

3,3'-Dimethoxybenzidin

H

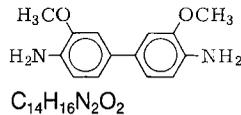
MAK vgl. Abschn. III A 2);
MAK-Werte-Liste 1986

Datum der letzten Festsetzung: 1986

Synonyma: o-Dianisidin
 4,4'-Diamino-3,3'-dimethoxybiphenyl
 3,3'-Dimethoxy-4,4'-diaminobiphenyl

Chemische Bezeichnung: 3,3'-Dimethoxybenzidin

Formel:



Molekulargewicht: 244,32
Schmelzpunkt: 137–138 °C
Siedepunkt: keine Angabe

1 ml/m³ (ppm) = 10,14 mg/m³ 1 mg/m³ = 0,099 ml/m³ (ppm)

Allgemeiner Wirkungscharakter

3,3'-Dimethoxybenzidin (DMOB) findet vielfältige Verwendung in der Farbstoffindustrie.

Die akute Inhalation bereits geringer Mengen DMOB hat Nieskrämpfe und nachfolgende langanhaltende Irritation der oberen Atemwege zur Folge [1]. Bei Arbeitern der DMOB-, Dimethylbenzidin- und Benzidinproduktion wurden Tumoren des Harnsystems gefunden [2]. Im Tierversuch an Hunden und Kaninchen wurden nach akuter Zufuhr von DMOB Lethargie, Hämaturie und Proteinurie beobachtet [1]. DMOB wird gut über die Haut resorbiert.

In Langzeitfütterungsversuchen an Ratten und Hamstern führte DMOB zur Entstehung von Tumoren in verschiedenen Organen. In zahlreichen Kurzzeit-Tests zeigte DMOB ein gentoxisches Potential.

Angaben zur Pharmakokinetik

Die Aufnahme von DMOB in den Organismus erfolgt hauptsächlich über die Haut. Steigernd auf die Hautresorption wirkt die Erhöhung von Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit [3, 4]. Bei Arbeitern der Produktion von DMOB, Dimethylbenzidin, Benzidin und Dichlorbenzidin wurden im Urin Konzentrationen von Benzidinderivaten,

die in Chinone überführbar sind, zwischen 0,003 und 4,0 mg/l gefunden (Raumluftkonzentrationen bis 0,087 mg/m³), wobei die höchste Konzentration jeweils am Ende der Schicht zu verzeichnen war [3–5]. Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten ergaben eine Halbwertszeit für die Hautresorption von DMOB von 52,9 Stunden [6]. Nach Aufnahme in den Organismus wird DMOB schnell metabolisiert und im Urin, vorwiegend aber in den Faeces ausgeschieden. Nach intragastraler Zufuhr einer Einzeldosis von 1 bzw. 2 mg ringmarkierter Substanz an Ratten wurden innerhalb von 72 bzw. 192 Stunden etwa 52% der Radioaktivität in den Faeces und 35% im Urin gefunden, wobei das Maximum zwischen der 8. und 16. Stunde lag [7, 8]. Eine 50fache Erhöhung der Dosis führte zu keiner Veränderung des Verhältnisses der Radioaktivität in Urin und Faeces [8].

DMOB unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Während Ratten mit Gallenfistel innerhalb von 3 Tagen nach i.v.-Zufuhr von DMOB etwa 72% der Radioaktivität in der Galle ausschieden, wurden bei intakten Tieren nach gleichartiger Behandlung nur 48% der Radioaktivität in den Faeces gefunden, was auf eine starke Reabsorption schließen läßt [8]. In der abgeatmeten Luft von Ratten konnte nach i.v.-Zufuhr von ¹⁴C-DMOB keine Radioaktivität festgestellt werden [8].

30 Minuten nach i.v.-Zufuhr von ¹⁴C-DMOB an Ratten konnten im Ganztierhomogenat nur noch weniger als 2% der unveränderten Substanz wiedergewonnen werden [8]. Hauptabbauwege von DMOB sind N-Acetylierung, Hydroxylierung, O-Demethylierung und Glucuronidierung (siehe Abbildung 1).

Neben den bereits früher im Urin von Ratten identifizierten Stoffen, unverändertes DMOB, Acetyl-DMOB, Diacetyl-DMOB und Hydroxy-DMOB [7, 9–12] wurden in neueren Untersuchungen auch Hydroxy-acetyl-DMOB, O-Demethyl-DMOB, Acetyl-O-demethyl-DMOB, Diacetyl-O-demethyl-DMOB und Diacetyl-O-didemethyl-DMOB gefunden. Mehr als 60% der radioaktiv markierten Substanz im Urin waren jedoch auch nach enzymatischer Hydrolyse nicht extrahierbar und bislang unidentifiziert [8].

Die Speicherung von DMOB im Gewebe ist gering; etwa die Hälfte davon erfolgt in der Leber. Die Substanz wird aus der Leber langsamer eliminiert als aus anderen Organen [8]. 24 Stunden nach dermalen Applikation von DMOB an Ratten wurden in der Leber 0,4%, im Darm 2,3% und im Magen 0,05% der Radioaktivität gefunden, der Gehalt in anderen Organen lag unter 0,01% [6]. 72 Stunden nach einmaliger i.g.-Zufuhr von 2 mg ¹⁴C-DMOB an Ratten betrug der Gehalt an Radioaktivität in der Leber 0,6; in der Harnblase 0,1 und in den Nieren 0,1 µg/g [7]. 3 Tage nach i.v.-Zufuhr von ¹⁴C-DMOB an Ratten war in allen untersuchten Organen nur noch 1/8 der 30 Minuten nach der Injektion ermittelten Radioaktivität vorhanden [8].

Ein beachtlicher Teil der in den Geweben gespeicherten Substanz wird kovalent an Makromoleküle gebunden. Homogenate von Leber, Niere und Muskel 1, 4, 8, 24 und 72 Stunden nach i.v.-Zufuhr von ¹⁴C-DMOB an Ratten zeigten einen prozentualen Anstieg der gebundenen Radioaktivität. Nach 72 Stunden war das Verhältnis von gebundener zu ungebundener Radioaktivität in allen Geweben gleich. Die Bindung in der Leber war jedoch 14mal höher als im Muskel. Die Untersucher betrachten dies als Hinweis auf die Rolle des Lebermetabolismus bei der Bindung der Substanz [8]. Andere Autoren [13] beobachteten kovalente Bindung von DMOB an Protein, t-RNA und DNA des Blasenübergangsepithels von Hunden. In diesem Fall wird eine Beteiligung der in den Mikrosomen des Epithels enthaltenen Prostaglandin-H-Synthase bei der Aktivierung angenommen. Weitere Untersuchungen zeigten, daß DMOB durch Prostaglandin-H-Synthase

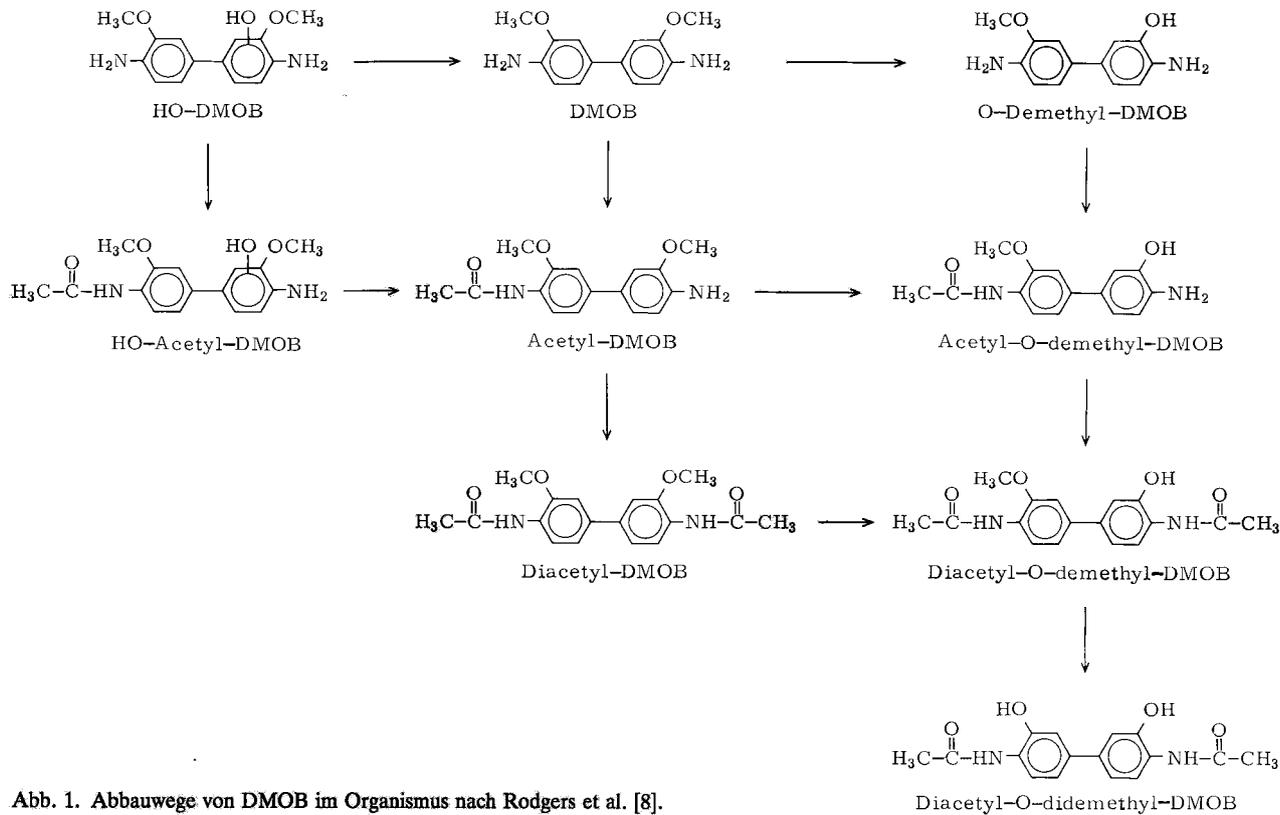


Abb. 1. Abbauege von DMOB im Organismus nach Rodgers et al. [8].

4 3,3'-Dimethoxybenzidin

zum entsprechenden Chinondiamin oxidiert wird, das dann durch Glutathion, Cystein und N-Acetylcystein sowohl konjugiert als auch reduziert werden kann [14].

Erfahrungen beim Menschen

Nach Inhalation selbst geringer Mengen von DMOB-HCl (keine Konzentrationsangaben) werden Nieskrämpfe und langanhaltende Irritation der oberen Atemwege beobachtet [1].

Zur Langzeitwirkung von DMOB können bisher keine Aussagen gemacht werden, da weder Fall-Studien bekannt noch epidemiologische Untersuchungen durchgeführt worden sind. Die 20jährige Beobachtung von Arbeitern, die gegenüber DMOB, Dimethylbenzidin, Dichlorbenzidin und Benzidin exponiert waren (keine näheren Angaben), ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte Tumorzinzidenz [15]. Eine japanische Studie [2] berichtet jedoch von 23 Fällen von Krebs des Harnsystems bei DMOB-, Dimethylbenzidin- und Benzidin-exponierten Arbeitern, wobei bei 14 der Betroffenen die Expositionsdauer weniger als 6 Jahre betrug. Keiner der bisher bekannten Fälle von Blasen-tumoren der DMOB- und Benzidinproduktion konnte auf DMOB allein zurückgeführt werden [16, 17].

Tierexperimentelle Befunde

Angaben zur akuten Toxizität von DMOB sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Biochemische Untersuchungen des Blutes und der Leber von Ratten eine Stunde nach

Tab. 1. Akute Toxizität von DMOB.

Stoff	Tierart (Stamm)	Geschl.	Appl.-Art	Dosis (mg/Tier)	Beobachtung	Lit.
DMOB-HCl	Hund, Kaninchen, Meerschw., Ratte	?	inhal.	?	Nieswirkung	[1]
DMOB-HCl	Hund	?	oral	3000	Apathie, Tod unter klonisch-tonischen Krämpfen nach 3½ h	[1]
DMOB-HCl	Kaninchen	?	oral	300/d, 6 d lang	Urin: Braunfärbung, enthält Eiweiß u. Erythrozyten, 6 d nach Expositionsende wieder normal	[1]
DMOB in „steroid suspending vehicle“	Ratte (Fischer)	m	oral	300 100 30 10 3	† 3/3 † 3/3 † 0/3 † 1/3 † 0/3	[18]

einmaliger s.c.-Injektion von 100 mg/kg DMOB-HCl wiesen eine Hemmung der Aktivität der Enzyme des Abbaus von Serotonin und Noradrenalin und eine Aktivierung der Thyraminase und der Histaminase auf. Wöchentlich einmalige s.c.-Injektion der gleichen Menge DMOB über 2 Monate führte zur Hemmung der Aktivität aller Enzyme der oxidativen Desaminierung. Vergleichende Untersuchungen mit Benzidin wiesen in beiden Versuchsreihen eine Hemmung der Aktivität aller genannten Enzyme auf [19]. Untersuchungen zur Biosynthese von Steroidhormonen zeigten, daß DMOB in Präparationen mitochondrialer Membranen aus Büffel-Nebennierenrinde sowie Plazenta von Büffel und Mensch eine dosisabhängig starke inhibitorische Wirkung auf die Spaltung von Cholesterol zu Progenolon ausübt (IC_{50} : Büffel 2,5 μ M, Mensch 8 μ M). Die Hemmung korrelierte mit der Bindung der Substanz an Cytochrom P450_{sc} (side chain cleavage) [20].

Untersuchungen an Kulturen von Rhesusaffen-Nierenzellen ergaben, daß DMOB in Konzentrationen zwischen 0,05 und 1,0 μ M in Anwesenheit aktivierender Enzyme (0,5% S9-Mix) die durch inaktivierten Influenza-Virus induzierte Interferon-Synthese hemmt [21].

Reproduktions- und Teratogenitätsstudien

liegen bisher nicht vor.

Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung

Im Ames-Test zeigte sich DMOB in Konzentrationen zwischen 25 und 2500 μ g/Platte nach Aktivierung durch S9-Mix als Frameshift-Mutagen an den Salmonellen-Stämmen TA 98 und TA 1538 [8, 12, 22–34]. Ohne mikrosomale Aktivierung konnte keine mutagene Aktivität an TA 98 festgestellt werden [8, 35]; durch die An- oder Abwesenheit von Sauerstoff [30] oder von Acetyl-Coenzym A [32] wird die Aktivität nicht beeinflusst. Auch der Metabolit Diacetyl-DMOB zeigte sich nur nach mikrosomaler Aktivierung mutagen am Stamm TA 98; Acetyl-DMOB war hingegen mit und ohne Aktivierung mutagen [8, 12].

Zur mutagenen Aktivität von DMOB an *S. typhimurium* TA 100 gibt es widersprüchliche Befunde (positive [24–26, 31, 34], negative [28]) ebenso wie am Stamm TA 1535 (positiv [34], negativ [22]).

In einem modifizierten Ames-Test an *S. typhimurium* TA 98 und TA 1538 zeigten sich DMOB und Farbstoffe auf DMOB-Basis in Anwesenheit von Hamster- bzw. Rattenlebermikrosomen mutagen, wobei die Präinkubation der Substanz mit Flavinmononucleotid, das die Reduktion der Azoverbindung fördert und die aromatischen Amine freisetzt, die mutagene Aktivität der Farbstoffe steigerte, die von DMOB selbst jedoch nicht beeinflusste [33, 36, 37].

An BHK-21C13-Zellen löste DMOB in Konzentrationen zwischen 0,08 und 250 μ g/ml nach metabolischer Aktivierung Zelltransformationen aus [38]; in einem Test auf Wachstumshemmung an Kulturen von *E. coli* P3478 war die Substanz in einer Konzentration von 500 μ g negativ [39].

Im DNA-repair-assay zeigte sich DMOB positiv an verschiedenen Stämmen von *E. coli* (WP2, WP2 uvrA, CM571, WP100) [28]. In einer Konzentration von 10^{-7} M induzierte DMOB „unscheduled DNA-synthesis“ in HeLa-Zellen [40] und in Primärkulturen von Rattenhepatozyten [31]. In einer anderen Studie war der Test auf „UDS“ in Rattenhepatozyten (keine Konzentrationsangaben) sowohl in vivo als auch in vitro negativ [41]. Ein signifikanter Anstieg von Schwesterchromatidaustausch wurde in Knochenmarkszellen von BALB/c-Mäusen nach i. p.-Injektion von DMOB (in DMSO) in einer Dosis von 96 mg/kg KG verzeichnet. Die getesteten Dosen lagen zwischen 12 und 384 mg/kg KG [42]. Schwesterchromatidaustausch und Chromosomcnaberrationen wurden auch in CHO-Zellen mit und ohne mikrosomale Aktivierung beobachtet [43]. Im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test an *Drosophila melanogaster* war DMOB sowohl nach Fütterung von 100 ppm als auch nach Injektion von 200 ppm negativ [44].

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung

Nach Zufuhr von DMOB in täglichen Dosen von 291 mg über 3,5 Jahre im Futter an Hunde konnte keine Entstehung von Blasen Tumoren beobachtet werden [45]. In derselben Untersuchung war allerdings auch das als krebserzeugend bekannte Benzidin (gleiche Dosis) wirkungslos. Bryan und Yoshida [46] berichten von der Entstehung von Blasenkarzinomen nach Pelletimplantation von DMOB bei der Maus (keine genaueren Angaben). Weitere Arbeiten, die auf ein krebserzeugendes Potential von DMOB hinweisen, sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von DMOB.

Autor:	Pliss, G. B., 1965 [47]	
Stoff:	techn. Gemisch mit 37,7% DMOB, in Sonnenblumenöl	
Spezies:	Ratte, Stamm n.a., 42 m,w, Kontrolle: 50	
Applikation:	i.g.	
Dosis:	30, 0 mg/Tier, 3mal pro Wo, nach 1 Mo reduziert auf 15 mg/Tier, Gcsamtdosis 2685–2835 mg.	
Dauer:	13 Mo, † ca. 19 Mo	
Toxizität:	Reduktion der Dosis wegen hoher Sterblichkeit und Körpergewichtsverlust erforderlich	
<hr/>		
Tumoren:	Behandelte	Kontr.
<hr/>		
Zymbaldrüsentumoren:	2/18,	0/50,
Ovarialtumor:	1/18,	0/50,
Mammafibroadenom:	1/18,	0/50.
<hr/>		
Autor:	Hadidian, Z. et al., 1968 [18]	
Stoff:	DMOB (in „steroid suspending vehicle“)	
Spezies:	Ratte, Fischer, je Gruppe 3 m + 3 w, 10 mg-Gruppe 15 m + 15 w, Lösemittel-Kontrollen 30 m + 30 w pro Dosisgruppe (insges. 480 Tiere), unbeh. Kontrolle 90 m + 90 w	
Applikation:	i.g.	
Dosis:	30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0 mg/Tier, 5mal pro Wo	
Dauer:	52 Wo, † 18 Mo	
Toxizität:	dosisabhängig erhöhte Mortalität	

Tab. 2. (Fortsetzung)

Tumoren:	30		10		3		1 mg/Tier	
	m	w	m	w	m	w	m	w
Blasenpapillom:		1/3,				1/3,		
Mamma								
-fibroadenom:		1/3,		1/15,				
-adenokarzinom:				2/15,		1/3,		
Uteruskarzinom:				1/15,				
Magenpapillom:			1/14,					
Tumoren der Haut								
-Basalzellkarz.:		1/3,	2/14,					
-Plattenepithel-								
karzinom:	1/3,		1/14,	2/15,				
Plattenepithelkarz.								
im Gehörgang:		1/3,	3/14,	2/15,	1/3,		1/3,	
Interstitialzelltumor								
d. Testes:			2/14,		2/3,		2/3,	
Hypophysenadenom:			1/14,					
Adenokarzinom d.								
Interstitialium:			2/14,					
Adenokarzinom d.								
Colons:	1/3,							
Endometriumkarz.:				1/15,			1/3,	
Metastasen:			1/14,	1/15,				

Fortsetzung der Tumoreninzidenzen [18]

Tumoren:	0,3		0,1		0 mg/Tier (beide Kontrollen)	
	m	w	m	w	m	w
Lipom:		1/3,				
Mamma						
-fibroadenom:					1/327,	10/326,
-adenokarzinom:						6/326,
Plattenepithelkarz.						
im Gehörgang:					2/327,	
Interstitialzelltumor						
d. Testes:	2/3,		2/3,		123/327,	
Hypophysenadenom:					2/327,	10/326,
Nebennierenadenom:					2/327,	1/326,
Lymphom:					3/327,	4/326.

Autor: Sellakumar, A. R. et al., 1969 [48]

Stoff: DMOB

Spezies: Syr. Goldhamster, 30 m + 30 w

Applikation: Futter

Dosis: 1,0; 0,1; 0%

Dauer: k.A.

Toxizität: k.A.

Tumoren:	1%	0,1%	0
Blasentumoren:	0/60,	1/60,	0/?,
Vormagenpapillome:	37%,	0,	2%.

Zur Frage eines MAK-Wertes

Es liegen nur relativ alte Versuche vor, die nicht nach dem heutigen Standard durchgeführt wurden. Die bei den Ratten angewendeten Dosen sind relativ niedrig. Es wurden jedoch Tumoren verschiedener Organe in zwei Versuchen an Ratten und in einem Versuch an Hamstern beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde wird durch die positiven Ergebnisse der Kurzzeit-Tests und die Bindung der Substanz an Makromoleküle erhöht. Die vorliegenden Ergebnisse geben keinen Hinweis darauf, daß sich DMOB qualitativ anders als die anderen kanzerogenen Benzidin-Derivate verhält. Die Substanz wird in Abschnitt III A 2) der MAK-Werte-Liste eingestuft.

Wegen der Gefahr der Hautresorption ist die Kennzeichnung „H“ erforderlich.

Literatur

1. Adler, O.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 58, 167 (1908)
2. Kuratsune, M., N. Takemura: "Occupational Cancer", in Kita, H. (ed.): "Occupational Health in Japan", p. 62, Organizing Committee of the Sixteenth International Congress on Occupational Health, Tokyo, Japan, 1969; zit. in [49]
3. Meigs, J. W., R. M. Brown, L. J. Sciarini: Arch. industr. Hyg. 4, 533 (1951)
4. Meigs, J. W., L. J. Sciarini, W. A. Van Sandt: Arch. industr. Hyg. 9, 122 (1954)
5. Ghetti, G.: Med. d. Lavoro 51, 102 (1960)
6. Shah, P. V., F. E. Guthrie: Bull. environm. Contam. Toxicol. 31, 73 (1983)
7. Bowman, M. C., W. L. Oller, C. R. Nony, K. L. Rowland, S. M. Billedeau, L. K. Lowry: J. analyt. Toxicol. 6, 164 (1982)
8. Rodgers, R. H., C. Garvie-Gould, K. F. Scott, D. F. Milam, R. K. Lynn: Drug Metab. Dispos. 11, 293 (1983)
9. Sciarini, L. J., J. W. Meigs: Arch. environm. Hlth 2, 583 (1961)
10. Kennelly, J. C., P. J. Hertzog, C. N. Martin: Carcinogenesis 3, 947 (1982)
11. Lynn, R. K., D. W. Danielson, A. M. Ilias, J. M. Kennish, K. Wong, H. B. Matthews: Toxicol. appl. Pharmacol. 56, 248 (1980)
12. Tanaka, K., T. Mii, S. Marui: Igaku no Ayumi 123, 18 (1982)
13. Wise, R. W., T. V. Zenser, F. F. Kadlubar, B. B. Davis: Cancer Res. 44, 1893 (1984)
14. Wise, R. W., T. V. Zenser, B. B. Davis: Carcinogenesis 6, 579 (1985)
15. Rye, W. A., P. F. Woolrich, R. P. Zanes: J. occup. Med. 12, 211 (1970)
16. Genin, V. A.: Gig. Tr. prof. Zabol. No. 6, 18 (1974)
17. Clayson, D. B.: Prev. Med. 5, 228 (1976)
18. Hadidian, Z., T. N. Fredrickson, E. K. Weisburger, J. H. Weisburger, R. M. Glass, N. Mantel: J. nat. Cancer Inst. 41, 985 (1968)
19. Soloimskaya, E. A.: Vop. Onkol. 16, 94 (1970)
20. Sheets, J. J., P. Q. Moberg, L. E. Vickery: J. Steroid Biochemistry 14, 1217 (1981)
21. Hahon, N.: Environm. Res. 37, 228 (1985)
22. Reid, T. M., C. Y. Wang, C. M. King, K. C. Morton: Environm. Mutag. 6, 145 (1984)
23. Ferretti, J. J., W. Lu, M. B. Liu: Amer. J. Path. 67, 526 (1977)
24. Elliott, J. A., A. R. Gregory: Environm. Mutag. 3, 333 (1981)
25. Gregory, A. R., J. Elliott, P. Kluge: J. appl. Toxicol. 1, 308 (1981)
26. Shimizu, H., N. Takemura: Jap. J. industr. Hlth 18, 138 (1976)
27. Takemura, N., H. Shimizu: Mutat. Res. 54, 256 (1978)
28. Nishioka, H., H. Ogasawara: Mutat. Res. 54, 22 (1978)
29. Garner, R. C., A. L. Walpole, F. L. Rose: Cancer Lett. 1, 39 (1975)
30. Martin, C. N., J. C. Kennelly: Carcinogenesis 2, 307 (1981)

31. Probst, G. S., R. E. McMahon, L. E. Hill, C. Z. Thompson, J. K. Epp, S. B. Neal: *Environm. Mutag.* 3, 11 (1981)
32. Kennelly, J. C., C. A. Stanton, C. N. Martin: *Mutat. Res.* 137, 39 (1984)
33. Prival, M. J., S. J. Bell, V. D. Mitchell, M. D. Peiperl, V. L. Vaughan: *Mutat. Res.* 136, 33 (1984)
34. Anderson, D., J. A. Styles: *Brit. J. Cancer* 37, 924 (1978)
35. Lazear, E. J., S. C. Louie: *Cancer Lett.* 4, 21 (1977)
36. Prival, M. J., V. D. Mitchell: *Mutat. Res.* 97, 103 (1982)
37. Reid, T. M., K. C. Morton, C. Y. Wang, C. M. King: *Environm. Mutag.* 6, 705 (1984)
38. Styles, J. A.: *Brit. J. Cancer* 37, 931 (1978)
39. Fluck, E. R., L. A. Poirier, H. W. Ruebins: *Chem.-Biol. Interact.* 15, 219 (1976)
40. Martin, C. N., A. C. McDermid, R. C. Garner: *Cancer Res.* 38, 2621 (1978)
41. Mirsalis, J., K. Tyson, J. Beck, F. Loh, K. Steinmetz, C. Contreras, L. Austere, S. Martin, J. Spalding: *Environm. Mutag.* 5, 482 (1983)
42. Gorecka-Turska, D., U. Mekler, T. Gorski: *Bromatol. Chem. Toksykol.* 16, 37 (1983)
43. Bloom, A., S. Galloway, F. T. Nakamura, A. Tetervin, M. Armstrong, K. L. Lavappa, S. Duk, M. A. Ahmed: *Environm. Mutag.* 4, 397 (1982)
44. Yoon, J. S., J. M. Mason, R. Valencia, R. C. Woodruff, S. Zimmering: *Environm. Mutag.* 7, 349 (1985)
45. Gehrman, G. H., J. H. Foulger, A. J. Fleming: "Occupational diseases of the bladder – papers and discussion", in: "Proceedings of the Ninth International Congress of Industrial Medicine, Bristol, England", p. 472, John Wright and Sons Ltd., Stonebridge Press, 1949, zit. in [49]
46. Bryan, G. T., O. Yoshida: *Arch. environm. Hlth* 23, 6 (1971)
47. Pliss, G. B.: *Gig. Tr. prof. Zabol.* No. 7, 18 (1965)
48. Sellakumar, A. R., R. Montesano, U. Saffiotti: *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 10, 78 (1969)
49. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): "Criteria for a recommended standard . . . occupational exposure to o-tolidine", DHEW Publ. No. 78-179, US Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Cincinnati, Ohio, USA, 1979

abgeschlossen am 22. 4. 1986

