

# Perkutane Aufnahme von Benzol – Folgerungen für die retrospektive Expositionsabschätzung



G. Korinth<sup>1</sup>, R. Barrot<sup>2</sup>, H. Drexler<sup>1</sup>, E. Hallier<sup>3</sup>, F. Kalberlah<sup>4</sup>, H.-M. Prager<sup>5</sup>, K.H. Schaller<sup>1</sup>, G. Westpha<sup>3</sup>, E. Nies<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg

<sup>2</sup>Berufsgenossenschaft für den Einzelhandel, Bonn

<sup>3</sup>Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der Universität Göttingen

<sup>4</sup>FoBiG – Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH, Freiburg

<sup>5</sup>Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Castrop-Rauxel

<sup>6</sup>Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz – BGIA, Sankt Augustin

## Einleitung

Benzol vermag beim Menschen bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems hervorzurufen, welche beim Nachweis des inneren Zusammenhangs nach Nr. 1303 der Berufskrankheitenverordnung entschädigt werden können. Im Rahmen der Berufskrankheiten(BK)-Ermittlungen gilt es, die innere Benzolexposition möglichst fundiert abzuschätzen. Angesichts der teilweise beträchtlichen Latenzzeiten bis zum Ausbruch von Berufskrankheiten müssen oftmals retrospektive Expositionsabschätzungen vorgenommen werden. Im Falle systemisch wirksamer Noxen ist nicht zuletzt zu prüfen, ob neben der Inhalation auch der Aufnahmeweg über die Haut in relevanten Mengen zur inneren Belastung beigetragen hat. Die Quantifizierung der perkutanen Aufnahme bereitet erfahrungsgemäß besondere Schwierigkeiten.

## Ziel der Studie

Das Ziel unserer Auswertung war die Ableitung von Vorschlägen für die Ermittlung der inneren Exposition durch den dermalen Aufnahmepfad.

## Material und Methoden

Relevante In-vitro- und In-vivo-Studien nach Literaturangaben wurden evaluiert. Daraus wurde für den Erwachsenen eine dermale Penetrationsrate (Flux) für Benzol aus Arbeitsstoffgemischen abgeleitet. Basierend auf arbeitsmedizinisch-toxikologischen Überlegungen wurde zur Standardisierung der Expositionsabschätzung ein Modell für die Berechnung der dermalen Benzolaufnahme aufgestellt. Dabei fanden unterschiedliche Parameter Berücksichtigung, wie Benzolkonzentration in verwendeten Arbeitsstoffgemischen, Kontaktdauer der Haut mit diesen und exponierte Hautfläche.

## Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der relevanten In-vitro- und In-vivo-Studien sind in Tabelle 1 bzw. 2 zusammengefasst.

Spezies	DZ-Modell	Hautart	• Exp.-Dauer • RZ*-Flüssigkeit	Flux (mg/cm <sup>2</sup> /h)	Autoren
Ratte	statisch	Vollhaut, Abdomen	• 2,5 h • 0,9 % NaCl	0,19**	Tsuruta (1982)
Miniaturschwein	dynamisch	Spalthaut (0,9 mm)	• > 4 h • 0,9 % NaCl + Puffer	0,21 ± 0,06	Jacobs u. Phanprasit (1993)
Mensch	dynamisch	Vollhaut, weibl. Brust	• 13,5 h • Humanplasma	0,10 ± 0,01	Lodén (1986)
Mensch <sup>#</sup>	statisch	Epidermis, Abdomen	• 4 h • 0,1 % NaCl	1,85 ± 0,95	Blank u. McAuliffe (1985)

\*RZ = Rezeptor-Flüssigkeit, \*\*Penetrationsrate (nach 0,5 h): 0,082 mg/cm<sup>2</sup>/h, <sup>#</sup>Leichenhaut

Tab. 1: Dermale Penetrationsraten für Benzol: In-vitro-Ergebnisse mittels Diffusionszelle (DZ)

Spezies	Hautareal	Exposition	Analytische Bestimmung	Flux (mg/cm <sup>2</sup> /h)	Autoren
Haarlose Maus	Rücken	Semi-okklusiv („Skin-Depot“) 2,5 h	<sup>14</sup> C-Benzol in biol. Materialien	3,36	Susten et al. (1990)
Kaninchen	Hinterpfote	Überschussdosis (a) 115 min (b) 15-30 min	Titration des abgeatmeten CO <sub>2</sub>	> 0,96* (a) bzw. 2,30* ± 1,41* (b)	Lazarew et al. (1931a,b)
Mensch	Unterarm	Okklusiv 1,25-2 h	(a) Phenol im Harn (b) Restbenzol auf der Haut	0,24 ± 0,06* (Methode a) 0,40 (Methode b)	Hanke et al. (1961, 2000)

\*Diese Werte wurden aus den Originalpublikationen umgerechnet.

Tab. 2: Dermale Penetrationsraten für Benzol: In-vivo-Ergebnisse

Nach Literaturerkenntnissen kann eine näherungsweise lineare Beziehung zwischen der Benzolkonzentration in Arbeitsstoffgemischen bzw. der Expositionsdauer und der perkutanen Aufnahme abgeleitet werden.

Die dermale Benzolaufnahme aus Lösemittelgemischen kann nach folgendem Modell berechnet werden:

Modell für die Berechnung der dermalen Benzolaufnahme

$$\text{Dermale Aufnahme (mg)} = \frac{\text{Flux (mg/cm}^2\text{/h)} \times \text{Benzolkonz. (\%)} \times \text{Kontaktfläche der Haut (cm}^2\text{)} \times \text{Kontaktdauer (h)}}{100}$$

Der Stellenwert der Hautresorption von Benzol ist im Vergleich zur inhalativen Aufnahme weiterhin nicht befriedigend geklärt. Ein Großteil der in Tab. 1 und 2 dargestellten, meist älteren Studien entspricht nicht dem heutigen Stand der Wissenschaft. Aufgrund der Kanzerogenität von Benzol verbietet es sich, Probandenstudien nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft durchzuführen. Die bisherigen Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen machen es jedoch wenig wahrscheinlich, dass unter Arbeitsplatzbedingungen mit inhalativer und dermaler Mischexposition die Aufnahme von Benzol über die Haut den Hauptpfad darstellt.

Auf der Basis der Literatur sowie allgemeiner arbeitsmedizinisch-toxikologischer Überlegungen wird zur Standardisierung der Berechnungen der perkutanen Benzolaufnahme im Zusammenhang mit BK-Ermittlungsverfahren folgende pragmatische Vorgehensweise vorgeschlagen:

- Die perkutane Aufnahme von Benzol aus der Dampfphase ist gering und braucht bei den Berechnungen nicht in das Kalkül miteinbezogen zu werden. Lediglich an Arbeitsplätzen mit hochkonzentrierter Benzolatmosphäre ist eine relevante dermale Aufnahme anzunehmen, die mit etwa 2 % der bei ungeschützten Atemwegen zu erwartenden inhalativen Exposition angesetzt werden kann.
- In der Praxis beschränkt sich der Umgang mit benzolhaltigen Lösemitteln meist auf kurzzeitige direkte Hautkontakte. Hierfür kann (auch bei geringer Hautbeanspruchung) ein Flux von bis zu 1 mg/cm<sup>2</sup>/h angenommen werden. Dieser als Konvention aufzufassende Wert übersteigt sowohl diejenigen, die an Probanden ermittelt wurden als auch die meisten in vitro erhaltenen Penetrationsraten für Tier- und Humanhaut (Tab. 1 und 2). Die Kontaktzeiten zur Ermittlung der dermalen Gesamtbelastung sind aufzuaddieren.
- Bei Vorliegen semi-okklusiver oder okklusiver Verhältnisse kann vorläufig die Penetrationsrate mit 2 mg/cm<sup>2</sup>/h angesetzt werden. Dieser Vorschlag stellt eine sehr konservative Annahme dar.
- Nach der vorliegenden limitierten Datenbasis kann beim Umgang mit organischen Gemischen entsprechend dem anteiligen Benzolgehalt linear extrapoliert werden („Dreisatz“-Rechnung). Dieser Ansatz dürfte keine wesentliche Unterschätzung der resorbierten Benzolmenge bedeuten.
- In Anlehnung an Ness (1994) kann für beide Hände eine Fläche von 1000 cm<sup>2</sup> (bzw. 500 cm<sup>2</sup> für eine Hand) oder insgesamt 2000 cm<sup>2</sup> für beide Hände und Unterarme zusammen zu Grunde gelegt werden.
- In besonderen Fällen, wie außerordentlich schlechter Hautstatus, ungewöhnliche Körperregionen, Verdacht auf Schleppeffekte, Arbeiten mit Atemschutz in hochkonzentrierter Benzolatmosphäre, sollte die beim BGIA eingerichtete „Clearingstelle Benzol“ befragt werden.

## Literatur

- Blank IH, McAuliffe DJ: Penetration of benzene through human skin. J. Invest. Dermatol. 85 (1985) 522-526
- Hanke J et al.: The Absorption of benzene throughout the skin in men. Med. Pracy 12 (1961) 29-426 (poln.). Englische Übersetzung in: Int. J. Occup. Environ. Health 6 (2000) 104-111
- Jacobs RR, Phanprasit W: An in vitro comparison of the permeation of chemicals in vapor and liquid phase through pig skin. Am Ind Hyg Assoc J 54 (1993) 569-575
- Lazarew NW et al.: Über die Durchlässigkeit der Haut für Benzol und Benzol. Arch. Hyg. Bakteriol. 106 (1931a) 112-122
- Lazarew NW et al.: Quantitative Untersuchungen über die Resorption einiger organischer Gifte durch die Haut ins Blut. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 2 (1931b) 641-663
- Lodén M: The in vitro permeability of human skin to benzene, ethylene, glycol, formaldehyde, and n-hexane. Acta Pharmacol. Toxicol. 58 (1986) 382-389
- Ness SA: Surface and dermal monitoring for toxic exposures. Van Nostrand Reinhold, New York (1994)
- Susten AS et al.: In vivo percutaneous absorption of volatile organic solvents in hairless mice – II. Toluene, ethylbenzene and aniline. J. Appl. Toxicol. 10 (1990) 217-225
- Tsuruta H: Percutaneous absorption of organic solvents – III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through excised rat skin. Ind. Health 20 (1982) 335-345