

## Factsheet

### Benzol

**Michael Koller, Claudia Pletscher**

#### Historisches und rechtliche Grundlagen

Im Jahr 1849 wurde die industrielle Herstellung von Benzol auf der Basis von Steinkohle aufgenommen, 1941 folgte dann die industrielle Herstellung aus Erdöl. Seit über 100 Jahren ist bekannt, dass Benzol toxisch auf die Hämatopoese wirkt. In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde über ein erhöhtes Risiko für Leukämien bei Schuhmachern und andern gegenüber Benzol exponierten Arbeitnehmenden in Italien berichtet. Die Suva stufte Benzol 1971 als krebserzeugend beim Menschen ein.

1972 verabschiedete die Internationale Arbeitsorganisation (ILO) das Übereinkommen 136 über den Schutz vor durch Benzol verursachten Vergiftungsgefahren. Dieses Übereinkommen untersagt die Verwendung von Benzol, ausgenommen im Ottokraftstoff und als Laborchemikalie und Intermediat in chemischen Synthesen. Die Schweiz ratifizierte dieses Abkommen 1975. Seither ist in der Schweiz die Verwendung von Benzol – mit Ausnahmen – verboten oder eingeschränkt. So dürfen zum Beispiel Motoren- und Flugbenzin höchstens 1 Volumenprozent Benzol enthalten (siehe Luftreinhalteverordnung), und das Inverkehrbringen und die Verwendung von Benzol und von Stoffen mit einem Benzolgehalt von  $\geq 0.1$  Massenprozent verboten; ausgenommen sind Benzol bzw. benzolhaltige Stoffe (a) bei Verwendung in geschlossenen Systemen bei industriellen Verfahren und (b) zu Analyse- und Forschungszwecken (siehe Anh. 1.12 ChemRRV).

Im Gegensatz zur Schweiz ist der Einsatz von Benzol noch in vielen andern Ländern erlaubt. Heute ist China der grösste Benzolverbraucher weltweit und die chinesische Anti-Benzol-Kampagne schätzt, dass dort in den kommenden Jahren eine Million Arbeitnehmende infolge Exposition zu Benzol sterben werden [1].

#### Vorkommen

Benzol ist das einfachste und zugleich klassische Beispiel für aromatische Kohlenwasserstoffe. Es ist eine farblose Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch, der schon bei geringen Konzentrationen ( $1.5 - 900 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [2], welche deutlich unter dem MAK-Wert ( $1600 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [3] liegen, wahrnehmbar ist.

Benzol kommt in allen fossilen Brennstoffen vor. Es entsteht bei der Verbrennung organischer Verbindungen und Polymeren (z.B. in Giessereien, in Motoren und Auspuffsystemen, beim Laserschneiden von speziellen Kunststoffen, beim Rauchen von Zigaretten etc.) [4]. Benzol wurde in grossem Umfang als Lösungs- und Reinigungsmittel in Druckereien, in der chemischen und metallverarbeitenden Industrie, sowie als Verdünner von flüssigen Klebern – insbesondere für die Herstellung von Schuhen – verwendet. Auch heute noch gehen viele organische Synthesen von Benzol aus, zum Beispiel bei der Herstellung von Kunststoffen, Gummi, Schmiermitteln, Farbstoffen, Detergentien, Medikamenten, Sprengstoffen oder Pestiziden. Benzol wird weiterhin in Autokraftstoffen als Antiklopfmittel verwendet. Da der Benzolgehalt in Kraftstoffen auf unter 1 Volumenprozent beschränkt ist (siehe Luftreinhalteverordnung), muss Benzol als Ausgangsstoff dem Erdöl entzogen werden. So werden Gemische mit hohem Benzolgehalt gebildet, die ihrerseits entsorgt werden müssen.

Expositionen können im Umgang mit allen hier erwähnten Situationen vorkommen, vor allem im Umgang mit alten Produkten. Wird heute Benzol bei industriellen Verfahren verwendet, so muss dies in geschlossenen Systemen erfolgen (ChemRRV), damit eine mögliche Gefährdung reduziert werden kann. Expositionen können noch bei Analyse- und Forschungsanwendungen auftreten, wo die Anwendung von Benzol weiterhin erlaubt ist (ChemRRV).

### **Gesundheitliche Auswirkungen**

Bei akuter Einwirkung reizt Benzol die Haut und die Schleimhäute. Es kann inhalativ oder percutan aufgenommen werden und hat (wie alle organischen Lösungsmittel) eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem. In Abhängigkeit von der Konzentration können Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen und Brechreiz auftreten, hohe Benzolkonzentrationen von 700 ppm führen zu Bewusstlosigkeit, sehr hohe Einwirkungen können zum Tode führen.

Bei langdauernder und wiederholter Einwirkung steht die Hämatotoxizität infolge Knochenmarksdepression im Vordergrund. Die toxische Wirkung von Benzol betrifft alle Zellreihen des Blutbildes und kann zu Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie sowie Panzytopenie führen. Diese Krankheitsbilder sind reversibel.

Benzol ist krebserzeugend und ist sowohl in der Schweizer Grenzwertliste als C1<sub>A</sub>-Stoff (gesichert krebserzeugend für den Menschen) als auch durch die IARC (International Agency for Research on Cancer der WHO) in die Gruppe 1 (gesichert krebserzeugend für den Menschen) eingestuft [5]. Die krebserregende Wirkung ist nicht auf das Benzol selbst, sondern auf seine phenolischen Metabolite (Hydrochinon, Brenzcatechin = Catechol, u.a.) zurückzuführen. Diese Abbauprodukte führen einerseits zu oxidativen DNA-Schäden durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), und zu Chromosomenbrüchen (klastogene Wirkung) durch die Hemmung des Enzyms Topo-Isomerase-2, welches Doppelstrangbrüche repariert.

Benzol erhöht das Risiko für **alle** malignen hämato-lymphatischen Systemerkrankungen, deren Zellreihen sich von den Stammzellen ableiten [6]. Hierzu gehören:

- Aplastische „Anämie“ (als maligne Vorstufe)
- Myelodysplastisches Syndrom (als maligne Vorstufe)
- Leukämien
- Non-Hodgkin-Lymphome (inkl. Plasmozytom)
- Myeloproliferative Erkrankungen (CML, Polycythaemia vera, essentielle Thromozytopenie, Osteomyelosklerose, chronische neutrophile Leukämie, chronische eosinophile Leukämie, nicht klassifizierbare chronische myeloproliferative Erkrankung)

Hinweise für eine Verursachung des Morbus Hodgkin durch eine frühere Benzoleinwirkung finden sich hingegen weder in tierexperimentellen noch epidemiologischen Untersuchungen.

Da heute kaum noch Expositionen auftreten, sind Krebserkrankungen oft auf frühere Tätigkeiten mit Benzol zurückzuführen. Eine „maximal zulässige“ Latenzzeit ist nicht bekannt [7]. Die Suva anerkennt etwa jedes dritte Jahr eine maligne Neoplasie als benzolbedingte Berufskrankheit an.

### **Enzympolymorphismus**

Beim Abbau des Benzols zu seinen phenolischen Metaboliten spielen zwei Enzyme eine wichtige Rolle: die Myeloperoxidase (MPO) und die NAD(P)H-Chinon-Oxidoreduktase (NQO1). Für die Giftung ist die MPO verantwortlich, für die Entgiftung die NQO1. Bei einigen der beteiligten Enzyme spielen genetische Polymorphismen eine Rolle, welche die individuelle Empfindlichkeit gegenüber Benzol erklären. So weisen etwa 4 % der mitteleuropäischen Bevölkerung einen NQO1-Mangel auf, der mit einem dreifach erhöhten Risiko für das Auftreten von Benzol-assoziierten Neoplasien verbunden ist. Die Suva führt keine Bestimmungen der Aktivität dieser Enzyme durch, da die quantitativen Auswirkungen auf das relative Krebsrisiko nicht bekannt sind.

### **Beurteilung der Gefährdung durch Benzol**

Die Beurteilung einer möglichen Gefährdung durch Benzol umfasst einerseits die Messung der Benzolkonzentration in der Luft, andererseits das Biomonitoring:

#### **a) Luftmessung (Airmonitoring)**

Die gemessene Benzolkonzentration muss mit dem MAK-Wert<sup>1</sup> verglichen werden. Der MAK-Wert beträgt seit 2007 0.5 ppm [3]. Da Benzol ein krebserregender Stoff ohne Schwellenwert

---

<sup>1</sup> Der maximale Arbeitsplatzkonzentrationswert (= MAK-Wert) ist definiert als die höchstzulässige Durchschnittskonzentration eines gas-, dampf- oder staubförmigen Arbeitsstoffes in der Luft, die nach derzeitiger Kenntnis in der Regel bei Einwirkung während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und bis 42 Stunden pro Woche auch über längere Perioden bei der ganz stark überwiegenden Zahl der gesunden, am Arbeitsplatz Beschäftigten die Gesundheit nicht gefährdet.

ist, genügt allerdings die Einhaltung des MAK-Werts nicht, um einen Arbeitnehmer sicher vor Krebs zu schützen. Der Betrieb ist verpflichtet, die Konzentration soweit zu minimieren, wie dies mit vernünftigem Aufwand möglich ist (ALARA-Prinzip: **as low as reasonably achievable**).

## b) Biomonitoring

Benzol wird nicht nur inhalativ, sondern vor allem über die Haut aufgenommen. Der Hautresorption ist deshalb besondere Beachtung zu schenken, da diese wesentlich zur inneren Belastung des Körpers und damit zur Toxizität von Benzol beiträgt [8]. Für die Beurteilung der Belastung mit Benzol kann deshalb nicht allein auf die äussere Belastung, beurteilt anhand der Messung der Benzolkonzentration in der Luft, abgestellt werden. Entscheidend ist die Beurteilung der inneren Belastung mittels Biomonitoring.

In der schweizerischen Liste der Grenzwerte am Arbeitsplatz werden seit 2009 für Benzol BAT-Werte (Biologischer Arbeitstoftoleranzwert)<sup>2</sup> für die Parameter S-Phenylmercaptursäure und tt-Muconsäure im Urin geführt [3]:

- S-Phenylmercaptursäure: 25 µg/g Kreatinin = 0.011 µmol/mmol Kreatinin
- tt-Muconsäure: 500 µg/g Kreatinin = 0.398 µmol/mmol Kreatinin

Der BAT-Wert ist überschritten, wenn bei mehreren Untersuchungen einer Person die mittlere Konzentration des Parameters oberhalb des BAT-Wertes liegt; Messwerte oberhalb des BAT-Wertes müssen arbeitsmedizinisch-toxikologisch bewertet werden. Aus einer alleinigen Überschreitung des BAT-Wertes kann nicht notwendigerweise eine gesundheitliche Beeinträchtigung abgeleitet werden.

Für die Beurteilung der inneren Belastung gegenüber Benzol ist die Bestimmung der S-Phenylmercaptursäure (PMA) im Urin in der Regel der Bestimmung der tt-Muconsäure vorzuziehen. Gründe dafür sind die einheitlichere Beziehung zwischen Air-Monitoring und Biomonitoring für PMA, die geringeren interindividuellen Unterschiede, das Fehlen eines Confounding durch Sorbinsäure (Nahrungsmittelkonservierung) wie im Fall der tt-Muconsäure sowie die Möglichkeit der Beurteilung der Benzoleinwirkung über einen längeren Zeitraum aufgrund der längeren Halbwertszeit der PMA (S-Phenylmercaptursäure über 12 Stunden, tt-Muconsäure rund 5 Stunden).

Wird eine manifeste Gefährdung festgestellt, so sind gemäss der Hierarchie der Schutzmassnahmen (STOP-Schema) die Frage der **S**ubstitution zu prüfen und die weiteren Massnahmen (**T**echnisch – **O**rganisatorisch – **P**ersonenbezogen) zu treffen.

---

<sup>2</sup> Der BAT-Wert beschreibt die arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Konzentration eines Arbeitsstoffes, seiner Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im Allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten, auch bei wiederholter und langfristiger Exposition, nicht beeinträchtigt wird. BAT-Werte beruhen auf einer Beziehung zwischen der äusseren und inneren Exposition oder zwischen der inneren Exposition und der dadurch verursachten Wirkung des Arbeitsstoffes. Dabei orientiert sich die Ableitung des BAT-Wertes an den mittleren inneren Expositionen.

## Anerkennung von Berufskrankheiten durch Benzol

Bei Beschwerden, bei denen sich die Frage der Verursachung durch Lösungsmittelwirkungen von Benzol stellt, ist in erster Linie die Frage einer unzulässig hohen Benzolbelastung abzuklären. Die Messung und Beurteilung der äusseren Belastung anhand der Raumluftkonzentration und die Bewertung der Einhaltung des MAK-Wertes erfolgen durch den Arbeitshygieniker. Diese Beurteilung kann durch den Arbeitsmediziner mit einem Biomonitoring zur Beurteilung der inneren Belastung und der Bewertung der Einhaltung des BAT-Wertes zu ergänzt werden. Diese Abklärungen sind auch bei der Frage einer allfälligen Verursachung einer Blutbildveränderung durch Benzol durchzuführen.

Da Benzol in der Liste der schädigenden Stoffe in Anhang 1 der Verordnung über die Unfallversicherung (UVV) aufgeführt ist, kann eine Krankheit durch Einwirkung von Benzol dann als Berufskrankheit anerkannt werden, wenn Benzol am gesamten Ursachenspektrum mehr als 50% ausmacht (Art. 9.1 UVG und BGE 293/99). Generell kann Benzol zu **allen** systemischen Malignomen des myeloischen und lymphatischen Systems (und der prämaligen Vorstufen) führen [6]; Hodgkin-Lymphome der Lymphknoten sind demgegenüber nicht anerkennungsfähig. Je nach wissenschaftlicher Evidenz werden verschiedene Ansprüche an die kumulative Belastung gegenüber Benzol gestellt, um eine Verursachungswahrscheinlichkeit von 50% zu erreichen:

a) Maligne Erkrankungen mit hinreichend gesicherter epidemiologischer Datenlage (Gruppe A gemäss [4])

Dosis-Risikobeziehungen können aufgrund der neueren Untersuchungen für Leukämien ausser der CML (gehört zur Gruppe B), die aplastische Anämie und das myelodysplastische Syndrom belegt werden. Die Verdoppelungsdosis ist dabei – in Übereinstimmung mit der Empfehlung des ärztlichen Sachverständigen Beirats Berufskrankheiten Deutschland – bei 10 ppm-Jahren anzusetzen [4, 6] (die umweltbedingte Lebenszeitbelastung beträgt übrigens 0.1 ppm-Benzoljahre [6]).

Die Benzol-Jahre bei einem Arbeiter, welcher n Tätigkeiten mit Benzolbelastung ausgeführt hat, werden wie folgt berechnet [9]:

$$\text{ppm-Jahre} = \sum_{i=1}^n (\text{ppm während Tätigkeit}(i) \times \text{Dauer der Tätigkeit}(i))$$

Bei der Beurteilung der kumulativen Benzoldosis ist neben der Bewertung der äusseren Belastung anhand der früheren Benzolkonzentrationen in der Raumluft immer die Frage der perkutanen Aufnahme von Benzol mit zu berücksichtigen [8]. Die Berechnung der über die Haut aufgenommenen Benzolmenge und die Umrechnung in Benzol-Jahre wird in [9] beschrieben.

b) Maligne Erkrankungen mit unzureichend gesicherter epidemiologischer Datenlage (Gruppe B gemäss [4])

Für andere maligne Neoplasien ist die Datenlage auch aufgrund der neueren Studien noch unzureichend, und eine klare Dosis-Risiko-Beziehung kann noch nicht abgeleitet werden; dies betrifft Non-Hodgkin-Lymphome (ausser CLL [gehört zur Gruppe A], aber inkl. Plasmozytom) sowie myeloproliferative Erkrankungen einschliesslich der CML [6]. Bei diesen Diagnosen ist

die Verdoppelungsdosis als Basis für die Anerkennung einer Berufskrankheit nach UVG deutlich höher anzusetzen, und die Beurteilung hat im Einzelfall über die äussere und innere Belastung, beurteilt anhand des Biomonitorings, zu erfolgen. Sind die Benzoljahre bekannt, so dürfte eine Verdoppelungsdosis von mindestens 16 – 20 Benzoljahren nötig sein, um zu einer Anerkennung zu führen [7].

Als konkurrierende Kausalfaktoren für die toxische Knochenmarksdepression sind blutbildverändernde Medikamente und Vitaminmängel zu beachten [4, 7]. Als konkurrierende Risikofaktoren für Leukämien und NHL sind immunsupprimierende Therapie, Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen mit lymphotropen Viren etc. zu beachten (insbesondere HIV, Epstein-Barr-Virus, HTLV). Auch Rauchen erhöht das Leukämierisiko [10], die Erhöhung des relativen Risikos ist aber nicht bekannt.

## Literatur

- [1] Schnyder P. Benzol - unsichtbar und hochgefährlich. Perspektiven 2016;3.
- [2] flexikon.doccheck.com.
- [3] Suva. [www.suva.ch/grenzwerte](http://www.suva.ch/grenzwerte).
- [4] BMAS. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 "Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol". 2009.
- [5] Suva. Grenzwerte am Arbeitsplatz 2016.
- [6] BMAS. Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318 "Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol" 2007.
- [7] Henry J, Brüning T. Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. IPA-Journal 2012;3.
- [8] Nies E. Perkutane Aufnahme von Benzol - Folgerungen für die retrospektive Expositionsabschätzung. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2005;40:585-93.
- [9] Pflaumbaum W. BK 1318 - Ermittlung der Benzoldosis. Tagungsdokumentation XI Potsdamer BK-Tage 2016.
- [10] Ilhan G, Karakus S, Andic N. Risk factors and primary prevention of acute leukemia. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2006;7:515-7.