenzolmonoexposition in Höhe von 100 mg/m³ bei 4 Probanden unter ansonsten gleichen Expositionsbedingungen. An den weiteren folgenden 4 Expositionstagen bewegte sich dieses trendunabhängig zwischen 0,7 - 1,0 mg/L, d.h. eine systematische Akkumulation innerhalb der Expositionswoche konnte nicht beobachtet werden, obwohl die Werte am ersten Expositionstag im Mittel die niedrigsten waren. Das 95 %-Perzentil aller Tageskonzentrationen betrug 0,9 mg/L; die Tagesmittelwerte lagen zwischen 0,5 - 0,7 mg/L; der Wertebereich lag

zwischen 0,3 und 1,1 mg/L [102, z.T. nicht veröffentlichte Daten]. Die einzelnen TMB-Isomere, die hier jeweils 1/3 des exponierten Gemisches entsprechend etwa jeweils 33 mg/m³ umfassten, wiesen mit Mittelwerten von 150 – 194 µg/L in ansteigender Sequenz für 1,2,3-, 1,2,4- und 1,3,5-Trimethylbenzol auf, die mit denen in der vorliegenden Studie - 1,2,4-TMB mit 62 mg/m³ in der Luft und 306 µg/L im Blut, 1,3,5-TMB und 1,2,3-TMB mit zusammen 29 mg/m³ in der Luft und 144 µg/L im Blut - gut vereinbar sind. Anhand der vorliegenden Daten der beiden Studien könnte eine BAT-Wert-Evaluierung für Trimethylbenzol erfolgen.

Ergänzend existieren Daten von Kostrzewski et al. (1997) bei fünf Probanden im Rahmen humanexperimenteller Expositionen gegenüber den einzeln exponierten TMB-Isomeren 1,2,4-TMB und 1,3,5-TMB jeweils in Höhe von 150 mg/m³ sowie von 1,2,3-TMB in Höhe von 100 mg/m³ kontinuierlich über 8 h. Die 1,2,3-TMB-Blutkonzentrationen wiesen am Ende der Exposition 0,5 mg/L, 15 Minuten später 0,3 mg/L und nach einer Stunde 0,2 mg/L auf und lagen damit höher als die unter Ruhebedingungen entsprechenden Werte des Trimethylbenzols in der vorliegenden Studie mit 0,2 mg/L unmittelbar post expositionem und 0,1 mg/L eine Stunde später. 1,2,4-TMB und 1,3,5-TMB erreichten in der Studie von Kostrzewski et al. (1997) nach jeweils 150 mg/m³ intraexpositioneller Luftkonzentration via 8 h initiale Blutkonzentrationen von 1,0 bzw. 0,8 mg/L unter Ruhebedingungen, die damit etwa zweimal so hoch wie die mittleren Blutkonzentrationen der C9-Aromaten unter Ruhebedingungen in der vorliegenden Studie waren [109]. Mögliche Gründe hierfür sind in der intraexpositionellen Blutentnahme wie in der durchgehenden Exposition zu sehen und würden in Verbindung mit den Daten der vorliegenden Studie für einen ausgeprägten zeitabhängigen intraexpositionellen Kumulationseffekt und eine initiale rapide postexpositionelle exhalative Eliminationsphase sprechen. Allerdings waren die 4 h-Werte ebenfalls entsprechend höher.

In der statistischen Betrachtung zeigten die C9-Alkylbenzole wie alle weiteren bis auf das i-Propylbenzol untersuchten Messparameter in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwiederholungen sowohl statistisch bedeutsame Effekte in Bezug auf die Expositionsdauer wie auf die Belastungsstufe auf dem $p < 0,001$ -Niveau in den Ausprägungen der Blutkonzentrationen nach der zweiten vierstündigen Expositionshälfte im Vergleich zu der ersten vierstündigen Expositionshälfte. Beide Faktoren wiesen unter Betrachtung der F-Testwerte ähnlich ausgeprägte Einflüsse bei den Messparametern auf: Bei den Trimethylbenzolisomeren war als Einzel- wie als

Summenwert der Belastungseffekt geringgradig ausgeprägter, bei den Ethyltoluol-isomeren, dem n-Propylbenzol sowie dem Summenwert aller C9-Alkylbenzole der Effekt der Expositionsdauer.

Auch statistisch signifikante Interaktionen waren zu verzeichnen: Bei der 2-Ethyltoluol- und der Gesamtethyltoluolkonzentration auf dem Niveau $p < 0,001$, bei der 1,2,4-Trimethylbenzol-, der 3-/4-Ethyltoluol-, den Summenkonzentrationen der C9-Alkylbenzole mit und ohne i-Propylbenzol und dem Summenwert von Ethyltoluol- und Trimethylbenzolisomeren auf dem Niveau $p = 0,001$ sowie der 1,3,5-Trimethylbenzol-, der n-Propylbenzol-, der 1,2,3-Trimethylbenzol- und der Summenkonzentration der Trimethylbenzole auf dem Niveau $p < 0,05$. Sämtliche beobachtete Interaktionen wiesen einen ordinalen Charakter auf. Bei ordinaler Interaktion sind im Gegensatz zu hybrider und disordinaler Interaktion noch Aussagen zur Wirkung der einzelnen Faktoren möglich, ohne auf den jeweils anderen Faktor Bezug nehmen zu müssen [40]. D.h., es besteht ein von den isolierten Effekten der beiden Faktoren unabhängiger Effekt auf die Blutkonzentrationshöhe, der ausschließlich auf die Synergie dieser Faktoren zurückzuführen ist.

Für die eingehendere Analyse der Mittelwerte zwecks Differenzierung, welche der Mittelwerte sich voneinander statistisch signifikant unterscheiden, erfolgte die Durchführung von paarweisen multiplen Mittelwertsvergleichen nach der Bonferroni-Methode mit einem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Bei allen Ethyltoluol-isomeren, dem n-Propylbenzol, dem 1,2,4-Trimethylbenzol, dem 1,3,5-Trimethylbenzol und allen registrierten Summenwerten waren die Mittelwerte auf allen Stufen statistisch signifikant auf dem Signifikanzniveau $p < 0,001$; beim 1,2,3-Trimethylbenzol betrug lediglich das Fehler-I-Risiko der Mittelwertsvergleiche von Stufe 2 (50 W) und Stufe 3 (75 W) $p < 0,01$.

In der Literatur werden die Expositionsdauer und die physische Aktivität lediglich als separate Effekte auf die Noxenbelastung im Blut im Allgemeinen [29, 41, 43, 57, 120] wie im Speziellen auf einzelne Alkylbenzole bezogen beschrieben [9, 10, 16, 109, 137, 205, 211]. Auch existieren bisher national wie international keine publizierten analogen humanexperimentellen Untersuchungen nach komplexer aromatischer Kohlenwasserstoffgemisch-Exposition im Blut. Lediglich für einzelne C9-Alkylbenzole und C9-aromatenhaltige KWG sind Daten verfügbar, die, wenn überhaupt, nur einen der beiden genannten Faktoren berücksichtigen.

So konstatierten Järnberg et al. (1998) nach humanexperimentellen Trimethylbenzol- und aromatenhaltigen „White Spirit“-KWG-Expositionen ebenfalls einen ausgeprägten Effekt der Arbeitsbelastung auf die Konzentrationsspiegel des 1,2,4-TMB im venösen Blut wie in der exhalieren Luft sowie auf die 3,4-DMHA-Exkretionsrate im Urin am Schichtende und am nächsten Morgen. Die Intensität des Effektes nach Arbeitsbelastung auf diese Biomarker hänge von der alveolären Ventilation, dem HZV und dessen Distribution sowie dem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten in einer komplexen Art und Weise ab. Vermehrte physische Belastung erhöhe die alveoläre Ventilation sowie das HZV und betreffe dadurch die Absorption, Distribution und Elimination. Individuelle Charakteristika wie die Konstitution oder die metabolische Kapazität beeinflussen die Dosis im Zielgewebe und stellen daher auch ein Risiko für das Auftreten gesundheitsbeeinträchtigender unerwünschter Wirkungen dar [95].

Csanady et Filser (2001) nannten Expositionskonzentration, Expositionsdauer, Konstitution, Stoffwechselfparameter und körperliche Aktivität als die Blutkonzentration modifizierende Faktoren. Die alveoläre Retention der Noxe(n) nehme(n) mit steigender physischer Belastung ab, da der hepatische Blutfluss weit weniger als die alveoläre Ventilation durch körperliche Aktivität beeinflusst wird [29].

Die Auswirkung körperlicher Aktivität auf die inhalative Aufnahme und die resultierenden Blutkonzentrationen sind bei zahlreichen weiteren Studien an C7- und C8-Alkylbenzolen aufgezeigt worden [7, 8, 16, 137, 202, 211].

Löf et Johansson (1998) schließen daraus, dass körperliche Aktivität eine bedeutende Determinante der Toxikokinetik inhalierter Verbindungen darstellt [120]. Diese Annahme unterstützen die vorliegenden Studienergebnisse – zumal es sich hier lediglich um zehnminütige Ergometrieepisoden pro Stunde bei leicht- und mittelgradiger Belastung handelte.

Der Einfluss des Faktors Expositionsdauer zeigte sich in der bereits oben genannten Kostrzewski-Studie sowie in weiteren Studien mit aromatischen Kohlenwasserstoffen [72, 109, 146].

Der Einfluss des Faktors physische Aktivität manifestierte sich auch bei den Eliminationshalbwertszeiten der C9-Alkylbenzole in der vorliegenden Studie aus dem Medium Vollblut, die tendenziellen, in den Fällen von 1,3,5- und 1,2,3-Trimethylbenzol auch statistisch signifikanten Veränderungen im Sinne einer Verkürzung unterlagen.

Die in dieser Studie innerhalb der ersten postexpositionellen Stunde bestimmten mittleren Eliminationshalbwertszeiten im Vollblut rangierten zwischen 44 und 95 min.

Sie waren damit scheinbar länger als die für einzelne Aromaten in anderen Studien bestimmten. So beobachteten Kostrzewski et al. (1997) und Järnberg et al. (1996) beispielsweise eine schnellere 1,2,4-TMB-Elimination aus dem Blut. Sie wendeten allerdings tri- bzw. tetraphasische Kompartimentmodelle bei deutlich längeren Probeentnahmezeiträumen an, mit denen sie HWZ von 10 min, 20 min und 44 h resp. 1,3 min, 21 min, 3,6 h und 87 h erhielten [92, 109]. In der vorliegenden Studie lagen die monophasisch bestimmten mittleren HWZ von 1,2,4-Trimethylbenzol im Blut bei 54 min, 47 min und 46 min unter den ansteigenden Graden physischer Aktivität - das angewendete Einkompartimentmodell entsprach hier aber insgesamt im Rahmen des kurzen postexpositionellen Blutentnahmezeitraumes von einer Stunde der besten deskriptiven Erfassung der Blutkonzentrationsabnahmen in Bezug auf das Probandenkollektiv; obwohl in einigen Fällen die Anwendung biphasischer Kompartimentmodelle geeigneter gewesen wäre. Für diese Diskrepanzen kann neben individuellen Unterschieden eine schnelle initiale pulmonale Elimination ursächlich sein, wie sie Kostrzewski et al. (1997) und Järnberg et al. (1996) für die Komponente 1,2,4-Trimethylbenzol aufzeigten [92, 109]. Auch kann es hier bei schon geringen Verzögerungen der Erstentnahme von Blut aufgrund des steileren Konzentrationsabfalles in den ersten Minuten post expositionem eher zu falsch niedrig ermittelten initialen Blutkonzentrationen kommen.

Die späteren γ - und δ -Halbwertszeiten, die die Elimination aus den tieferen Kompartimenten wie Muskel und Fettgewebe reflektieren, sind in der vorliegenden Studie wegen der kurzen postexpositionellen Entnahmezeiträume nicht erfassbar.

Insgesamt deuten beim 1,2,4-Trimethylbenzol die unterschiedlichen HWZ im Blut, die bei der α - und β -HWZ in allen genannten Studien unter einer Stunde liegen, auf eine rasche initiale Elimination hin. Tierexperimentelle Studien bestätigen die initial kurze erste HWZ [176]. Bei Ratten sind im Vergleich zum Menschen allerdings kürzere Eliminations-HWZ aus dem Blut beobachtet worden [176].

Zahlsen et al. (1992) wiesen in Ratten nach 12stündiger Exposition 12 h post expositionem kaum noch 1,2,4-Trimethylbenzolkonzentrationen nach, was gleichfalls auf eine schnelle Elimination hindeutet [208].

Insgesamt scheinen sich Veränderungen der HWZ bei Aromaten zumindest konzentrationshöhen- und scheinbar auch belastungsbedingt zu ergeben; weitere Einflussfaktoren sind bisher nicht näher untersucht. Während aber die Höhe der Umgebungskonzentration als Effekt mit einer Verlängerung der HWZ beschrieben

wird [175], zeigt sich belastungsbedingt in der vorliegenden Studie tendenziell eher eine Verkürzung. Auch nach längerandauernden Expositionen sind toxikokinetische Alterationen festgestellt worden.

So ist bei subchronischen (4 Wochen) im Vergleich zu akuten Expositionen (6 h) bei 250 ppm an Ratten eine deutlich verkürzte Phase-II-Elimination festgestellt worden, die auf Enzyminduktion hinweisen könnte [176]. Die hepatischen 1,2,4-Trimethylbenzolkonzentrationen waren nach allen wiederholten Expositionen signifikant geringer als nach den sechsständigen Expositionen [175]. Ein enzyminduzierender Effekt wird beim 1,2,4-Trimethylbenzol vermutet [95, 141, 176, 208, 209].

Die Halbwertszeit ist der gebräuchteste Parameter zur Beschreibung des Eliminationsprozesses. An Abklingkurven wurden verschieden lange Halbwertszeiten unterschiedlicher Kompartimente beobachtet: eine initiale Eliminations-HWZ meist unterhalb von 5 min aus dem Kompartiment Blut, eine intermediäre aus dem Muskel (min-h) und eine langsamere aus dem Fettgewebe (h-d). Die Unterschiede bei den HWZ sind eine Funktion der Lipid/Wasser-Verteilungskoeffizienten und von Expositionsvariationen. Ausmaß und Dauer der Exposition beeinflussen durch vermehrte Noxendeposition im Fettgewebe die Eliminationskinetik [6, 81]. Dies ist insbesondere bei der strategischen Probennahme zu berücksichtigen.

5.5 Biomonitoring im Spontanurin

5.5.1 Qualitative Analyse von Metaboliten im Spontanurin

Die Analyse der Spontanurine auf Metabolite von Gemischkomponenten erfolgte kapillargaschromatografisch-massenspektrometrisch nach vorhergehender Harn-Azidifizierung und BSTFA-Derivatisierung, die u.a. eine Umwandlung von Phase-II- in derivatisierte Phase-I-Biotransformationsprodukte bewirkten. Hierdurch sollte u.a. eine Reduktion der Metabolitenvielfalt erreicht werden. Das resultierende Exkretionsprofil von Ausscheidungsprodukten im Harn imponierte dennoch durch eine Vielfalt an Substanzpeaks.

Um eine weitgehende Differenzierung von expositionsbedingten und nicht expositionsbedingten Substanzpeaks zu ermöglichen, erfolgte die Betrachtung von prä- und postexpositionell erhaltenen Peakprofilen in Spontanurinproben. Eine eindeutige Zuordnung der Peaks ist allerdings nicht in allen Fällen möglich, da manche Harnausscheidungsprodukte aus beiden Fraktionen entstammen können –

wie beispielsweise die Benzoesäure oder die Hippursäure, deren Existenz als Metaboliten nach Toluol-, Ethylbenzol-, Styrol- und n-Propylbenzolexpositionen beschrieben worden sind [5, 13, 46, 50, 203].

Zur eindeutigen Identifikation und Quantifizierung einiger Substanzpeaks wurden vorbekannte und postulierte Metaboliten einiger C9-Alkylbenzole, soweit sie synthetisierbar oder kommerziell erhältlich waren, nach entsprechender Vorbehandlung als Referenzsubstanzen eingesetzt.

Nachgewiesen werden konnten so die 3,4-, 2,4-, 2,5-, 3,5- und 2,4-Isomere der Dimethylbenzoesäure als Trimethylbenzol-Metabolite sowie die 4-Ethylbenzoesäure, die 4-Vinylbenzoesäure und die Isomere der Methylmandelsäure als Ethyltoluolmetabolite, die in der genannten Reihenfolge abnehmende Peakflächen und -höhen aufwiesen. Die angeführte 4-Vinylbenzoesäure ist vermutlich nicht ein eigentlicher Metabolit, sondern lediglich analytisch-bedingt durch Abspaltung einer Carbonyl- oder Hydroxylgruppe in Position 1 der Vinyl-Gruppe aus einem nicht-bekannten Metaboliten entstanden, da eine alleinige Umwandlung einer Einfach- zu einer Doppelbindung von der Ethyl- zur Vinylgruppe in der Biotransformation eher unwahrscheinlich ist. In Frage kommt hier als ursprünglicher Metabolit im Fall einer Hydroxylgruppe entweder die 1-Hydroxyethylbenzoesäure bzw. im Fall einer Carbonylgruppe die 4-Acetobenzoessäure. Der Nachweis von Tolylessigsäureisomeren, 2,6-Dimethylbenzoesäure (DMBA), Terephtalsäure, Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure (PGA) verlief negativ. Dies überraschte vor allem bei der 2,6-DMBA, da sie z.T. als Metabolit des 1,2,3-TMB - wenn auch nur in geringen Quantitäten - sowohl bei tier- wie humanexperimentellen Untersuchungen beschrieben worden ist [93, 109, 113, 114]. Allerdings betrug der Anteil an konjugiert und unkonjugiert ausgeschiedener 2,6-DMBA beispielsweise bei Kaninchen nur 0,6 % der peroral applizierten Dosis bei insgesamt 50 % metabolisiert renal eliminierten Biotransformationsprodukten. Das Gros bildeten hier die Glucuronidkonjugate des 2,3- und 2,6-Dimethylbenzylalkohols wie des 3,4,5-Trimethylphenols mit 14, 13 bzw. 12 % [214, 215]. Pfäffli wies bei exponierten Menschen scheinbar keine 2,6-DMBA nach, Kostrzewski et al. (1997) und Järnberg et al. (1997) nur in geringen Mengen [93, 109, 138].

Um eine eingehendere Zuordnung weiterer expositionsbedingter Harnausscheidungsprodukte durchführen zu können, erfolgte eine zusätzliche humanexperimentelle Monoexposition mit 4-Ethyltoluol zwecks qualitativer Identifizierung zugehöriger

Peaks. Insgesamt konnten so sieben expositionsbedingte Peaks identifiziert werden, darunter die der bereits genannten Stoffe 4-EBA, 4-VBA und 4-MMA. Ein weiterer Peak wird anhand des systematischen Massenshifts aller massenspektrometrischen Fragmente zu denen der Phenylglyoxylsäure als 3-Methylphenylglyoxylsäure vermutet. Drei weitere resultierende Peaks konnten anhand der identischen Fragmentspektren und Retentionszeiten als 4-Ethyltoluolmetaboliten zugeordnet werden.

Durch die vorbekannten Massenspektren einiger 4-Ethyltoluolmetaboliten konnten darauffolgend z.T. die m- und o-Isomeren identifiziert werden: Für das 3-Ethyltoluol resultierten 3-Ethylbenzoesäure, 3-Vinylbenzoesäure, 3-Methylmandelsäure und weitere nicht-nominell identifizierte Metabolite, für das 2-Ethyltoluol die 2-Methylmandelsäure und weitere nicht-nominell identifizierte Biotransformationsprodukte.

Bergemalm-Ryell et Steen (1982) sowie Heinonen (1984) zeigten nach Expositionen gegenüber der den Ethyltoluolen fast strukturidentischen Vinyltoluolen, die lediglich eine Doppelbindung mehr aufweisen, an Ratten, dass die Metabolitenprofile der Isomere sich qualitativ nicht unterscheiden [15, 79]. Hier umfassten die nachgewiesenen Metabolite u.a. auch die bei den Gemischexpositionen aufgetretenen Methylmandelsäuren, Methylphenylglyoxylsäuren und Vinylhippursäuren. Des Weiteren erfolgte der Nachweis von Methylphenylethylenglykol (MPEG), Hydroxymethylphenylethylenglykol, Carboxymethylphenylethylenglykol, Hydroxymethylphenylglyoxylsäure, Methylhippursäure, Methylphenylacetyl-glycin, Methylphenylethanol-N-Acetyl-cysteinkonjugate und Glucuroniden des MPEG's [15]. Diese wären z.T. auch für die vorliegende Gemischexposition als Ethyltoluolmetabolite denkbar.

Die Isomere 3,4-, 2,4-, 2,5-, 3,5-, 2,3- und 2,6-Dimethylbenzoesäure (DMBA) sind in bei Menschen wie bei verschiedenen Tierspezies direkt oder indirekt über deren Glycin-konjugierte Folgeprodukte nachgewiesen worden [25, 33, 66, 82, 84, 92, 93, 94, 95, 109, 138, 173, 175]. Weitere beschriebene TMB-Stoffwechselprodukte sind als Phase-I-Metabolite Dimethylbenzylalkohole und Trimethylphenole sowie als Phase-II-Konjugate die entsprechenden Glucuronid- und Sulfatester aller genannten Phase-I-Biotransformationsprodukte [25, 82]. Als Glutathionkonjugat des 2,3- und 2,6-Dimethylbenzylalkohols sind die entsprechenden Dimethylmercaptursäuren im Rattenurin nachgewiesen worden [190].

Die Säuremetabolite des Trimethylbenzols werden als geeignete Biomarker nach Expositionen TMB-haltiger Produkte angesehen [19, 66, 84, 95, 109, 112, 138].

Insbesondere die 3,4-Dimethylhippursäure wird als Glycin-Konjugat der 3,4-DMBA als geeigneter Biomarker für Trimethylbenzolexpositionen vorgeschlagen [25, 33, 66, 82, 84, 92, 93, 95, 112]. Aber auch die Dimethylbenzoesäuren selbst werden als solche nach Trimethylbenzolexpositionen angesehen und z.T. auch bereits als solche angewendet [109, 110, 175].

Einige der weiteren im Leerwert wie im postexpositionellen Urin vorkommenden Substanzpeaks wurden anhand der Massenspektren charakterisiert und mithilfe der Massenspektrometrie-Bibliothek Substanzen zugeordnet. Einige der im Leerwert vorkommenden Substanzen sind auch bei Bergemalm-Rynell et al. (1982) im Rattenurin beschrieben und können für eine Ein- und Zuordnung von Metaboliten hilfreich sein [15]. Diese sind in der Tabelle 58 im Anhang subsumiert.

5.5.2 Quantitative Analyse von Metaboliten im Spontanurin

Die Bestimmung Kreatinin-korrigierter Spontanurinkonzentrationen von Alkylbenzol-metaboliten ist im Rahmen des Biologischen Monitorings schon bei mehreren Alkylbenzolen national wie teilweise auch international ein etabliertes arbeitsmedizinisches sekundärpräventives Verfahren nach vorausgegangener Exposition [35, 36, 37, 80]. Zu diesen gehören die C6- bis C8-Aromaten sowie der C9-Alkylaromat *i*-Propylbenzol. Bei einem weiteren alkylierten C9-Aromaten, dem Trimethylbenzol mit seinen Isomeren, werden Metaboliten für das Biologische Monitoring bei Mono- wie auch Gemischexpositionen als geeignete Biomarker betrachtet [19, 66, 84, 95, 109, 112, 138, 175]. Die entsprechenden Metaboliten umfassen je nach Untersuchungsgruppe die Dimethylbenzoesäuren oder deren Glycin-Konjugate, die Dimethylhippursäuren, unter denen das 3,4-Isomer als ausgewählter Parameter dominiert [19, 66, 84, 95, 110, 112, 138, 175, 176].

In der vorliegenden Studie standen die Dimethylbenzoesäuren (DMBA) neben den Ethyltoluolmetaboliten 4-Ethylbenzoesäure und den Isomeren der Methylmandelsäure als quantitative Indikatoren der inneren Belastung nach Exposition eines komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffgemisches bei systematisch variierten Expositionsdauern und körperlichen Belastungsgraden zur Disposition. Ein solches oder ähnliches Expositionsmodell ist in dieser Kombination bisher noch nicht angewandt worden, obwohl die Faktoren Expositionsdauer und körperliche Belastung

im Allgemeinen weithin als mögliche modifizierende Einflüsse bekannt und publiziert sind [9, 16, 29, 57, 120].

Auf eine Berücksichtigung der Expositionskonzentration als unabhängige Variable wurde verzichtet, da in Publikationen bereits eine Korrelation zwischen dieser und postexpositionellen Konzentrationen von C9-Alkylbenzolmetaboliten im Spontanurin nachgewiesen worden ist [25, 66, 72, 84, 93, 138, 175].

Das Verfahren der kapillargaschromatografisch-massenspektrometrischen Bestimmung einiger BSTFA-derivatisierter Phase-I-Carbonsäuremetabolite von C9-Alkylbenzolen erwies sich zur quantitativen Bestimmung des Einflusses der Faktoren Expositionsdauer und physischer Aktivität auf die innere Belastung nach komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffgemischexpositionen als geeignet. Die Qualitätssicherung erbrachte zufriedenstellende Werte.

In den präexpositionellen Spontanurinleerwerten waren keine der in der vorliegenden Studie quantifizierten Metaboliten nachweisbar. Im Fall der Dimethylbenzoesäuren konnten diese im präexpositionellen humanen Spontanurin ebenfalls in zwei weiteren humanexperimentellen Studien nicht detektiert werden [109, 138].

Die nach vier- resp. achtstündigen aromatischen KWG-Expositionen in Höhe von 200 mg/m³ bei unterschiedlichen intermittierenden physischen Belastungsgraden ermittelten Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen sind in Tabelle 28 mit den jeweiligen Variabilitäten subsumiert.

Tabelle 28: Mittlere Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzolmetabolite und Summenwerte unter den verschiedenen Belastungsstufen und Expositionsdauern mit den zugehörigen Variationskoeffizienten

Parameter	Stufe	Spontanurinkonzentration [mg/g Kreatinin]		Variationskoeffizient [%]	
		4 h	2 x 4 h	4 h	2 x 4 h
2,4-DMBA	i.R.	21 ± 6	79 ± 15	26	20
	50 W	31 ± 12	100 ± 25	34	24
	75 W	35 ± 9	107 ± 24	27	20
2,5-DMBA	i.R.	17 ± 4	54 ± 11	30	19
	50 W	24 ± 8	64 ± 16	37	25
	75 W	26 ± 7	69 ± 14	24	23
3,4-DMBA	i.R.	27 ± 7	67 ± 37	26	19
	50 W	40 ± 12	69 ± 15	29	23
	75 W	47 ± 12	77 ± 21	26	27
1,2,4-TMB-DMBA	i.R.	65 ± 14	181 ± 30	22	17
	50 W	95 ± 29	237 ± 54	30	23
	75 W	108 ± 23	252 ± 53	21	21
2,3- u. 3,5-DMBA	i.R.	4 ± 1	13 ± 3	23	22
	50 W	5 ± 2	15 ± 4	31	28
	75 W	6 ± 2	16 ± 4	28	23
DMBA	i.R.	69 ± 15	194 ± 32	22	16
	50 W	100 ± 30	248 ± 49	30	20
	75 W	114 ± 24	264 ± 54	21	21
4-EBA	i.R.	4 ± 1	8 ± 2	27	23
	50 W	6 ± 2	11 ± 3	33	28
	75 W	8 ± 2	12 ± 4	31	30
4-MMA	i.R.	5 ± 8	8 ± 14	83	51
	50 W	9 ± 11	11 ± 15	94	67
	75 W	7 ± 10	11 ± 17	66	32
3-MMA	i.R.	1 ± 1	2 ± 1	77	44
	50 W	1 ± 1	2 ± 1	91	53
	75 W	2 ± 1	4 ± 1	53	34
2-MMA	i.R.	1 ± 1	2 ± 1	149	183
	50 W	1 ± 1	3 ± 2	125	137
	75 W	1 ± 1	2 ± 1	134	153
Summe alle	i.R.	80 ± 16	213 ± 33	21	16
	50 W	117 ± 32	274 ± 48	27	17
	75 W	132 ± 23	297 ± 54	17	18

Es sind aus der Tabelle im Trend ansteigende Quantitäten mit zunehmender Expositionsdauer und Belastung erkennbar. Die Summenwerte zeigen tendenziell geringere Variabilitäten als die Einzelwerte; die Summenwerte aller quantitativ registrierten Metabolite wiesen die geringsten Variationskoeffizienten auf und bieten sich daher aus den Aspekten umfassenderer Repräsentation des exponierten

Gemisches und geringgradigerer interindividueller Wertestreuung als bessere Marker zur Evaluation der Exposition an.

Die Ergebnisse der Spontanurinanalytik offenbarten mittels zweifaktorieller Varianzanalyse für Messwiederholungen statistisch signifikante Effekte ($p < 0,001$) der Einflussfaktoren Expositionsdauer und physische Aktivität auf die Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen der Messparameter 4-EBA, 2,5-, 2,4-, 3,4-DMBA, 2,3- und 3,5-DMBA, der 3-MMA, der Summenwerte aller registrierten Metaboliten, aller 1,2,4-Trimethylbenzolmetabolite sowie aller Dimethylbenzoesäuren. 4-MMA wies lediglich einen statistisch signifikanten Effekt in Bezug auf die Expositionsdauer ($p = 0,02$) auf, während beim 2-MMA keine statistisch signifikanten Zeit- und Belastungseffekte erkennbar waren.

In der näheren Betrachtung der Mittelwertsunterschiede der drei Belastungsstufen mittels paarweiser multipler Mittelwertsvergleiche nach der Bonferroni-Methode (Signifikanzniveau $p = 0,05$) manifestierten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Belastungsstufe 1 (in Ruhe) und 2 (50 W) nur bei den Summenwerten der 1,2,4-Trimethylbenzolmetaboliten, der Dimethylbenzoesäuren sowie aller quantitativ registrierten Metaboliten. Zwischen der Stufe 1 (in Ruhe) und 3 (75 W) zeigten sich diese bis auf die 2-MMA bei allen Messparametern. Zwischen der Stufe 2 (50 W) und 3 (75 W) manifestierte sich nur bei der 4-MMA und der 3-MMA ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,001$ resp. $p < 0,05$).

Der Effekt der Expositionsdauer war bis auf die 4-MMA bei allen o.g. Messparametern deutlicher ausgeprägt als der körperliche Belastungseffekt - praktisch erkennbar an höheren faktoriellen Konzentrationszunahmen zwischen den beiden Stufen der Expositionsdauer als zwischen den drei Stufen physischer Aktivität.

Statistisch signifikante Interaktionseffekte der Faktoren Belastungsstufe und Expositionsdauer zeigten sich bei den Messparametern 2,4-DMBA ($p = 0,01$), 2,5-DMBA ($p < 0,05$), dem Summenwert der 1,2,4-Trimethylbenzolmetabolite ($p = 0,01$) und dem Summenwert aller Dimethylbenzoesäuren ($p < 0,005$).

3,4-DMBA ($p = 0,051$), die Summe aller registrierter Metabolite ($p = 0,07$), 4-EBA ($p = 0,149$) und die weiteren Messparameter mit deutlich höheren Irrtumswahrscheinlichkeiten wiesen statistisch nicht-signifikante Interaktionseffekte auf.

Die Interaktionseffekte zeigten bei grafischer Darstellung ordinalen Charakter. D.h., es existieren isolierte Faktoreneffekte wie ein zusätzlich durch den gemeinsamen

Einfluss dieser Faktoren bedingter Effekt auf die Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen.

In der Literatur sind Interaktionseffekte der beiden untersuchten Faktoren auf die Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen noch nie untersucht, nachgewiesen oder postuliert worden. Auch isolierte Effekte der beiden Faktoren, unabhängig voneinander, sind auf die Spontanurinkonzentrationen von C9-Alkylbenzolmetaboliten bisher kaum dokumentiert.

Lediglich Järnberg beschrieb in Bezug auf den TMB-Biomarker 3,4-DMHA im humanen Spontanurin postexpositionell wie am nächsten Morgen einen ausgeprägten körperlichen Belastungseffekt auf die jeweiligen Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen [95].

Andere Autoren beschrieben als Folge einer begleitenden körperlichen Belastung Konzentrationszunahmen der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Blut [16, 23, 29, 57, 120, 197]. Diese lassen auch eine vermehrte Metabolisierung und Exkretion der Biotransformationsprodukte erwarten, da in vielen Studien erhöhte aromatische Metabolitenkonzentrationen im Harn bei nachgewiesenen steigenden Luft- und/oder Blutkonzentrationen registriert wurden - allerdings nicht mit zugrunde liegendem zunehmenden physischen Belastungsgrad, sondern mit zunehmenden Expositionskonzentrationen [66, 72, 84, 93, 109, 146, 175]. Dies ist insofern von Relevanz, da zum einem bei ansteigender körperlicher Aktivität neben HZV- und Ventilationszunahmen Distributionsveränderungen mit Perfusionsabnahmen in den Eliminationsorganen Leber und Nieren sowie Durchblutungsanstiegen in der Lunge, den Muskeln, der Haut und dem Fettgewebe resultieren, zum anderen mögliche Kreatininzunahmen im Spontanurin belastungs- und urinvolumenreduktionsbedingt zu erwarten sind [7, 29, 57, 62, 120].

Im Fall des Kreatinins kann der Effekt des belastungsabhängigen Konzentrationsanstieges durch die Kreatininkorrektur abgeschwächt sein, da mit steigender Belastung die Kreatininmenge im Harn eher zunimmt. Aus diesem Aspekt können dieser Form des Biomonitorings im Urin vor allem bei exzessiver körperlicher Belastung Grenzen gesetzt sein. Ebenso resultieren Einschränkungen der Interpretierbarkeit unterschiedlichen Ausmasses bei Nierenfunktionsstörungen, extremer Diät, Kreatininzufuhr in Form von Präparaten und Nahrungsmitteln (Fleisch), durch Alter, Geschlecht und Medikamenteneinnahmen [118]. Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) beim Kreatinin zeigten sich in der vorliegenden Studie im

Friedman-Rangsummen-Test nur nach 4 h, nicht aber nach 2 x 4 h. In Wilcoxon-Rang-Tests manifestierten sich diese signifikanten Differenzen zwischen den nach vierstündigen Expositionen erhaltenen Werten unter Ruhe und 75 W sowie dem achtstündigen Kreatininwert bei 75 W, d.h. ein grundsätzlicher systematischer Trend ist hier allenfalls nur schwach erkennbar.

Des Weiteren ist eine vermehrte Azidifizierung des Harnes und eine Erhöhung der Körpertemperatur insbesondere bei kontinuierlicher Aktivität anzunehmen, die die Exkretion der Metaboliten modifizieren könnten.

Insgesamt spielt die physische Aktivität eine bedeutsame Rolle in der Toxikokinetik von Lösemitteln. Ihr durch Variabilität bedingter Einfluss auf physiologische und toxikokinetische Prozesse wird oft in der toxikologischen Gefahrenbestimmung übersehen [120].

Die Expositionsdauer wird in der Literatur oftmals nur beiläufig als Einflussfaktor erwähnt, obwohl diese bezüglich der Aspekte Halbwertszeit und Kumulation im Organismus von Bedeutung ist. Heinrich-Ramm et al. (2000) beschreiben generell für Komponenten mit hoher Fettlöslichkeit eine Kumulation, die neben dem Expositionsausmaß von der Expositionsdauer abhängig ist [81].

Humantoxikologische Untersuchungen von Kostrzewski et al. (1997) mit Trimethylbenzolisomeren dokumentierten diesbezüglich intraexpositionell mit zunehmender Expositionsdauer ansteigende Exkretionsraten aller Dimethylbenzoesäuren, die postexpositionell mit leichten Schwankungen tendenziell kontinuierlich abnahmen [109].

Als Expositions-reflektierende Indikatoren werden nach C9-aromatenreichen Gemischexpositionen von Pfäffli et al. (1985) der Kreatinin-korrigierte Summenwert der Dimethylbenzoesäuren propagiert [138], während Järnberg et al. (1997) wegen einer geringeren interindividuellen Variabilität die Summe der Exkretionsraten aller DMHA-Isomere als besseren Parameter empfehlen [93]. Schließlich nennen Kostrzewski et al. (1997) die Exkretionsraten der DMBA-Isomere als geeigneten Marker [109], der in Form des Exkretionsratensummenwertes der 1,2,4-TMB-assoziierten DMBA-Isomere von 170 mg/h während der letzten beiden Expositionsstunden nach viertägiger TMB-Exposition als Biologischer Expositions-Index in Polen festgesetzt wurde [81].

Aus der Sicht der vorliegenden Studie empfiehlt sich die Verwendung von Kreatinin-korrigierten Summenmarker- gegenüber Einzelwertkonzentrationen. In der Inter-

pretation der Resultate sollten potenzielle biotransformationsbedingte Interaktionen berücksichtigt werden. So zeigten sich in der vorliegenden Studie möglicherweise durch kompetitive Effekte bedingte Unterschiede in der Relation der 1,3,5- und 1,2,3-TMB-assoziierten DMBA's im Vergleich zu den 1,2,4-TMB-assoziierten DMBA's. Denn bei der Betrachtung der Summe der drei 1,2,4-Trimethylbenzol-Dimethylbenzoesäureisomerkonzentrationen gegenüber der des 1,3,5- und des 1,2,3-TMB's fällt auf, dass, wie aus der obigen Tabelle erkennbar, belastungsabhängig 13-19fach höhere Werte der 1,2,4-TMB-assoziierten DMBA's ersichtlich sind. Dies überrascht in Anbetracht der nur im Lösemittel mit etwa 31 % um den Faktor 2 höheren 1,2,4-Trimethylbenzolmenge gegenüber knapp 15 % der Summe der beiden anderen TMB-Isomere. Auch im Blut betragen diese Unterschiede nur etwa den Faktor 2. In der Literatur werden weniger klaffende Relationen zwischen 1,2,4-Trimethylbenzol- sowie 1,3,5- und 1,2,3-TMB-Metaboliten beschrieben [93, 109, 138]. Insgesamt könnte dieser Sachverhalt ein Hinweis auf eine kompetitive Hemmung des 1,3,5-TMB- und des 1,2,3-TMB-Metabolismus durch den des 1,2,4-TMB's in der vorliegenden Studie sein.

Die quantitativ nachgewiesenen Ethyltoluolmetabolite, die im qualitativen Exkretionsprofil nicht die Ethyltoluol-Hauptstoffwechselprodukte repräsentierten, wiesen geringe Konzentrationen auf. Bei einem Teil der Probanden konnten bestimmte Methylmandelsäureisomere nicht nachgewiesen werden. Dieser Sachverhalt könnte auf Enzym polymorphismen und/oder kompetitiver Hemmung durch andere Substrate beruhen.

Des Weiteren überraschte, dass die 2,4-DMBA als quantitativ ausgeprägteste Metabolit der DMBA-Isomere imponierte, da in der Literatur die 3,4-DMBA bzw. dessen Glycinderivat 3,4-DMHA bisher ausschließlich nach Einzel- wie Gemischexpositionen den führenden Hauptmetaboliten darstellte bzw. als solcher angesehen wurde [71, 82, 93, 109, 138, 175]. Allerdings differierten die in den verschiedenen Studien exponierten Ausgangsgemische in ihrer Zusammensetzung.

5.6 Subjektive Beschwerden und chemisch-irritative Symptome

Die unter den durchgeführten Expositionen auftretenden subjektiven Beschwerden wiesen keinen systematischen Charakter auf. Das in fast allen Fällen unmittelbar postexpositionelle Remittieren von subjektiven Beschwerden kann zwar einen Hinweis, jedoch keinen Beweis für eine Verursachung durch die Schadstoffe darstellen.

Insgesamt traten sporadisch leichte Übelkeit, leichte Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, trockene Schleimhäute, Benommenheit und Kratzen im Mund-Rachen-Raum auf. Diese könnten als chemisch-irritative Symptome interpretiert werden. Es fehlte ein Vergleichskollektiv als Kontrollgruppe.

In der Literatur sind z.T. uneinheitliche erwähnte subjektive Beschwerden angeführt. Von Reske (1998) und Grimm (2000) wurden nach humanexperimentellen Ethylbenzol- bzw. i-Propylbenzolexpositionen ähnliche Beschwerden publiziert [72, 146].

Böttig et al. (1958) führen bei 27 Malern, die 7 Jahre lang täglich den Dämpfen von Lackbenzin, Terpentinöl und Fleet X, einem aus zu 95-98 % Aromaten – darunter mehr als 50 % 1,2,4-TMB und 30 % 1,3,5-TMB - bestehendem Farbverdünner in Höhe von 10-60 ml Gesamt-Benzolderivate/m³ ausgesetzt waren, vermehrt Kopfschmerz, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit und vermehrt Blutungstendenz an Zahnfleisch und in der Nase während der Tätigkeit an. Objektiv wurden vermehrt asthmoide Bronchitis, protrahierte Blutgerinnungszeiten und verminderte Thrombozytenzahlen festgestellt. Allerdings ist Benzol als Kontaminante nachgewiesen worden – einer typischerweise Veränderungen im Blut evozierenden Noxe [11].

In einer Kasuistik, bei der eine Frau zweieinhalb Jahre einer 1,2,4-TMB-haltigen Szintillationslösung exponiert war, traten nach Kontakt euphorische Zustände mit 2 -3 Tage später folgender „Agonie“ auf. Während dieser Zeit wurden gleichfalls Hepatopathie, chronische Gastritis, Konjunktivitis und eine nicht genau charakterisierbare EEG-Veränderung erstmalig festgestellt [99].

Bei humanexperimentellen Expositionen in Höhe von 25 ml TMB/m³ via 2 h bei 50 W Belastung konnten keine signifikanten Irritationen oder ZNS-Effekte bei den 10 Probanden per Fragebogen nachgewiesen werden [92, 93].

In einer Kasuistik einer akuten Benzin-Intoxikation während einer Benzintankreinigung kam es in zwei Fällen zu Bewusstlosigkeit; in einem davon verstarb ein Arbeiter 26 Stunden später. Autopsisch zeigten sich hämolysiertes Blut, ein hämorrhagisches Lungenödem, eine Lungenentzündung und Nekrosen der proximalen Nierentubuli. In toxikologischen Untersuchungen wurden die Aromaten Toluol, Xylol und Trimethylbenzol im Blut, im Mageninhalt sowie im Gehirn nachgewiesen. Der Tod wurde auf die Benzin-Intoxikation zurückgeführt [177].

Sulkowsky et al. (2002) erhoben in einer Feldstudie an 61 mit einem Ethylbenzol-, Xylol- und Trimethylbenzol-reichen Lösungsmittel exponierten Arbeitern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Anzeichen für Ototoxizität in Form vestibulärer Dysfunktion, neurosensorischem Hörverlust im Hochfrequenzbereich und Veränderungen bei Untersuchungen Otoakustischer Emissionen [174].

Im Fall der Einatmung großer 1,2,4-TMB-Mengen in kurzer Zeit werden insbesondere zentralnervöse Effekte in Form von Kopfschmerzen, Müdig- und Schläfrigkeit beschrieben. Auch Irritationen der oberen Atemwege durch entsprechende Dämpfe können auftreten [192].

6 Schlussfolgerungen

Komplexe aromatische Kohlenwasserstoffgemische der Produktgruppe leichtes aromatisches Solvent Naphtha ähneln sich vor allem in Bezug auf den C9-Aromaten-, den allgemeinen Trimethylbenzol- und den 1,2,4-Trimethylbenzolgehalt. Sie bieten sich aus diesem Aspekt als mögliche Leitkomponenten für ein Air Monitoring und ein Biologisches Monitoring an. Bezüglich der höheren Variabilität der Produktgehalte ist der Summenwert der C9-Aromaten den beiden anderen Parametern relativ unterlegen.

In der Luft erwies sich das Leitkomponentenmonitoring mit der GC-HS-FID-Methode als praktikable Alternative zum gegenwärtig etablierten Monitoring-Verfahren nach der TRGS 901, Teil 72, die sich insbesondere bei Koexpositionen gegenüber weiteren Lösungsmitteln als vorteilhaft erweisen könnte, da hier methodisch keine generelle Aufsummierung aller analytischen Peaks durchgeführt wird.

Im Untersuchungsmaterial Vollblut erweist sich die angewendete GC-HS-FID-Methode bei den möglichen Leitkomponenten als geeignete Nachweismethode. Bei dem C9-Aromaten i-Propylbenzol führen allerdings relativ deutliche analytische Interferenzen in den Blutproben bei der durchgeführten Verfahrensmethode zu unbefriedigender Nachweisbarkeit, die die Verwendbarkeit des Summenwertes der C9-Alkylbenzole als Leitkomponente wegen des geringen Anteiles der Komponente i-PB am Summenwert aber allenfalls unerheblich einschränken. Neben der Konzentration der Summe der C9-Aromaten eignen sich auch im Untersuchungsmaterial Blut die Konzentrationen der Trimethylbenzole als Summenwert und das 1,2,4-Trimethylbenzol als Einzelwert als mögliche Leitkomponenten.

Die Einflussfaktoren Expositionsdauer und physische Belastung führen separat wie gemeinsam betrachtet zu statistisch bedeutsamen Konzentrationsunterschieden aller C9-Alkylbenzole wie deren Summenwerten im Blut bei identischer äußerer Belastung. Auch ein statistisch signifikanter Interaktionseffekt ordinalen Charakters, d.h. ein zusätzlich nur durch das Zusammenwirken der beiden Faktoren bedingter Effekt auf die Blutkonzentrationen der Parameter, ist in der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwiederholungen auf dem Signifikanzniveau $p = 0,05$ zu verzeichnen.

Diese beim Air Monitoring allenfalls unzureichend einzubeziehenden Einflussfaktoren dokumentieren die Ineffektivität einer alleinigen Grenzwertüberwachung in der Luft für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz und damit die Notwendigkeit zur Etablierung eines zumindest ergänzenden Biologischen Monitorings.

Der Einfluss der beiden angeführten Faktoren auf die Blutkonzentration untersuchter Messparameter ist zu unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten verschieden – er nimmt mit zunehmender Zeit post expositionem tendenziell ab.

Die innerhalb der ersten Stunde post expositionem ermittelten Halbwertszeiten im Blut scheinen sich zumindest tendenziell, bei 1,3,5- und 1,2,3-Trimethylbenzol auch statistisch signifikant, mit zunehmenden körperlichen Belastungsgrad zu verkürzen.

Im Spontanurin erweist sich die gaschromatografisch-massenspektrometrische Bestimmung der Dimethylbenzoesäureisomere, der Methylmandelsäureisomere und der 4-Ethylbenzoesäure als Metabolite von Leitkomponenten der C9-Aromatenfraktion in der Luft und im Blut als geeignete Nachweismethode.

Die Einflussfaktoren Expositionsdauer und physische Belastung führen zu statistisch bedeutsamen Unterschieden Kreatinin-korrigierter Spontanurinkonzentrationen einiger C9-Alkylbenzol-Metabolite bei identischer äußerer Belastung. Auch hier zeigt sich die Ineffektivität eines alleinigen Air Monitorings und damit die Notwendigkeit zur Etablierung von Biomonitoring-Verfahren.

Die Blutkonzentrationen von einzelnen C9-Aromaten wiesen im Rahmen dieser Untersuchungen keine signifikanten Korrelationen mit Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen von deren in dieser Studie bestimmten Metaboliten auf.

Nach den Expositionen zeigte sich relativ zu den DMBA-Isomeren des 1,3,5- und 1,2,3-TMB ein überraschend deutliches Überwiegen der DMBA-Isomere des 1,2,4-TMB's. Dieses kann ein Indiz kompetitiver Hemmung des 1,2,3- und 1,3,5-TMB-Metabolismus zu DMBA durch den Metabolismus des 1,2,4-TMB's und eventuell auch anderer Alkylbenzole sein. Auch bei den 1,2,4-TMB-DMBA-Metaboliten selbst treten bei denen in dieser Studie erhaltenen Ergebnissen im Vergleich zu denen anderer Publikationen deutlich höhere Anteile der DMBA-Isomere 2,4- und 2,5-DMBA relativ zur 3,4-DMBA auf. Es manifestieren sich scheinbar keine systematisch-konsistenten subjektiven Beschwerden während und/oder nach einzelnen Expositionen gegenüber komplexen aromatischen KWG der Produktgruppe leichtes aromatisches Solvent Naphtha in Höhe von etwa 200 mg/m³. Vereinzelt können jedoch durchaus episodisch subjektive Beschwerden während und/oder nach akuter Exposition auftreten.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen human-experimenteller Expositionen gegenüber einem handelsüblichen aromatenreichen Kohlenwasserstoffgemisch erfolgten toxikokinetische Untersuchungen zur zeit- und belastungsabhängigen Erfassung der inneren Schadstoffbelastung durch ein Biomonitoring auf der Basis von Leitkomponenten im Vollblut und im Spontanurin. Ergänzend wurde ein Air Monitoring während der Kammerexpositionen zur Kontrolle der Konstanz einwirkender Schadstoffkonzentrationen durchgeführt. Die Auswahl spezifischer Leitkomponenten erfolgte anhand von Produktanalysen. Hier wiesen die Gehalte des Trimethylbenzols mit einem Massenanteil von 44 – 48 % sowie der Gehalt an dessen isomerem 1,2,4-Trimethylbenzol mit einem Massenanteil von 29 – 32 % äußerst geringe Schwankungen auf, was sie als repräsentative Marker im Sinne von Leitkomponenten erscheinen lässt. Der gesamte C9-Alkylbenzol-Volumengehalt betrug in den analysierten Produkten 70 - 96 %.

Mit einem der Kohlenwasserstoffgemische erfolgten in einer Expositions-kammer achtstündige humanexperimentelle Expositionen in Höhe von etwa 200 mg/m³, die bei jedem der 20 teilnehmenden Probanden jeweils an drei verschiedenen Tagen in Ruhe und bei unterschiedlichen körperlichen Belastungsstufen von 50 W (leichtgradige Belastung) und 75 W (mittelgradige Belastung) intermittierender fahrradergometrischer Belastung von 10 Minuten pro Stunde - stattfanden. Die beiden pro Tag durchgeführten vierstündigen Expositionsabschnitte wurden von einer Pause von 45 Minuten unterbrochen, in der sich die Probanden außerhalb der Kammer aufhielten. Die Probanden spendeten zu acht definierten Zeitpunkten Blut – präexpositionell sowie nach 4; 4,75; 8,75; 9; 9,25; 9,5 und 9,75 h – und zu drei Zeitpunkten Spontanurin – präexpositionell sowie nach 4 und 8,75 h. Für Probenahmezeitpunkte von Blut innerhalb der ersten Stunde post expositionem wie für Spontanurin unmittelbar postexpositionell konnte so ausgiebiges Datenmaterial zur Aufstellung von Referenz- bzw. BAT-Werten gewonnen werden.

Als Expositionsmarker in der Luft wie im Blut bieten sich die Konzentrationsbestimmungen der oben genannten Parameter an. Im Vollblut betrugen die mittleren Konzentrationen der Trimethylbenzole unmittelbar postexpositionell unter Ruhebedingungen 214 ± 37 µg/L, unter 50 bzw. 75 W körperlicher Belastung 339 ± 66 bzw. 443 ± 86 µg/L.

Im Spontanurin eignen sich als Leitkomponenten die Dimethylbenzoesäuren (DMBA) als Metabolite der Trimethylbenzole. Ferner bieten sich hier erweiterte Summenwerte mit Einbeziehung von Ethyltoluolmetaboliten wie der Methylmandelsäuren und der 4-Ethylbenzoesäure an, obwohl diese erstmalig nachgewiesenen Biotransformationsprodukte nur in geringen Konzentrationen auftraten. Die mittleren Konzentrationen der DMBA betrugen nach Expositionen unter Ruhebedingungen 194 ± 54 mg/g Kreatinin, unter 50 bzw. 75 W körperlicher Belastung 248 ± 49 bzw. 268 ± 54 mg/g Kreatinin. Es lassen sich Veränderungen der Verhältnisse bestimmter Isomere der Dimethylbenzoesäure zueinander unter ansteigender Belastung erkennen. Nach 4 h war die 3,4-DMBA quantitativ bedeutendster DMBA-Metabolit und nach 8,75 h die 2,4-DMBA. Deutlich geringer als bisher beschrieben waren die relativen DMBA-Anteile der 1,3,5- und 1,2,3-TMB-Isomere.

Insgesamt bieten sich ein Air Monitoring und insbesondere ein Biologisches Monitoring in den Medien Vollblut und Spontanurin anhand von Leitkomponenten als Verfahren zur Evaluation von Expositionen gegenüber komplexen aromatischen Kohlenwasserstoffgemischen mit überwiegenden C9-Alkylbenzolanteilen an. Statistisch signifikante Unterschiede der Einflussfaktoren Expositionsdauer und körperlicher Belastungsgrad auf die Blut- wie Kreatinin-korrigierten Spontanurinkonzentrationen verschiedener Leitkomponenten in der zweifaktoriellen Varianzanalyse und in nachfolgenden multiplen paarweisen Mittelwertsvergleichen dokumentieren die Notwendigkeit der Einführung eines Biologischen Monitorings in die arbeitsmedizinische Praxis. Zudem tritt ein von den Einzeleinflüssen beider o. g. Faktoren zusätzlicher statistisch signifikanter Effekt auf, der durch die Interaktion beider Faktoren auf die Konzentrationen der Messparameter bedingt ist.

Mithilfe Biologischen Monitorings anhand von Leitkomponenten können die die innere Belastung deutlich modifizierenden Einflussfaktoren Expositionsdauer und körperliche Belastung einbezogen werden, die letztendlich auch das humantoxische Potenzial dieser Gemische verstärken können und bei einem alleinigen Air Monitoring, wie bisher praktiziert, allenfalls unzureichend erfasst werden würden.

8 Summary

The present experimental study of biological monitoring on the basis of leading compounds was carried out to determine the human body burden after chamber exposures to a complex aromatic-rich hydrocarbon mixture (CARHCM) in dependence on the possible influencing factors Physical Activity and Duration of Exposure. Ambient air monitoring took place to guarantee constant air concentrations of the CARHCM in the exposure chamber. In order to select specific leading compounds we initially analysed some commercially available CARHCM of the subclass light aromatic solvent naphtha. Analysed media covered aromatic solvents, ambient air of the exposure chamber and particularly the biological materials blood and urine. In the analysis of commercially available products, especially trimethylbenzene with a mass fraction of 44 – 48 % and its isomer 1,2,4-trimethylbenzene with a mass fraction of 29 – 32 % showed the least variability of all contained compounds and extracted sum values. Insofar they may offer themselves as possible representative markers. The percent by volume of the entire C9-alkylbenzene fraction varied from 70 to 96 % among all analysed products. One of the analysed CARHCM was exposed to 20 human volunteers at 200 mg/m³ in an exposure chamber at three different levels of physical activity after informed consent and permission of the local ethic commission. The chamber exposures consisted of two 4-hour-lasting exposure intervals, which were interrupted for a 45-minute break outside the chamber. 20 of these exposures were carried out at each level of physical activity. The different levels of physical activity comprised one at rest and two at intermittent 10-minute physical exercises of 50 and 75 W per hour on a bicycle ergometer, respectively. Blood samples were taken at eight and urine samples at three selected points of time up to one hour after termination of exposure. Extensive data was collected for the implementation of biological action values and reference values with sampling within one hour after termination of exposure.

As markers in the ambient air and in the blood the concentrations of trimethylbenzene or its isomer 1,2,4-trimethylbenzene might be utilised. The average concentration of trimethylbenzene in blood directly after termination of exposure was at rest 214 ± 37 µg/L and at 50 and 75 W of intermittent physical exercise 339 ± 66 and 443 ± 86 µg/L, respectively.

In urine, the sum value of dimethylbenzoic acids (dmba) as metabolites of trimethylbenzenes could be applied as a leading compound. Furthermore, extended

sum values with inclusion of ethyltoluene metabolites like the 4-ethylbenzoic acid and the isomeric methylmandelic acids are possible although these not previously detected metabolites occurred only in small amounts. The average concentration of dmbs after exposure yielded at rest 194 ± 54 mg/g creatinine and after exposure at intermittent physical exercises of 50 and 75 W on a bicycle ergometer 248 ± 49 and 268 ± 54 mg/g creatinine, respectively. Alterations in the relation of certain isomeric dmbs with increasing physical activity could be seen. After 4 hours of exposure 3,4-dmbs was the major dmbs-metabolite whereas after 2 x 4 hours of exposure 2,4-dmbs was the major dmbs. Remarkable marginal amounts accounted for the isomeric dmbs-metabolites of 1,2,3- and 1,3,5-trimethylbenzene, which was inconsistent with previously published data.

Overall, ambient air monitoring and in particular biological monitoring of blood and urine based on leading compounds are reasonable methods for the evaluation after exposure to CARHCM. Statistically significant differences of the influencing factors Duration of Exposure and Physical Activity on concentrations of various leading compounds in blood and urine in the analysis of variance and subsequent multiple pairwise comparisons of mean values documented the necessity of implementing biological monitoring in occupational medicine for the evaluation of such exposures. Additionally, an effect occurred by interaction of both factors which is independent from their individual influences. It indicates a more complex consideration of exposures to CARHCM by biological monitoring.

Biological monitoring based on leading compounds renders possible the use of the body burden modifying factors Physical Activity and Duration of Exposure. These factors may amplify the toxic potential in humans and are presently, at best, insufficiently monitored by ambient air monitoring as currently practised.

9 Anhang

Tabelle 29: Zusammensetzung verschiedener handelsüblicher komplexer aromatischer Kohlenwasserstoffgemische mit Retentionszeiten

Zusammensetzung analysierter komplexer aromatischer Kohlenwasserstoffgemische				
Komponente	Retentionszeit [min]	Produkt 1 [Vol. %]	Produkt 2 [Vol. %]	Produkt 3 [Vol. %]
Ethylbenzol	7,6	4,6	0,1	---
4-Xylol	7,9	0,4	0,4	---
3-Xylol	8,8	0,6	0,6	---
i-Propylbenzol	10,2	0,3	1,9	1,4
n-Propylbenzol	11,8	2,9	6,9	7,4
3-Ethyltoluol	12,3	11,6	19,8	22,6
4-Ethyltoluol	12,4	5,5	8,8	9,4
1,3,5-Trimethylbenzol	12,8	7,0	8,9	10,3
3-Methylnonan	13,1	---	< 0,1	< 0,1
2-Ethyltoluol	13,5	6,3	7,5	8,0
1,2,4-Trimethylbenzol	14,4	29,9	32,2	31,9
1-Ethyl-2,4-DMB	15,0	---	< 0,1	< 0,1
2-Methyl-3-propylbenzol	15,2	0,3	0,3	0,3
1-Methyl-3-propylbenzol	15,4	0,4	0,3	0,4
1,2,3-Trimethylbenzol	16,0	7,8	7,0	4,7
1-Methyl-4-methylethylbenzol	16,2	0,2	0,1	0,1
2,3-Dihydro-inden	16,6	2,3	2,0	1,4
1-Methyl-4-methylethylbenzol	16,9	< 0,1	---	---
1,4-Diethylbenzol	17,0	< 0,1	< 0,1	< 0,1
1,3-Diethylbenzol	17,4	1,4	< 0,1	0,3
1-Methyl-3-propylbenzol	17,5	3,9	1,5	0,8
1-Methyl-2-propylbenzol	17,7	2,8	< 0,1	0,4
1-Methyl-3,5-diethylbenzol	17,9	4,4	1,3	0,4
1-Methyl-4-propylbenzol	18,2	1,0	0,3	---
2-Ethyl-1,4-DMB	18,7	2,1	0,7	---
1-Ethyl-2,4-DMB	18,8	2,3	< 0,1	---
4-Ethyl-1,2-DMB	19,0	3,5	0,3	---
1,2,3,4-TMB	19,3	0,1	---	---
1-Ethyl-2,3-DMB	19,9	0,5	---	---
1,2,4,5-TMB	20,3	1,0	---	---
1,2,3,5-TMB	20,5	1,1	---	---
2,3-DH-5-Methylindan	21,2	0,1	---	---
2,3-DH-1-Methylindan	21,6	>0,1	---	---
1-Ethyl-2,3-DMB	21,7	>0,1	---	---
Summe		100,0	100,0	100,0

---* nicht enthalten

Tabelle 30: Luftkonzentrationen [mg/m³] während des ersten vierstündigen Expositionsabschnittes in Ruhe

Luftkonzentrationen [mg/m ³] während des ersten Expositionsabschnittes in Ruhe												
	i-PB	n-PB	3-/4-ET	2-ET	1,3,5-TMB	1,2,4-TMB	1,2,3-TMB	Σ TMB	Σ ET	Σ PB	Σ C9-Aromaten	Σ Aromaten
Proband 1	3,6	15,9	63,1	16,9	23,2	62,9	8,9	95,1	80,0	19,4	194,6	205,9
Proband 2	3,0	14,3	56,5	14,2	18,5	55,4	8,1	82,0	70,7	17,4	170,0	180,0
Proband 3	3,2	15,1	59,8	15,1	19,8	58,6	7,7	86,1	74,9	18,3	179,3	189,8
Proband 4	3,8	17,8	70,0	17,5	22,9	67,1	8,7	98,7	87,5	21,6	207,8	219,9
Proband 5	3,1	14,3	56,6	14,4	18,7	55,1	7,4	81,2	71,0	17,4	169,7	179,5
Proband 6	3,7	17,0	66,7	16,9	21,9	64,7	8,5	95,1	83,7	20,6	199,4	211,0
Proband 7	3,6	16,8	65,8	16,7	21,5	63,4	8,3	93,2	82,4	20,4	196,0	207,4
Proband 8	3,3	14,6	59,5	14,8	15,2	56,8	7,3	79,4	74,4	17,9	171,6	181,6
Proband 9	3,3	15,4	60,7	15,4	19,9	59,2	7,8	86,9	76,1	18,6	181,6	192,2
Proband 10	3,6	16,8	66,1	16,7	21,6	64,0	8,3	94,0	82,8	20,4	197,2	208,7
Proband 11	3,5	16,5	65,4	16,6	21,5	64,4	8,5	94,3	82,0	20,0	196,3	207,8
Proband 12	3,1	14,7	57,8	14,2	18,4	55,2	6,8	80,4	71,9	17,8	170,1	180,0
Proband 13	3,5	16,3	64,3	16,1	20,7	62,7	8,2	91,5	80,4	19,8	191,7	202,9
Proband 14	3,8	17,5	68,4	17,1	22,2	65,3	8,3	95,7	85,5	21,4	202,6	214,4
Proband 15	3,9	18,0	70,5	17,7	22,9	67,8	8,7	99,4	88,2	22,0	209,6	221,8
Proband 16	3,6	16,9	66,4	16,7	21,4	64,9	8,4	94,7	83,1	20,5	198,4	209,9
Proband 17	3,6	17,2	68,0	17,1	22,0	67,0	8,7	97,7	85,1	20,8	203,7	215,6
Proband 18	3,2	15,0	59,0	14,8	19,0	57,7	7,6	84,2	73,9	18,2	176,3	186,6
Proband 19	3,2	14,6	57,2	14,3	18,3	54,8	7,1	80,2	71,5	17,7	169,5	179,4
Proband 20	3,7	17,2	67,6	17,0	21,7	65,9	8,5	96,1	84,6	20,9	201,6	213,4

Tabelle 31: Luftkonzentrationen während des zweiten vierstündigen Expositionsabschnittes in Ruhe

Luftkonzentrationen [mg/m ³] während des zweiten Expositionsabschnittes in Ruhe												
	i-PB	n-PB	3-/4-ET	2-ET	1,3,5-TMB	1,2,4-TMB	1,2,3-TMB	Σ TMB	Σ ET	Σ PB	Σ C9-Aromaten	Σ Aromaten
Proband 1	3,5	15,2	60,3	16,1	22,0	59,7	8,3	90,0	76,4	18,7	185,1	195,9
Proband 2	3,3	15,5	60,9	15,4	20,0	58,7	7,8	86,6	76,3	18,8	181,7	192,3
Proband 3	3,3	15,9	63,3	16,0	20,9	62,8	8,3	91,9	79,3	19,2	190,4	201,5
Proband 4	3,1	14,5	57,4	14,3	19,0	56,0	7,4	82,4	71,8	17,6	171,8	181,8
Proband 5	3,8	17,9	71,0	18,0	23,4	69,8	9,1	102,3	89,0	21,8	213,1	225,5
Proband 6	3,8	17,4	68,9	17,6	22,9	67,5	8,9	99,3	86,5	21,2	207,0	219,1
Proband 7	3,2	14,8	58,2	14,7	19,3	56,1	7,4	82,9	73,0	18,0	173,8	183,9
Proband 8	3,3	15,8	62,7	15,9	20,6	61,8	8,1	90,5	78,6	19,2	188,3	199,2
Proband 9	3,7	17,9	70,9	18,1	23,3	70,3	9,2	102,9	88,9	21,6	213,4	225,9
Proband 10	3,8	18,0	71,0	18,0	23,3	69,6	9,1	102,0	89,1	21,8	212,9	225,3
Proband 11	3,6	17,1	67,8	17,3	22,3	67,3	8,8	98,5	85,1	20,8	204,4	216,3
Proband 12	3,2	15,2	59,4	14,8	19,2	57,6	7,5	84,3	74,3	18,4	176,9	186,9
Proband 13	3,2	15,0	59,3	15,0	19,3	58,7	8,3	86,3	74,2	18,2	178,7	189,1
Proband 14	3,6	16,6	64,9	16,3	21,0	62,7	8,1	91,7	81,1	20,1	193,0	204,2
Proband 15	3,3	14,5	57,1	14,5	18,8	56,5	8,6	84,0	71,6	17,8	173,5	183,6
Proband 16	3,7	17,4	68,7	17,4	22,3	67,9	8,9	99,0	86,1	21,1	206,2	218,2
Proband 17	3,7	17,8	70,2	17,6	22,7	68,9	9,0	100,5	87,8	21,5	209,8	222,0
Proband 18	3,3	15,7	62,3	15,7	20,2	61,9	8,1	90,2	78,1	19,0	187,3	198,2
Proband 19	3,3	15,4	60,4	15,1	19,3	58,1	7,5	84,9	75,5	18,7	179,1	189,6
Proband 20	3,2	15,3	60,2	15,2	19,3	59,0	7,7	86,1	75,4	18,5	180,0	190,5

Tabelle 32: Luftkonzentrationen während des ersten vierstündigen Expositionsabschnittes Stufe 50 W

Luftkonzentration [mg/m³] während des ersten Expositionsabschnittes Stufe 50 W												
	i-PB	n-PB	3-/4-ET	2-ET	1,3,5-TMB	1,2,4-TMB	1,2,3-TMB	Σ TMB	Σ ET	Σ PB	Σ C9-Aromaten	Σ Aromaten
Proband 1	3,0	14,8	58,0	14,6	18,6	56,6	7,4	82,6	72,6	17,7	173,0	186,0
Proband 2	3,0	14,8	58,3	14,8	19,5	57,1	8,9	85,5	73,1	17,8	176,5	189,7
Proband 3	2,4	15,5	63,5	14,0	19,7	62,7	9,5	91,9	77,5	17,9	187,3	201,4
Proband 4	3,5	16,7	67,4	17,1	22,1	64,9	7,4	94,4	84,5	20,2	199,1	214,1
Proband 5	3,1	15,7	61,5	15,5	19,8	60,3	7,9	87,9	77,0	18,8	183,8	197,6
Proband 6	2,9	14,6	57,4	14,5	18,9	55,7	7,3	81,9	71,9	17,5	171,3	184,2
Proband 7	3,4	16,9	66,6	16,9	21,9	64,8	8,5	95,2	83,5	20,3	199,1	214,0
Proband 8	3,2	15,7	62,3	15,9	20,5	61,4	8,0	90,0	78,2	18,9	187,1	201,1
Proband 9	3,2	16,1	63,6	16,2	20,9	62,9	8,3	92,1	79,9	19,2	191,2	205,6
Proband 10	2,9	14,1	55,5	14,0	17,8	54,2	7,1	79,1	69,4	17,0	165,5	177,9
Proband 11	3,3	16,6	65,7	16,8	21,7	65,3	8,7	95,7	82,5	19,9	198,1	213,0
Proband 12	3,5	17,0	67,1	17,0	21,8	65,9	8,6	96,2	84,1	20,5	200,8	215,9
Proband 13	3,1	14,8	59,1	13,5	18,3	51,2	5,9	75,4	72,6	17,9	165,9	178,4
Proband 14	3,2	16,1	63,4	16,1	20,5	62,8	8,3	91,5	79,5	19,3	190,3	204,6
Proband 15	3,0	15,1	59,8	15,1	19,4	59,3	7,8	86,5	74,9	18,1	179,5	193,0
Proband 16	3,0	15,5	61,4	15,2	20,0	60,2	7,9	88,2	76,7	18,6	183,5	197,2
Proband 17	3,0	14,9	58,7	14,8	19,0	58,0	7,6	84,6	73,5	17,9	176,0	189,2
Proband 18	3,0	15,2	59,7	15,0	19,2	58,4	7,6	85,2	74,7	18,2	178,2	191,6
Proband 19	2,8	14,9	59,1	14,9	19,1	58,1	8,7	85,9	74,0	17,7	177,6	190,9
Proband 20	2,8	14,3	56,4	14,3	18,4	55,6	7,4	81,4	70,7	17,1	169,2	181,9

Tabelle 33: Luftkonzentrationen während des zweiten vierstündigen Expositionsabschnittes Stufe 50 W

Luftkonzentration [mg/m³] während des zweiten Expositionsabschnittes Stufe 50 W												
	i-PB	n-PB	3-/4-ET	2-ET	1,3,5-TMB	1,2,4-TMB	1,2,3-TMB	Σ TMB	Σ ET	Σ PB	Σ C9-Aromaten	Σ Aromaten
Proband 1	3,1	15,9	62,8	15,8	20,2	61,9	8,1	90,3	78,6	19,1	187,9	202,1
Proband 2	3,0	15,3	60,4	15,4	20,1	59,7	9,3	89,1	75,8	18,3	183,2	197,0
Proband 3	3,1	15,7	62,2	15,4	20,4	60,8	8,9	90,1	77,6	18,7	186,5	200,5
Proband 4	3,1	15,5	61,1	15,5	20,1	59,2	7,8	87,1	76,5	18,6	182,3	196,0
Proband 5	3,1	15,7	62,1	15,7	20,0	61,6	7,9	89,5	77,8	18,9	186,2	200,2
Proband 6	3,1	15,5	61,2	15,6	20,2	60,6	8,1	88,9	76,8	18,6	184,3	198,1
Proband 7	3,1	15,5	61,5	15,4	20,2	59,9	8,4	88,6	77,0	18,6	184,1	197,9
Proband 8	3,4	17,1	67,7	17,3	22,4	67,2	8,9	98,5	85,0	20,5	204,0	219,3
Proband 9	3,4	16,6	65,0	16,3	20,8	62,9	8,3	92,0	81,3	20,1	193,4	207,9
Proband 10	3,1	15,0	59,3	15,2	19,5	58,4	7,6	85,5	74,4	18,1	178,1	191,5
Proband 11	3,3	16,1	63,4	15,9	20,4	61,7	8,0	90,1	79,3	19,4	188,8	202,9
Proband 12	3,6	17,9	70,9	17,0	22,3	65,6	8,1	96,1	87,9	21,5	205,5	220,9
Proband 13	3,6	17,9	70,5	17,8	22,7	68,9	9,0	100,7	88,3	21,6	210,5	226,4
Proband 14	3,1	15,5	61,1	15,3	19,6	59,5	7,7	86,9	76,4	18,6	181,9	195,6
Proband 15	3,2	16,1	63,5	16,0	20,5	62,4	8,1	91,0	79,5	19,3	189,8	204,1
Proband 16	3,4	17,0	66,9	16,7	21,5	65,3	8,5	95,3	83,6	20,4	199,2	214,2
Proband 17	3,4	16,8	65,9	16,5	21,2	63,7	8,4	93,3	82,4	20,1	195,8	210,5
Proband 18	3,0	15,0	58,8	14,8	18,8	57,0	7,4	83,3	73,6	18,0	174,9	188,1
Proband 19	3,6	17,4	67,7	16,7	21,7	63,8	8,3	93,7	84,4	21,0	199,2	214,1
Proband 20	3,1	15,7	61,1	15,3	20,2	59,7	7,9	87,8	76,4	18,8	182,9	195,7

Tabelle 34: Luftkonzentrationen während des ersten vierstündigen Expositionsabschnittes Stufe 75 W

Luftkonzentrationen [mg/m³] während des ersten Expositionsabschnittes Stufe 75 W												
	i-PB	n-PB	3-/4-ET	2-ET	1,3,5-TMB	1,2,4-TMB	1,2,3-TMB	Σ TMB	Σ ET	Σ PB	Σ C9-Aromaten	Σ Aromaten
Proband 1	3,2	15,7	61,4	15,3	19,7	59,1	7,6	86,4	76,7	18,8	182,0	195,7
Proband 2	3,1	15,5	61,1	15,5	19,9	60,2	8,3	88,3	76,6	18,6	183,6	197,4
Proband 3	3,5	16,7	66,1	15,1	21,2	56,7	6,7	84,6	81,3	20,1	186,0	200,0
Proband 4	3,3	15,7	61,4	15,4	19,9	58,5	7,7	86,1	76,8	19,0	181,8	195,5
Proband 5	3,1	15,6	61,7	15,7	20,3	61,1	8,1	89,4	77,4	18,7	185,5	199,4
Proband 6	2,3	14,4	61,6	13,7	19,0	63,3	9,1	91,4	75,3	16,7	183,3	197,1
Proband 7	3,1	15,7	62,1	15,9	20,5	61,2	8,1	89,8	78,0	18,8	186,6	200,6
Proband 8	3,1	15,7	62,3	15,9	20,5	61,7	8,2	90,5	78,2	18,9	187,6	201,7
Proband 9	3,3	16,2	64,3	16,5	21,4	64,4	8,7	94,4	80,8	19,5	194,7	209,3
Proband 10	3,1	15,2	60,2	15,3	19,8	59,6	7,8	87,2	75,4	18,2	180,9	194,4
Proband 11	3,1	15,1	59,1	14,9	19,2	57,1	7,6	83,9	74,0	18,1	176,1	189,3
Proband 12	2,8	14,1	55,7	14,1	17,9	55,0	7,2	80,2	69,7	16,9	166,8	179,4
Proband 13	3,1	15,2	59,8	15,0	19,2	58,4	7,6	85,2	74,9	18,3	178,3	191,7
Proband 14	3,4	17,1	67,2	16,9	21,6	66,0	8,5	96,1	84,1	20,5	200,7	215,8
Proband 15	3,1	16,0	63,3	16,1	20,4	62,9	8,3	91,5	79,3	19,2	190,0	204,3
Proband 16	3,1	15,8	62,5	15,9	20,2	62,3	8,2	90,8	78,3	18,9	188,0	202,1
Proband 17	2,9	14,4	56,7	14,4	18,3	56,3	7,4	82,0	71,1	17,2	170,3	183,1
Proband 18	2,9	14,8	58,6	14,8	18,8	57,9	7,5	84,2	73,3	17,8	175,3	188,5
Proband 19	3,0	14,9	58,6	14,7	18,8	57,0	7,4	83,1	73,3	17,9	174,3	187,4
Proband 20	2,8	14,1	55,8	13,9	18,1	54,5	7,2	79,8	69,7	16,9	166,4	178,9

Tabelle 35: Luftkonzentrationen während des zweiten vierstündigen Expositionsabschnittes Stufe 75 W

Luftkonzentrationen [mg/m³] während des zweiten Expositionsabschnittes Stufe 75 W												
	i-PB	n-PB	3-/4-ET	2-ET	1,3,5-TMB	1,2,4-TMB	1,2,3-TMB	Σ TMB	Σ ET	Σ PB	Σ C9-Aromaten	Σ Aromaten
Proband 1	3,3	16,6	65,6	16,5	21,1	64,4	8,4	93,9	82,1	19,9	195,92	210,65
Proband 2	3,4	17,0	66,8	16,7	21,3	63,2	8,1	92,6	83,5	20,5	196,60	211,38
Proband 3	3,0	14,6	57,2	14,4	18,7	55,4	7,4	81,5	71,6	17,5	170,60	183,42
Proband 4	2,9	14,3	56,4	14,3	18,5	55,1	7,3	80,9	70,8	17,3	168,93	181,62
Proband 5	2,2	17,1	70,4	14,4	21,5	66,3	10,6	98,4	84,9	19,3	202,62	217,85
Proband 6	3,2	15,8	62,2	15,7	20,5	60,3	7,9	88,6	77,9	19,0	185,56	199,51
Proband 7	3,2	15,8	62,1	15,8	20,5	60,7	8,0	89,2	77,9	19,0	186,04	200,02
Proband 8	3,1	15,5	61,0	15,5	20,0	59,4	7,8	87,2	76,5	18,6	182,31	196,02
Proband 9	3,1	15,4	60,8	15,1	20,0	58,5	7,7	86,1	76,0	18,5	180,61	194,19
Proband 10	3,7	17,7	68,5	16,9	21,8	63,8	8,4	94,0	85,4	21,3	200,72	215,81
Proband 11	3,2	15,5	60,5	15,2	19,5	58,4	8,2	86,2	75,7	18,6	180,50	194,07
Proband 12	3,2	16,0	62,8	15,6	20,1	60,1	7,8	88,0	78,4	19,3	185,68	199,64
Proband 13	3,0	14,8	58,3	14,6	18,7	56,6	7,3	82,6	72,9	17,8	173,33	186,36
Proband 14	3,1	15,7	61,5	15,6	19,8	60,6	7,9	88,3	77,1	18,8	184,22	198,06
Proband 15	3,5	17,4	68,6	16,9	22,0	66,5	8,9	97,5	85,5	20,9	203,91	219,71
Proband 16	3,2	16,1	63,5	16,0	20,5	62,6	8,3	91,5	79,5	19,3	190,24	204,54
Proband 17	3,4	16,8	65,9	16,5	21,1	63,9	8,3	93,3	82,4	20,1	195,81	210,53
Proband 18	3,5	17,3	68,0	17,0	21,7	65,2	8,4	95,2	85,0	20,9	201,05	216,16
Proband 19	3,4	16,8	66,1	16,5	21,4	64,1	8,4	93,9	82,5	20,1	196,62	211,40
Proband 20	3,0	15,2	59,3	14,8	19,6	57,9	7,6	85,2	74,1	18,3	177,50	189,83

Tabelle 36: C9-Alkylbenzol-Blutkonzentrationen [µg/L] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

C9-Alkylbenzol-Blutkonzentrationen [µg/L] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	21,9	14,9	11,5	7,8	20,8	16,2	15,6	15,9	18,5	16,8	15,5	28,3	13,3	23,6	8,8	27,4	16,6	25,8	25,2	16,7
1.2	444,4	310,6	410,7	324,6	363,0	320,6	314,3	415,9	372,2	338,8	498,1	473,3	355,2	397,7	399,5	527,7	317,2	370,4	513,3	480,5
1.3	196,3	131,6	237,2	179,9	143,5	179,4	206,5	194,9	226,6	267,9	275,3	261,8	224,5	197,4	241,0	331,0	134,9	231,3	225,3	234,4
1.4	504,0	428,2	424,4	350,9	470,0	444,0	353,7	486,5	459,5	521,1	568,2	702,1	405,9	447,3	437,5	543,0	412,3	443,6	562,1	578,9
1.5	369,4	320,6	320,8	258,2	385,2	376,8	300,4	381,1	364,7	448,3	455,6	536,7	321,2	337,8	348,5	417,0	324,7	379,1	410,8	273,3
1.6	325,4	296,8	303,4	211,8	317,3	366,3	283,0	306,9	260,2	339,8	379,6	420,1	282,1	248,0	302,6	308,1	286,2	329,8	322,1	272,9
1.7	289,7	261,4	276,3	206,9	280,2	295,0	247,7	259,6	240,5	279,6	252,6	276,1	244,3	194,2	257,3	242,8	294,5	284,1	298,4	240,6
1.8	253,3	238,4	250,1	196,4	249,2	269,4	230,7	233,9	205,3	260,5	247,7	248,2	220,5	171,1	221,3	227,6	217,2	271,4	246,9	232,5
2.1	16,9	11,1	5,0	7,8	22,7	12,3	16,3	9,8	31,4	33,0	0,0	3,0	4,9	15,0	26,7	35,5	22,0	29,6	34,1	42,2
2.2	606,9	806,9	752,8	503,8	565,1	515,2	792,5	594,6	655,2	522,1	723,1	566,5	731,5	557,7	725,3	634,0	514,1	500,2	562,3	502,6
2.3	294,4	336,8	277,6	206,2	266,4	233,1	368,8	216,2	306,6	318,0	386,3	316,0	341,9	230,1	285,8	269,2	216,9	197,7	254,5	189,3
2.4	862,9	754,1	1120,4	842,3	759,0	639,9	886,3	678,0	631,7	637,4	940,6	760,5	547,8	668,2	889,8	694,4	748,2	763,4	587,8	640,7
2.5	641,6	561,9	604,4	507,2	538,1	374,6	602,2	262,8	473,2	486,7	708,7	457,0	281,4	308,2	483,0	476,3	575,9	567,8	534,0	441,0
2.6	461,0	459,3	576,4	465,9	439,8	345,4	335,7	428,7	413,7	405,6	538,5	388,4	205,3	303,6	400,4	334,9	464,3	454,6	418,7	321,5
2.7	433,8	396,4	524,5	420,5	319,8	299,5	367,2	305,0	318,4	324,8	496,6	335,5	201,4	234,5	267,0	332,6	363,9	410,9	375,7	346,3
2.8	375,7	345,7	417,3	407,8	267,8	312,1	317,5	295,2	276,8	313,7	381,7	324,2	183,6	202,7	249,3	246,0	336,4	381,9	317,1	261,4
3.1	7,7	5,4	10,0	11,7	12,1	5,2	17,2	7,2	24,1	0,0	11,1	16,2	20,2	6,9	25,9	11,8	19,7	16,2	38,6	31,1
3.2	856,1	514,8	856,3	567,4	718,1	1020,1	961,4	787,2	524,1	774,4	1062,8	776,1	692,5	696,6	870,5	705,8	717,0	884,5	660,6	748,9
3.3	314,9	267,2	353,3	320,4	278,1	364,3	567,4	358,3	217,3	387,6	515,2	425,2	314,5	277,9	348,3	308,4	275,1	444,3	306,9	295,5
3.4	983,5	913,7	1203,1	898,4	918,5	1485,5	1027,5	946,0	624,2	971,2	1055,8	1006,6	843,8	894,0	1065,6	836,9	921,7	1211,5	739,4	848,0
3.5	623,2	628,1	545,9	526,2	579,1	707,6	766,7	550,1	209,0	679,9	663,7	667,5	463,6	597,4	544,7	610,0	654,7	720,9	622,7	549,6
3.6	442,6	621,5	547,4	538,2	519,0	703,9	552,2	489,7	269,2	512,9	520,9	447,3	412,0	493,0	469,5	546,7	540,9	624,1	525,4	507,9
3.7	410,8	530,2	408,1	376,0	431,4	492,7	488,1	409,8	276,1	413,6	396,8	322,8	414,6	434,8	386,9	398,9	472,2	521,6	459,0	426,8
3.8	378,2	445,8	332,3	328,1	340,8	438,3	478,8	396,4	264,2	391,8	350,3	334,2	357,6	415,8	347,3	354,2	405,6	510,1	376,4	390,2

Tabelle 37: Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 – 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	12,1	0,0	4,3	0,0	7,4	6,7	11,8	6,0	8,0	16,8	6,2	8,2	0,0	10,9	0,6	13,3	8,6	11,2	13,9	10,3
1.2	206,7	144,1	194,2	156,7	170,4	150,7	153,8	189,8	178,2	164,5	237,3	216,2	165,0	176,4	182,8	242,2	151,1	173,6	233,5	214,1
1.3	96,1	59,7	114,4	88,3	68,8	85,6	104,3	105,2	109,4	133,4	128,3	118,9	102,2	86,9	113,1	156,2	65,4	115,3	106,3	104,3
1.4	240,6	196,1	200,0	166,6	217,1	212,7	178,7	221,1	219,9	244,2	269,8	320,8	184,4	197,2	209,8	255,4	192,7	211,6	257,4	257,7
1.5	177,3	147,7	154,5	132,4	181,7	178,6	146,4	176,6	184,0	214,9	220,5	251,8	150,9	152,7	172,3	197,6	151,0	183,5	193,6	123,0
1.6	153,7	138,6	141,9	107,2	149,7	169,4	142,2	144,5	123,3	166,4	182,4	194,6	137,2	111,0	140,1	143,8	135,1	153,8	154,2	119,9
1.7	138,0	122,1	129,2	102,6	130,9	142,3	116,0	122,3	120,8	139,0	126,8	130,9	118,0	89,7	127,7	111,7	146,0	138,1	140,6	115,8
1.8	123,9	113,3	116,8	103,1	114,9	133,5	107,4	110,5	105,7	123,7	118,3	116,7	103,2	75,4	106,0	110,2	103,3	129,6	115,1	113,5
2.1	7,5	0,0	0,0	0,0	12,1	6,9	11,1	0,0	16,7	13,1	0,0	0,2	0,6	5,3	11,4	18,7	14,4	10,1	19,0	25,2
2.2	278,3	366,2	345,4	244,6	265,6	240,6	369,4	288,8	317,3	255,2	344,6	267,9	334,0	262,7	333,0	294,8	242,1	233,6	268,1	236,8
2.3	142,2	161,9	130,9	100,4	128,5	115,2	178,1	109,7	160,7	159,8	192,4	154,1	152,7	109,8	135,9	134,1	106,2	97,2	120,2	96,9
2.4	405,1	351,2	509,3	403,3	352,5	303,6	410,7	321,8	306,7	301,1	442,4	366,7	249,0	315,4	410,7	325,9	352,8	352,0	282,0	341,2
2.5	305,1	271,9	286,2	245,8	253,4	182,5	283,4	132,6	237,8	229,0	342,4	220,7	136,0	153,8	225,8	221,2	272,9	264,5	251,1	213,3
2.6	220,1	230,5	265,3	226,1	208,9	166,3	169,7	210,6	209,3	189,9	263,9	184,0	97,7	150,5	185,6	157,5	226,1	216,4	197,4	157,9
2.7	208,1	195,3	241,4	205,9	152,6	148,6	186,2	152,3	157,7	159,8	245,5	160,6	98,8	114,6	129,4	161,3	174,4	193,9	185,4	167,5
2.8	182,2	167,9	196,7	197,7	127,6	154,7	157,6	145,6	138,4	141,3	197,7	157,0	87,4	96,6	124,3	117,6	163,2	183,4	153,1	129,4
3.1	0,7	0,2	9,0	10,2	0,0	4,7	10,2	0,0	16,7	0,0	11,0	10,5	10,8	0,9	13,4	4,4	11,2	8,1	13,1	13,6
3.2	405,4	244,0	396,7	268,8	328,8	477,1	444,9	371,4	250,4	358,3	484,3	370,0	319,7	327,9	402,1	322,6	336,0	402,6	318,3	347,1
3.3	154,3	127,6	172,3	155,3	133,9	176,8	269,8	171,8	106,8	186,5	250,4	204,0	153,5	135,5	169,3	122,2	134,9	206,6	153,3	142,8
3.4	463,6	423,8	548,1	417,1	430,4	694,0	480,9	442,7	300,4	445,5	491,9	476,3	392,5	422,4	485,2	347,8	427,9	558,1	361,8	395,2
3.5	300,0	297,9	252,3	235,5	270,1	340,0	366,0	263,5	103,7	321,8	318,7	318,1	214,3	284,4	255,5	275,6	310,2	343,4	305,4	259,3
3.6	210,2	294,9	258,1	253,2	241,6	333,9	267,8	233,0	134,0	247,9	247,6	211,8	191,7	241,4	223,3	285,8	259,5	295,5	257,3	239,5
3.7	192,7	252,6	198,7	179,5	206,0	238,7	237,9	202,9	140,3	204,2	191,3	155,1	193,5	210,8	181,5	206,1	228,9	246,4	223,2	207,1
3.8	179,3	208,8	158,6	157,3	159,7	214,3	230,4	192,6	133,3	189,9	169,0	164,0	169,4	198,9	165,0	173,8	197,1	246,0	186,0	192,4

Tabelle 38: Ethyltoluol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

Ethyltoluol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	2,3	0,0	1,2	7,8	10,5	5,5	0,0	9,8	5,2	15,0	0,0	0,0	4,3	4,7	10,3	5,8	7,6	12,1	7,5	9,0
1.2	65,0	87,9	83,7	52,5	59,4	64,9	84,2	59,8	53,6	47,4	75,1	52,8	71,0	56,1	74,3	61,6	52,5	51,1	55,0	53,5
1.3	33,9	36,6	33,6	23,7	28,9	32,3	43,3	22,7	21,7	31,5	39,5	31,2	36,6	28,2	31,4	30,5	24,1	21,4	29,1	18,2
1.4	93,9	78,2	124,5	86,6	79,2	71,6	96,8	69,8	62,9	60,4	99,3	78,7	54,7	67,0	87,0	69,5	72,9	82,1	61,3	54,6
1.5	65,6	60,9	63,2	50,8	54,6	48,3	69,5	28,0	34,6	53,3	74,6	43,5	27,0	30,3	53,5	49,5	62,4	61,8	56,2	43,5
1.6	46,8	48,4	66,1	49,7	50,1	42,8	31,6	44,8	34,3	47,8	55,8	43,0	21,2	34,2	43,9	37,2	45,8	55,2	43,0	31,4
1.7	43,7	40,7	66,6	44,8	39,5	34,5	33,9	33,9	34,3	37,6	51,8	36,9	24,1	26,7	29,9	34,0	40,8	42,1	37,6	41,8
1.8	38,3	34,8	48,6	45,5	30,9	30,9	35,9	32,4	30,3	40,0	35,9	33,2	22,3	22,3	26,5	27,6	37,3	43,9	30,9	27,9
2.1	0,0	6,9	0,0	0,0	3,8	5,1	0,0	0,0	5,3	0,0	1,9	4,2	0,0	2,5	4,4	8,4	0,0	5,5	4,6	0,0
2.2	191,4	128,8	174,6	128,8	156,8	132,1	125,5	177,6	156,5	136,2	212,1	204,2	150,2	182,6	169,0	227,2	129,9	156,7	224,1	216,1
2.3	76,6	47,7	92,9	71,7	55,8	69,1	77,4	68,7	96,3	103,0	112,5	106,4	93,6	88,1	98,1	136,8	50,3	89,8	92,2	102,9
2.4	213,4	186,9	182,2	142,7	204,5	186,7	139,0	205,7	186,6	219,6	240,5	308,4	173,2	200,4	188,3	228,7	172,2	186,3	243,2	261,8
2.5	155,6	136,1	131,8	98,6	162,6	155,9	122,5	160,5	141,2	185,5	188,2	229,4	133,9	148,7	142,2	171,9	131,6	155,7	171,7	119,9
2.6	137,2	125,2	122,9	83,3	131,5	151,9	115,5	127,8	105,6	138,8	156,1	178,1	115,5	110,6	121,9	123,8	119,8	137,9	133,1	113,6
2.7	118,3	105,3	113,1	82,9	113,9	118,1	104,8	109,1	94,3	110,2	99,3	116,0	95,5	81,0	104,1	100,0	115,1	114,0	121,3	101,9
2.8	100,0	94,4	103,4	73,3	102,6	103,1	100,2	98,0	81,7	108,7	99,1	100,6	88,4	80,2	89,8	92,2	85,2	106,9	103,4	94,4
3.1	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	0,0	7,0	7,2	4,9	0,0	0,0	0,0	6,8	0,0	7,9	0,0	0,0	0,0	18,6	7,4
3.2	367,6	222,1	367,9	239,2	313,2	440,0	415,0	331,7	215,1	332,8	464,4	328,7	303,0	301,5	387,0	318,6	313,0	392,0	280,0	326,9
3.3	127,9	113,6	142,1	129,7	113,8	146,8	235,9	145,6	86,9	157,8	210,9	177,5	126,7	115,7	140,3	157,0	111,2	182,3	124,3	119,7
3.4	428,4	403,1	525,3	386,3	393,7	642,9	440,3	402,6	257,1	422,0	456,7	433,5	365,4	383,8	488,9	405,6	405,0	534,2	309,6	370,8
3.5	262,9	267,6	224,6	228,5	249,1	293,3	320,8	228,7	79,7	283,6	276,0	279,4	198,1	254,2	227,8	269,3	277,9	305,8	259,1	233,2
3.6	187,0	267,7	227,4	225,1	220,3	293,9	226,1	201,4	107,2	211,2	219,5	185,2	173,2	201,6	197,0	192,4	226,1	267,4	216,4	213,5
3.7	172,0	224,3	162,0	152,4	182,2	201,5	198,3	165,7	106,5	165,5	161,4	136,0	175,3	181,7	164,7	143,8	196,5	220,4	189,5	178,5
3.8	159,5	189,8	135,7	136,5	142,4	177,2	192,5	159,5	103,7	160,0	141,1	134,7	150,2	175,0	145,6	136,7	167,7	213,4	151,9	160,4

Tabelle 39: Propylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 – 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

Propylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 – 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	9,9	8,1	7,2	7,8	9,6	4,4	3,8	9,8	5,2	0,0	7,4	15,9	13,3	10,2	3,9	5,8	8,0	9,0	6,7	6,5
1.2	46,3	37,7	42,0	39,2	35,8	37,8	35,0	48,5	37,5	38,1	48,7	52,9	40,1	38,7	47,8	58,3	36,2	40,1	55,7	50,3
1.3	23,5	24,1	29,8	20,0	18,9	24,6	24,8	21,1	20,9	31,5	34,4	36,5	28,7	22,4	29,8	38,0	19,2	26,2	26,8	27,1
1.4	50,0	45,2	42,2	41,7	48,4	44,6	36,0	59,7	53,1	57,2	57,9	72,9	48,3	49,7	39,4	58,9	47,4	45,6	61,6	59,4
1.5	36,5	36,8	34,5	27,2	40,9	42,3	31,4	44,0	39,5	47,9	46,8	55,5	36,4	36,4	34,0	47,4	42,1	39,8	45,6	30,4
1.6	34,4	33,0	38,7	21,4	36,1	45,0	25,3	34,5	31,4	34,6	41,1	47,4	29,4	26,4	40,6	40,5	31,3	38,1	34,8	39,5
1.7	33,4	34,1	34,0	21,3	35,5	34,6	26,8	28,2	25,5	30,3	26,4	29,3	30,8	23,4	25,5	31,1	33,4	32,0	36,6	22,9
1.8	29,4	30,7	29,9	20,0	31,8	32,9	23,1	25,4	17,9	28,2	30,3	30,9	28,9	15,5	25,4	25,1	28,7	34,9	28,4	24,6
2.1	2,3	0,0	1,2	7,8	10,5	5,5	0,0	9,8	5,2	15,0	0,0	0,0	4,3	4,7	10,3	5,8	7,6	12,1	7,5	9,0
2.2	65,0	87,9	83,7	52,5	59,4	64,9	84,2	59,8	53,6	47,4	75,1	52,8	71,0	56,1	74,3	61,6	52,5	51,1	55,0	53,5
2.3	33,9	36,6	33,6	23,7	28,9	32,3	43,3	22,7	21,7	31,5	39,5	31,2	36,6	28,2	31,4	30,5	24,1	21,4	29,1	18,2
2.4	93,9	78,2	124,5	86,6	79,2	71,6	96,8	69,8	62,9	60,4	99,3	78,7	54,7	67,0	87,0	69,5	72,9	82,1	61,3	54,6
2.5	65,6	60,9	63,2	50,8	54,6	48,3	69,5	28,0	34,6	53,3	74,6	43,5	27,0	30,3	53,5	49,5	62,4	61,8	56,2	43,5
2.6	46,8	48,4	66,1	49,7	50,1	42,8	31,6	44,8	34,3	47,8	55,8	43,0	21,2	34,2	43,9	37,2	45,8	55,2	43,0	31,4
2.7	43,7	40,7	66,6	44,8	39,5	34,5	33,9	33,9	34,3	37,6	51,8	36,9	24,1	26,7	29,9	34,0	40,8	42,1	37,6	41,8
2.8	38,3	34,8	48,6	45,5	30,9	30,9	35,9	32,4	30,3	40,0	35,9	33,2	22,3	22,3	26,5	27,6	37,3	43,9	30,9	27,9
3.1	6,9	5,3	1,0	1,5	8,0	0,5	0,0	0,0	2,5	0,0	0,1	5,7	2,5	6,0	4,6	7,4	8,5	8,1	6,9	10,1
3.2	83,1	48,7	91,8	59,4	76,1	103,0	101,6	84,2	58,5	83,4	114,1	77,4	69,8	67,1	81,4	64,7	68,0	89,9	62,3	75,0
3.3	32,7	26,1	38,9	35,4	30,3	40,7	61,7	40,9	23,6	43,2	53,8	43,7	34,3	26,7	38,7	29,3	29,0	55,4	29,3	33,0
3.4	91,5	86,8	129,7	95,0	94,4	148,6	106,3	100,6	66,6	103,7	107,3	96,8	85,9	87,8	91,5	83,5	88,8	119,2	68,0	82,0
3.5	60,3	62,6	69,0	62,1	59,9	74,4	79,9	58,0	25,7	74,4	69,0	70,0	51,1	58,8	61,4	65,1	66,7	71,7	58,2	57,1
3.6	45,4	58,9	61,9	59,9	57,2	76,1	58,2	55,2	28,1	53,8	53,8	50,4	47,1	50,0	49,2	68,4	55,2	61,2	51,7	55,0
3.7	46,1	53,3	47,4	44,2	43,2	52,4	51,9	41,1	29,3	43,8	44,1	31,6	45,7	42,2	40,8	48,9	46,8	54,8	46,3	41,2
3.8	39,4	47,2	38,0	34,3	38,7	46,9	55,8	44,3	27,2	41,9	40,2	35,4	38,0	41,9	36,6	43,6	40,7	50,8	38,5	37,4

Tabelle 40: 1,2,4-Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

1,2,4-Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	10,3	0,0	0,0	0,0	7,4	6,7	11,8	6,0	8,0	10,9	0,0	8,2	0,0	10,4	0,0	13,0	8,4	7,3	11,6	10,0
1.2	138,8	102,4	134,8	107,4	119,5	102,9	94,9	131,3	124,6	105,5	161,4	142,5	116,3	112,1	127,2	170,4	110,8	119,8	157,8	141,6
1.3	65,4	37,7	76,6	55,0	42,8	56,2	63,4	69,8	70,4	84,8	85,6	77,9	74,7	54,6	80,0	103,4	46,2	80,6	73,2	70,8
1.4	162,3	133,9	136,3	107,2	149,1	147,2	114,9	150,4	138,8	158,4	181,1	216,0	129,5	129,8	142,7	177,4	138,3	151,4	174,0	177,6
1.5	123,7	94,8	108,5	88,6	118,6	124,3	93,2	118,8	115,3	137,0	146,7	166,3	101,0	97,8	112,3	130,4	106,6	129,1	127,6	83,0
1.6	105,2	91,2	96,2	60,2	98,9	109,3	94,4	95,0	76,7	107,2	120,5	126,4	89,0	72,0	90,7	92,7	90,1	104,6	101,4	79,8
1.7	93,0	77,7	84,0	63,4	84,7	92,2	75,1	78,0	75,4	88,5	79,2	82,3	77,3	56,4	85,2	75,4	98,5	95,8	94,2	76,2
1.8	80,5	70,1	80,5	61,0	73,8	88,1	70,9	71,0	64,5	79,3	75,1	70,5	66,6	48,3	68,1	72,7	70,6	87,6	78,8	71,6
2.1	5,6	0,0	0,0	0,0	11,1	6,9	7,2	0,0	12,1	10,8	0,0	0,0	0,0	3,7	11,4	8,8	9,6	9,6	15,7	15,1
2.2	194,0	245,3	229,4	156,1	180,2	154,8	248,5	191,4	215,0	174,1	228,9	191,1	224,7	181,9	228,5	205,8	171,8	159,1	182,2	164,9
2.3	91,0	103,9	85,7	61,4	88,4	75,1	113,4	61,7	100,8	108,8	125,1	100,8	96,5	76,0	93,3	92,1	74,5	62,6	83,5	63,8
2.4	270,7	243,6	341,7	269,2	249,4	203,2	273,7	213,6	201,4	213,0	295,3	249,5	170,1	216,0	286,9	225,2	231,7	244,3	192,0	231,1
2.5	210,1	182,5	181,0	160,1	174,4	125,2	190,4	88,1	154,0	159,5	222,7	152,7	94,2	106,9	152,9	142,2	182,3	185,4	167,1	146,4
2.6	145,9	150,4	175,6	139,0	141,8	105,5	114,8	135,5	126,9	138,3	167,9	121,1	63,5	101,8	128,2	112,9	155,2	152,5	130,2	113,2
2.7	137,1	120,7	145,5	130,2	102,2	96,0	118,8	93,7	97,0	109,8	159,9	114,1	68,7	78,0	87,8	108,9	120,2	133,4	125,0	109,3
2.8	126,5	103,2	118,7	120,1	86,1	92,3	95,3	91,2	84,9	94,4	130,0	108,2	57,2	66,1	89,8	79,5	107,6	122,7	101,7	87,0
3.1	0,0	0,0	9,0	10,2	0,0	4,7	10,2	0,0	7,8	0,0	11,0	8,1	10,3	0,0	10,2	3,5	8,2	7,2	9,3	13,6
3.2	277,6	173,3	261,7	175,0	228,0	323,2	297,7	245,6	160,9	240,5	326,6	249,9	225,0	221,7	275,9	227,5	226,7	278,1	211,2	237,5
3.3	109,8	86,5	99,0	103,1	90,1	103,7	171,2	107,0	67,5	116,1	156,3	134,6	103,7	91,1	113,3	83,0	85,6	142,1	97,9	99,3
3.4	317,7	293,6	365,7	276,8	284,4	473,7	321,7	294,4	195,3	293,1	331,3	320,9	271,5	291,8	347,3	243,5	290,8	385,5	244,2	275,1
3.5	204,6	205,2	155,6	166,2	180,3	222,6	239,2	170,8	63,9	211,5	209,5	206,8	145,6	198,5	172,6	184,0	206,3	236,7	202,8	176,1
3.6	144,1	202,2	162,3	162,2	159,3	218,4	174,1	148,9	85,0	163,9	163,5	143,1	127,0	155,3	149,1	202,8	175,1	202,4	170,9	162,7
3.7	128,8	168,4	126,7	111,9	136,6	152,5	147,0	128,0	91,3	128,2	117,5	104,6	130,9	143,8	120,0	160,2	154,7	166,1	146,5	140,1
3.8	125,5	140,8	96,1	99,1	107,3	134,5	142,7	120,4	80,4	120,7	107,9	110,4	115,5	132,0	110,7	116,0	133,3	166,0	121,3	126,6

Tabelle 41: 1,3,5-Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [µg/L] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

1,3,5-Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [µg/L] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	0,0	0,0
1.2	50,3	31,7	41,4	39,0	39,1	32,5	38,6	43,4	37,2	43,2	57,4	54,6	36,3	47,6	41,8	57,3	30,8	40,9	61,7	54,0
1.3	23,9	16,1	27,6	23,0	17,9	17,7	22,0	25,3	29,0	30,5	31,7	29,4	20,6	21,0	27,3	38,6	15,9	26,2	27,4	24,9
1.4	59,8	46,2	47,2	45,4	49,9	46,4	37,9	46,8	61,1	63,0	62,8	80,4	40,8	55,5	47,4	62,2	40,8	47,9	69,4	62,2
1.5	39,9	38,6	31,8	28,7	46,8	38,5	31,9	40,9	52,4	54,0	54,7	63,1	34,2	40,5	44,9	51,9	34,0	40,1	51,8	28,5
1.6	37,0	34,7	32,4	35,4	37,0	42,7	31,7	35,8	32,4	41,8	44,0	51,4	28,5	26,5	37,1	37,8	35,8	36,2	42,0	28,9
1.7	33,0	32,7	30,9	24,1	33,1	33,5	27,2	31,3	32,7	31,4	31,2	34,6	30,2	18,5	29,0	29,3	37,5	31,8	38,6	29,9
1.8	31,6	31,1	26,7	25,7	29,8	32,2	23,8	27,7	26,6	28,8	27,8	30,9	23,3	16,7	27,6	28,5	26,0	31,4	28,8	29,9
2.1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	0,0	4,6	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,8	0,0	0,0	2,1	5,9
2.2	65,8	90,1	87,6	62,1	65,2	60,1	90,8	66,2	73,3	63,9	80,3	60,4	80,5	64,4	82,7	69,5	52,8	57,4	67,8	57,3
2.3	39,7	40,2	29,5	23,7	29,0	22,8	45,3	30,6	41,2	35,7	43,9	39,1	38,2	25,5	32,3	29,4	22,6	21,5	30,5	22,3
2.4	105,6	83,7	124,5	96,3	79,3	73,0	105,2	80,5	75,2	67,5	106,7	92,3	57,2	76,2	99,6	78,8	98,9	83,5	71,8	89,3
2.5	73,1	66,0	76,5	62,8	63,9	37,4	69,6	26,3	61,7	56,5	84,9	50,2	32,3	35,1	56,7	59,1	67,6	61,6	68,9	56,8
2.6	58,2	57,2	63,7	62,4	53,2	43,3	34,8	52,6	59,5	39,8	66,7	50,4	24,2	34,7	44,5	33,7	52,5	49,7	53,4	34,2
2.7	53,4	52,8	69,4	54,3	38,9	36,7	44,0	39,6	39,9	37,2	63,8	35,5	23,4	29,1	30,8	39,9	41,1	45,7	48,3	45,6
2.8	43,1	46,3	54,5	52,2	30,9	42,1	42,8	37,4	36,1	41,8	50,8	38,2	19,7	24,3	25,7	32,4	41,3	42,4	40,9	27,2
3.1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0
3.2	98,7	54,3	99,4	67,7	78,1	114,4	108,1	92,5	65,6	87,2	120,0	91,5	72,5	83,0	98,3	78,2	86,4	98,1	86,6	88,0
3.3	33,3	32,5	49,7	32,3	30,2	46,9	71,8	42,7	22,8	49,4	66,2	49,9	37,3	34,6	42,2	30,1	38,7	52,6	45,6	32,2
3.4	116,2	99,7	142,9	105,0	108,8	163,9	120,0	109,3	75,1	113,0	117,6	121,4	94,8	98,9	104,3	89,8	107,4	136,9	94,0	95,3
3.5	72,6	73,3	68,7	63,4	66,7	85,5	89,5	65,9	24,1	81,3	76,6	85,1	55,2	65,6	64,0	69,6	82,0	84,2	80,4	66,2
3.6	50,1	69,3	65,2	68,8	62,3	86,9	68,1	61,9	32,8	58,0	62,2	51,8	52,1	66,3	58,7	66,3	67,8	75,8	67,6	59,7
3.7	50,0	65,9	48,9	45,9	51,2	59,2	63,7	52,3	29,7	53,7	51,4	37,8	46,2	49,9	48,3	33,6	56,7	64,6	62,2	52,8
3.8	39,0	53,6	40,7	42,7	37,6	58,5	60,8	50,2	33,3	48,4	41,5	39,4	44,1	52,7	43,8	44,2	47,8	60,6	52,5	50,6

Tabelle 42: 1,2,3-Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

1,2,3-Trimethylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	1,7	0,0	4,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,8	6,2	0,0	0,0	0,5	0,6	0,3	0,2	0,4	2,3	0,2
1.2	17,6	10,0	18,0	10,2	11,8	15,3	20,3	15,1	16,3	15,9	18,6	19,2	12,3	16,7	13,8	14,4	9,5	12,9	13,9	18,6
1.3	6,8	5,9	10,2	10,3	8,1	11,7	18,9	10,1	10,0	18,1	11,1	11,6	7,0	11,3	5,7	14,2	3,3	8,5	5,7	8,6
1.4	18,5	16,1	16,5	14,0	18,1	19,1	25,9	23,9	20,0	22,8	25,9	24,5	14,2	11,9	19,7	15,8	13,6	12,3	14,0	18,0
1.5	13,7	14,3	14,1	15,1	16,3	15,7	21,3	16,9	16,3	23,8	19,0	22,4	15,6	14,3	15,2	15,3	10,5	14,4	14,2	11,4
1.6	11,5	12,6	13,3	11,5	13,9	17,4	16,1	13,8	14,2	17,5	17,9	16,8	19,7	12,4	12,3	13,4	9,2	13,0	10,9	11,3
1.7	12,0	11,6	14,3	15,1	13,1	16,5	13,7	12,9	12,7	19,2	16,4	14,0	10,4	14,8	13,5	7,1	10,0	10,5	7,8	9,8
1.8	11,8	12,1	9,6	16,5	11,3	13,2	12,8	11,8	14,6	15,6	15,4	15,3	13,4	10,4	10,3	9,0	6,7	10,6	7,5	12,0
2.1	1,9	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	0,0	0,2	0,6	1,7	0,0	1,1	4,8	0,4	1,2	4,1
2.2	18,5	30,8	28,4	26,4	20,2	25,8	30,1	31,2	29,1	17,3	35,4	16,4	28,9	16,4	21,8	19,6	17,5	17,1	18,1	14,6
2.3	11,5	17,8	15,6	15,3	11,1	17,3	19,4	17,4	18,7	15,3	23,5	14,2	18,0	8,3	10,2	12,6	9,0	13,1	6,2	10,9
2.4	28,8	23,9	43,2	37,8	23,8	27,4	31,8	27,8	30,1	20,6	40,4	25,0	21,7	23,2	24,2	21,8	22,2	24,1	18,1	20,8
2.5	21,9	23,5	28,7	23,0	15,1	19,9	23,4	18,2	22,1	13,0	34,7	17,8	9,6	11,7	16,2	19,8	23,0	17,5	15,1	10,1
2.6	16,0	22,9	26,0	24,8	13,9	17,5	20,2	22,5	22,9	11,8	29,3	12,5	10,1	14,0	12,9	10,9	18,4	14,2	13,7	10,6
2.7	17,7	21,8	26,5	21,4	11,5	15,8	23,5	18,9	20,7	12,8	21,8	11,0	6,7	7,5	10,8	12,5	13,1	14,8	12,0	12,6
2.8	12,7	18,3	23,5	25,4	10,6	20,3	19,5	17,0	17,4	5,1	16,8	10,5	10,5	6,2	8,8	5,7	14,3	18,3	10,6	15,2
3.1	0,7	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0	2,4	0,5	0,9	0,4	0,9	3,0	0,9	1,5	0,0
3.2	29,2	16,3	35,6	26,1	22,8	39,4	39,1	33,3	23,9	30,6	37,7	28,6	22,2	23,3	27,9	16,8	22,9	26,4	20,4	21,5
3.3	11,3	8,5	23,6	20,0	13,6	26,2	26,9	22,0	16,5	21,0	27,9	19,5	12,6	9,8	13,9	9,1	10,7	11,9	9,9	11,3
3.4	29,7	30,6	39,5	35,3	37,3	56,4	39,2	39,1	30,0	39,3	43,0	34,0	26,2	31,8	33,6	14,6	29,6	35,7	23,6	24,8
3.5	22,9	19,4	28,0	5,9	23,1	31,9	37,3	26,8	15,6	29,0	32,5	26,1	13,6	20,2	18,9	22,0	21,9	22,5	22,2	17,0
3.6	16,0	23,5	30,6	22,2	19,9	28,6	25,6	22,3	16,2	26,0	22,0	16,9	12,7	19,8	15,4	16,7	16,6	17,3	18,8	17,1
3.7	13,9	18,3	23,2	21,7	18,1	27,0	27,2	22,6	19,2	22,4	22,5	12,8	16,3	17,0	13,2	12,3	17,5	15,8	14,5	14,3
3.8	14,8	14,4	21,8	15,4	14,8	21,3	27,0	22,0	19,5	20,8	19,6	14,3	9,8	14,2	10,5	13,6	16,0	19,4	12,2	15,2

Tabelle 43: 3-/4-Ethyltoluol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

3-/4-Ethyltoluol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,3	0,0	1,9	4,2	0,0	2,5	4,4	8,4	0,0	5,5	4,6	0,0
1.2	156,4	105,4	138,2	104,4	128,4	105,4	101,7	143,8	117,8	111,4	172,5	166,4	118,7	139,5	136,1	184,4	104,8	128,2	184,2	173,3
1.3	60,4	37,8	71,5	54,7	44,8	55,0	64,1	53,3	76,8	84,3	87,2	82,0	72,0	69,0	74,4	106,7	36,9	70,0	71,4	78,3
1.4	173,9	149,3	145,5	113,9	167,2	151,0	115,4	166,8	144,8	179,9	193,0	250,6	137,9	157,9	149,2	187,8	135,8	150,0	200,2	204,4
1.5	123,6	109,4	106,4	77,0	131,0	123,8	93,7	130,5	110,3	151,3	149,9	181,5	107,5	112,8	114,2	137,2	107,4	125,0	138,9	97,8
1.6	109,1	98,5	99,3	65,8	106,0	121,4	93,9	101,4	84,6	109,6	120,9	139,1	89,2	84,1	99,1	99,2	94,6	107,6	105,8	86,6
1.7	93,9	82,9	89,1	64,3	89,3	92,9	84,7	87,0	73,5	87,8	78,5	89,3	74,3	60,5	82,2	76,8	91,4	93,2	97,6	82,2
1.8	79,9	74,0	81,6	56,4	80,0	82,0	82,9	78,5	64,6	87,3	75,6	77,4	69,3	58,4	69,9	71,0	65,4	86,0	83,7	77,3
2.1	7,0	10,0	3,8	0,0	0,0	0,0	5,2	0,0	5,3	4,9	0,0	2,8	0,0	5,0	5,0	11,0	0,0	7,5	7,7	8,1
2.2	206,5	292,6	270,7	169,4	194,1	169,9	278,6	204,7	230,4	173,5	248,5	197,8	263,2	193,5	263,0	223,7	176,3	173,9	193,9	175,9
2.3	95,7	109,8	89,8	66,2	82,7	68,1	118,6	66,9	97,6	100,7	119,9	101,2	114,7	69,5	93,9	85,3	66,8	61,2	83,0	56,1
2.4	293,3	263,0	396,6	290,1	269,2	211,1	313,8	233,8	208,5	224,7	323,7	255,0	193,3	227,6	325,2	249,8	255,4	270,9	200,0	188,7
2.5	215,5	188,0	205,5	168,0	185,7	113,4	203,9	81,6	160,8	165,7	231,0	151,3	93,3	97,9	167,3	163,2	189,7	196,7	181,4	152,0
2.6	155,7	143,7	198,5	152,3	144,9	105,3	106,9	139,8	134,4	134,9	171,6	127,4	63,9	93,2	137,0	111,4	147,4	147,6	143,5	106,2
2.7	144,4	127,8	170,1	134,3	97,9	89,2	115,0	94,2	101,1	102,3	154,5	109,1	61,8	73,3	83,9	109,5	115,9	138,0	121,2	109,6
2.8	122,2	110,8	136,0	129,1	82,8	97,8	98,0	93,0	85,7	103,9	115,3	107,1	56,2	64,1	76,2	80,0	105,8	121,6	106,5	82,2
3.1	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	0,0	7,0	7,2	4,9	0,0	0,0	0,0	6,8	0,0	7,9	0,0	0,0	0,0	6,9	7,4
3.2	300,5	178,7	305,3	193,2	256,8	363,3	345,6	272,1	178,9	274,9	383,2	269,9	251,9	248,4	320,3	269,9	252,9	322,6	224,5	270,1
3.3	100,4	85,5	112,5	102,2	90,2	115,4	190,9	115,1	67,3	127,6	164,9	137,9	100,6	88,5	113,8	137,9	85,3	148,3	96,9	95,6
3.4	348,8	332,8	427,1	312,6	319,7	530,2	363,9	328,4	208,1	342,7	374,0	343,0	299,0	309,0	411,4	343,0	324,1	437,9	252,3	303,6
3.5	209,4	217,2	183,9	182,8	197,2	235,9	261,8	181,8	62,3	228,6	221,3	217,8	158,5	199,4	182,9	217,8	219,5	249,5	207,5	189,9
3.6	146,0	214,0	184,5	182,0	176,2	236,3	181,9	161,5	86,5	167,5	174,2	141,2	139,3	160,0	155,6	141,2	177,5	215,4	170,6	173,5
3.7	135,3	178,5	131,7	122,3	143,7	156,7	158,0	132,8	83,1	128,9	130,1	107,5	140,0	144,9	128,3	105,8	151,6	176,8	150,4	144,3
3.8	122,7	149,1	111,1	106,9	111,2	140,0	154,7	125,6	82,1	128,0	113,2	103,5	117,5	139,1	117,3	107,5	129,7	171,1	120,3	128,0

Tabelle 44: 2-Ethyltoluol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

2-Ethyltoluol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	0,0	2,9	0,0	0,0	3,8	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1.2	35,0	23,4	36,3	24,3	28,4	26,8	23,8	33,8	38,7	24,8	39,6	37,8	31,5	43,1	32,9	42,8	25,1	28,5	39,9	42,8
1.3	16,3	9,9	21,4	16,9	11,1	14,1	13,3	15,3	19,5	18,6	25,4	24,4	21,6	19,1	23,7	30,0	13,4	19,8	20,8	24,6
1.4	39,5	37,6	36,7	28,7	37,3	35,7	23,6	38,9	41,8	39,6	47,5	57,8	35,3	42,5	39,1	40,9	36,4	36,3	43,0	57,4
1.5	32,0	26,7	25,4	21,6	31,5	32,1	28,9	30,0	30,9	34,2	38,3	47,9	26,4	35,9	28,0	34,7	24,2	30,7	32,8	22,2
1.6	28,1	26,7	23,5	17,5	25,5	30,4	21,6	26,4	21,0	29,2	35,3	39,0	26,3	26,4	22,8	24,6	25,2	30,3	27,3	27,0
1.7	24,3	22,4	24,0	18,6	24,5	25,2	20,2	22,1	20,8	22,4	20,8	26,7	21,2	20,5	21,9	23,2	23,7	20,8	23,7	19,6
1.8	20,1	20,4	21,9	16,9	22,5	21,1	17,2	19,5	17,2	21,4	23,5	23,2	19,1	21,7	20,0	21,1	19,8	20,9	19,8	17,1
2.1	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2.2	57,0	60,2	53,1	37,4	46,0	39,8	60,2	41,3	53,9	45,9	54,9	47,9	63,3	45,5	55,0	53,9	43,2	41,6	45,3	36,4
2.3	22,5	28,5	23,3	15,9	26,3	17,4	28,8	16,9	26,6	26,0	34,5	29,5	38,0	22,6	24,7	19,2	19,8	17,9	22,1	18,1
2.4	70,6	61,8	90,1	62,3	58,0	53,6	65,0	52,5	53,6	51,2	75,1	60,1	50,8	58,1	66,9	49,2	67,0	58,4	44,6	56,1
2.5	55,4	41,1	49,5	42,5	44,4	30,3	45,4	20,6	40,0	38,8	60,6	41,6	25,0	26,3	36,6	42,5	50,9	44,9	45,2	32,2
2.6	38,5	36,7	46,4	37,8	35,9	30,9	27,4	33,6	35,8	33,0	47,1	34,0	22,5	25,6	33,9	28,8	45,1	35,4	34,8	26,0
2.7	37,6	32,6	46,4	35,5	29,8	27,2	32,2	24,6	25,3	25,1	44,8	28,9	16,7	19,9	23,7	27,7	32,8	36,8	31,6	27,5
2.8	32,9	32,2	35,9	35,4	26,5	28,7	26,2	24,2	22,4	28,4	32,8	26,9	17,8	19,8	22,3	20,8	30,1	33,0	26,6	21,9
3.1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,6	0,0
3.2	67,1	43,4	62,6	46,0	56,4	76,8	69,3	59,6	36,2	57,9	81,2	58,8	51,0	53,1	66,8	48,6	60,0	69,4	55,5	56,8
3.3	27,5	28,1	29,5	27,6	23,6	31,3	45,0	30,5	19,6	30,3	46,0	39,7	26,1	27,2	26,4	19,1	25,9	33,9	27,4	24,1
3.4	79,6	70,3	98,2	73,6	74,0	112,6	76,4	74,2	49,0	79,3	82,7	90,5	66,4	74,7	77,5	62,6	80,9	96,3	57,2	67,2
3.5	53,5	50,3	40,7	45,8	51,9	57,3	59,0	46,9	17,4	55,1	54,7	61,6	39,7	54,7	45,0	51,5	58,3	56,3	51,6	43,3
3.6	40,9	53,7	43,0	43,1	44,0	57,6	44,2	39,9	20,6	43,7	45,3	44,0	33,9	41,6	41,4	51,2	48,6	52,1	45,8	39,9
3.7	36,7	45,8	30,3	30,1	38,4	44,8	40,3	33,0	23,4	36,6	31,4	28,5	35,4	36,8	36,4	38,1	44,9	43,6	39,1	34,2
3.8	36,8	40,7	24,6	29,6	31,2	37,2	37,8	33,8	21,6	32,0	27,9	31,2	32,8	35,9	28,3	29,2	37,9	42,3	31,5	32,4

Tabelle 45: n-Propylbenzl-Blutkonzentrationen [µg/L] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 – 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

n-Propylbenzol-Blutkonzentrationen [µg/L] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 – 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	0,0	0,0	0,0	1,3	1,1	0,6	1,7	0,0	0,0	0,0	0,1	0,7	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1.2	42,2	29,7	35,2	29,3	30,0	30,1	29,7	38,1	28,3	31,2	42,2	43,8	29,9	28,7	36,9	44,8	25,7	33,2	46,9	41,6
1.3	13,6	14,9	20,7	14,5	10,7	15,1	20,9	13,9	14,3	25,6	23,9	21,3	19,8	12,3	21,8	29,6	10,7	19,0	19,4	18,7
1.4	40,8	37,1	35,6	32,6	42,0	36,1	26,9	48,8	42,9	46,0	50,5	64,6	38,6	40,2	34,2	47,7	34,8	38,1	53,3	49,4
1.5	30,9	29,8	25,7	20,0	33,5	34,2	24,6	36,1	31,4	39,7	37,8	47,4	26,5	29,1	28,7	35,8	31,6	30,3	36,8	21,3
1.6	26,1	25,5	28,1	15,7	29,3	36,0	21,6	27,0	24,3	27,4	30,4	37,9	22,4	18,5	33,8	28,5	23,4	28,6	27,1	23,3
1.7	23,2	26,6	24,1	14,9	28,0	26,5	21,4	22,1	21,2	23,6	19,9	23,0	20,6	10,9	20,8	21,4	22,9	24,5	29,3	17,9
1.8	19,0	20,0	22,1	14,2	23,3	22,2	19,8	19,4	14,9	21,7	22,7	21,4	20,7	8,9	18,8	17,4	19,0	25,0	21,5	18,3
2.1	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	4,2	0,0	0,0	0,0	5,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	6,3	0,0	0,0
2.2	54,8	71,2	68,6	41,8	50,4	52,7	68,0	48,2	41,9	38,9	62,4	45,4	61,4	45,7	65,5	53,9	44,6	45,8	46,5	45,6
2.3	23,8	28,6	25,2	16,0	20,4	25,1	35,0	17,4	17,0	24,0	30,8	26,1	27,1	17,1	24,7	24,2	15,1	15,3	21,5	11,3
2.4	77,7	64,1	99,8	70,0	65,0	55,6	76,6	56,8	50,4	52,1	79,1	63,7	43,8	57,5	78,5	60,1	63,6	72,0	50,4	45,8
2.5	53,5	48,8	51,4	41,2	46,1	38,5	55,1	19,7	27,0	44,1	59,5	37,3	23,5	24,1	44,5	43,1	49,8	47,9	44,7	34,7
2.6	37,8	39,6	50,1	41,2	40,5	34,6	25,5	36,4	26,1	34,3	44,0	33,5	16,2	27,0	35,7	30,0	37,6	43,3	36,9	25,4
2.7	35,8	33,9	51,5	36,7	29,1	27,6	29,6	27,1	24,6	28,1	42,4	30,0	16,8	19,8	22,7	26,8	32,8	34,1	30,5	31,7
2.8	29,5	26,4	38,4	37,4	23,0	25,1	27,7	26,1	23,6	32,4	29,1	26,1	14,7	16,8	20,2	19,8	28,6	36,5	25,3	20,9
3.1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9	0,0
3.2	73,9	42,4	75,2	46,8	65,5	83,7	81,9	70,4	43,9	67,7	93,5	70,6	61,9	62,6	76,4	56,1	61,4	80,5	53,4	66,2
3.3	25,8	20,1	32,8	27,6	22,5	33,1	48,1	34,1	17,2	35,2	42,1	34,5	23,5	21,6	32,8	19,6	20,0	41,0	22,0	24,4
3.4	85,0	80,3	107,0	76,5	80,3	122,3	87,2	82,0	52,8	84,0	88,8	87,8	74,9	78,7	83,9	71,0	80,3	111,0	61,0	74,1
3.5	52,7	54,3	54,9	48,7	52,8	59,5	64,9	46,4	20,2	60,7	53,7	61,3	42,4	51,2	45,9	55,3	57,4	63,2	48,5	47,1
3.6	38,2	54,0	49,0	49,1	48,2	62,7	47,3	45,2	21,9	44,1	44,1	38,7	40,0	43,0	41,5	45,1	46,0	54,0	43,3	45,3
3.7	37,5	46,0	36,9	37,1	35,9	38,8	41,6	32,7	22,7	33,6	35,1	26,5	36,9	38,8	35,9	33,0	38,2	44,3	38,1	34,0
3.8	32,5	39,1	31,9	28,1	30,3	38,1	43,3	34,7	21,5	33,3	32,3	28,5	28,8	36,4	30,0	30,5	31,7	41,8	30,8	30,2

Tabelle 46: i-Propylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei den Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)

i-Propylbenzol-Blutkonzentrationen [$\mu\text{g/L}$] bei Probanden P 1 - P 20 zu den Blutentnahmezeitpunkten 1 - 8 in Ruhe (1.1 - 1.8), unter 50 W (2.1 – 2.8) und 75 W (3.1 – 3.8)																				
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
1.1	9,9	8,1	7,2	6,5	8,5	3,9	2,1	9,8	5,2	0,0	7,3	15,1	11,7	10,2	3,9	5,8	8,0	9,0	6,7	6,5
1.2	4,1	8,0	6,8	9,9	5,8	7,7	5,3	10,4	9,2	6,9	6,5	9,1	10,2	10,0	10,9	13,4	10,5	6,8	8,8	8,7
1.3	9,9	9,2	9,1	5,5	8,2	9,6	4,0	7,2	6,5	5,9	10,5	15,3	8,8	10,1	8,0	8,4	8,5	7,2	7,4	8,5
1.4	9,2	8,0	6,6	9,1	6,5	8,6	9,1	10,8	10,2	11,2	7,4	8,3	9,7	9,5	5,2	11,2	12,6	7,5	8,3	10,0
1.5	5,6	7,1	8,9	7,2	7,4	8,1	6,8	7,8	8,1	8,2	9,0	8,1	9,9	7,3	5,2	11,7	10,4	9,5	8,8	9,2
1.6	8,4	7,5	10,6	5,6	6,8	9,0	3,7	7,6	7,0	7,2	10,8	9,6	7,1	7,9	6,8	12,0	7,9	9,4	7,7	16,1
1.7	10,2	7,5	9,8	6,4	7,5	8,1	5,5	6,1	4,3	6,8	6,6	6,3	10,2	12,5	4,8	9,7	10,6	7,5	7,4	4,9
1.8	10,4	10,7	7,8	5,8	8,5	10,7	3,2	6,0	3,0	6,4	7,6	9,6	8,1	6,6	6,6	7,7	9,6	9,8	6,8	6,3
2.1	2,3	0,0	1,2	6,5	10,5	1,3	0,0	9,8	5,2	9,8	0,0	0,0	4,3	4,7	9,0	5,8	7,6	5,8	7,5	9,0
2.2	10,3	16,7	15,1	10,6	9,0	12,2	16,2	11,6	11,7	8,5	12,7	7,4	9,6	10,4	8,8	7,7	7,9	5,3	8,5	7,9
2.3	10,2	8,0	8,5	7,7	8,5	7,2	8,3	5,3	4,7	7,5	8,7	5,1	9,5	11,1	6,7	6,3	8,9	6,0	7,7	6,8
2.4	16,2	14,1	24,7	16,6	14,1	16,0	20,2	12,9	12,5	8,3	20,2	14,9	11,0	9,5	8,5	9,5	9,3	10,1	10,9	8,9
2.5	12,0	12,1	11,8	9,7	8,5	9,9	14,4	8,3	7,6	9,2	15,1	6,2	3,5	6,2	8,9	6,4	12,6	13,9	11,5	8,8
2.6	8,9	8,8	16,0	8,5	9,6	8,2	6,1	8,5	8,2	13,5	11,8	9,5	5,0	7,2	8,2	7,2	8,2	11,9	6,0	5,9
2.7	7,9	6,7	15,1	8,0	10,4	6,9	4,2	6,8	9,8	9,5	9,4	6,9	7,3	6,8	7,3	7,2	8,0	8,0	7,2	10,1
2.8	8,7	8,4	10,2	8,1	7,9	5,8	8,1	6,3	6,7	7,6	6,8	7,0	7,6	5,4	6,3	7,8	8,7	7,3	5,6	7,1
3.1	6,9	5,3	1,0	1,5	6,6	0,5	0,0	0,0	2,5	0,0	0,1	5,7	2,5	6,0	4,6	7,4	8,5	8,1	5,0	10,1
3.2	9,2	6,2	16,5	12,6	10,5	19,3	19,7	13,8	14,6	15,7	20,6	6,8	7,9	4,5	5,0	8,6	6,7	9,4	8,9	8,8
3.3	6,9	5,9	6,1	7,8	7,8	7,7	13,6	6,8	6,3	8,0	11,7	9,2	10,7	5,1	5,9	9,7	9,0	14,4	7,3	8,7
3.4	6,4	6,5	22,7	18,5	14,1	26,4	19,1	18,6	13,8	19,7	18,5	9,0	11,1	9,1	7,7	12,4	8,5	8,1	7,0	7,9
3.5	7,6	8,3	14,1	13,5	7,1	14,9	15,0	11,6	5,5	13,7	15,3	8,7	8,7	7,6	15,5	9,8	9,2	8,5	9,6	10,0
3.6	7,2	4,9	12,9	10,8	9,0	13,5	10,9	10,0	6,2	9,7	9,7	11,6	7,1	7,0	7,7	23,3	9,3	7,2	8,4	9,6
3.7	8,6	7,3	10,6	7,1	7,3	13,6	10,3	8,5	6,6	10,2	9,0	5,1	8,8	3,4	4,9	15,9	8,6	10,5	8,2	7,2
3.8	6,9	8,1	6,2	6,1	8,4	8,8	12,5	9,6	5,7	8,6	7,9	6,9	9,1	5,5	6,7	13,1	9,1	9,0	7,7	7,3

Tabelle 47: Kreatinin-korrigierte Spontanurinkonzentrationen nach Expositionen in Ruhe

Spontanurinkonzentrationen [mg/g Kreatinin] bei den Probanden 1-20 (falls gespendet) nach 4 h (jeweils obere Zeile) und 2x4 h-Exposition (jeweils untere Zeile) in Ruhe																	
	P 3	P 4	P 5	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20
2,5-DMBA	---	---	22,0	11,4	11,5	---	14,0	12,8	23,0	15,2	17,8	26,4	16,1	16,1	17,7	18,8	14,1
	41,6	62,9	44,0	34,1	53,7	66,8	46,8	41,4	59,4	60,6	58,4	73,7	---	---	53,7	52,7	55,1
2,4-DMBA	---	---	22,5	12,8	15,6	---	20,1	17,3	27,8	16,8	22,4	28,4	19,1	14,6	22,9	35,4	17,5
	64,2	94,7	57,1	42,7	85,0	96,5	75,1	70,4	86,8	83,8	74,4	94,9	---	---	85,7	84,1	85,3
3,4-DMBA	---	---	29,2	25,3	25,0	---	24,5	32,9	40,5	20,3	15,9	38,3	24,1	30,5	33,5	22,6	19,9
	37,3	37,1	44,9	39,2	57,2	53,5	48,6	57,8	66,5	49,3	39,8	59,3	---	---	53,5	37,1	45,7
1,2,4-TMB-M	---	---	73,8	49,5	52,0	---	58,6	63,0	91,3	52,3	56,0	93,1	59,3	61,1	74,1	76,8	51,5
	143,1	194,7	146,1	116,0	195,9	216,8	170,6	169,6	212,7	193,7	172,6	228,0	---	---	192,9	173,9	186,0
3,5- u. 2,3-DMBA	---	---	4,6	2,9	2,7	---	3,4	2,9	5,1	3,0	3,9	5,4	3,6	3,5	3,8	4,4	2,8
	10,2	17,5	10,3	8,6	13,2	15,1	11,2	9,1	13,8	14,4	15,2	16,6	---	---	13,3	17,1	11,9
DMBA	---	---	78,3	52,4	54,7	---	62,0	65,9	96,3	55,3	59,9	98,5	62,9	64,6	77,9	81,1	54,3
	153,4	212,1	156,4	124,6	209,1	231,9	181,7	178,8	226,5	208,2	187,8	244,6	---	---	206,2	191,0	197,9
4-EBA	---	---	3,6	3,9	3,5	---	3,4	5,1	6,0	2,9	2,8	6,3	3,6	5,4	5,1	3,5	3,5
	5,6	4,5	6,2	6,0	8,8	9,8	6,9	9,1	10,1	7,6	7,1	10,7	---	---	8,7	6,7	8,2
2-MMA	---	---	0,9	0,5	0,6	---	0,5	0,0	0,9	0,0	0,5	1,2	0,0	1,4	0,6	0,0	0,6
	0,0	1,3	1,3	1,0	2,1	2,4	1,4	1,2	2,0	0,0	1,5	2,7	---	---	1,7	1,6	1,8
3-MMA	---	---	1,4	0,6	0,8	---	0,9	0,0	1,6	0,0	0,7	1,6	0,0	1,5	1,1	0,0	0,8
	0,0	2,1	2,5	2,3	2,9	3,3	2,5	2,5	3,5	0,0	2,3	3,5	---	---	3,0	2,5	2,6
4-MMA	---	---	2,6	0,7	4,4	---	2,9	13,1	0,5	7,1	0,3	1,3	28,8	5,2	0,6	1,6	2,6
	43,5	1,8	5,3	0,7	2,0	2,1	0,8	8,5	0,8	40,2	1,1	1,1	---	---	1,1	1,9	4,5

DMBA Dimethylbenzoesäure; TMB Trimethylbenzol; EBA Ethylbenzoesäure; MMA Methylmandelsäure; ---* keine Harnproben abgegeben, ebenso P 1, P 2 und P 6

Tabelle 48: Kreatinin-korrigierte Spontanurinkonzentrationen nach Expositionen unter intermittierender leichtgradiger Belastung auf einem Fahrradergometer bei 50 W

	Spontanurinkonzentrationen [mg/g Kreatinin] bei den Probanden 1-20 nach 4 h und 2x4 h-Exposition bei 50 W																			
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20	
2,5-DMBA	26,1	44,7	20,4	---*	21,1	19,7	21,0	20,4	20,3	16,2	28,9	12,6	28,2	36,9	22,9	31,9	16,5	22,0	17,1	
	70,6	30,2	54,9	70,3	71,3	49,9	54,3	64,8	54,3	50,7	83,7	67,0	70,6	101,5	52,8	57,3	53,7	80,6	70,1	
2,4-DMBA	27,9	66,2	25,9	---*	23,9	22,6	30,7	26,6	30,9	26,3	38,7	12,7	29,1	45,3	31,0	35,6	22,1	38,5	22,3	
	114,7	42,3	88,9	112,3	117,6	66,4	102,6	94,3	108,7	90,7	132,3	84,9	107,2	147,4	77,8	85,5	85,5	130,5	116,2	
3,4-DMBA	39,3	58,8	31,1	---*	38,3	40,2	38,6	34,8	35,9	48,6	60,8	14,9	38,5	53,3	39,5	53,8	30,3	24,6	37,7	
	68,3	83,0	59,1	55,4	74,1	54,7	68,0	61,5	68,1	81,2	114,2	56,8	63,8	90,2	64,5	71,7	59,7	43,4	80,7	
1,2,4-TMB-M	93,2	169,7	77,3	---*	83,3	82,6	90,4	81,7	87,0	91,1	128,4	40,2	95,8	135,4	93,3	121,3	68,9	85,1	77,1	
	253,6	155,5	202,9	238,0	263,1	171,1	225,0	220,6	231,2	222,7	330,3	208,7	241,6	339,0	195,1	214,5	198,9	263,8	266,9	
3,5- u. 2,3-DMBA	5,2	9,3	4,0	---*	4,3	4,7	4,3	4,3	4,7	6,6	6,7	2,5	6,2	7,1	5,4	7,0	3,5	5,2	4,0	
	15,2	7,1	12,0	16,0	15,8	11,4	12,1	14,6	12,5	13,3	19,1	14,3	17,0	20,5	12,5	13,0	12,2	26,9	14,6	
DMBA	98,5	179,0	81,3	---*	87,6	87,3	94,7	86,0	91,7	97,7	135,1	42,7	102,0	142,6	98,7	128,3	72,4	90,3	81,1	
	268,8	162,6	215,0	253,9	278,9	182,5	237,0	235,2	243,7	236,0	349,4	223,0	258,6	359,6	207,5	227,5	211,0	281,5	281,5	
4-EBA	6,7	8,8	4,6	---*	4,8	5,3	6,5	6,3	4,6	8,6	9,8	2,2	6,0	7,7	6,5	10,1	4,9	3,7	6,0	
	12,2	15,2	9,9	9,0	10,0	7,6	12,1	10,9	9,5	13,2	19,5	5,0	9,0	13,5	9,8	12,2	9,9	9,4	13,2	
2-MMA	0,0	1,9	0,0	---*	1,2	0,8	1,0	1,0	0,7	0,0	1,2	0,0	0,9	1,7	0,0	1,6	0,6	0,0	0,0	
	0,0	1,1	0,0	1,9	2,1	0,0	1,9	2,2	1,6	0,0	2,8	2,0	2,0	0,0	2,4	2,7	1,3	2,1	2,3	
3-MMA	0,0	2,9	0,0	---*	1,9	1,4	1,3	1,3	1,3	0,0	2,4	0,0	1,6	2,3	0,0	2,2	1,3	0,0	0,0	
	0,0	2,9	0,0	3,6	4,7	3,4	2,8	3,5	3,0	4,1	5,3	3,6	3,7	0,0	2,8	3,7	2,7	1,3	4,4	
4-MMA	17,6	8,1	24,7	---*	2,7	0,9	0,0	2,6	1,5	19,5	1,2	26,6	2,0	1,2	33,5	2,2	0,9	0,0	10,7	
	22,7	1,4	55,7	2,0	3,5	18,7	0,2	1,6	0,9	21,8	1,5	21,3	7,0	0,0	33,6	1,1	0,8	2,6	8,9	

DMBA Dimethylbenzoesäure; TMB Trimethylbenzol; EBA Ethylbenzoesäure; MMA Methylmandelsäure; ---* keine Harnproben abgegeben

Tabelle 49: Kreatinin-korrigierte Spontanurinkonzentrationen nach Expositionen unter intermittierender mittelgradiger Belastung auf einem Fahrradergometer bei 75 W

	Spontanurinkonzentrationen [mg/g Kreatinin] bei den Probanden 1-20 nach 4 h und 2x4 h-Exposition bei 75 W																		
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 7	P 8	P 10	P 11	P 12	P 13	P 14	P 15	P 16	P 17	P 18	P 19	P 20	
2,5-DMBA	21,6	20,6	14,8	34,1	22,0	29,3	18,4	21,3	15,6	---	36,8	29,5	32,5	25,5	36,2	28,8	33,3	24,7	
	78,9	67,6	40,6	70,7	69,6	66,1	61,2	57,1	46,1	85,4	68,1	59,5	94,9	56,7	79,9	66,1	83,9	79,8	
2,4-DMBA	31,9	25,8	17,6	45,0	26,6	37,0	29,1	32,2	21,1	---	37,6	41,4	42,7	35,8	41,0	40,9	48,0	35,2	
	134,9	103,3	55,2	104,8	101,3	87,9	110,1	93,1	77,4	138,2	89,9	95,8	146,4	88,3	121,8	105,0	126,5	138,2	
3,4-DMBA	39,7	49,2	29,0	50,6	45,5	65,5	37,8	42,0	39,8	---	46,6	47,4	56,1	48,7	67,2	56,5	20,1	58,7	
	103,6	76,5	53,1	57,9	82,9	77,7	70,6	71,7	62,8	127,6	58,1	60,2	98,9	77,1	62,2	88,0	52,7	101,6	
1,2,4-TMB-M	93,2	95,6	61,4	129,8	94,1	131,8	85,3	95,5	76,6	---	121,0	118,2	131,3	110,0	144,4	126,2	101,3	118,6	
	317,3	247,4	148,8	233,3	253,8	231,8	241,9	221,9	186,3	351,3	216,2	215,4	340,2	222,1	263,9	259,2	263,0	319,6	
3,5- u. 2,3-DMBA	5,1	4,4	3,3	8,2	4,5	7,5	4,6	4,9	4,4	---	6,8	6,5	9,2	5,9	8,9	6,5	8,1	6,1	
	17,8	13,5	8,9	19,6	15,5	15,2	14,7	13,4	10,8	19,7	14,2	14,0	20,7	13,1	18,9	13,9	23,7	17,6	
DMBA	98,3	100,1	64,8	138,0	98,6	139,3	89,9	100,4	81,0	---	127,8	124,7	140,4	115,9	153,3	132,7	109,4	124,7	
	335,1	260,9	157,7	252,9	269,3	247,0	256,6	235,3	197,1	371,0	230,5	229,4	360,9	235,2	282,8	273,1	286,8	337,2	
4-EBA	7,5	7,4	4,3	8,7	5,6	10,6	5,9	6,2	6,2	---	8,8	6,7	8,8	7,1	13,1	9,4	3,7	8,9	
	18,0	11,7	9,1	8,8	10,9	12,1	11,3	10,6	9,7	23,6	11,2	8,8	15,2	11,5	11,3	13,8	9,7	15,9	
2-MMA	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0	1,1	0,9	1,0	0,0	---	1,6	1,1	1,3	1,7	1,9	0,9	1,0	1,8	
	2,6	2,1	0,0	1,5	2,5	2,1	2,0	1,7	2,0	2,5	1,9	1,6	2,9	2,8	2,9	1,6	2,3	2,5	
3-MMA	0,0	1,6	0,0	2,2	1,8	2,6	1,3	1,5	0,0	---	2,0	1,8	1,9	1,9	2,7	2,2	1,6	1,9	
	3,9	3,6	0,0	3,4	4,8	5,6	3,2	3,2	4,1	6,1	2,6	3,2	4,5	3,6	4,3	4,2	3,2	4,0	
4-MMA	11,4	12,8	42,2	1,4	1,1	1,9	2,8	2,3	11,7	---	7,1	1,2	2,4	6,2	7,3	1,9	1,2	10,9	
	8,7	45,0	63,3	1,4	1,8	2,7	5,1	1,7	12,5	1,3	18,4	3,8	1,2	9,4	1,9	3,8	2,9	12,1	

DMBA Dimethylbenzoesäure; TMB Trimethylbenzol; EBA Ethylbenzoesäure; MMA Methylmandelsäure; ---* keine Harnproben abgegeben, ebenso P 6 und P 9

Tabelle 50: Regressionsfunktionen und Bestimmtheitsmaße der C9-Aromaten als Messparameter in der Eichanalytik im Untersuchungsmaterial Luft

Linearität der Eichfunktionen in Schwefelkohlenstoff (Luft)		
Parameter	Regressionsfunktion	Bestimmtheitsmaß R^2
i-Propylbenzol	$y = 1,1292 x$	0,9965
n-Propylbenzol	$y = 1,1210 x$	0,9999
3-/4-Ethyltoluol	$y = 1,0553 x$	0,9985
2-Ethyltoluol	$y = 1,0617 x$	0,9996
1,3,5-Trimethylbenzol	$y = 1,0525 x$	0,9996
1,2,4-Trimethylbenzol	$y = 1,0639 x$	0,9999
1,2,3-Trimethylbenzol	$y = 0,9483 x$	0,9986

Tabelle 51: Regressionsfunktionen und Bestimmtheitsmaße der Einzelwerte als Messparameter in der Eichanalytik im Untersuchungsmaterial Vollblut

Linearität der Eichfunktionen im Blut		
Parameter	Regressionsfunktion	Bestimmtheitsmaß
i-Propylbenzol	$y = 0,0174 x$	0,9316
n-Propylbenzol	$y = 0,0813 x$	0,9543
3-/4-Ethyltoluol	$y = 0,3182 x$	0,9675
2-Ethyltoluol	$y = 0,0798 x$	0,9701
1,3,5-Trimethylbenzol	$y = 0,1119 x$	0,9566
1,2,4-Trimethylbenzol	$y = 0,3004 x$	0,9740
1,2,3-Trimethylbenzol	$y = 0,0425 x$	0,8356

Tabelle 52: Regressionsfunktionen und Bestimmtheitsmaße der Harnparameter

Linearität der Eichfunktionen im Spontanurin		
Parameter	Regressionsfunktion	Bestimmtheitsmaß
2,5-DMBA	$y = 0,1474 x$	0,9737
2,4-DMBA	$y = 0,1913 x$	0,9883
3,4-DMBA	$y = 0,2477 x$	0,9945
2,3- u. 3,5-DMBA	$y = 0,1217 x$	0,9496
4-EBA	$y = 0,1398 x$	0,9701
4-MMA	$y = 0,0904 x$	0,8640
2-MMA	$y = 0,0832 x$	0,9166
3-MMA	$y = 0,0878 x$	0,9315

Tabelle 53: Präzision in Serie, Präzision von Tag zu Tag und die Wiederfindungsraten der Einzelwerte in Schwefelkohlenstoff (Luft)

Präzision in Serie (jeweils obere Zeile), Präzision von Tag zu Tag (jeweils untere Zeile) und die Wiederfindungsraten der Einzelwerte					
Parameter	Sollwert Summe aller Komponenten [µg/L]	anteiliger Parameter- Sollwert [µg/L]	mittlerer Parameter- Istwert [µg/L]	Wider- Findungs- -rate [%]	Variations- koeffizient Istwert [%]
i-PB	500	7,0	$7,9 \pm 0,1$	112,8	0,9
	500	7,0	$7,5 \pm 0,3$	107,1	4,0
n-PB	500	36,5	$41,0 \pm 0,1$	112,3	0,3
	500	36,5	$38,9 \pm 1,1$	127,9	2,8
3-/4-ET	500	157,0	$161,1 \pm 0,1$	102,6	0,0
	500	157,0	$160,3 \pm 5,0$	102,1	3,1
1,3,5-TMB	500	51,0	$53,8 \pm 0,2$	105,4	0,3
	500	51,0	$52,5 \pm 2,3$	114,1	4,4
2-ET	500	39,5	$42,1 \pm 0,8$	106,5	1,9
	500	39,5	$40,6 \pm 2,2$	102,7	5,4
1,2,4-TMB	500	157,5	$168,1 \pm 0,2$	106,7	0,2
	500	157,5	$164,9 \pm 6,3$	104,7	2,5
1,2,3-TMB	500	23,5	$22,4 \pm 0,1$	95,3	0,5
	500	23,5	$22,6 \pm 1,0$	96,1	4,4

Tabelle 54: Präzision in Serie, Präzision von Tag zu Tag und Richtigkeit im Blut bei n = 10 in Schafsblut angesetzten Produkt 3-Konzentrationen von 500 µg/L und 1250 µg/L

Präzision in Serie, Präzision von Tag zu Tag und Richtigkeit im Blut bei n = 10 in Schafsblut angesetzten Produkt 3-Konzentrationen von 500 µg/L und 1250 µg/L					
Parameter	Sollwert Summe aller Komponenten [µg/L]	anteiliger Parameter- Sollwert [µg/L]	mittlerer Parameter- Istwert [µg/L]	Wieder- findungs- Rate [%]	Variations- koeffizient Istwert [%]
i-PB	500	7,0	4,6 ± 0,8	65,7	18,1
	1250	17,5	6,5 ± 2,3	37,1	36,0
n-PB	500	36,5	44,0 ± 1,9	120,5	4,3
	1250	91,3	116,8 ± 4,2	127,9	3,6
3-/4-ET	500	157,0	168,5 ± 5,8	107,3	3,4
	1250	392,5	447,7 ± 15,0	114,1	3,3
1,3,5-TMB	500	51,0	56,1 ± 3,1	110,0	5,6
	1250	127,5	145,5 ± 3,1	114,1	2,1
2-ET	500	39,5	42,1 ± 1,0	106,6	2,3
	1250	98,8	108,0 ± 4,4	109,3	4,1
1,2,4-TMB	500	157,5	158,0 ± 2,4	100,3	1,5
	1250	393,8	402,9 ± 10,3	102,3	2,5
1,2,3-TMB	500	23,5	17,7 ± 1,0	75,3	5,5
	1250	58,8	42,6 ± 2,0	72,4	4,6
TMB	500	231,6	231,8 ± 3,9	100,1	1,7
	1250	579,0	591,1 ± 13,9	102,1	2,4
ET	500	196,9	210,6 ± 6,4	107,0	3,0
	1250	492,3	555,8 ± 19,3	112,9	3,5
PB	500	43,7	48,6 ± 2,4	111,1	4,9
	1250	109,3	123,3 ± 3,1	112,8	2,6
C9-AA	500	472,2	491,0 ± 11,3	104,0	2,3
	1250	1180,5	1279,1 ± 35,4	107,6	2,8

Tabelle 55: Präzisionsbestimmungen von Tag zu Tag bei n = 2 in Schafsblut
angesetzten Produkt 3-Konzentrationen von 500 µg/L und 1250 µg/L an 10
aufeinanderfolgenden Tagen

Präzisionsbestimmungen von Tag zu Tag bei n = 2 in Schafsblut angesetzten Produkt 3-Konzentrationen von 500 µg/L und 1250 µg/L an 10 aufeinanderfolgenden Tagen					
Parameter	Sollwert Summe aller Komponenten [µg/L]	Sollwert (Lösemittel) [µg/L]	Istwert ± Stabwn [µg/L]	Wieder- findungs- Rate [%]	Variations- koeffizient Istwert [%]
i-PB	500	7,0	6,5 ± 1,6	92,8	24,8
	1250	17,5	6,4 ± 1,2	36,6	17,9
n-PB	500	36,5	41,8 ± 4,0	114,5	9,6
	1250	91,3	98,5 ± 10,7	107,9	10,8
3-/4-ET	500	157,0	158,9 ± 14,6	101,2	9,2
	1250	392,5	384,9 ± 40,2	98,1	10,5
1,3,5-TMB	500	51,0	55,6 ± 4,3	109,0	7,8
	1250	127,5	130,6 ± 11,9	102,4	9,1
2-ET	500	39,5	39,8 ± 2,7	100,8	6,8
	1250	98,8	96,0 ± 7,9	97,2	8,2
1,2,4-TMB	500	157,5	150,9 ± 10,0	95,8	6,6
	1250	393,8	364,2 ± 25,6	92,6	7,0
1,2,3-TMB	500	23,5	17,8 ± 1,4	75,7	7,9
	1250	58,8	39,2 ± 5,7	66,7	14,7
TMB	500	231,6	224,3 ± 14,3	96,8	6,4
	1250	579,0	534,0 ± 42,0	92,2	7,9
ET	500	196,9	198,8 ± 17,1	101,0	8,6
	1250	492,3	480,8 ± 47,8	97,7	9,9
PB	500	43,7	48,1 ± 3,9	110,6	8,2
	1250	109,3	105,0 ± 11,6	96,1	11,0
C9-Aromaten	500	472,2	471,4 ± 34,5	99,8	7,3
	1250	1180,5	1119,8 ± 99,8	94,9	9,0

Tabelle 56: Präzision in Serie, Präzision von Tag zu Tag und Richtigkeit im Spontanurin

Präzision in Serie, Präzision von Tag zu Tag und Richtigkeit im Spontanurin					
Parameter	Sollwert der Komponente [mg/L]	mittlerer Istwert in Serie [mg/L]	mittl. Istwert von Tag zu Tag [mg/L]	Wiederfindungs-Rate [%]	Variationskoeffizient Istwert [%]
2,5-DMBA	10	9,2 ± 0,7	9,3 ± 1,7	92,2	18,3
	100	94,4 ± 6,2	92,9 ± 8,2	94,4	8,8
2,4-DMBA	10	9,6 ± 1,0	9,3 ± 1,8	95,9	19,4
	100	93,5 ± 8,7	92,3 ± 10,7	93,5	11,6
3,4-DMBA	10	9,1 ± 0,6	8,9 ± 1,6	91,2	18,0
	100	94,9 ± 4,7	91,9 ± 9,2	94,9	10,0
2,3- u. 3,5-DMBA	20	18,4 ± 4,3	55,6 ± 4,3	92,2	7,7
	200	89,6 ± 11,9	186,6 ± 16,9	102,4	9,1
4-EBA	10	8,8 ± 1,7	8,8 ± 2,7	88,8	30,7
	100	90,0 ± 7,9	86,0 ± 11,9	90,0	13,8
4-MMA	10	11,1 ± 2,0	11,9 ± 10,0	11,1	84,0
	100	107,2 ± 11,6	112,2 ± 25,6	107,2	22,8
3-MMA	10	10,2 ± 1,4	10,8 ± 1,4	102,2	13,0
	100	101,2 ± 6,7	104,9 ± 5,7	101,2	5,4
2-MMA	10	10,7 ± 1,3	11,0 ± 5,3	107,3	1,9
	100	106,0 ± 10,1	115,7 ± 19,9	106,1	7,9

Tabelle 57: Nachweisgrenzen verschiedener Parameter in den Untersuchungsmaterialien Luft, Vollblut und Spontanurin

Nachweisgrenzen in den Untersuchungsmaterialien			
Parameter	Luft [mg/m³]	Vollblut [µg/L] / n = *	Spontanurin [mg/g Krea]
i-Propylbenzol	0,2	5,5 / 08	
n-Propylbenzol	0,1	0,5 / 46	
1,2,4-Trimethylbenzol	0,1	4,5 / 30	
1,3,5-Trimethylbenzol	0,1	0,6 / 51	
1,2,3-Trimethylbenzol	0,2	1,0 / 54	
3-/4-Ethyltoluol	0,1	2,9 / 22	
2-Ethyltoluol	0,1	0,5 / 27	
2,3-DMBA/3,5-DMBA			< 0,1
2,4-DMBA			< 0,1
2,5-DMBA			< 0,1
3,4-DMBA			< 0,1
4-Ethylbenzoesäure			< 0,1
2-MMA			< 0,1
3-MMA			< 0,2
4-MMA			< 0,4

n = * Anzahl der Probanden-Leerwerte ohne Leerwertpeak von insgesamt 60 Leerwerten

Tabelle 58: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der 1,2,4-TMB-Blutkonzentrationen nach 4 h bzw. 8 h und der Spontanurinkonzentrationen der Metabolite 2,5-, 2,4- und 3,4-DMBA wie dem Summenwert der 1,2,4-Trimethylbenzol-Metaboliten nach 4 h und 8 h

Parameter im Urin	Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient r			
	nach 4 h	nach 8 h	nach 4 h und 8 h	nach 4,75 h und 9,5 h
2,5-DMBA	0,11	-0,03	0,14	0,15
2,4-DMBA	0,17	0,02	0,19	0,20
3,4-DMBA	0,43	0,17	0,36	0,24
Σ 1,2,4-TMB- Metabolite	0,25	0,06	0,25	0,22

Tabelle 59: Retentionszeiten (RT) der TMS-Derivate von renalen Ausscheidungsprodukten mit massenspektrometrischer Fragmentabfolge

RT	TMS-Derivat	massenspektrometrische Fragmente abnehmender Intensität								
11.94	Benzoessäure	179	105	135	77	180	194	51	45	136
13.53	PAA	73	75	164	193	91	74	65	45	165
16.78	2,6-DMBA	133	207	132	222	105	104	208	77	103
17.10	2,5-DMBA	133	207	132	163	222	105	104	208	77
17.25	3-EBA	207	133	163	208	222	96	105	77	79
17.34	2,4-DMBA	133	207	163	222	132	105	208	77	103
17.45	3,5-DMBA	207	133	163	222	105	208	77	96	103
17.54	3-VBA	205	131	161	103	77	220	206	73	28
17.57	2,3-DMBA	133	207	132	163	222	105	77	103	104
17.60	4-EBA	207	133	163	208	222	96	77	103	105
17.85	4-VBA	205	131	161	103	77	220	206	102	73
17.99	3,4-DMBA	207	163	133	222	208	105	77	96	103
18.13	2-MMA	193	73	147	194	75	267	129	177	103
18.35	3-MMA	193	73	147	194	267	207	163	75	253
18.48	4-ET-Metabolit	205	131	161	103	75	77	220	145	135
18.60	4-MMA	193	73	147	194	267	163	195	45	119
18.61	3-OH-BA	267	223	282	193	73	268	224	126	269
18.95	3-ET-Metabolit	221	205	147	177	222	91	103	76	236
19.10	4-OH-BA	267	223	193	73	282	268	224	126	269
19.13	4-ET-Metabolit	221	147	177	222	223	73	193	236	91
19.20	3-ET-Metabolit	295	73	131	296	133	205	279	103	75
19.56	4-ET-Metabolit	73	295	131	296	205	193	133	221	75
19.74	3-OH-PPA	205	192	73	310	75	193	177	206	147
19.76	**	73	147	229	375	285	211	75	148	149
19.95	3-Mo-4-OH-BA	297	267	312	223	253	73	282	193	126
20.00	3-Mo-4-OH-PAA	73	209	326	311	267	179	355	327	207
20.14	3,5-DHBA	370	73	355	281	147	371	356	207	311
20.22	HA (-diTMS)	105	206	73	308	147	91	77	323	280
20.28	**	309	73	235	310	324	147	293	117	89
20.36	**	309	73	147	310	293	267	235	207	221
20.44	HA (-TMS)	206	105	73	77	207	236	75	190	208
20.48	3-CA	309	293	308	73	203	249	219	235	310
20.66	3-Mo-4-OH-PPA	209	340	73	192	179	325	310	222	341
20.81	2-ET-Metabolit	133	336	73	191	147	351	105	337	119
20.95	**	73	395	147	394	178	133	105	396	380
20.98	3-ET-Metabolit	133	73	234	119	336	351	147	105	177
21.15	**	73	207	133	246	253	281	28	147	75
21.16	4-ET-Metabolit	133	73	234	207	253	147	281	119	177
21.27	2-ET-Metabolit	133	73	234	119	105	191	336	351	134
21.30	**	133	73	132	75	253	207	147	135	281
21.45	3-ET-Metabolit	234	133	73	235	105	264	75	77	103
21.49	**	73	193	179	294	207	396	411	147	253
21.68	4-ET-Metabolit	234	133	73	235	207	253	279	264	75
21.90	2-ET-Metabolit	234	133	73	235	105	103	264	77	79
22.06	3-OH-HA	294	193	73	295	339	324	135	194	207

** Metabolite der Ethyltoluole, BA Benzoessäure; PAA Phenylacetessigsäure; TAA Tolylessigsäure; DMBA: Dimethylbenzoessäure; EBA Ethylbenzoessäure; VBA Vinylbenzoessäure; MMA Methylmandelsäure; HA Hippursäure; CA Cinnamonsäure, fett gedruckt sind die Molekulargewichte

10 Literaturverzeichnis

1. Angerer J. Prävention beruflich bedingter Gesundheitsschäden durch Benzol, Toluol, Xylole und Ethylbenzol. Habilitationsschrift. Stuttgart; Gentner Verlag 1983
2. Angerer J, Flammenkamp E, Hebisch R et al. Lösemittelgemische. Meth.-Nr. 1-6. Analytische Methoden – Luftanalysen 1998, Bd. 1, Seite D1-D7
3. Angerer J, Lehnert G. Berufliche Belastung durch Xylole und Ethylbenzol. Bericht über die 24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V. 1984. Ed. Konietzko H, Schuckmann F. Gentner Verlag Stuttgart 1984
4. Angerer J, Schaller KH. DFG. Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials. Volume 7. Willey-VCH Verlag Weinheim 2001, ISBN 3-527-27048-5
5. Antii-Poika M et al. Toluene. In Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Second edition. Volume I: Hydrocarbons. ED R. Snyder. Elsevier 1987
6. Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL et al. Measurement of volatile organic compounds in human blood. Environ Health Perspect 1996, 104: 871-877
7. Åstrand I. Effect on physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. In: Fiserova-Bergerova V (ed) Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination, Vol II. CRC Press, Boca Raton 1983, 107-130
8. Åstrand I, Ehrner-Samuel H, Kilbom A, Övrum P. Toluene exposure. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. Work Environ Health 1972, 9: 119-130
9. Åstrand I, Ehrner-Samuel H, Kilbom Å et al. Exposure to styrene. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism. Work Environ Health 1974, 11: 69
10. Åstrand I, Engström J, Övrum P. Exposure to benzene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. Scand J Work Environ Health 1978, 4: 185-194
11. Bättig K, Grandjean E, Rossi L et al. Toxikologische Untersuchungen über Trimethylbenzol. Arch f Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 1958, 16: 555-566
12. Bakke O, Scheline R. Hydroxylation of Aromatic Hydrocarbons in the Rat. Toxicology and Applied Pharmacology 1970, 16: 691-700
13. Barodej Z, Barodejova E. Biotransformation of ethylbenzene in man. Am Ind Hyg, Ass J 1970, 31: 206-209

14. Baselt RC. Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals. Biomedical Publications. California 1980; 137-139
15. Bergemalm-Rynell K, Steen G. Urinary metabolites of vinyltoluene in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1982; 62: 19-31
16. Bergert KD, Nestler K. Solvent uptake in relation to physical activity. Sci Total Environ 101: 111-119
17. Bundesarbeitsblatt. 72. Luftgrenzwerte für komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische. Teil 2 Luftgrenzwert für Kohlenwasserstoff-Gemische (in der Regel Verwendung als Lösemittel). BArl 1997, 4: 45-47
18. Bundesarbeitsblatt. Teil 2 Luftgrenzwert für Kohlenwasserstoff-Gemische (in der Regel Verwendung als Lösemittel). BArl 2003, 3: 74-76
19. Busini S, Bavazzano P. High-performance chromatographic determination of 3,5-dimethylhippuric acid in the occupational exposure to trimethylbenzenes. J Chromatogr 1992, 577: 180-184
20. Cameron GR, Paterson JLH, de Saram GSW et al. The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal tar naphtha. J Pathol 1938, 46: 95-107
21. Caperos JR, Humbert B, Droz PO. Exposition au styrene. Int Arch Occup Environ Health 1979, 42: 223-230
22. Carlsson A. Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. Scand J Work Environ Health 1982, 8: 43-55
23. Carlsson A, Ljungquist E. Exposure to toluene. Concentration in subcutaneous adipose tissue. Scand J Work Environ Health 1982, 8: 56-62
24. Carlsson A, Lindqvist T. Exposure of animals and man to toluene. Scand J Work Environ Health 1977, 3: 135-143
25. Cerf J, Potvin M, Laham S (1980). Acidic metabolites of pseudocumene in rabbit urine. Arch Toxicol 75: 93-100
26. Clark DG, Butterworth ST, Martin JG et al. Inhalation toxicity of high flash aromatic naphtha. Toxic Ind Health 1989, 5: 415-428
27. CMA (Chemical Manufacturers Association). Letter from Chemical Manufacturers Association to USEPA submitting enclosed analysis. Protocol & data regarding cumene when administered into male & female F-344 rats. CMA (Chemical Manufacturers Association) 1991, OTS 0533596, New Doc ID 86-20000030

28. Cohr KH, Stokholm J. Exposure of humans to white spirit. II. Methods and analyses. Arbejdstilsynet, Arbejdsmiljøinstituttet 1979, 3
29. Csanady G, Filser J. The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. Arch Toxicol 2001; 74: 663-672
30. Czerski B, Kostrzewski P. Alkilowe pochodne benzenu, indenu, naftalenu, difenylu oraz fluorenu jako potencjalne zrodla narazenia zaeadowego i srodowiskowego. Medycyna Pracy 1995, 4: 359-368
31. Dahl AA, Damon EG, Mauderly JL, Rothenberg SJ, Sailer FA, Mc Chellan RO. Studies on the absorption of inhaled hydrocarbon vapors. Report submitted to the API from the Inhalation Toxicology Research Institute 1987. EPA/OTS Doc# FYI-AX-0487-0488P
32. Dahl AA, Damon EG, Mauderly JL, Rothenberg SJ, Sailer FA, Mc Chellan RO. Uptake of 19 Hydrocarbon Vapors Inhaled by F344 Rats. Fundamental and Applied Toxicology 1988, 10: 262-269
33. Delic J, Gardner R, Cocker J, Widdowson EM, Brown R. Trimethylbenzenes: Criteria document for an occupational exposure limit. HSE (Health and Safety Executive) 1992, ISBN 0 11 886351 7
34. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Analyses of hazardous substances in the air. Volume 1. Ed.: A.Kettrup. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim 1991
35. Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK-und BAT-Werte-Liste 1998. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 34. VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim 1998
36. Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK-und BAT-Werte-Liste 2003. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 39. VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim 2003
37. Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK-und BAT-Werte-Liste 2005. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 41. VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim 2005
38. Deutsche Forschungsgemeinschaft (Kettrup A, Angerer J). Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe - Luftanalysen. Band 1. Ed.: H.Greim. VCH-Verlag Weinheim 1992, 1
39. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Benzenes and alkylbenzenes (BTX aromatics). In: Analyses of hazardous substances in biological materials. Volume 4. Ed Angerer J, Schaller KH. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim 1993, ISBN

40. Diehl JM, Arbinger R. Einführung in die Inferenzstatistik. 2.Auflage 1992, Verlag Dietmar Klotz: 252-257, ISBN 3 – 88074 – 237 – 5
41. Drexler H, Pinter H, Angerer J, Letzel S. Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring). Teil XI: Rechtliche Grundlagen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 1997, 32: 394-399
42. Droz PO, Guillemin MP. Human styrene exposure. V. Development of a model for biological monitoring. Int Arch Occup Environ Health 1983, 53: 19-36
43. Droz PO, Wu MM, Cumberland WG, Berode M. Variability in biological monitoring of solvent exposure. I. Development of a population physiological model. Br J Ind Med 1989, 46: 447-460
44. Dutkiewicz T, Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene and xylene by man. Brit J Ind Med 1968, 25(3): 243
45. Eide I, Zahlsten K. Inhalation experiments with mixtures of hydrocarbons. Arch Toxicol 1996, 70: 397-404
46. El Masry AM, Smith JN, Williams RT. Studies in Detoxication, The metabolism of alkylbenzenes: n-propylbenzene and n-butylbenzene with further observations on ethylbenzene. Biochem J 1956, 64: 50-56
47. Elovaara E, Engström K, Vainio H. Metabolism and disposition of simultaneously inhaled m-xylene and ethylbenzene in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1984, 75(3): 466-478
48. Elovaara E, Engström K, Nakajima T et al. Metabolism of inhaled styrene in acetone-, phenobarbital- and 3-methylcholanthrene-pretreated rats: stimulation and stereochemical effects by induction of Cytochromes P450IIE1, P450IIB and P450IA. Xenobiotica 1991, 21(5): 651-661
49. Elstner P, Garbade B, Jacobi R et al. Kohlenwasserstoff-Lösemittel (KWL). Die BG 1998, 11 : 698-703
50. Engström K, Riihimäki V. Determination of methylhippuric acid in urine by gas chromatography. IARC Sci Publ 1988, 85: 313-318
51. Engström K. Metabolism of inhaled ethylbenzene in rats. Scand J Work Environ Health 1984, 10: 75-81
52. Engström K, Husman K, Riihimäki V. Int Arch Occup Environ Health 1977, 39: 181-188

53. Engström K, Riihimäki V, Laine A. Urinary disposition of Ethylbenzene and m-Xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1984, 54: 355-363
54. ESIG. Practical Guidelines for measuring solvent vapour concentrations using chemical indicator tubes. European Solvents Industry. Hydrocarbon & Oxygenated Solvents. www.esig.org
55. Fabre R, Truhaut R, Laham S et al. Recherches toxicologique sur les solvants de remplacement du benzene. Etude du Toluene. *Arch mal prof* 1985, 16 : 197-215
56. Filser JG. The closed chamber technique – uptake, endogenous production, excretion, steady-state kinetics and rates of metabolism of gases and vapors. *Arch Toxicol* 1992, 66: 1-10
57. Filser JG, Csanady G. Spezielle Vorbemerkungen. Die Bedeutung der Arbeitsleistung für die Inhalationskinetik. Mai 1998. In: DFG. Biologische-Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte) – arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung. Hrg.: Henschler D, Lehnert G. Verlag der Chemie 1998, Band 1, 1-9
58. Fiserova-Bergerova V. Modeling of metabolism and excretion in vivo. In *Modeling of Inhalation Exposure to Vapours: Uptake, Distribution and Elimination*. ED Fiserova-Bergerova V. CRC-Press, Boca Rato, Florida 1983, I: 101
59. Fiserova-Bergerova V, Holaday DA. Uptake and clearance of inhalation anaesthetics in man. *Drug Metab Rev* 1979, 9: 43-60
60. Fiserova-Bergerova V, Vlach J, Cassady JC. Predictable individual differences in uptake and excretion of gases and lipid soluble vapours simulation study. *Br J Ind Med* 1980, 37: 42-49
61. Fiserova-Bergerova V, Pierce T, Droz PO. Dermal Absorption Potential of Industrial Chemicals: Criteria for Skin Notation. *Am J Ind Med* 1990, 17: 617-635
62. Fiserova-Bergerova V, Tichy M, Di Carlo FJ. Effects of Biosolubility on Pulmonary Uptake and Disposition of Gases and Vapors of Lipophilic Chemicals. *Drug Metab Rev* 1984, 15 (5&6): 1033-1070
63. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum Akademischer Verlag, 7. Auflage, 1996
64. Foureman G. Cumene. World Health Organization Geneva 1999, CICADS - Concise International Chemical Assessment Document, 18: 1-44

65. Freundt KJ, Römer KG, Federsel RJ. Decrease of Inhaled Toluene, Ethylbenzene, m-Xylene or 1,3,5-Trimethylbenzole in Rat Blood after Combined Exposure to Ethylacetat. Bull Cont Toxicol 1989; 42: 495-498
66. 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
67. Garbade B, Jacobi R, Klomp A et al. Systematik der Kohlenwasserstofflösemittel (KWL). Erstellt von der Projektgruppe Kohlenwasserstofflösemittel im VCI am 18.6.1997
68. Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE et al. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. Toxicol Appl Pharmacol 1989, 98: 87-99
69. Gerarde HW. Toxicological studies on hydrocarbons. III. The biochemomorphology of the phenylalkanes and phenylalkenes. AMA Arch Ind Health 1959, 19: 403-418
70. Gerarde HW. Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons. Elsevier Amsterdam 1960, 109-117
71. Goen T, Aretz J, Drexler H. 3,4-Dimethylhippursäure im Harn als Parameter eines Biologischen Belastungsmonitorings von 1,2,4-Trimethylbenzol. Vortrag auf der 39. Jahrestagung der DGAUM in Wiesbaden, 17.-20.05.1999
72. Grimm A. Standardisierte i-Propylbenzol-Exposition zur Evaluierung eines Biologischen Arbeitsstoff Toleranzwertes. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen 2000
73. Gromiec JP, Piotrowski JK. Urinary mandelic acid as an exposure test for ethylbenzene. Int Arch Occup Environ Health 1984, 55: 61-72
74. Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M. Role of human Cytochrome P 450 IIE1 in the oxidation of many low-molecular-cancer suspects. Chem Res Toxicol 1991, 4(2): 168-179
75. Hanke J, Dutkiewicz T, Piotrowski J. Medycyna Pracy 1961, 12: 413-426
76. Heberer H. Kohlenwasserstoff-Lösemittel (KWL). Anhörung des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin sowie des Umweltbundesamtes am 17.-18.4.1996 in Berlin. Bundesgesundhbl 1997, 5: 166-168

77. Heberer H, Kersting H. Gesundheitliche Relevanz der Kohlenwasserstoff-lösemittel (KWL) für den Verbraucher. Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Forschungsbericht 106 99 001 / 02, Teil I. TOXICHEM UB Industrietoxikologie Leuna Februar 1997
78. Heberer H, Kersting H. Gesundheitliche Relevanz der Kohlenwasserstofflösemittel (KWL) für den Verbraucher. Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Forschungsbericht 106 99 001 / 02, Teil II, Anhang IV. TOXICHEM UB Industrietoxikologie Leuna Februar 1997
79. Heinonen THH. Metabolism of vinyltoluene in the rat: effect of induction and inhibition of the cytochrome P-450. *Biochem Pharmacol* 1983; 33 (10): 1585-1593
80. Heinrich-Ramm R, Blaszkewicz M, Bader M. Interlaborvergleich zur Evaluierung eines standardisierten Kalibrierverfahrens für die Headspace-Analyse von Lösungsmitteln im Blut am Beispiel der einkernigen Aromaten. Aus dem Arbeitskreis „Analysen im biologischen Material“ der Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
81. Heinrich-Ramm R, Jakubowski M, Heinzow B, Molin Christensen J, Olsen E, Hertel O. Biological Monitoring for exposure to Volatile Organic Compounds (VOCs)- (IUPAC –Recommendations 2000). *Pure Appl Chem* 2000, 72 (3): 385-436
82. Huo J-Z, Aldous S, Campbell K, Davies N. Distribution and metabolism of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in the rat. *Xenobiotica* 1989, 19 (2): 161-170
83. HSE (Health and Safety executive). Cumene. Criteria document for an occupational exposure limit. HSE Books, Suffolk 1994
84. Ichiba M, Hama H, Yukitake S et al. Urinary excretion of 3,4-dimethylhippuric acid in workers exposed to 1,2,4-trimethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, 64(5): 325-327
85. Ikeda M, Ohtsuji H. Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in rat. *Appl Pharmacol* 1971, 20(1): 30-43
86. Ikeda M, Hirayama T. Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1978, 4(2): 41-46
87. Imaoka S, Funae Y. Induction of cytochrome P450 isoenzymes in rat liver by n-acetyl ketones and n-alkylbenzenes. Effects of hydrophobicity of inducers on inducibility of cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 1991, 42(1): 143-150

88. Imbriano M, Ghittori S, Pezzagno G et al. Urine/airpartition coefficients for some important industrial substances. *Ital Med Lav* 1985, 7: 133-140
89. Inoue O, Kanno E, Yusa T et al. Urinary benzylmercapturic acid as a marker of occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 2002, 75(5): 341-347
90. Jakubowski M, Wieczorek H. The effects of physical effort on pulmonary uptake of selected organic compound vapours. *Polish J Occup Med* 1988, 1(1): 62-71
91. Jang JY, Droz PO, Kim S. Biological monitoring of workers exposed to ethylbenzene and coexposed to xylene. *Int Arch Occup Environ Health* 2001, 74(1): 31-37
92. Järnberg J, Johanson G, Löf A. Toxicokinetics of Inhaled Trimethylbenzenes in Man. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, 140(2): 281-288
93. Järnberg J, Johanson G, Löf A et al. Inhalation toxokinetics of 1,2,4-trimethylbenzene in volunteers: comparison between exposure to white spirit and 1,2,4-trimethylbenzene alone. *The Science of the Total Environment* 1997, 199: 65-71
94. Järnberg J, Johanson G. Liquid/Air Partition Coefficients of the Trimethylbenzenes. *Toxicology and Industrial Health* 1995, 11 (1): 81-88
95. Järnberg J. Toxokinetics of Inhaled Trimethylbenzenes in Man. *Arbete och hälsa Vetenskaplig skriftserie* 1998,1: 1-48
96. Johanson G, Filser JG. Experimental data from closed chamber studies in rodents suggest lower uptake rate of chemical than calculated from gas uptake literature values on alveolar ventilation. *Arch Toxicol* 1992, 66(4): 291-295
97. Kaneko T, Wang PY, Sato A. Enzyme induction by ethanol consumption affects the inhaled m-xylene only at high levels of exposure. *Arch Toxicol* 1993, 67(7): 473-477
98. Kaneko T, Wang PY, Tsukada H et al. m-Xylene toxicokinetics in phenobarbital treated rats: comparison among inhalation exposure, oral administration, and intraperitoneal administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 131(1): 13-20
99. Kenndler E, Schwer C, Huber JFK. Determination of 1,2,4-trimethylbenzene in serum of a person exposed to liquid scintillation counting solutions by GC/MS. *J Appl Toxicol* 1989, 13(4): 211-213
100. Kitteringham NR, Pirmohamed M, Park BK. The pharmacology of the cytochrome P450 enzyme system. *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 1998, 12: 191-211

101. Knecht U. Ethylbenzol. Grenzwerte in biologischem Material. 10.Lieferung 2001, 1: 1-14
102. Knecht U, Lösenbeck P, Voitowitz HJ. Evaluierung von BAT-Werten in Blut und Harn für das Lösungsmittelgemisch der isomeren Trimethylbenzole.
Dokumentationsband über die 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits und Umweltmedizin e.V. am 15-18.05.2000 in Berlin. Ed Schäcke G, Lüth P. Rindt-Druck Fulda 2000, 118
103. Knecht U, Reske A, Voitowitz HJ. Biological monitoring of standardized exposure to ethylbenzene: evaluation of a biological tolerance value. Arch Toxicol 2000, 73: 632-640
104. Knecht U, Uhlich H, Zimmer H, Voitowitz HJ, Triebig G. V30 Zur Frage von Leitkomponenten im Spektrum harnpflichtiger Metaboliten nach Einwirkung aromatenreicher Kohlenwasserstoff-Lösungsmittelgemische. Arbeitsmed Umwelt Sozialmed 2003, 38 (3): 130
105. Knecht U, Walter D, Uhlich H, Voitowitz HJ. Standardisierte Kurz- und Langzeitexpositionen im Vergleich - Toxokinetische Datenerhebung am Beispiel von Styrol. Dokumentationsband über die 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in München vom 10. bis 13. April 2000. Hrsg.: Schäcke G, Lüth P. Rindt-Druck Fulda 2000: 353-354
106. Knecht U, Zimmer H, Uhlich H, Triebig G, Voitowitz HJ. V 44 Biomonitoring von Kohlenwasserstoff-Lösungsmittelgemischen anhand charakteristischer Summenwerte bzw. Leitkomponenten. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie mit Beiträgen zur Umweltmedizin 2002, 52(4):153
107. Knecht U, Schilha M, Walter D, Voitowitz HJ. Zur perkutanen Gasphasen-Resorption von Lösungsmitteln am Beispiel von Styrol. Dokumentationsband über die 37. Jahrestagung der DGAUM e.V. in Wiesbaden vom 12. bis 15. Mai 1997: 299
108. Koop DR, Laethem CL, Schnier GG. Identification of ethanol-inducible P450 enzyme 3a as a benzene and phenol hydroxylase. Toxicol Appl Pharmacol 1989, 98(2): 278-288
109. Kostrzewski P, Wiaderna-Brycht A, Czerski B. Biological Monitoring of experimental human exposure to trimethylbenzene. Sci Total Environ 1997, 199(1-2): 73-81

110. Kostrzewski P, Wiaderna-Brycht A. Kinetics of elimination of mesitylene and 3,5-dimethylbenzoic acid after experimental human exposure. *Toxicol Lett* 1995, 77(1-3): 259-264
111. Laham S. Metabolism of industrial solvents. *Ind Med Surg* 1970, 39(5): 237-240
112. Laham S, Potvin M. Identification and determination of mesitylene acidic metabolites in rabbit urine. *Toxicol Environ Chemistry* 1989, 24: 57-69
113. Laham S, Potvin M. Metabolism of 1,2,3-trimethylbenzene in rabbits. *Proceedings, Society of toxicology, Annual Meeting, Las Vegas, 6-10.03.1983, Society of Toxicology, Akron, Ohio, 1983, 87*
114. Laham S, Potvin M. Metabolisme trimethyl-1,2,3-benzene chez le lapin. *Proceedings, Association Canadienne-Francaise pour l'Avancement des Sciences (ACFAS), Quebec, 5-11.05.1984. ACFAS, Montreal, 1984*
115. Lam CW, Galen TJ, Boyd JF et al. Mechanism of transport and distribution of organic solvents in blood. *Toxicol Appl Pharm* 1990, 104(1): 117-129
116. Lauwerys RR, Hoet P. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. 2nd Edition. Lewis Publishers 1993. ISBN 0-87371-650-7*
117. Lee EW. Cumene. *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Second edition. Volume I: Hydrocarbons. ED R. Snyder. Elsevier 1987*
118. Lehnert G. Allgemeine Vorbemerkungen. Stand Oktober 1988. In: *DFG. Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte –Band 1. Herausgeber Henschler, Lehnert. Verlag der Chemie 1988*
119. Liira J, Elovaara R, Raunio H, Riihimäki V, Engström K. Metabolic interaction and disposition of methylethylketone and m-xylene in rats at single and repeated inhalation exposures. *Xenobiotica* 1991; 21(1):53-65
120. Löf A, Johanson G. Toxicokinetics of Organic Solvents: A Review of modifying factors. *Critical Reviews in Toxicology* 1998, 28(6): 571-650
121. Mac Donald AJ, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT et al. Analysis of Solvent Central Nervous System Toxicity and Ethanol Interactions Using a Human Population Physiologically Based Kinetic and Dynamic Model. *Reg Toxicol Pharmacol* 2002, 35: 165-176
122. Mikulski P, Wiglusz R. The comparative metabolism of 1,3,5-Trimethylbenzole, Pseudocumene and Hemimellitene in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975, 31(1): 21-31

123. Mikulski P, Wiglusz R, Galuszko E, Delag G. Reciprocal metabolic effect of benzene and its methyl derivatives in rats. Study in vivo. 1978; 77-88
124. Nakajima T. Cytochrome P450 isoforms and the metabolism of volatile hydrocarbons of low relative molecular mass. J Occup Health 1997, 39: 83
125. Nakajima T, Elovaara E, Park S et al. Immunochemical characterization of cytochrome P450 isoenzymes responsible for benzene oxidation in the rat liver. Carcinogenesis 1989, 10(9): 1713-1717
126. Nakajima T, Wang RS, Elovaara E et al. Monoclonal antibody directed characterization of cytochrome P-450 isozymes responsible for toluene metabolism in rat liver. Biochem Pharmacol 1991, 41(3):395-404
127. Nakajima T, Wang RS, Elovaara E et al. A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isoenzymes to metabolism of benzene, toluene and trichlorethylene in rat liver. Biochem Pharmacol 1992, 43(2): 251-257
128. Nakajima T, Wang RS, Elovaara E et al. CYP2C11 and CYP2B1 are major cytochrome P450 forms involved in styrene oxidation in liver and rat microsomes from untreated rats, respectively. Biochem Pharmacol 1994, 48(4): 637-642
129. Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ et al. The P-450 superfamily : Update on new sequences, gene mapping and recommended nomenclature. DNA Cell Biol 1991, 10(5): 1-14
130. Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory elimination of organic solvents in man: benzene, toluene, n-hexane, trichlorethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int Arch Arbeitsmed 1974, 32(1): 85-91
131. Owen DE, Boogaard PJ, Webb CMC. Review of toxicology. Hydrocarbon solvents. Report HSE 95.003. Shell Internationale Petroleum Maatschappij B.V., The Hague, Health, Safety and Environment Division (HSE) 1995
132. Papp-Jambor C, Jaschinski U, Forst H. Cytochrom-P450-Enzyme und ihre Bedeutung für Medikamenteninteraktionen. Anaesthesist 2002, 51(1): 2-15
133. Parke D, Williams RT. Detoxication. XLIX. Metabolism of benzene containing ¹⁴C benzene. Biochem J 1954, 55:231-238
134. Parmeggiani L. Hydrocarbons, aromatic. In: Parmeggiani L (Ed), Encyclopedia of occupational health and safety 1983, 3. Edition, 1: 1074-1076. Int. Labour Office, Geneva
135. Patel JM, Harper C, Drew RT. The biotransformation of p-xylene to a toxic aldehyde. Drug Metab Dispos 1978, 6(4): 368-374

136. Perbellini L, Brugnone F, Caretta D et al. Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons (C5-7) in blood and human tissues. *Br J Ind Med* 1985, 42(3): 162-167
137. Pezzagno G, Imbriani M, Ghittori H et al. Urinary concentration, environmental concentration and respiratory uptake of some solvents: effects of the work load. *Am Ind Hyg assoc J* 1988, 49(11): 546-552
138. Pfäffli P, Harkonen H, Salvolainen H. Urinary dimethylbenzoic acid excretion as an indicator of occupational exposure to white spirit. *J Chromatogr* 1985, 337(1): 146-150
139. Pierce CH, Dills RL, Silvey GW et al. Partition coefficients between human blood or adipose tissue and air for aromatic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1996, 22(2): 112-118
140. Pyykkö K. Effects of methylbenzenes on microsomal liver enzymes in rat liver, kidney and lung. *Biochem Biophys Acta* 1980, 633(1):1-9
141. Pyykkö K, Paavilainen S, Metsä-Ketelä T: The Increasing and Decreasing Effects of Aromatic Hydrocarbon Solvents on Pulmonary and Hepatic Cytochrome P-450 in the Rat. *Pharmacol Toxicol* 1987, 60(4): 288-293
142. Pyykkö K, Tähti H, Vapaatalo H. Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalative and oral administration. *Arch Toxicol* 1977, 38(3): 169-176
143. Ramsey JC, Andersen ME. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984, 73(1): 159-175
144. Ramsey JC, Young JD. Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand. J Work Environ Health* 1978, 4(2): 84-91
145. Raunio H, Liira J, Elovaara E, Rihimäki V, Pelkonen O. Cytochrome P450 isoenzyme induction by methyl ethyl ketone and m-xylene in rat liver. *Toxicol appl Pharmacol* 1990, 103(1): 175-179
146. Reske A. Biologisches Monitoring nach standardisierter Ethylbenzol-Einwirkung. Untersuchungen zur Evaluierung eines biologischen Arbeitsstoff-Toleranz-Wertes. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen 1996
147. Rettenmaier AW, Wodarz R, Drysch K, Schmahl FW. Orale Intoxikation mit Alkylbenzolen – eine Fallstudie. In: Triebig G, Stelzner O (Ed) *Arbeitsmedizin und*

- Umweltmedizin, Bericht über die 33. Jahrestagung für Arbeits- und Umweltmedizin, Gentner Verlag Stuttgart 1993, 681-684
148. Riihimäki V, Savolainen K, Pfäffli P et al. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. Arch Toxicol 1982, 49(3-4): 255-263
149. Riihimäki V, Hänninen O. Xylenes. In Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Second edition. Volume I: Hydrocarbons. ED R. Snyder. Elsevier 1987, 65-73
150. Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand J Work Environ Health 1978, 4(1): 73-85
151. Robinson D, Smith JN, Williams RT. Proceedings of the Biochemical Society: The Metabolism of iso-Propylbenzene (Cumene). 323. Meeting of the Biochemical Society, 14.11.1953, Paddington. Biochem J 1954, 56, X
152. Robinson D, Smith JN, Williams RT. Studies in Detoxication. 60. The Metabolism of Alkylbenzenes. Isopropylbenzene (Cumene) and derivatives of hydratropic acid. Biochem J 1955, 59(1): 153-159
153. Römer KG, Federsel RJ, Freundt KJ. Rise of inhaled toluene, ethyl benzene, m-xylene, or mesitylene in rat blood after treatment with ethanol. Bull Environ Contam Toxicol 1986, 37(6): 874-876
154. Sandmeyer EE. Aromatic Hydrocarbons. In: Clayton GD and Clayton EF (Editors): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Third Revised Edition 1981. Vol. 2B Toxicology, Chapter 47: 3253-3431
155. Sato A, Nakajima T. Partition Coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. Br J Ind Med 1979, 36:231-234
156. Schaller K H, Triebig G. Biologische Arbeitstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring) Teil IX: Arbeitsmedizinische Bewertung von organischen Lösungsmittelgemischen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 1996, 12: 31
157. Schmidt P, Gartzke J. Ethylbenzol. In: Biologische Kontrollmethoden in der Arbeitsmedizin 1988. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin; 298-303
158. Schneider J, Uhlich H, Knecht U, Woitowitz HJ. P 22 Biomonitoring von aromatischen Lösungsmittelgemischen bei standardisierter körperlicher Belastung: Abhängigkeit der Summenwerte von Ventilationsgrößen. Arbeitsmed Umwelt Sozialmed 2003, 38 (3): 166
159. Schneider J, Uhlich H, Knecht U, Woitowitz HJ. P 87 Renale Ausscheidung von Metaboliten nach Einwirkung von aromatischen Kohlenwasserstoffgemischen in

- abhängigkeit von Cytochrompolymorphismen und der Ventilation. Arbeitsmed Umwelt Sozialmed 2004, 39 (4): 237
160. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. Dtsch Arztlbl 2002, 99(8): 497-504
 161. Schwegler U, Filser J. Inhalation kinetics of styrene in rat and mouse. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol Suppl 1989, 339: R14
 162. Shell Chemicals. Sicherheitsdatenblatt Shellsol A 100 (Shellsol A). IS 2.5.2, Version 3. Deutsche Shell Chemie GmbH, Postfach 5220, 65727 Eschborn 1/Taunus, Deutschland
 163. Shell Chemicals. Data Sheet Shellsol A 100. IS 2.5.2, 7.Ausgabe 07/2001
 164. Shell Chemicals. Data Sheet Shellsol A 100. IS 2.1.112, 1.Ausgabe 11/2001
 165. Shell Chemicals. Data Sheet Shellsol A 100 Solvent. Re-Issued 11/2000
 166. Shell Chemicals. Sicherheitsdatenblatt Shellsol A 100 (Shellsol A). IS 2.5.2. Version 3. Shell Chemicals 2001
 167. Shell Research. The inhalation toxicity of Shellsol A to rats following 13 weeks exposure. Group Research Report TLGR 79.176. EPA/OTS Doc#40-8258279, NTIS, Springfield, VA, USA
 168. Sherwood RJ. Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances. Br J Ind Med 1976, 33: 106-107
 169. Smith BR, Plummer JL, Wolf CR et al. p-Xylene metabolism by rabbit lung and liver and its relationship to the selective destruction of pulmonary cytochrome P-450. J Pharmacol Exp Ther 1982, 223: 736-742
 170. Smith JN, Smithies RH, Williams RT. Studies in detoxication. 55. The metabolism of alkylbenzenes: (a) glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes; (b) elimination of toluene in the expired air of rabbits. Biochem J 1954, 56(2): 317-320
 171. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. AMA Arch Ind Hyg Occup Med 1951, 4(2): 119-122
 172. Snyder R, Hedli C. An overview of Benzene Metabolism. Environmental Health Perspectives 1996; 104 (6): 1165-1171
 173. Ståhlbom B, Järnberg J, Söderkvist P, Lindmark D. Determination of dimethylhippuric acid isomers in urine by high-performance liquid chromatography. Int Arch Occup Environ Health 1997, 69(2): 147-150

174. Sulkowsky WJ, Kowalska S, Matyja W et al. Effects of occupational exposure to a mixture of solvents on the inner ear: a field study. *Int J Occup Med Environ Health* 2002, 15 (1): 37-42
175. Swiercz R, Rydzynski K, Wasowicz W, Majcherek W, Wesolowski V. Toxokinetics and metabolism of pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene) after inhalation exposure in rats. *Int J of Occup Med Environ Health* 2002, 15 (1): 37-42
176. Swiercz R, Wiaderna D, Wasowicz W, Rydzynski K. Pseudocumene in brain, rat liver, lung and blood of rats after single and repeated inhalation exposure. *Int J of Occup Med Environ Health* 2003, 16 (1): 61-66
177. Takamiya M, Niitsu H, Saigusa K et al. A case of acute gasoline intoxication at the scene of washing a petrol tank. *Leg Med (tokyo)* 2003, 5 (3): 165-169
178. Takeuchi A, Kawai T, Zhang ZW et al. Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int Arch Occup Environ Health* 2002, 75(6): 387-393
179. Terelius Y, Lindros K, Albano E et al. Isozyme specificity of Cytochrome-P-450-mediated hepatotoxicity. In *Frontiers of Biotransformation*, Vol 8, Rein H, Ruckpaul K (Ed)., Akademie-Verlag, Berlin 1993, 186
180. Toftgard F, Nilsen OG. Effects of xylene and xylene isomers on cytochrome P-450 and in vitro enzymatic activities in the rat liver, kidney and lung. *Toxicology* 1982, 23(2-3): 197-212
181. Trabs A. Biologisches Monitoring nach standardisierter Cyclohexan-Einwirkung. Inaugural-Dissertation des Fachbereiches Humanmedizin der JLU Giessen 1999
182. TRGS 402. Ermittlung und Beurteilung der Konzentrationen gefährlicher Stoffe in der Luft in Arbeitsbereichen. *BArbBl.* 1997, 11: 27
183. TRGS 403. Bewertung von Stoffgemischen am Arbeitsplatz. *BArbl* 2002, 6: 62-65
184. TRGS 710. Biomonitoring. *BArbBl* 2000, 2: 60-62
185. TRGS 900. Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz - Luftgrenzwerte. *BArbBl.* 2000, 10: 34-63
186. TRGS 901. Änderung der TRGS 901. 72. Luftgrenzwerte für Kohlenwasserstoffhaltige Gemische. Teil 2 Luftgrenzwerte für Kohlenwasserstoff-Gemische (in der Regel Verwendung als Lösemittel). *BArBl* 2003, 3: 72
187. TRGS 903. Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte - BAT-Werte. *BArbBl.* 2001, 4: 53-56, zuletzt geändert 2004, 5: 62

188. Tsujino Y, Hieda Y, Kimura K et al. Distribution of kerosene components in rats following dermal exposure. *Int J Legal Med* 2002, 116 (4): 207-211
189. Tsujimoto Y, Noda T, Shimizu M et al. Identification of the dimethylbenzyl mercapturic acid in urine of rats treated with 1,2,3-trimethylbenzene. *Chemosphere* 1999, 39(5): 725-730
190. Ulfvarson U, Övrum P. Fördelning av lösningsmedelmellan blod och luft för några lättflyktiga lösningsmedel. *A & H* 1976, 7
191. Ungvary G, Tatrai E, Lorinz M et al. Study of the embryotoxic effect of Aromatol, a new aromatic C9-mixture (engl. Übersetzung). *Egeszsegtudomány* 1983, 27: 138-148
192. U.S. EPA. Chemicals in the environment: 1,2,4-trimethylbenzene (CAS No. 95-63-6) prepared by Office of Pollution Prevention and Toxics. U.S. Environmental Protection Agency 8/1994. EPA 749-F-94-022
193. U.S. EPA. Chemical summary for 1,2,4-trimethylbenzene prepared by Office of Pollution Prevention and Toxics. U.S. Environmental Protection Agency 8/1994. EPA 749-F-94-022a
194. U.S. EPA. Drinking water Health Advisory for 1,2,4-trimethylbenzene. Office of Research and Development. US EPA, Washington D.C. 1988, 1-14. ECAO-CIN-WO29
195. U.S. EPA. U.S. Environmental Protection Agency. RAB Pre-RM1 Presentation for the C9 Aromatic Hydrocarbon Fraction. Risk Assessment Branch (prepared by E Brandt). Existing Chemicals Division, Office of toxic substances, US EPA, Washington DC 1991
196. U.S. EPA. Table 302.4 List of hazardous substances and reportable quantities 40 CFR, part 302, 4: 3-271. US EPA, Washington D.C. 1991
197. Veulemans H, Masschelein R. Experimental human exposure to toluene. I. Factors influencing the individual respiratory uptake and elimination. *Int Arch Occup Environ Health* 1978, 42(2): 91-103
198. Verschoyle RD, Dinsdale D. Protection against chemical-induced lung injury by inhibition of pulmonary cytochrome P-450. *Environmental Health Perspectives* 1990, 85: 95-100
199. Waldron HA, Cherry N, Johnston JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1983, 51(4): 365-369

200. Weihrauch M, Schulze B, Schaller KH, Lehnert G. Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Harn. In: DFG. Biologische-Arbeitsstoff-Toleranzwerte. Hrg.: Henschler, Lehnert. Verlag der Chemie 1998, Band 1: 21-31
201. Wesolowski W, Czerski B. Narazenie na pary rozpuszczalników organicznych podczas produkcji lakierów samochodowych. *Medycyna Pracy* 1992, XLIII, 2: 129-135
202. Wigaeus E, Löf A, Bjurström R, Nordqvist BR. Exposure to styrene. Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1983, 9(6): 479-488
203. Williams RT. Detoxication Mechanisms. 2nd. ed. John Wiley and Sons Inc., New York, 1959, 188
204. Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA et al. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. *Br J Ind Med* 1983, 40(1): 75-80
205. Woitowitz HJ. Biological Monitoring in der Betriebsärztlichen Praxis. Handbuch betriebsärztlicher Dienst-22. Erg.-Lfg. 3/1989; IV-2.20: 1-23
206. Woitowitz HJ, Valentin H, Krieger HG. Obstruktive Atemwegserkrankungen durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe. *Prax Pneumol* 1979; 33: 1161-1167
207. Wolf MA, Rowe VK, McKollister DD et al. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *AMA Arch Ind Health* 1956, 14: 387-398
208. Zahlén K, Eide I, Nielsen AM, Nielsen OG. Inhalation toxicokinetics of C6 to C11 aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71(2): 144-149
209. Zahlén K, Nielsen AM, Eide I, Nielsen OG. Accumulation and distribution of aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in the rat after repeated inhalation. *Pharmacol Toxicol* 1990, 67(5): 436-440
210. Zajwoniuk H, Rzęczycki W. Effect of mesitylene on ethanol metabolism in rat liver microsomes. *Acta Biochimica Polonica* 1992, 39(4): 335-343
211. Zenz C, Berg BA. The influence of submaximal work on solvent uptake. *J Occup Med* 1970, 12(9): 367-369
212. Zielhuis RL, Henderson PT. Definitions of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health. *Int Arch Occup Health* 1986, 57(4): 249-257

213. Zimmer H, Uhlich H, Knecht U, Triebig G. Biological Monitoring of experimental human exposure to hydrocarbon solvent mixtures. Toxicol Letters 2005 in Press
214. Zimmer H, Ludwig H, Knecht U, Uhlich H, Woitowitz HJ, Triebig G. P 23
Expositionsstudie zum Biomonitoring von aromatenarmen Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln. Arbeitsmed Umwelt Sozialmed 2003, 38 (3): 166
215. Zimmer H, Uhlich H, Knecht U, Woitowitz HJ, Triebig G. P 90 Einfluss der körperlichen Aktivität auf die innere Lösungsmittlexposition mit aromatenfreien Kohlenwasserstoffen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2004, 39 (4): 238
216. Zimmer H, Knecht U, Uhlich H, Woitowitz HJ, Triebig G. Biological monitoring of a commercially available aromatic solvent mixture. 8th International Symposium of Neurobehavioral Methods and effects in occupational and Environmental Health Abstract Book. June 23-26 2002, Brescia, Italy
217. Zimmer H, Knecht U, Uhlich H, Woitowitz HJ, Triebig G. P 26 Biological Monitoring of a commercial hydrocarbon solvent mixture. Sixth International Symposium on biological Monitoring in Occupational & Environmental Health. September 6th-8th 2004 Heidelberg, Germany
218. Zimmer H, Knecht U, Uhlich H, Woitowitz HJ, Triebig G. P 27 Influence of physical activity on the internal solvent exposure with a commercial solvent mixture. Sixth International Symposium on biological Monitoring in Occupational & Environmental Health. September 6th-8th 2004 Heidelberg, Germany.

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. biol. hom. U. Knecht für die Bereitstellung des Themas, die Unterstützung der Arbeit, die wertvolle Diskussion der Ergebnisse und das stets motivierende Interesse.

Herrn J. Nitsch danke ich für die Einführung in das arbeitsmedizinisch-toxikologische Labor und die Arbeitsmethodik.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn R. Pabst.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Holger Frank Wolfgang Uhlich
Geburtsdatum: 16.01.1974
Geburtsort: Bremerhaven

Schulbildung / Zivildienst

1980 – 1984: Grundschule, Bremerhaven
1984 – 1986: Orientierungsstufe, Bremerhaven
1986 – 1990: Gymnasium, Sekundarstufe 1, Bremerhaven
1990 – 1993 Sekundarstufe 2
Allgemeine Hochschulreife
1993 – 1994 Zivildienst im Zentralkrankenhaus Reinkenheide, Bremerhaven

Hochschulausbildung

10/1994 – 1/1995 ½ Semester Studiengang Transportwesen und Logistik an der Hochschule Bremerhaven
4/1995 – 11/2001 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
04/1997 Physikum
04/1998 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2000 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2001 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11-12/2001 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
1/2002 – 6/2003 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie des Universitätsklinikums Gießen
01.07.2003 Approbation
06/2003 - 1/2005 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie des Universitätsklinikums Gießen
19.11.2003 Erlangung des Fachkundenachweises Rettungsmedizin
seit 01/2005 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Palliativmedizin am Universitätsklinikum Gießen und Marburg
06.02.2006 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
11.05.2006 Disputation

