

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Addendum zu Nitrobenzol

### Beurteilungswerte in biologischem Material

G. Leng<sup>1</sup>, H. M. Bolt<sup>2</sup>, H. Drexler<sup>3,\*</sup>, A. Hartwig<sup>4,\*</sup>, MAK Commission<sup>5,\*</sup>

<sup>1</sup> Currenta GmbH & Co. OHG, CUR-SIT-SER-GS-BLM – Institut für Biomonitoring, Kaiser-Wilhelm-Allee 80, 51368 Leverkusen

<sup>2</sup> Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund

<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, Schillerstraße 25 und 29, 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))

**Keywords:** Nitrobenzol; Biologischer Leitwert; BLW; Anilin; Methämoglobin

**Citation Note:** Leng G, Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu Nitrobenzol. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jul;2(3):1368-1371]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. [https://doi.org/10.34865/bb9895d0023\\_w](https://doi.org/10.34865/bb9895d0023_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb9895d0023>

**Addendum abgeschlossen:** 02 Feb 2016

**Erstveröffentlichung (Online):** 31 Jul 2017

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 Nitrobenzene

## [Nitrobenzol]

### BAT Value Documentation in German language

G. Leng<sup>1</sup>, H.M. Bolt<sup>2</sup>, H. Drexler<sup>3,\*</sup>, A. Hartwig<sup>4,\*</sup>, MAK Commission<sup>5,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.bb9895d0023

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated nitrobenzene (CAS No 98-95-3) in 2016, considering aniline released from aniline-haemoglobin conjugate to characterize the internal exposure and the methaemoglobin formation as critical effect.

After inhalative exposure, high nitrobenzene concentrations cause adenomas and carcinomas in liver, kidney and thyroid in rats as well as lung and mamma in mice. A MAK value of 0.1 ml nitrobenzene/m<sup>3</sup> was established. For the haemoglobin adduct of nitrobenzene, a BLW (biological guidance value) of 100 µg aniline (released from aniline-haemoglobin conjugate)/l blood corresponding to a methaemoglobin formation of 5 % was evaluated based on field studies.

#### Keywords

Nitrobenzol; Mononitrobenzol; BAT-Wert; BLW; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; Toxizität

#### Author Information

<sup>1</sup> Currenta GmbH & Co. OHG, CUR-SI-GS-Institut für Biomonitoring, Gebäude L9, 51368 Leverkusen

<sup>2</sup> Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund

<sup>3</sup> Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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 Nitrobenzol

## BLW (2016)

**100 µg Anilin (aus Hämoglobin-Konjugat freigesetzt)/L Blut**

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

## MAK-Wert (2016)

**0,1 mL/m<sup>3</sup>  $\triangleq$  0,51 mg/m<sup>3</sup>**

Hautresorption (1958)

H

Krebserzeugende Wirkung (2016)

Kategorie 4

## 11 Reevaluierung

### 11.1 Kritische Toxizität

Nitrobenzol wurde durch die Kommission im Jahr 2016 reevaluiert. Nach inhalativer Exposition verursacht Nitrobenzol bei hohen Konzentrationen Adenome und Karzinome bei Ratten in Leber, Nieren und Schilddrüse und bei Mäusen in Lunge und Mamma. Dies führte zu vertieften Untersuchungen der zugrunde liegenden Wirkmechanismen (Hsu et al. 2007). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die durch Nitrobenzol experimentell ausgelösten Tumoren nicht primär durch genotoxische Mechanismen, sondern durch eine toxische Wirkung verursacht werden. Hier zeigt sich eine Parallele zu Anilin. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde Nitrobenzol durch die Kommission in die Kategorie 4 der krebserzeugenden Stoffe eingestuft und ein MAK-Wert von 0,1 mL Nitrobenzol/m<sup>3</sup> abgeleitet (Hartwig 2017).

Nach wie vor stellt die Methämoglobinbildung durch Nitrobenzol, wie auch bei Anilin, die kritische Toxizität dar. Die Bildung von Methämoglobin (MetHb) wird hauptsächlich durch den bei der Reduktion von Nitrobenzol entstehenden Metaboliten Phenylhydroxylamin verursacht (Greim 1998). In Erythrozyten erfolgt die Reaktion von Phenylhydroxylamin zu Nitrosobenzol in einer gekoppelten Oxidation, bei der gleichzeitig MetHb gebildet wird (s. BAT-Begründung 1989). Die Bildung von MetHb durch den Metaboliten Phenylhydroxylamin findet auch bei Anilin statt. Bei Anilin wird durch Oxidation und bei Nitrobenzol durch Reduktion Phenylhydroxylamin gebildet (Greim 2003; Neumann 2007). Das Zusammenspiel zwischen den Metaboliten Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol im Erythrozyten ist bei Anilin und Nitrobenzol vergleichbar. Die Wirkungsstärke, bezogen auf die Hämoglobinbindung, ist bei Nitrobenzol etwa 4-mal höher als bei Anilin (Hartwig 2017).

### 11.2 Belastung und Beanspruchung

Zum Nachweis einer Nitrobenzolbelastung werden in der Literatur drei Marker beschrieben: der Beanspruchungsmarker MetHb und die Belastungsmarker p-Nitrophenol im Urin sowie das Anilin-Hämoglobinaddukt im Blut.

MetHb ist wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit nicht für die Anwendung im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge geeignet. Hingegen ist die Überwachung des MetHb-Wertes in der arbeitsmedizinischen Akutmedizin, insbesondere zur Therapiekontrolle und bei massiver Anilinbelastung, geeignet (s. BAT-Begründung „Methämoglobin-Bildner“ 2008)

Das BEI-Komitee der ACGIH hat den Parameter p-Nitrophenol für die Ableitung eines Grenzwertes gewählt, da 16 % des Nitrobenzols als p-Nitrophenol ausgeschieden werden. Es wurde daher für Nitrobenzol ein BEI (biological exposure index) von 5 mg p-Nitrophenol/g Kreatinin korrespondierend zu einem MetHb-Wert von 1,5 % abgeleitet (ACGIH 2001). Diese Evaluierung wurde wegen der nicht als valide anerkannten Methode zur Bestimmung von p-Nitrophenol (Photometrie) sowie wegen fehlender Daten aus Feldstudien zurückgezogen (ACGIH 2014).

Die BAT-Begründung zu Nitrobenzol basiert auf dem Parameter Anilin, welches bei der Hydrolyse des Hämoglobin-Addukts freigesetzt wird. Dieser Langzeitparameter spiegelt wegen der Lebenszeit der Erythrozyten die Belastung der letzten 3 Monate wider und hat sich in der Arbeitsmedizin bewährt.

### 11.3 Evaluierung des BLW (Biologischer Leitwert)

1986 wurde ein BAT-Wert von 100 µg Anilin (aus Hämoglobin-Konjugat freigesetzt)/L Blut, entsprechend einem MetHb-Wert von 5 %, festgesetzt (s. BAT-Begründung 1989). Für die Ermittlung dieses BAT-Wertes wurde auf Erfahrungen von Mitgliedern der Kommission zurückgegriffen, die in der praktischen Arbeitsmedizin bei der Überwachung von Beschäftigten mit beruflicher Exposition gegen aromatische Amine gewonnen wurden. Die Ergebnisse von 250 chronisch Nitrobenzol-belasteten Personen sowie zusätzlich 20 Fällen von akuter Nitrobenzol-Intoxikation zeigten, dass bei MetHb-Spiegeln bis zu 5 % stets weniger als 100 µg Anilin aus dem Hämoglobin-Konjugat/L Vollblut freigesetzt wurden (Lewalter und Korallus 1985). Seither sind keine bewertungsrelevanten neuen Daten zu Nitrobenzol veröffentlicht worden. Die in der BAT-Begründung (2001) beschriebenen Daten wurden inzwischen veröffentlicht (Thier et al. 2001). Die Ableitung des BAT-Wertes (2001) basiert auf der Untersuchung von 80 Beschäftigten, die sowohl gegen Anilin als auch gegen Nitrobenzol exponiert waren. Bei diesen lagen die gemessenen MetHb-Werte wesentlich niedriger als 5 %. Im Mittel wurde 5 µg Anilin/L Blut nachgewiesen bei einem Maximalwert von 27 µg Anilin/L Blut. Die meisten Messwerte lagen unterhalb von 2 µg/L, die Nitrobenzol/Anilin-Belastung der Beschäftigten lag also etwa bei 1/20 des abgeleiteten BAT-Wertes von 100 µg/L. Bereits 1986 wurde darauf hingewiesen, dass weitere Studien erforderlich sind. Da diese Studien bis heute nicht vorliegen, kann der BAT-Wert nicht beibehalten werden. Stattdessen wird aus den Daten ein BLW abgeleitet.

Analog zu Anilin wird ein **BLW** von

### **100 µg Anilin (aus Hämoglobin-Konjugat freigesetzt)/L Blut**

festgesetzt.

Der Probenahmezeitpunkt ist nach mindestens drei Monaten Exposition.

In der Praxis muss beachtet werden, dass Nitrobenzol stark hautresorptiv ist (H-Markierung). Daraus ergibt sich der besondere Stellenwert des Biomonitoring bei dieser Substanz.

## **12 Literatur**

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Nitrobenzene. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition, ACGIH, Cincinnati, OH
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2014) TLVs and BEIs based on the documentation of threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati, OH
- Greim H (Hrsg) (1998) Nitrobenzol. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 27. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Greim H (Hrsg) (2003) Monozyklische aromatische Amino- und Nitroverbindungen: Vergleichende Betrachtungen zur Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität als Beitrag zu ihrer Einstufung in eine Kanzerogenitäts-Kategorie. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 37. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A (Hrsg) (2017) Nitrobenzol. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 63. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hsu C-H, Stedeford T, Okochi-Takada E, Ushijima T, Noguchi H, Muro-Cacho C, Holder JW, Banasik M (2007) Framework analysis for the carcinogenic action of nitrobenzene. J Environ Sci Health Part C 25: 155–184
- Lewalter J, Korallus U (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring. Int Arch Occup Environ Health 56: 179–196
- Neumann H-G (2007) Aromatic amines in experimental cancer research: tissue-specific effects, an old problem and new solutions. Crit Rev Toxicol 37: 211–236
- Thier R, Lewalter J, Selinski S, Bolt HM (2001) Biological monitoring in workers in a nitrobenzene reduction plant: haemoglobin versus serum albumin adducts. Int Arch Occup Environ Health 74: 483–488

Autoren: G. Leng, H. M. Bolt, H. Drexler\*, A. Hartwig\*, MAK Commission\*

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 02. Februar 2016