

Ausgabe: Mai 2017

Stand: Mai 2017

Kohlenwasserstoffgemische

Arbeitsplatzgrenzwerte für Kohlenwasserstoffgemische zur Verwendung als Lösemittel (Lösemittelkohlenwasserstoffe), additiv-frei (Reciprocal Calculation-based Procedure - RCP)

1 Definition, Geltungsbereich

Kohlenwasserstoffgemische sind im Sinne der REACH-Verordnung sogenannte UVCB-Stoffe (Stoffe mit unbekannter oder variabler Zusammensetzung, komplexe Reaktionsprodukte oder biologische Materialien). Sie bestehen ausschließlich aus Kohlenwasserstoffen, d. h. aus organischen Verbindungen, die sich nur aus Kohlenstoff und Wasserstoff zusammensetzen. Hierzu gehören n-Aliphaten, iso-Aliphaten, Cycloaliphaten (Naphthene) und Aromaten. Sie stellen in der Regel Siedeschnitte aus der Erdölverarbeitung dar und tragen als Lösemittelkohlenwasserstoffe Bezeichnungen wie z. B. Testbenzin, Siedegrenzenbenzin, Spezialbenzin, Petrolether, Terpentinersatz, White Spirit, Solvent Naphtha. Zunehmend werden auch aromatenfreie synthetische Produkte aus Isoparaffinen verwendet (Einzelheiten und weitere Erläuterungen siehe Abschnitt „Anwendung und Vorkommen von Kohlenwasserstoffgemischen“).

Die Arbeitsplatzgrenzwerte sind anzuwenden auf flüssige Kohlenwasserstoffgemische mit C-Zahlen bis C14, die einen Siedebereich bis ca. 250 °C aufweisen, einen Benzolgehalt < 0,1 Gew.-% haben und keine kohlenwasserstofffremden Additive enthalten, als solche oder als Bestandteile in Gemischen. Sie werden als Lösemittel in Lacken, Farben, Klebern, Reinigern, Verdünnern usw. verwendet. Wenn Gemische aus Kohlenwasserstoffen und anderen Lösemitteln vorliegen, dann erfolgt die Berechnung des RCP-Grenzwertes nur auf Basis des Kohlenwasserstoffanteils in der Gesamtmischung. Die Vorgehensweise zur Berechnung der RCP-Grenzwerte wird in der TRGS 900 Nr. 2.9 beschrieben.

Die Arbeitsplatzgrenzwerte sind nicht anzuwenden auf Gemische aus Terpenkohlenwasserstoffen, Vegetabile Lösemittel (z. B. Rapsölprodukte) sowie auf andere komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische, wie Kühlschmierstoffe, Kraftstoffe, Schmieröle oder Korrosionsschutzflüssigkeiten, da diese Gemische in der Regel olefinische Kohlenwasserstoffe, kohlenwasserstofffremde Additive (mit einem Additivgehalt von mehr als 1 %) oder langkettige Kohlenwasserstoffe (C > 14) enthalten. Eine Zusammenstellung dieser kohlenwasserstoffhaltigen Produkte enthält Tabelle 1.

Tabelle 1:

Komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische (KKG), die nicht mit den Arbeitsplatzgrenzwerten für Kohlenwasserstoffgemische (Lösemittelkohlenwasserstoffe) beurteilt werden können:

Kohlenwasserstoffhaltiges Gemisch	Begründung
Kühlschmierstoffe (wassergemischt oder nicht wassermischbar)	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind additivhaltig.
Umformschmierstoffe	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind additivhaltig.
Getriebeöle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Hydraulikflüssigkeiten auf Mineralölbasis, schwerentflammbar (teilweise mineralölhaltig) Multifunktionsöle als Hydraulikflüssigkeiten	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Verdichteröle (z. B. Luftverdichteröle, Gasverdichteröle, Kältemaschinenöle)	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Turbinenöle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Isolieröle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Wärmeträgeröle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Absorptionsöle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Schmieröle (z. B. Spindelöle, Spezialmaschinenöle, Maschinenöle, Zylinderöle, Druckluftgeräteöle)	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Kettensägeöle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Gleitbahnöle	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Prozessöle (z. B. Mineralölweichmacher in Polymeren)	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.
Druckfarben für Offset-, Buch- und Linoldruck, sofern die verwendeten Kohlenwasserstoffe längerkettig ($C_n > 14$) sind	Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$).

Kohlenwasserstoffhaltiges Gemisch	Begründung
<p>Trennmittel</p> <p>Nichtwassermischbare Formtrennmittel im Bausektor (Betonfertigteile, Ortbeton)</p> <p>Nichtwassermischbare Trennmittel beim Gießen im Metallbereich</p> <p>Nichtwassermischbare Formtrennmittel in der Kunststoffverarbeitung</p> <p>Nichtwassermischbare Formtrennmittel in der Glasbearbeitung</p>	<p>Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind meist additivhaltig und werden nicht als Lösemittel eingesetzt.</p>
<p>Staubbindemittel</p>	<p>Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.</p>
<p>Korrosionsschutzflüssigkeiten</p> <p>Nichtwassermischbare lösemittelhaltige Korrosionsschutzflüssigkeiten</p> <p>Nichtwassermischbare lösemittelfreie Korrosionsschutzflüssigkeiten</p>	<p>Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind additivhaltig.</p>
<p>Dielektrika</p>	<p>Additivfreie Dielektrika mit C_n bis 14 sind mit der RCP-Methode zu beurteilen.</p> <p>Bei einem Gehalt an Additiven von mehr als 1 % sind Dielektrika als komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische zu beurteilen.</p>
<p>Reiniger</p> <p>Nichtwassermischbare Reiniger und Kaltreiniger selbst spaltend</p>	<p>Additivfreie Reiniger mit C_n bis 14 sind mit der RCP-Methode zu beurteilen.</p> <p>Bei einem Gehalt an Additiven von mehr als 1 % sind Reiniger als komplexe kohlenwasserstoffhaltige Gemische zu beurteilen.</p>
<p>Schmierfette</p>	<p>Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.</p>
<p>Härteöle</p>	<p>Die verwendeten Kohlenwasserstoffe sind längerkettig ($C_n > 14$) und additivhaltig.</p>

2 Anwendung und Vorkommen von Kohlenwasserstoffgemischen

Für die Anwendung der großen Anzahl von Kohlenwasserstoffgemischen sollen im Folgenden einige Beispiele aufgezeigt werden.

Spezialbenzine, auch Siedegrenzenbenzine genannt, sind aromatenfreie (< 0,1 % Aromaten) Benzinschnitte, die nach ihren Siedebereichen unterschieden werden. Chemisch gesehen handelt es sich um Gemische von paraffinischen und naphthenischen Kohlenwasserstoffen. Diese Produkte haben ein sehr weites Anwendungsgebiet als Extraktions-, Reinigungs- sowie als Lösemittel (z. B. für Klebstoffe, Lacke und Farben, usw.).

Der Begriff Testbenzin - auch White Spirit oder Mineralterpentin genannt - bezeichnet höher siedende Benzinfraktionen mit ca. 20 % Aromaten. Neben dem Flammpunkt werden Siedebereich und Verdunstungszahl angegeben. Testbenzine werden als Lösemittel für ölmodifizierte Kunstharze, Lacke und Farben, ferner in der Maschinen- und Metallreinigung verwendet.

Daneben gibt es entaromatisierte Testbenzine. Sie finden Anwendung in Farben und Lacken, in der Druckfarbenindustrie, in der Entwachsung, der Papierindustrie, als Polymerisationsmedium, als industrielles Reinigungsmittel und bei der Metallbearbeitung.

Eine weitere Gruppe sind hochreine synthetische iso-paraffinische Kohlenwasserstoffe. Sie eignen sich besonders zur Herstellung geruchsfreier Anstrichfarben und werden darüber hinaus in der Textilreinigung, zur Reinigung und Entfettung von Metall und als geruchsfreier Brennstoff eingesetzt.

Durch mehrstufige Fraktionierung werden genau definierte n-Paraffin-Kohlenwasserstoffe (Alkane) gewonnen, die zur chemischen Umsetzung und als Lösemittel Verwendung finden.

Aromatengemische, auch als Solvent Naphtha bezeichnet, mit Aromatengehalten über 70 % werden wegen ihres guten Lösevermögens in Farben und Lacken, in der Agrarchemie und der Bauchemie eingesetzt.

Entaromatisierte oder aromatenarme naphthenische Lösemittel (Cycloaliphaten) werden in der Klebstoffindustrie eingesetzt.

3 Vorgehen bei der Grenzwertsetzung

Zur Bewertung wurden die relevanten toxikologisch-arbeitsmedizinischen Erkenntnisse zusammengetragen und bestehende internationale regulatorische Werte zu aliphatischen Kohlenwasserstoffen (unverzweigt und verzweigt, nichtzyklisch und zyklisch) mit einer Gesamtkohlenstoffzahl C₅-C₁₅ im Molekül sowie von aromatischen Kohlenwasserstoffen (ohne und mit aliphatischen Seitenketten) mit einer Gesamtkohlenstoffzahl C₆-C₁₅ im Molekül dokumentiert. Aus dem toxikologischen Profil der Einzelstoffdaten wurden Gruppen (nach Kohlenstoff-Kettenlänge segmentierte Bereiche) gebildet. Einzelne Substanzen mit deutlich abweichendem Wirkprofil und abweichender Wirkstärke wurden von den in sich homogeneren Gruppen ausgenommen. Toxikologische Erkenntnisse zu definierten Lösemittelkohlenwasserstoffgemischen oder UVCB (substances of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials) wurden zum Vergleich herangezogen. Eine ausführliche Darstellung der Methodik und der Ergebnisse findet sich im englischsprachigen Forschungsbericht „Weiterentwicklung der RCP-Methode zur Bewertung von Lösemittelkohlenwasserstoff-Gemischen am Arbeitsplatz (Vorhaben 617.0-FP372)“ für die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (Heine u. Kalberlah,

2014 [http://www.dguv.de/ifa/fachinfos/arbeitsplatzgrenzwerte/agw-fuer-kohlenwasserstoffgemische-\(rcp-methode\)/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/fachinfos/arbeitsplatzgrenzwerte/agw-fuer-kohlenwasserstoffgemische-(rcp-methode)/index.jsp).

Im Interesse der praktischen Umsetzbarkeit sollte die Anzahl von Gruppen und Einzelstoffen gering gehalten und die von der Hydrocarbon Solvents Producers Association (HSPA, 2011) zur Stoffregistrierung bei der Europäischen Chemikalienagentur entwickelte „Naming Convention“ für Kohlenwasserstoffgemische berücksichtigt werden.

Nur zu einem kleinen Bruchteil aus der Vielzahl der hier zu betrachtenden Kohlenwasserstoffe gibt es valide toxikologische Einzelstoffstudien, und es finden sich in der Literatur vergleichsweise wenige toxikologische Untersuchungen an Gemischen. Dem RCP-Konzept liegt die Idealvorstellung zugrunde, dass chemisch ähnliche Substanzen toxikologisch ähnliche Wirkungen entfalten. Im Vordergrund stehen bei aliphatischen Kohlenwasserstoffen die akute Neurotoxizität, bei Aromaten die sensorische Reizwirkung neben einer unspezifischen adaptativen Hepatotoxizität und akuter Neurotoxizität.

Gruppengrenzwerte können sich aus bereits bestehenden oder eigens zu diesem Zweck nach dem AGW-Konzept des AGS abgeleiteten Grenzwerten für möglichst charakteristische Einzelstoffe ergeben. Um eine gewisse Flexibilität bezüglich der wechselnden Zusammensetzung realer Arbeitsplatzgemische zu wahren, orientiert sich der Gruppengrenzwert in diesen Fällen an den toxikologisch potenteren Vertretern einer Gruppe. Dabei sollte aber nicht zu konservativ vorgegangen werden, da die Gemische auch Stoffe mit geringerer toxikologischer Wirkstärke enthalten. Somit resultiert ein gewisser Ermessensspielraum. Die Herleitung von Gruppengrenzwerten ist deshalb weniger stringent als bei AGW-Werten für definierte Einzelsubstanzen und ihre Höhe mit größeren Unsicherheiten behaftet.

Zur Ableitung der Grenzwerte fanden die üblichen Extrapolationsfaktoren des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS, 2010) Anwendung. Bei Vorliegen qualitativ befriedigender akuter Studien zu Verhaltensänderungen, kognitiver und anderer milder neurotoxischer Effekte wurde ein Faktor 1 zur Zeitextrapolation auf chronische Belastungen benutzt, da ein Vergleich mit chronischen Studien keine Anzeichen einer Wirkungsverstärkung über die Zeit ergab.

4 Gruppengrenzwerte

Es werden drei RCP-Gruppen mit folgenden Gruppengrenzwerten gebildet:

C₆-C₈-Aliphaten: 700 mg/m³

C₉-C₁₄-Aliphaten: 300 mg/m³

C₉-C₁₄-Aromaten: 50 mg/m³

Die errechneten Arbeitsplatzgrenzwerte sind wie folgt auf- oder abzurunden:

< 100 mg/m³: auf volle 25

> 100 mg/m³: auf volle 50

Die Gruppengrenzwerte begründen sich wie folgt:

C₆-C₈-Aliphaten: Gruppengrenzwert 700 mg/m³

Wegen der stärkeren Anreicherung von Cycloaliphaten im Zentralnervensystem weisen Alicyclen generell eine höhere toxikologische Wirkstärke auf als nicht-ringförmige Aliphaten. Eine Aufteilung in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Gruppengrenzwerten würde aber das RCP-Gefüge verändern, brächte einen deutlich erhöhten Arbeitsaufwand für die Analytik und spiegelt sich nicht in der „Naming Convention“ (HSPA, 2011) wider. Da andererseits die Anreicherung im Zentralnervensystem (ZNS) von C₆ nach C₈ ansteigt, erscheint die Wahl des relativ gut untersuchten Cyclohexans als Gruppenleitsubstanz angemessen.

Grundlage für den Gruppengrenzwert ist der vom Wissenschaftlichen Ausschuss der Europäischen Kommission für Grenzwerte berufsbedingter Exposition (SCOEL, 2001) vorgeschlagene Luftgrenzwert für Cyclohexan von 700 mg/m³ (200 ppm). Hierbei wird Bezug genommen auf die Arbeit von Hoogendijk u. Emmen (1998), die nach vierstündiger Exposition gegen 250 ppm Cyclohexan bei 7 von 12 menschlichen Probanden von Kopfschmerzen berichtet. Dieser Befund wird jedoch nicht als konsistent und signifikant advers eingestuft, zumal dieselben Probanden keine kognitiven Leistungseinschränkungen zeigten. Im Übrigen entspricht der SCOEL-Wert dem geltenden AGW für Cyclohexan, der auf einer MAK-Begründung der Deutschen Forschungsgemeinschaft basiert (Greim, 1996), aber statt einer zentralnervösen Wirkung vom toxikologischen Endpunkt Spermatotoxizität bzw. systemischer Organtoxizität ausgeht.

Zu einem geringfügig über dem Gruppengrenzwert-Vorschlag liegenden Wert (840 mg/m³) führen die Ergebnisse von McKee et al. (2011), die C₆-C₇-Cycloparaffine im akuten Inhalationsexperiment mit Ratten eingesetzt haben (NOAEC für Verhaltensfekte: 4200 mg/m³, Variabilitätsfaktor 5).

Bei Anwendung des AGW-Konzepts auf die Resultate der subchronischen Ratten-Inhalationsstudie von Malley et al. (2000) mit Cyclohexan käme man andererseits auf einen niedrigeren Wert: Geht man von der dort erhobenen NOAEC für transiente ZNS-Effekte/Ototoxizität aus (1750 mg/m³), ergibt sich mit einem Variabilitätsfaktor 5 ein Luftgrenzwert von 350 mg/m³. Auf eine Zeitextrapolation (6 Stunden Tier vs. 8 Stunden Mensch) kann hierbei verzichtet werden, weil der ZNS-Effekt vorübergehend und konzentrationsabhängig ist und nach 2 Stunden das Fließgleichgewicht im Gehirn erreicht wird (Hissink et al. 2009, Fig. 4); wegen des geringen Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten muss auch nicht auf erhöhtes Atemvolumen umgerechnet werden.

Gegen einen deutlich höheren Gruppengrenzwert sprechen auch die Inhalationsexperimente mit Methylcyclohexan, die nicht-neurotoxische Endpunkte identifizierten: Kinkead et al. (1985) ermittelten eine NOAEC von 1600 mg/m³ bei der Ratte. Mit einem abgesenkten Variabilitätsfaktor von 3 (weil außer der Ratte noch Hamster und Hund getestet wurden) und einer Zeitextrapolation (6 Stunden Tier vs. 8 Stunden Mensch) käme man auf einen Luftgrenzwert von 400 mg/m³. Da die beschriebenen Niereneffekte mit hoher Wahrscheinlichkeit spezies- und geschlechtsspezifisch sind (α -2u-Nephropathie), könnte die NOAEC statt bei 1600 aber auch bei 8000 mg/m³ angesetzt werden, womit sich ein Luftgrenzwert auf 1000 mg/m³ erhöhen würde. An-

dererseits weist das Health Council of the Netherlands (HCN, 2005) darauf hin, dass bei 8000 mg/m^3 Veränderungen des Körpergewichts, der relativen Organengewichte und hämatologische Effekte bei einigen der untersuchten Spezies auftraten und führt unveröffentlichte Berichte von MacEwen u. Vernot an, um schließlich einen Vorschlag für einen Arbeitsplatzgrenzwert (HBROEL = health-based recommended occupational exposure limit) von 200 mg/m^3 für Methylcyclohexan zu begründen.

C₉-C₁₄-Aliphaten: Gruppengrenzwert 300 mg/m^3

Der Vorschlag orientiert sich an neueren Gemisch-Bewertungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Hartwig, 2010; Hartwig, MAK-Kommission, 2016). Der MAK-Wert für „Destillate (Erdöl), mit Wasserstoff behandelte leichte (Dampf)“, im Wesentlichen ein Gemisch aus C₉-C₁₆-Aliphaten, ist 350 mg/m^3 . Im Jahr 2009 wurde eine MAK-Begründung für paraffinische und naphthenische Kohlenwasserstoffe C₆-C₁₃, aromatenfrei, abgeschlossen, die in einen MAK-Wert von 300 mg/m^3 mündete. Letzterer wurde aus den Studien von Lammers et al. (2007) und Gamberale et al. (1975) mit aromatenhaltigem „White Spirit“ berechnet. Es ergab sich unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz und Kumulation über die Arbeitswoche eine NAEC für ZNS-Effekte und Kurzzeitgedächtnisleistungen von 480 mg/m^3 , nach dem „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von 50 ppm (300 mg/m^3).

Aus der Studie von Pedersen und Cohn (1984) könnte eine höhere NOAEC (1200 mg/m^3) für aromatenfreien White Spirit (C₁₀-C₁₂) hinsichtlich ZNS-Effekten abgelesen werden. Allerdings wurden die Probanden lediglich nach subjektiven Symptomen einer ZNS-Wirkung befragt. Außerdem waren die Versuchspersonen in Ruhe exponiert, weshalb die zweifach höhere Aufnahme bei erhöhter Atemtätigkeit (Astrand et al. 1975) sowie die leichte Kumulation über die Arbeitswoche (C₁₀-C₁₂, aromatenfrei, Pedersen et al. 1987) zu berücksichtigen wäre.

Die Freiwilligenstudie mit der niedrigsten NOAEC ist bei Ernstgard et al. (2009b) und Juran et al. (2014) beschrieben. Prüfsubstanz war entaromatisierter „White Spirit“, ein Gemisch aus ca. 91% C₉-C₁₁-Aliphaten; 12 Probanden wurden unter Ruhebedingungen 4 Stunden exponiert: *“Healthy human volunteers showed weak and inconsistent neurobehavioral impairment after 4-h exposures to 100 and 300 mg/m³ aromatic or dearomatized WS (Juran et al. 2014)”* und *“Compared with the control conditions ‘discomfort in the eyes’ was increased during the 300 mg/m³ stdWS condition”* (Ernstgard et al. 2009; „stdWS“ = „Standard White Spirit“ ist aromatenhaltig!). Bei den höheren Konzentrationen von 500 und von 600 mg/m^3 (Ernstgard et al. 2009a) sind die Reizwirkungen nur bei Exposition gegenüber aromatenhaltigem White Spirit signifikant erhöht (*„were significantly increased only for stdWS at 500 and 600 mg/m³“*), und erreichten im Mittel die Bewertung „somewhat“, für aromatenfreien WS „hardly at all“. In der Gesamtbewertung der Autoren werden die subjektiven ZNS-Effekte bis 600 mg/m^3 bei beiden White Spirits mit „hardly at all“ eingeordnet. Der NOAEC auf Basis dieser Studien für aromatenhaltigen White Spirit liegt bei 300 mg/m^3 , könnte jedoch bei aromatenfreiem White Spirit auch höher liegen. Geht man deshalb von dem höheren Wert aus (600 mg/m^3) und dividiert wegen der erhöhten körperlichen Aktivität am Arbeitsplatz durch 2, kommt man zu einem abgeleiteten Luftgrenzwert von 300 mg/m^3 . Trotz der geringen Probandenzahl wurde dabei auf einen Intraspeziesfaktor verzichtet, weil die Studie sehr sorgfältig durchgeführt und dokumentiert wurde, es sich um „naive“ Versuchspersonen handelte und weil auch

Arbeiten vorliegen, die eine höhere NOAEC angeben.

Die Datenlage zu aliphatischen Kohlenwasserstoffen mit höherem Molekulargewicht (C₁₂-C₁₅) ist ausgesprochen lückenhaft. Aufgrund des geringen Dampfdruckes kommt ihre neurotoxische Wirkung offenbar nicht zum Tragen und darüber hinaus dürften diese Fraktionen in der Gasphase am Arbeitsplatz nur von untergeordneter Bedeutung sein. Der über RCP regulierte Bereich endet daher mit den C₁₄-Aliphaten.

C₉-C₁₄-Aromaten: Gruppengrenzwert 50 mg/m³

Die toxikologischen Endpunkte betreffend ist die Datenlage heterogener als bei den Aliphaten, speziell bei Aromaten mit hohem Molekulargewicht. Der Gruppengrenzwert ist hier besonders unsicher und ergibt sich aus einer Gesamtschau der Daten zu Cumol (Hepatotoxizität), Trimethylbenzol (akute Neurotoxizität) und der sensorischen Reizwirkung bei C₁₀-C₁₂-Aromaten (die als Endpunkt auch weitergehend für C₉-Stoffe charakteristisch erscheint und sich auch in der Studie von Ernstgard et al. (2009a) am Menschen bei aromatenhaltigem White Spirit zeigt). Wegen des Fehlens publizierter Befunde zu höhermolekularen Aromaten erscheint es nicht sinnvoll, die obere Grenze der Kohlenwasserstoffgruppe auf eine Kohlenstoffzahl im Molekül von größer als 14 auszuweiten.

- Es existiert ein AGW für Cumol (50 mg/m³), der auf eine MAK-Begründung der Deutschen Forschungsgemeinschaft zurückgeht (Hartwig, 2013a). Wegen mangelnder Daten kann nicht bewiesen werden, dass Cumol innerhalb der Isoalkylbenzole eine Sonderstellung einnimmt. Die beobachtete (nicht grenzwertbestimmende) fokale Leberentzündung bei weiblichen Mäusen scheint aber eher ungewöhnlich zu sein. Weil es fraglich ist, ob Cumol als charakteristische „Leitsubstanz“ für die ganze Gruppe dienen kann und die Isopropylseitenkette möglicherweise besondere toxikologische Eigenschaften bedingt, müssen unterstützende Argumente herangezogen werden.
- Ausgehend von einem Tierversuch mit Ratten ergibt eine aktuelle Bewertung von EPA/IRIS für 1,2,3-Trimethylbenzol eine BMD_{1SD} von 17,3 mg/m³. Die Berechnungen beruhen jedoch auf Rattenstudien von Korsak u. Rydzynski (1996), Korsak et al. (1997; 2000a; 2000b), Gralawicz u. Wiaderna (2001), Gralawicz et al. (1997) und Wiaderna et al. (1998; 2002), die alle aus derselben Arbeitsgruppe stammen und wegen mangelnder Reproduzierbarkeit, nicht vorhandener Dosisabhängigkeit und teilweise ungewöhnlichem und nicht validiertem Studiendesign (Kombination von Schmerz- und kognitiven Effekten) schwer zu bewerten sind. Persistierende neurotoxische Effekte wurden mit einem C₉-Gemisch, das neben anderen C₉-Verbindungen 726 ml/m³ (3630 mg/m³) Trimethylbenzole enthielt, an Ratten nicht gefunden (Douglas et al., 1993). Im Hinblick auf die Ableitung eines Gruppengrenzwerts sind aber auch reversible kognitive Wirkungen oder andere vorübergehende neurotoxische Veränderungen bewertungsrelevant: McKee et al. (2010) geben für dieses C₉-Aromatengemisch einen niedrigeren Wert ohne nachteilige akute ZNS-Effekte im Tierexperiment (200 mg/m³) an.
- Eine orientierende Anwendung der Alarie-Regel (Alarie, 1981), die von der RD₅₀ (Konzentration, die aufgrund der sensorischen Reizwirkung die Atemfrequenz bei Mäusen halbiert) ausgeht (Luftgrenzwert = RD₅₀/30), ergibt abgelei-

tete Luftgrenzwerte im Bereich C₁₀-C₁₂ zwischen 30 und 50 mg/m³:

Substanz	Maus: RD ₅₀	RD ₅₀ /30
Ethylbenzol (C ₈)	17860 mg/m ³	600 mg/m ³
Cumol (C ₉)	12450 mg/m ³	415 mg/m ³
n-Propylbenzol (C ₉)	7650 mg/m ³	255 mg/m ³
Trimethylbenzole (C ₉)	2600-2900 mg/m ³	85-95 mg/m ³
Tetramethylbenzol (C ₁₀)	838 mg/m ³	28 mg/m ³
Amylbenzole (C ₁₁)	1417 mg/m ³	47 mg/m ³
Hexylbenzol (C ₁₂)	837 mg/m ³	28 mg/ m ³

5 Einzelstoffgrenzwerte

Einige Substanzen werden wegen ihrer untypisch hohen toxikologischen Potenz aus den zugehörigen Kohlenwasserstoffgruppen herausgelöst. Nicht in allen Fällen ist der zugrunde liegende Wirkmechanismus bekannt, weswegen es nicht auszuschließen ist, dass künftig weitere Vertreter der C₆-C₁₄-aliphatischen und insbesondere der C₉-C₁₄-aromatischen Kohlenwasserstoffe gesondert reguliert werden müssen.

Dies gilt z. B. für folgende Stoffe:

Substanz	Relevante Effekte	Literatur
C₆-C₈-Aliphaten		
n-Hexan	periphere Neurotoxizität	Greim, 1997
C₉-C₁₄-Aliphaten		
Decahydronaphthalin (Decalin)	erhöhte LDH-Aktivität im Urin, weibl. Ratte	Hartwig, 2015
C₉-C₁₄-Aromaten		
Diethylbenzol-Isomeren	unterschiedlich; 1,2-Diethylbenzol: peripher neurotoxisch	Gagnaire et al., 1990 u. 1992; Yamasaki et al., 2012
n-Butylbenzol	Nephrotoxizität.	Izumi et al., 2005
1,2,4-Triethylbenzol	periphere Neurotoxizität	Gagnaire et al., 1993; Tshala-Katumbay et al., 2006
Tetrahydronaphthalin (Tetralin)	Nephrotoxizität, weibl. Ratte	Hartwig, 2013b
Biphenyl	Entzündungen der Atemwege	WHO, 1999
Naphthalin	Entzündungen im Nasalepithel	AGS, 2011
Methylnaphthalin-Isomeren	unterschiedlich	ATSDR, 2005; Świercz et al., 2011

In der RCP-Formel sind die Stoffe n-Hexan und Decahydronaphthalin mit ihren gegenüber den Gruppengrenzwerten niedrigeren Arbeitsplatzplatzgrenzwerten zu berücksichtigen.

Naphthalin ist außerhalb des RCP-Konzepts als Einzelstoff mit seinem Arbeitsplatzgrenzwert zu beurteilen.

Einzelstoffbeurteilung außerhalb der Gruppengrenzwerte

Folgende niedermolekulare Kohlenwasserstoffe (C₅-Aliphaten bzw. C₆₋₇-Aromaten) mit einem Siedepunkt über 25 °C liegen außerhalb des Bereichs der Gruppengrenzwerte nach dem RCP-Konzept:

Substanz	AGW [mg/m ³]
Pentan-Isomeren	3000
Benzol	(TRGS 910: Toleranzkonzentration: 1,9; Akzeptanzkonzentration: 0,2)
Toluol	190
Xylol-Isomeren	440
Ethylbenzol	88

Diese Stoffe sind **nicht** in der RCP-Formel zu berücksichtigen. Die Beurteilung der Exposition erfolgt bei diesen Stoffen auf Basis ihrer Einzelstoff-AGW nach TRGS 900

(AGS, 2006) bzw. den Risikogrenzen nach TRGS 910 (AGS 2014).

6 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Acenaphthen (CAS-Nr. 83-32-9), Anthracen (CAS-Nr. 120-12-7), Fluoren (CAS-Nr. 86-73-7) und Phenanthren (CAS-Nr. 85-01-8) wurden von der Internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) als „nicht klassifizierbar bezüglich einer krebserzeugenden Wirkung“ eingestuft.

Die drei polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe Acenaphthen, Acenaphthylen (CAS-Nr. 208-96-8) und Fluoren können durch pyrolytische Prozesse entstehen (insbesondere Kokerei; WHO 1998), finden sich aber nur in sehr geringen Mengen in Erdöl-Raffinationsprodukten. Nach Angaben der Hydrocarbon Solvents Producers Association (Adenuga, pers. Mitteilung 2016) ist ihr Gehalt in Lösungsmittel-Kohlenwasserstoffgemischen deutlich unter 1 %. Zudem sind sie relativ schwer flüchtig (Siedepunkt Acenaphthen: 278°C, Acenaphthylen: 280°C, Fluoren: 295°C). Selbst unter der unrealistischen Annahme, dass 5 % Acenaphthen (Dampfdruck 0,3 Pa) in einem C₁₀-C₁₃-Aromatengemisch (Dampfdruck > 4 Pa) enthalten wäre, ergibt die Anwendung der Raoult'schen und Dalton'schen Gesetze bei Ausschöpfen des Gruppengrenzwerts für Aromaten (50 mg/m³) in der Gasphase eine Acenaphthen-Luftkonzentration von höchstens 0,2 mg/m³ bei 25°C.

Die drei genannten polyzyklischen Kohlenwasserstoffe brauchen daher trotz möglicherweise höherer toxikologischer Wirkstärke (Literatur: s. Tabelle) nicht gesondert beurteilt zu werden, sofern keine künstliche Anreicherung vorgenommen wurde.

Substanz	Relevante Effekte	Literatur
Acenaphthen	erhöhtes Lebergewicht, Maus	ATSDR, 1995
Acenaphthylen	u. a. Hepato- und Pneumotoxizität, Ratte und Maus	Knobloch et al., 1969; Reshetyuk et al., 1970; Rotenberg u. Mashbits, 1965
Fluoren	Verhaltensänderungen, Ratte	Peiffer et al., 2013

Anthracen und Phenanthren weisen einen noch höheren Siedepunkt (340°C) auf. Die orale Toxizität von Anthracen ist sehr gering (NOAEL Maus: 1000 mg/(kg x d); EU, 2008), Angaben zur inhalativen Toxizität fehlen. Relevante Studien zu Phenanthren sowie für ethylierte, propylierte oder butylierte Naphthaline liegen nicht vor. Es gilt daher bis auf Weiteres der Gruppengrenzwert für C₉-C₁₄-Aromaten.

Literatur

- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2006)
Technische Regel für Gefahrstoffe 900: Arbeitsplatzgrenzwerte
Ausgabe: Januar 2006, BAuA, Heft 1/2006 S. 41-55
zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2016 S. 474 [Nr. 24] vom 24.06.2016
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/Bekanntmachung-900.html>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010)
Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. BekGS 901
Das Gemeinsame Ministerialblatt, 61 (32), 691-696
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/Bekanntmachung-901.html>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2011)
Begründungen zu Arbeitsplatzgrenzwerten: Naphthalin
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014)
Technische Regel für Gefahrstoffe 910: Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen
Ausgabe: Februar 2014, GMBI 2014 S. 258-270 vom 02.04.2014 [Nr. 12]
zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2016 S. 606-609 [Nr. 31] vom 29.07.2016
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/Bekanntmachung-910.html>
- Alarie, Y. (1981)
Bioassay for evaluating the potency of airborne sensory irritants and predicting acceptable levels of exposure in man
Food and Cosmetics Toxicology, 19, 623-626
- Astrand, I.; Kilbom A, Ovrum P. (1975)
Exposure to white spirit. I. Concentration in alveolar air and blood during rest and exercise
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 1, 15-30
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1995)
Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2005)
Toxicological Profile for Naphthalene, 1-Methylnaphthalene, and 2-Methylnaphthalene
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp67.pdf>
- Greim, H. (Hrsg) (1996)
Cyclohexan. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 22. Lfg
Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim, DOI: 10.1002/3527600418.mb11082d0022
- Greim, H. (Hrsg) (1997)
n-Hexan. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 24. Lfg
Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim, DOI: 10.1002/3527600418.mb11054d0024
- Hartwig, A. (Hrsg) (2010)
Naphtha (Erdöl) mit Wasserstoff behandelte schwere. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 48. Lfg
Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim, DOI: 10.1002/3527600418.mb6474248yold0048
- Hartwig, A. (Hrsg) (2013a)
Iso-Propylbenzol (Cumol; 2-Phenylpropan). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 54. Lfg
Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim, DOI: 10.1002/3527600418.mb9882d0054
- Hartwig, A. (Hrsg) (2013b)
Tetrahydronaphthalin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 54. Lfg
Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim, DOI: 10.1002/3527600418.mb11964d0054
- Hartwig, A. (Hrsg) (2015)

Decahydronaphthalin. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 58. Lfg
Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim, DOI: 10.1002/3527600418.mb9117d0058

Hartwig, A., MAK-Kommission (2016)
Destillate (Erdöl), mit Wasserstoff behandelte leichte (Dampf). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten
The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Vol 1, No 2, DOI: 10.1002/3527600418.mb6474247yold0060

Douglas, J.F.; McKee, R.H.; Cagen, S.Z.; Schmitt, S.L.; Beatty, P.W.; Swanson, M.S.; Schreiner, C.A.; Ulrich, C.E.; Cockrell, B.Y. (1993)
A neurotoxicity assessment of high flash aromatic naphtha
Toxicology and Industrial Health, 9, 1047-1058

EU, Europäische Union (2008)
European Union Risk Assessment Report Anthracen
Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg
<https://echa.europa.eu/documents/10162/08a49c89-9171-4cb2-8366-108601ac565c>

Ernstgard, L.; Iregren, A.; Juran, S.; Sjögren, B.; van Thriel, C.; Johanson, G. (2009a)
Acute effects of exposure to vapours of standard and dearomatized white spirits in humans. 2. Irritation and inflammation
Journal of Applied Toxicology, 29, 263-274

Ernstgard, L.; Lind, B.; Johanson, G. (2009b)
Acute effects of exposure to vapours of standard and dearomatized white spirits in humans. 1. Dose-finding study
Journal of Applied Toxicology, 29, 255-262

Gamberale, F.; Annwall, G.; Hultengren, M. (1975)
Exposure to white spirit. II. Psychological functions.
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 1, 31-39

Gagnaire, F.; Marignac, B.; de Ceaurriz, J. (1990)
Diethylbenzene-induced sensorimotor neuropathy in rats
Journal of Applied Toxicology 10, 105-112

Gagnaire, F.; Becker, M.N.; Marignac, B.; Bonnet, P.; De Ceaurriz, J. (1992)
Diethylbenzene inhalation-induced electrophysiological deficits in peripheral nerves and changes in brainstem auditory evoked potentials in rats
Journal of Applied Toxicology 12, 335-342

Gagnaire, F.; Marignac, B.; de Ceaurriz, J. (1993)
Triethylbenzene-induced sensorimotor neuropathy in rats
Journal of Applied Toxicology, 13, 123-128

Gralewicz, S.; Wiaderna, D. (2001)
Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat: a comparative study
Neurotoxicology, 22, 79-89

Gralewicz, S.; Wiaderna, D.; Tomas, T.; Rydzynski, K. (1997)
Behavioral changes following 4-week inhalation exposure to pseudocumene (1,2,4-trimethylbenzene) in the rat
Neurotoxicology and Teratology, 19, 327-333

HCN, Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits (2005)
Methylcyclohexane; Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits.
Den Haag 2000/15OSH/154

Heine, K.; Kalberlah, F. (2014)
Weiterentwicklung der RCP-Methode zur Bewertung von Lösemittelkohlenwasserstoff-Gemischen am Arbeitsplatz (Vorhaben 617.0-FP372), erstellt im Auftrag des Instituts für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA)
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe, Freiburg

Hissink, A.M.; Kulig, B.M.; Kruse, J.; Freidig, A.P.; Verwei, M.; Muijser, H.; Lammers, J.H.; McKee, R.H.; Owen, D.E.; Sweeney, L.M.; Salmon, F. (2009)
Physiologically based pharmacokinetic modeling of cyclohexane as a tool for integrating animal and human test data
International Journal of Toxicology, 28, 498-509

Hoogendijk, E.M.G.; Emmen, H.H. (1998)
Model Studies for Evaluating the Behavioral Effects of Petroleum Solvents and the Role of Toxicokinetic Factors: The Effects of Cyclohexane on Behavior in Human Volunteers. TNO Report V97.293
TNO Nutrition and Food Research Institute Zeist, Niederlande

HSPA, Hydrocarbon Solvents Producers Association (2011)
Substance identification and naming convention for hydrocarbon solvents under REACH
Abgerufen im August 2016 unter
http://www.reachcentrum.eu/Consortia%20Documents/P-1163/Other/P-1163_HSPA_Naming_convention_2011.03.pdf

IARC, International Agency for Research on Cancer (2010)
Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 92
International Agency for Research on Cancer, Lyon
<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol92/mono92.pdf>

Izumi, H.; Kimura, E.; Ota, T.; Shimazu, S. (2005)
A two-generation reproductive toxicity study of n-butylbenzene in rat
Journal of Toxicological Sciences, 30 Spec No., 21-38

Kinkead, E.R.; Haun, C.C.; Schneider, M.G.; Vernot, E.H.; Mac Ewen, J.D.; Amster, R.L. (1985)
Chronic Inhalation Exposure of Experimental Animals to Methylcyclohexane
AFAMRL-TR-85-032
Air Force Aerospace Medical Research Laboratory Ohio

Knobloch, K.; Szedzikowski, S.; Slusarczyk-Zablobona, A. (1969)
Acute and subacute toxicity of acenaphthene and acenaphthylene
Medycyna Pracy, 20, 210-222

Korsak, Z.; Majcherek, W.; Rydzynski, K. (1998)
Toxic effects of acute inhalation exposure to 1,2,4,5-tetramethylbenzene (durene) in experimental animals
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 11, 267-272

Korsak, Z.; Rydzynski, K. (1996)
Neurotoxic effects of acute and subchronic inhalation exposure to trimethylbenzene isomers (pseudocumene, mesitylene, hemimellitene) in rats
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 9, 341-349

Korsak, Z.; Rydzynski, K.; Jajte, J. (1997)
Respiratory irritative effects of trimethylbenzenes: an experimental animal study
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 10, 303-311

Korsak, Z.; Stetkiewicz, J.; Majcherek, W.; Stetkiewicz, I.; Jajte, J.; Rydzynski, K. (2000a)
Sub-chronic inhalation toxicity of 1,2,4-trimethylbenzene (pseudocumene) in rats
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 13, 155-164

Korsak, Z.; Stetkiewicz, J.; Majcherek, W.; Stetkiewicz, I.; Jajte, J.; Rydzynski, K. (2000b)
Subchronic inhalation toxicity of 1,2,3-trimethylbenzene (hemimellitene) in rat
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 13, 223-232

Lammers, J.H.; Emmen, H.H.; Muijser, H.; Hoogendijk, E.M.; McKee, R.H.; Owen, D.E.; Kulig, B.M. (2007)
Model studies for evaluating the neurobehavioral effects of complex hydrocarbon solvents II. Neurobehavioral effects of white spirit in rat and human
Neurotoxicology, 28, 736-750

Malley, L.A.; Bamberger, J.R.; Stadler, J.C.; Elliott, G.S.; Hansen, J.F.; Chiu, T.; Grabowski, J.S.; Pavkov, K.L. (2000)
Subchronic toxicity of cyclohexane in rats and mice by inhalation exposure
Drug and Chemical Toxicology, 23, 513-537

McKee, R.H.; Lammers, J.H.C.M.; Muijser, H.; Owen, D.E.; Kulig, B.M. (2010)
Neurobehavioral effects of acute exposure to aromatic hydrocarbons
International Journal of Toxicology, 29, 277-290

McKee, R.H.; Lammers, J.H.; Muijser, H.; Owen, D.E. (2011)
Neurobehavioral effects of acute exposure to isoparaffinic and cycloparaffinic hydrocarbons
International Journal of Toxicology, 30, 715-734

Pedersen, L.M.; Cohr, K.H. (1984)
Biochemical Pattern in Experimental Exposure of Humans to White Spirit. I. The effects of a 6 hours single dose
Acta Pharmacologica et Toxicologica, 55, 317-324

Pedersen L.M., Rasmussen S., Cohr K.-H. (1987)
Further evaluation of the kinetics of white spirit in human volunteers

Pharmacol. Toxicol., 60:135-139

Peiffer, J.; Cosnier, F.; Grova, N.; Nunge, H.; Salquebre, G.; Decret, M.J.; Cossec, B.; Rychen, G.; Appenzeller, B.M.; Schroeder, H. (2013)
Neurobehavioral toxicity of a repeated exposure (14 days) to the airborne polycyclic aromatic hydrocarbon fluorene in adult Wistar male rats
PLoS One, 8, e71413

Reshetyuk, A.L.; Talakina, E.I.; En'yakova, P.A. (1970)
Toxicological evaluation of acenaphthene and acenaphthylene (russ.)
Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia, 14, 46-47

Rotenberg, I.S.; Mashbits, F. D. (1965)
Toxicological aspects of acenaphthylene (russ.)
Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia, 9, 53-54

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2001)
Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cyclohexane. SCOEL/SUM/13
European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion

Świercz, R.; Wasowicz, W.; Stetkiewicz, J.; Gromadzinska, J.; Majcherek, W. (2011)
4-Week inhalation toxicity of 2-methylnaphthalene in experimental animals
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 24, 399-408

Tshala-Katumbay, D.D.; Palmer, V.S.; Lasarev, M.R.; Kayton, R.J.; Sabri, M.I.; Spencer, P.S. (2006)
Monocyclic and dicyclic hydrocarbons: structural requirements for proximal giant axonopathy
Acta Neuropathologica, 112, 317-324

WHO, Weltgesundheitsorganisation (1992)
Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons.
Environmental Health Criteria 202
WHO, Genf
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm>

WHO, Weltgesundheitsorganisation (1999)
Biphenyl. Concise international chemical assessment document 6
WHO, Genf
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad06.pdf>

Wiaderna, D.; Gralewicz, S.; Tomas, T. (1998)
Behavioral changes following a four-week inhalation exposure to hemimellitene (1,2,3-trimethylbenzene) in rats
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 11, 319-334

Wiaderna, D.; Gralewicz, S.; Tomas, T. (2002)
Assessment of long-term neurotoxic effects of exposure to mesitylene (1,3,5-trimethylbenzene) based on the analysis of selected behavioral responses
International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 15, 385-392

Yamasaki, K.; Ishii, S.; Kikuno, T.; Minobe, Y. (2012)
Endocrine-mediated effects of two benzene related compounds, 1-chloro-4-(chloromethyl)benzene and 1,3-diethyl benzene, based on subacute oral toxicity studies using rats
Food and Chemical Toxicology 50, 2635-2642