

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Addendum zu Chlorbenzol

Beurteilungswerte in biologischem Material

M. Nasterlack¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

¹ 68526 Ladenburg

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Chlorbenzol; 4-Chlorkatechol; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität

Citation Note: Nasterlack M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu Chlorbenzol. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Jul;4(3):1645–1650]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/bb10890d0024_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10890d0024>

Addendum abgeschlossen: 19 Sep 2017

Erstveröffentlichung (Online): 25 Jul 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Addendum to Chlorobenzene

[Chlorbenzol, Addendum]

BAT value documentation in German language

M. Nasterlack¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb10890d0024

Abstract

In 2018, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated chlorobenzene after the MAK value for this substance had been lowered from 10 to 5 mL/m³. Therefore, the BAT value has to be re-evaluated. Urinary excretion of 4-chlorocatechol, the main metabolite of chlorobenzene, is considered to be the most appropriate biomarker after inhalation exposure. Available publications are described in detail. The regression equations derived from these studies agree well with each other. After an 8-hour exposure to chlorobenzene a mean urinary excretion of 80 mg 4-chlorocatechol per g creatinine can be expected. This value is set as BAT value. Sampling time is at the end of exposure or end of shift.

Keywords

Chlorbenzol; Monochlorbenzol; Benzolchlorid; Phenylchlorid; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; BAT-Wert; biologischer Leitwert; Toxizität

Author Information

¹ Konrad-Seel-Straße 1, 68526 Ladenburg

² Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Addendum zu Chlorbenzol

BAT (2018)	80 mg 4-Chlorkatechol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2017)	5 mL/m³ \triangleq 23 mg/m³
Hautresorption	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	Gruppe C

12 Reevaluierung

Der 1992 erstmals evaluierte BAT-Wert für Chlorbenzol wurde im Jahr 2000 neu festgelegt, nachdem der MAK-Wert von ursprünglich 50 mL/m³ auf 10 mL/m³ abgesenkt worden war. Er wurde mit 175 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin am Schichtende beziehungsweise 35 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin vor nachfolgender Schicht bestimmt (Knecht 2001). Diese Werte entsprachen gemäß dem damaligen BAT-Konzept dem 95. Perzentil der Ausscheidung dieses Metaboliten bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes (Knecht und Woitowitz 2000). Mit der Neudefinition des BAT-Wertes als Korrelat für den Mittelwert aus mehreren Untersuchungen eines Beschäftigten wurde der Wert später auf 150 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin am Schichtende bzw. 25 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin bei Probenahme vor nachfolgender Schicht korrigiert (Göen 2009). Die neuerliche Absenkung des MAK-Wertes auf 5 mL/m³ (Hartwig 2018) erfordert eine weitere Reevaluierung.

12.1 Auswahl der Indikatoren

Die Auswahl der Indikatoren wurde in der BAT-Begründung von 2001 (Knecht 2001) beschrieben. Als Indikator für die innere Belastung wird weiterhin die Bestimmung des 4-Chlorkatechols im Urin, korrigiert auf g Kreatinin, herangezogen. Mehr als 75 % der Urinmetaboliten werden als 4-Chlorkatechol ausgeschieden. Weitere Metaboliten sind überwiegend Chlorphenole (Yoshida et al. 1986; Knecht und Woitowitz 2000).

Zur Ableitung eines BAT-Wertes für den Parameter 4-Chlorkatechol im Urin ist die Studie von Knecht und Woitowitz (2000) nicht geeignet, da nur bei einer Konzentration deutlich oberhalb des jetzt gültigen MAK-Wertes gemessen wurde. In den anderen vorliegenden Studien liegen überwiegend Nachschichtwerte vor.

Der BAT-Wert vor nachfolgender Schicht wird daher ausgesetzt.

Zusätzlich ist auch die Chlorbenzolkonzentration im Blut bestimmbar. Sie wird für einen BAT-Wert jedoch nicht herangezogen, da die kurze initiale Halbwertszeit von unter einer Stunde in der ersten Eliminationsphase (Knecht und Woitowitz 2000) zu einer geringeren Verlässlichkeit der Messergebnisse führt und sich an die initiale Verteilungsphase eine Eliminationsphase anschließt, in der die Werte weiter streuen.

12.2 Reevaluierung des BAT-Wertes

Der bisherige BAT-Wert basierte in erster Linie auf den Expositionsversuchen von Knecht und Woitowitz (2000) an freiwilligen Probanden, die in Höhe des damaligen MAK-Wertes von 10 mL/m^3 über 8 Stunden bei unterschiedlichen körperlichen Belastungen exponiert wurden. Diese Arbeit wurde damals vergleichend zu anderen Expositions- und Feldstudien betrachtet (Kusters und Lauwerys 1990; Yoshida et al. 1986; Kumagai und Matsunaga 1994; Ogata et al. 1991) und als geeignet für die Grenzwertsetzung angesehen. Da es inzwischen keine neueren Untersuchungen hierzu gibt, bleiben diese Publikationen weiterhin die Grundlage für die Evaluierung.

Probandenstudie (Expositions-labor)

Ogata et al. (1991) exponierten fünf freiwillige Versuchspersonen über drei Stunden morgens und vier Stunden nachmittags gegen 12 bzw. 60 mL/m^3 Chlorbenzol. Die Belastung erfolgte in körperlicher Ruhe und mit einer Stunde Unterbrechung in der Mittagszeit. Die Autoren legen eine lineare Beziehung zwischen Expositionshöhe und Metabolitenausscheidung zugrunde; die mittlere Steigung der Regressionsgeraden wird mit 6,56 angegeben. Die mit einer Belastung von 10 mL/m^3 Chlorbenzol korrelierende 4-Chlorkatecholausscheidung ($CC_{\text{ppm}10}$) beträgt unter diesen Bedingungen 66 mg/g Kreatinin; $CC_{\text{ppm}5}$ läge entsprechend bei 33 mg/g Kreatinin.

In der Studie von Knecht und Woitowitz (2000) wurden acht Probanden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich jeweils achtstündigen Belastungen gegen Chlorbenzol in Höhe des damaligen MAK-Wertes von 10 mL/m^3 ausgesetzt. Dabei wurden fünf Probanden über eine Zeitdauer von 10 Minuten je Stunde mit 75 Watt und zwei Probanden in gleicher Weise mit 50 Watt auf dem Fahrradergometer belastet; ein Proband wurde unter Ruhebedingungen exponiert. Die täglichen Expositionen wurden jeweils nach 4 Stunden durch eine 45-minütige Pause außerhalb der Versuchskammer unterbrochen. Aus der beschriebenen Exposition resultierte für die mit 75 Watt belasteten Probanden eine mittlere 4-Chlorkatecholausscheidung von 150 mg/g Kreatinin. Im Vergleich zu dem Probanden in Ruhe ergab sich für die körperliche Belastung mit 50 bzw. 75 Watt ein Steigerungsfaktor für die Metabolitenausscheidung von 1,7 bzw. 2,1. Die Extrapolation einer $CC_{\text{ppm}5}$ ist aus dieser Studie nicht möglich, da keine weiteren Messpunkte auf der Expositionsskala vorliegen. Unter Anwendung des beschriebenen Steigerungsfaktors und Berücksichtigung der kürzeren Expositions-dauer bei Ogata et al. (1991) kann jedoch festgestellt werden, dass die Ergebnisse aus den beiden Expositionsversuchen gut miteinander übereinstimmen.

Feldstudien

Yoshida et al. (1986) untersuchten insgesamt elf Arbeiter aus zwei Betrieben, die über Zeiträume von 8 bis 11 Stunden pro Tag gegen mittlere Chlorbenzolkonzentrationen von wenig über 3 mL/m^3 (Maximum 7 mL/m^3) exponiert waren. Die graphische Darstellung der 4-Chlorkatecholkonzentration im Urin als Funktion der Belastung, gemessen in $\text{mL/m}^3 \times \text{Stunden}$, legt eine lineare Beziehung zwischen beiden Parametern nahe. Aus der angegebenen Regressionsgleichung lässt sich eine $CC_{\text{ppm}10}$ von 178 mg/g Kreatinin und eine $CC_{\text{ppm}5}$ von 89 mg/g Kreatinin für eine achtstündige Exposition errechnen.

Kumagai und Matsunaga (1994) berichteten über zehn Arbeiter, die einer Mischungsexposition mit Chlorbenzol von $0,2$ bis $38,5 \text{ mL/m}^3$ und 1,2-Dichlorbenzol von $> 0,1$ bis $4,5 \text{ mL/m}^3$ ausgesetzt waren. Die graphische Darstellung der Messergebnisse belegt überzeugend eine lineare Beziehung zwischen der Chlorbenzolbelastung und der Ausscheidung von 4-Chlorkatechol, wobei nicht beurteilt werden kann, ob und wie der Koexposition mit 1,2-Dichlorbenzol eine modifizierende Rolle für die Größenordnung dieser Ausscheidung zukommen könnte. Unter Anwendung der von den Autoren angegebenen Regressionsgleichung errechnet sich eine $CC_{\text{ppm}10}$ von 81 mg/g Kreatinin und eine $CC_{\text{ppm}5}$ von 44 mg/g Kreatinin. Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse im Vergleich zu denen von Yoshida et al. (1986) und führen den Größenunterschied der Messwerte auf eine mögliche geringere körperliche Arbeitsbelastung und unterschiedliche zeitliche Verläufe der Expositionen während der Schichten zurück.

Eine weitere vorliegende Feldstudie (Kusters und Lauwerys 1990) berichtete die Ausscheidung von 4-Chlorkatechol bei 44 Männern, die gegen mittlere Luftkonzentrationen von nur $1,2 \text{ mL/m}^3$ Chlorbenzol ($0,05$ bis 106 mL/m^3) exponiert waren. Die Autoren errechneten für eine Belastung in der Größenordnung des damaligen MAK-Wertes von 50 mL/m^3 eine erwartete 4-Chlorkatecholausscheidung von etwa 33 mg/g Kreatinin; entsprechend ergeben sich eine $CC_{\text{ppm}10}$ von $12,9 \text{ mg/g}$ Kreatinin und eine $CC_{\text{ppm}5}$ von $8,6 \text{ mg/g}$ Kreatinin. Diese Werte liegen ca. um den Faktor 10 geringer als die Ergebnisse aus den anderen Studien.

Evaluierung des BAT-Wertes

Die Extrapolation eines BAT-Wertes der 4-Chlorkatecholausscheidung, der mit einer Belastung von 5 mL/m^3 Chlorbenzol über acht Stunden korreliert, ist allein auf der Basis der Arbeit von Knecht und Weitowitz (2000) nicht mehr möglich, da diese nur mit einer einzigen Expositionshöhe durchgeführt wurde und somit keine Ableitung einer Regressionsgleichung erlaubt. Die Gesamtschau der verfügbaren Untersuchungen belegt jedoch hinreichend, dass die Ausscheidung dieses Hauptmetaboliten eine gute lineare Korrelation zu der inhalativen Aufnahme aus der Umgebungsluft aufweist. Somit können die vorliegenden Studien, aus denen sich Regressionsgleichungen entnehmen lassen, für die Festlegung eines BAT-Wertes verwendet werden. Die Studie von Kusters und Lauwerys (1990) findet hierbei wie schon zuvor keine Berücksichtigung, da ihre Ergebnisse stark von allen anderen Untersuchungen abweichen und eine hinlängliche Begründung hierfür nicht angeboten werden kann.

Die Ergebnisse der Arbeiten mit human-experimenteller Exposition gegen Chlorbenzol unter standardisierten Bedingungen (Ogata et al. 1991; Knecht und Woitowitz 2000) stehen sowohl untereinander als auch mit der Feldstudie von Yoshida et al. (1986) in guter Übereinstimmung. Sie lassen eine mittlere Ausscheidung von 70 bis 89 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin nach einer achtstündigen Exposition am Arbeitsplatz in Höhe des MAK-Wertes von 5 mL/m³ Chlorbenzol erwarten. Der etwas geringere Erwartungswert nach den Ergebnissen von Kumagai und Matsunaga (1994) steht hierzu nicht in grundsätzlichem Widerspruch, da er vermutlich aus Expositionsbedingungen resultiert, welche die Fremdstoffaufnahme während der Schicht bzw. die Metabolitenkonzentration im Urin am Ende des Expositionszeitraumes tendenziell eher nach unten abweichen lassen.

Auf Basis des Mittelwertkonzepts kann somit ein Wert von

80 mg 4-Chlorkatechol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin im Urin

als BAT-Wert festgelegt werden.

Bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von 80 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin im Urin ist keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.

12.3 Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatininhalt im Bereich von 0,3–3,0 g/L liegt (WHO 1996). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

13 Literatur

- Göen T (2009) Addendum zu Chlorbenzol. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 16. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10890d0016>
- Hartwig A (Hrsg) (2018) Chlorbenzol. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 65. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10890d0033>
- Knecht U (2001) Addendum zu Chlorbenzol. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg.) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), 10. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10890d0010>
- Knecht U, Woitowitz HJ (2000) Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene: latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 543–554

1650 BAT Value Documentation

- Kumagai S, Matsunaga I (1994) Concentration of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during workshift. *Occup Environ Med* 51: 120–124
- Kusters E, Lauwerys R (1990) Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 329–331
- Ogata M, Taguchi T, Horta N, Shimada Y, Nakae S (1991) Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by high performance liquid chromatography. Concentration of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 63: 121–128
- WHO (World Health Organization) (1996) Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Volume 1, World Health Organization, Genf
- Yoshida M, Sunaga M, Hara I (1986) Urinary metabolite levels in workers exposed to chlorobenzene. *Ind Health* 24: 255–258

Autoren: M. Nasterlack, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 19.09.2017