

# 1,4-Dichlorbenzol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

## Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer<sup>1</sup>

S. Michaelsen<sup>2</sup>

G. Schriever-Schwemmer<sup>2</sup>

H. Drexler<sup>3,\*</sup>

A. Hartwig<sup>4,\*</sup>

MAK Commission<sup>5,\*</sup>

### Keywords

1,4-Dichlorbenzol; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung

<sup>1</sup> Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

<sup>2</sup> Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

## Abstract

In 2017, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum workplace concentration (MAK value) of 1,4-dichlorobenzene [106-46-7]. If the MAK value of 2 ml 1,4-dichlorobenzene/m<sup>3</sup> (12 mg/m<sup>3</sup>) is not exceeded, prenatal toxic effects are not to be expected. Therefore, 1,4-dichlorobenzene was classified in Pregnancy Risk Group C. In 2019, the biological tolerance value (BAT value) of 10 mg 2,5-dichlorophenol/l urine was derived in correlation to the MAK value. Therefore, Pregnancy Risk Group C is also valid for the BAT value. Adhering to the BAT value of 10 mg 2,5-dichlorophenol/l urine, prenatal toxic effects are not to be expected.

### Citation Note:

Weistenhöfer W, Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1,4-Dichlorbenzol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Sep;7(3):Doc054. [https://doi.org/10.34865/bb10646d7\\_3ad](https://doi.org/10.34865/bb10646d7_3ad)

Manuskript abgeschlossen:  
26 Jan 2021

Publikationsdatum:  
30 Sep 2022

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



**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)**

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

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

**MAK-Wert (2017)****2 ml/m<sup>3</sup> ≙ 12 mg/m<sup>3</sup>**

Spitzenbegrenzung (2017)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption (2001)

H

Krebserzeugende Wirkung (2017)

Kategorie 4

Fruchtschädigende Wirkung (2017)

Gruppe C

Im Jahr 2017 wurde für 1,4-Dichlorbenzol eine Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) von 2 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> abgeleitet und die Schwangerschaftsgruppe C vergeben (Hartwig und MAK Commission 2018). In Korrelation zu diesem MAK-Wert wurde im Jahr 2019 ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) von 10 mg 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)/l Urin abgeleitet (Schmitz-Spanke et al. 2020). Bei der Aufstellung von BAT-Werten wird seit 2019 explizit die Übernahme der für den jeweiligen MAK-Wert abgeleiteten Schwangerschaftsgruppe geprüft (DFG 2019). In diesem Addendum wird überprüft, ob die Schwangerschaftsgruppe C auch für den BAT-Wert von 1,4-Dichlorbenzol übernommen werden kann.

## Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol wurde reevaluiert (Hartwig und MAK Commission 2018). Belastbare Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

Im Tierversuch treten **nach inhalativer Exposition** bis zur höchsten Konzentration von 500 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> bei der Ratte keine pränatalen entwicklungstoxischen Effekte auf (ICI 1977). Beim Kaninchen ist die Zahl der Resorptionen ab 300 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> erhöht. Die NOAEC (no observed adverse effect concentration) für Entwicklungstoxizität bei dieser Spezies ist 100 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup>. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) betragen die Abstände zum MAK-Wert von 2 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> das 125- bzw. 25-Fache für Ratte bzw. Kaninchen.

**Nach Schlundsondengabe** ist bei Ratten ab 500 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg Körpergewicht (KG) und Tag das Feten-gewicht reduziert und die Zahl skelettaler Anomalien nach pränataler Exposition erhöht. Der NOAEL (no observed adverse effect level) für Entwicklungstoxizität beträgt 250 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag (Giavini et al. 1986). Bei toxikokinetischer Übertragung dieser Dosis in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz errechnet sich eine Konzentration von 703 mg 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> (115 ml/m<sup>3</sup>) und damit ein 58-facher Abstand zum MAK-Wert von 2 ml

1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup>. Da keine Missbildungen bei Ratte und Kaninchen aufgetreten sind, sprechen die ausreichend großen Abstände zwischen den NOAEC bzw. NOAEL für Entwicklungstoxizität und dem MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> für eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

In **2-Generationenstudien** an der Ratte ist die Wurfgröße **nach Inhalation** ab 538 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> (CMA 1989; Greim 2001) bzw. das Fetengewicht bei der Geburt **nach Schlundsondengabe** ab 90 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag reduziert (Bornatowicz et al. 1994). Die NOAEC und der NOAEL für perinatale Toxizität sind 211 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> bzw. 30 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag und ergeben unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens und Umrechnung der 7-tägigen Behandlung der Tiere auf die 5-tägige Arbeitswoche beim Menschen 74- bzw. 10-fache Abstände zum MAK-Wert. Da die relevante Applikationsform für den Arbeitsplatz die Inhalation ist, kommt der inhalativen 2-Generationenstudie eine höhere Bedeutung zu. Insgesamt unterstützen die NOAEC und der NOAEL für perinatale Toxizität aus den 2-Generationenstudien die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C (Hartwig und MAK Commission 2018).

Aufgrund der vorliegenden Daten ist bei Expositionen in Höhe des MAK-Wertes von 2 ml 1,4-Dichlorbenzol/m<sup>3</sup> (12 mg/m<sup>3</sup>) keine fruchtschädigende Wirkung anzunehmen und 1,4-Dichlorbenzol wurde der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da der BAT-Wert für 1,4-Dichlorbenzol in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde,

**ist bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von 10 mg 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)/l Urin keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.**

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- Bornatowicz N, Antes A, Winker N, Hofer H (1994) 2-Generationen-Fertilitätsstudie mit 1,4-Dichlorbenzol in Ratten. *Wien Klin Wochenschr* 106(11): 345–353
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1989) Two-generation reproduction study of inhaled paradichlorobenzene in Sprague-Dawley rats. Nr. 51-593, 1989, Alexandria, VA: Bushy Run Research Center, unveröffentlicht
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527826155>
- Giavini E, Broccia ML, Prati M, Vismara C (1986) Teratologic evaluation of p-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 37(1): 164–168. <https://doi.org/10.1007/BF01607744>
- Greim H, Hrsg (2001) 1,4-Dichlorbenzol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 33. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10646d0033>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) 1,4-Dichlorbenzol. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(2): 626–677. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10646d0065>
- ICI (Imperial Chemical Industries) (1977) Para-dichlorobenzene: teratogenicity study on rats. Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P340, 1977, London: ICI, unveröffentlicht
- Schmitz-Spanke S, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2020) 1,4-Dichlorbenzol – Addendum zur Ableitung von BAT-Wert, BAR und EKA. Beurteilungswerte in biologischem Material. *MAK Collect Occup Health Saf* 5(2): Doc038. [https://doi.org/10.34865/bb10646d5\\_2ad](https://doi.org/10.34865/bb10646d5_2ad)