

1,4-Dichlorbenzol – Addendum zur Ableitung von BAT-Wert, BAR und EKA

Beurteilungswerte in biologischem Material

S. Schmitz-Spanke¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

1,4-Dichlorbenzol, Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert, BAT-Wert, Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe, EKA, Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert, BAR, Biomonitoring, 2,5-Dichlorphenol

- ¹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- 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, Deutschland
- 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, Deutschland
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

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

Abstract

In 2019, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has derived a biological tolerance value (BAT value) and a biological reference value (BAR) and has re-evaluated the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) for 1,4-dichlorobenzene [106-46-7].

Based on the available studies on the correlation between exposure of 1,4-dichlorobenzene in the air and its metabolite 2,5-dichlorophenol in urine, the EKA correlation was slightly modified and extended to the lower concentration range.

In correlation to the maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 ml 1,4-dichlorobenzene/m³, a BAT value of 10 mg 2,5-dichlorophenol/l urine was derived. For long-term exposure, the sampling time is at the end of the shift after several shifts.

According to the different use of 1,4-dichlorobenzene as deodorant and insecticide in various countries, the German study with urine samples of 692 adults was considered for the evaluation of a BAR of 25 µg 2,5-dichlorophenol/l urine.

Citation Note:

Schmitz-Spanke S, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1,4-Dichlorbenzol – Addendum zur Ableitung von BAT-Wert, BAR und EKA. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc038. DOI: [10.34865/bb10646d5_2ad](https://doi.org/10.34865/bb10646d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
15 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



BAT-Wert (2019) **10 mg 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)/l Urin**

BAR (2019) **25 µg 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)/l Urin**

EKA (2019) Es ergibt sich folgende Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung:

Luft 1,4-Dichlorbenzol		Urin 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[mg/l]
2	12	10
5	30,5	20
10	61	30
20	122	60
30	183	90

Probenahmezeitpunkt: Expositions- bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

MAK-Wert (2017) **2 ml/m³ (ppm) ≙ 12 mg/m³**

Hautresorption (2001) H

Sensibilisierende Wirkung –

Krebserzeugende Wirkung (2017) Kategorie 4

Fruchtschädigende Wirkung (2017) Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung –

1,4-Dichlorbenzol wurde 2017 von der Kommission basierend auf den Datenzusammenstellungen im EU Risk Assessment Report (EU 2004) und von SCOEL (European Commission 2014) reevaluiert (Hartwig und MAK Commission 2018). Nach dieser Datenlage induziert 1,4-Dichlorbenzol über zytotoxische und mitogene Mechanismen maligne Lebertumore in Mäusen, wobei eine genotoxische Wirkung nicht im Vordergrund steht. Daher wurde 1,4-Dichlorbenzol in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Der empfindlichste Endpunkt für die Toxizität von 1,4-Dichlorbenzol ist die hepatozelluläre Hypertrophie bei Hunden nach 52-wöchiger oraler Exposition. Aus dem NAEL (no adverse effect level) von 5 mg/kg Körpergewicht und Tag wurde ein MAK-Wert von 2 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ abgeleitet (Hartwig und MAK Commission 2018).

Im vorliegenden Addendum werden die 2006 evaluierten (Leng und Lewalter 2006) biologischen Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) reevaluiert und ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) sowie ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) abgeleitet.

Reevaluierung der EKA

Pagnotto und Walkley (1965) bestimmten bei beruflich exponierten Arbeitern die Konzentrationen von 1,4-Dichlorbenzol in der Luft und von 2,5-Dichlorphenol im Urin. Die Konzentration im Urin wurde nach Hydrolyse kolorimetrisch bestimmt, was die Unterscheidung zwischen unterschiedlich substituierten Dichlorphenolen erschwert. Allerdings waren die Arbeiter im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung in den Umweltstudien nur

gegen 1,4-Dichlorbenzol, dessen Hauptmetabolit 2,5-Dichlorphenol ist, exponiert. Zwischen der äußeren und inneren Belastung ergab sich folgender Zusammenhang:

$$2,5\text{-Dichlorphenol im Urin (mg/l)} = 2,8 \times 1,4\text{-Dichlorbenzol in der Luft (ml/m}^3\text{)} + 3,16 \text{ (R}^2 = 0,84\text{)}.$$

Ghittori et al. (1985) bestimmten bei vier Arbeitern, die beruflich gegen 1,4-Dichlorbenzol exponiert waren, während einer Arbeitswoche die Vor- und Nachschichtwerte von 2,5-Dichlorphenol im Urin. Die Differenz wurde mit der Luftkonzentration von 1,4-Dichlorbenzol in Beziehung gesetzt. Da die Urinproben vor der Analyse nicht hydrolysiert und nur vier Personen untersucht wurden, wird diese Arbeit nicht zur Ableitung der EKA herangezogen.

In der Studie von Yoshida et al. (2002) wurden in einem Kollektiv von 119 nicht beruflich exponierten Personen die Luftkonzentrationen von 1,4-Dichlorbenzol durch personenbezogene Luftmessungen und die Konzentrationen von 2,5-Dichlorphenol im Urin bestimmt. Bei einer medianen Hintergrundbelastung von $2,5 \mu\text{l}$ 1,4-Dichlorbenzol/ m^3 (max. $33,3 \mu\text{l}/\text{m}^3$, entspricht etwa $198 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei 25°C) lag der Median der Konzentrationen des Metaboliten im Urin bei $0,45 \text{ mg}$ 2,5-Dichlorphenol/l ($0,39 \text{ mg/g}$ Kreatinin). Damit liegen die Konzentrationen in der Luft deutlich unter den Konzentrationen am Arbeitsplatz, die $25\text{--}487 \text{ mg}$ 1,4-Dichlorbenzol/ m^3 betragen (IARC 1999). Der Zusammenhang zwischen Luft- und Urinkonzentration wurde mit der Gleichung $2,5\text{-Dichlorphenol (mg/g Kreatinin)} = 0,08 \times 1,4\text{-Dichlorbenzol in der Luft } (\mu\text{l}/\text{m}^3) + 0,181$ ($r = 0,811$) angegeben. Da die in dieser Studie gemessenen Luftkonzentrationen deutlich unterhalb der an Arbeitsplätzen mit 1,4-Dichlorbenzol-Exposition gemessenen Luftkonzentrationen liegen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ statt mg/m^3), sind sie nicht geeignet, um daraus eine Korrelation für einen deutlich höheren Expositionsbereich abzuleiten. Die Studie wird daher nicht bei der Festlegung der EKA-Korrelation berücksichtigt.

Tabelle 1 zeigt die für die Ableitung der EKA-Korrelation verwendeten Expositionsdaten.

Tab. 1 Daten zur inneren und äußeren Belastung an unterschiedlichen Arbeitsplätzen (Pagnotto und Walkley 1965)

	1,4-Dichlorbenzol in der Luft [ml/m ³]	2,5-Dichlorphenol im Urin ^{a)} [mg/l]
1,4-Dichlorbenzolproduktion		
Wäsche	34 (7–48)	91 (64–141)
Schaufelvorgang, Zentrifugation	33 (10–49)	103 (54–233)
Zerkleinerung, Sortierung	24 (8–46)	75 (35–165)
Verpackung Haushaltsprodukte		
Pulver	25 (18–34)	70 (53–87)
Mottenkugeln	11 (8–12)	30 (20–38)
Kristall-Abfüllung	9 (7–10)	20 (20)
Kristall-Förderband	11 (8–18)	14 (10–17)
Schleifmittelherstellung		
Mischen	11,5 (8–14,5)	60 (45–68)
Schleifradherstellung	8 (7–9)	33 (26–43)

^{a)} bezogen auf eine spezifische Dichte von 1,024

Tabelle 2 zeigt die sich aus der Regressionsgleichung von Pagnotto und Walkley (1965) ergebende Korrelation zwischen 1,4-Dichlorbenzol in der Luft und 2,5-Dichlorphenol im Urin.

Tab. 2 Korrelation zwischen 1,4-Dichlorbenzol (1,4-DCB) in der Luft und 2,5-Dichlorphenol (2,5-DCP) im Urin (Pagnotto und Walkley 1965)

Regressionsgleichung	Bestimmtheitsmaß R^2	Korrelation	
		Luft [ml/m ³]	Urin [mg/l]
2,5-DCP (mg/l) = 2,8 × 1,4-DCB (ml/m ³) + 3,16	0,84	2	9
		5	17
		10	31
		20	59
		30	87

Basierend auf den reevaluierten Daten wird folgende EKA-Korrelation (Tabelle 3) zwischen äußerer und innerer Belastung aufgestellt:

Tab. 3 EKA-Korrelation für 1,4-Dichlorbenzol

Luft 1,4-Dichlorbenzol		Urin 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[mg/l]
2	12	10
5	30,5	20
10	61	30
20	122	60
30	183	90

Da die zur Ableitung der EKA-Korrelation verwendeten 2,5-Dichlorphenol-Konzentrationen in mg/l Urin angegeben wurden, wird diese Einheit auch bei der Ableitung der EKA-Korrelation verwendet.

Evaluierung eines BAT-Wertes

Aus den EKA leitet sich in Korrelation zu einer Luftkonzentration in Höhe des MAK-Wertes von 2 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³

ein BAT-Wert von 10 mg 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)/l Urin

ab. Die Probenahme sollte am Expositions- bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.

Evaluierung eines BAR

Studien zur Hintergrundbelastung mit 1,4-Dichlorbenzol, die zur 2,5-Dichlorphenol-Ausscheidung führt, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Belastung der Allgemeinbevölkerung in Japan (Yoshida et al. 2002) liegt deutlich über der in Deutschland, was zum Teil in der vermehrten Verwendung von Toilettenreinigungsmitteln (Toilettensteinen) begründet sein soll. In Deutschland bestimmten Angerer et al. (1992) im Urin von 258 Männern und Frauen die Summe von 2,4- und 2,5-Dichlorphenol mit einem 95. Perzentil von 33,6 µg/l. In der Studie von Schmid et al. (1997) wurde ein 95. Perzentil für 2,5-Dichlorphenol im Urin von 14,74 µg/l angegeben. In dem Umwelt-Survey von Becker et al. (2003) wurde in einer repräsentativen Bevölkerungsstudie bei 692 Personen zwischen 18 und 69 Jahren die Chlorphenolbelastung untersucht und ein 95. Perzentil für 2,5-Dichlorphenol im Urin von 27 µg/l ermittelt.

Tab. 4 Konzentrationen von 2,5-Dichlorphenol im Urin der Allgemeinbevölkerung

Land, Kollektiv	2,5-Dichlorphenol im Urin [µg/l]	Literatur
Japan		
n = 119 ♂, ♀ Alter: 21–83 Jahre	Median: 450 Bereich: (60–3730)	Yoshida et al. 2002
Deutschland		
n = 258 ♂, ♀	95. Perzentil: 33,6 (2,4+ + 2,5-Dichlorphenol) Bereich: (< 0,6–209)	Angerer et al. 1992
n = 33 ♂ Alter: 25–36 Jahre	95. Perzentil: 14,74 Bereich: (0,45–18,93)	Schmid et al. 1997
n = 692 ♂, ♀ Alter: 18–69 Jahre	95. Perzentil: 27 Maximalwert: 1550	Becker et al. 2003

Der Biologische Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) wird aus den in Deutschland erhobenen Daten von Becker et al. (2003) abgeleitet, um ggf. auch regionale Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Basierend auf dieser Studie wird ein

BAR von 25 µg 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)/l Urin

abgeleitet.

Die Probenahme sollte am Expositions- bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.

Literatur

- Angerer J, Heinow B, Schaller KH, Weltle D, Lehnert G (1992) Determination of environmental caused chlorophenol levels in urine of the general population. *Fresenius J Anal Chem* 342: 433–438. DOI: [10.1007/BF00322202](https://doi.org/10.1007/BF00322202)
- Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B (2003) German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 206: 15–24. DOI: [10.1078/1438-4639-00188](https://doi.org/10.1078/1438-4639-00188)
- EU (European Union) (2004) European Union Risk Assessment Report. 1,4-Dichlorobenzene. CAS No. 106-46-7, EINECS No. 203-400-5. EU, Luxembourg. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC28831/EUR%2021313%20EN.pdf>, abgerufen am 29 Apr 2020
- European Commission (Hrsg) (2014) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-dichlorobenzene. SCOEL/SUM/65, March 2014. European Commission, Brussels. <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=11814&langId=en>, abgerufen am 29 Apr 2020
- Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E (1985) Urinary elimination of p-dichlorobenzene (p-DCB) and weighted exposure concentration. *G Ital Med Lav* 7: 59–63
- Hartwig A, MAK Commission (2018) 1,4-Dichlorbenzol. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 3: 626–677. DOI: [10.1002/3527600418.mb10646d0065](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10646d0065)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Dichlorobenzene. In: Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 73. IARC, Lyon, 223–276. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2435/eabe702c13ae4828853cb8fdb7fa652ae1d3b627.pdf, abgerufen am 27 Mai 2020
- Leng G, Lewalter J (2006) Addendum zu 1,4-Dichlorbenzol. In: Drexler H, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 13. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb10646d0013](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10646d0013)
- Pagnotto LD, Walkley JE (1965) Urinary dichlorophenol as an index of para-dichlorobenzene exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 26: 137–142. DOI: [10.1080/00028896509342713](https://doi.org/10.1080/00028896509342713)
- Schmid K, Lederer P, Göen T, Schaller KH, Strelb H, Weber A, Angerer J, Lehnert G (1997) Internal exposure to hazardous substances of persons from various continents: Investigations on exposure to different organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 399–406. DOI: [10.1007/s004200050167](https://doi.org/10.1007/s004200050167)
- Yoshida T, Andoh K, Fukuhara M (2002) Urinary 2,5-dichlorophenol as biological index for p-dichlorobenzene exposure in the general population. *Arch Environ Contam Toxicol* 43: 481–485. DOI: [10.1007/s00244-002-1228-x](https://doi.org/10.1007/s00244-002-1228-x)