

Ethylbenzol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer¹

S. Michaelsen²

G. Schriever-Schwemmer³

H. Drexler^{4,*}

A. Hartwig^{5,*}

MAK Commission^{6,*}

Keywords

Ethylbenzol; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung

- ¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- ² Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
- ³ Leitung der Arbeitsgruppe „Entwicklungstoxizität“ 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 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
- ⁵ 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
- ⁶ 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)

Citation Note:

Weistenhöfer W, Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Ethylbenzol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc017. https://doi.org/10.34865/bb10041d8_1ad

Manuskript abgeschlossen:
12 Okt 2022

Publikationsdatum:
30 Mrz 2023

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Abstract

In 2011, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated the maximum workplace concentration (MAK value) of ethylbenzene [100-41-4]. If the MAK value of 20 ml ethylbenzene/m³ (88 mg/m³) is observed, no prenatal toxic effects are to be expected. Therefore, ethylbenzene was classified in Pregnancy Risk Group C. In 2015, the biological tolerance value (BAT value) of 250 mg mandelic acid plus phenylglyoxylic acid/g creatinine was derived in correlation to the MAK value. Pregnancy Risk Group C is therefore similarly valid for the BAT value. In adherence with the BAT value of 250 mg mandelic acid plus phenylglyoxylic acid/g creatinine, no prenatal toxic effects are to be expected.

BAT-Wert (2015)	250 mg Mandelsäure plus Phenylglyoxylsäure/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: unmittelbar nach Exposition
MAK-Wert (2011)	20 ml/m³ \approx 88 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2011)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1985)	H
Krebserzeugende Wirkung (2011)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2011)	Gruppe C

Im Jahr 2011 wurden für Ethylbenzol eine Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 20 ml/m³ (88 mg/m³) festgesetzt und die Schwangerschaftsgruppe C vergeben (Hartwig 2012). Dies wurde auch unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz bestätigt (Hartwig und MAK Commission 2018). In Korrelation zum MAK-Wert wurde im Jahr 2015 ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) von 250 mg Mandelsäure plus Phenylglyoxylsäure/g Kreatinin abgeleitet (Reuter et al. 2016). Bei der Aufstellung von BAT-Werten wird seit 2019 explizit die Übernahme der für den jeweiligen MAK-Wert vergebenen Schwangerschaftsgruppen geprüft (DFG 2019). In diesem Addendum wird untersucht, ob die Schwangerschaftsgruppe C auch für den BAT-Wert von Ethylbenzol übernommen werden kann.

Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung wurde reevaluiert (Hartwig 2012). Belastbare Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

Entwicklungstoxizität

Ältere Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität von Ethylbenzol an Mäusen, Ratten und Kaninchen aus den 1980er Jahren sind in der MAK-Begründung von 2001 aufgeführt (Greim 2001). In neu hinzugekommenen validen Untersuchungen wurde die pränatale Entwicklungstoxizität von Ethylbenzol alleine (Saillenfait et al. 2003) oder in Kombination mit o-, m- und p-Xylol sowie technischem Xylol (Saillenfait et al. 2003), Methylethylketon (Saillenfait et al. 2006) oder n-Butylacetat (Saillenfait et al. 2007) untersucht. Eine **inhalative Exposition** von Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis 20. Gestationstag gegen 1000 ml/m³ für jeweils 6 Stunden am Tag führte zu verringerter maternaler Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme wie auch zu verringerten Fetengewichten und einem erhöhten Anteil an Feten mit skelettalen Variationen. Fehlbildungen traten nicht vermehrt auf (Saillenfait et al. 2003, 2006, 2007). Als NOAEC (no observed adverse effect concentration) für pränatale Entwicklungstoxizität kann 500 ml/m³ abgeleitet werden.

Entwicklungsneurotoxizität

Bei der Untersuchung der **Entwicklungsneurotoxizität** der F2-Nachkommen der **2-Generationenstudie** an Ratten von Faber et al. (2006) mit einer „Functional Observational Battery“, einem Test auf motorische Aktivität, einem Test auf akustische Schreckreaktion, einem Test auf Lernen und Gedächtnis im Biel-Wasserlabyrinth sowie morphometrischen und histologischen Untersuchungen des Gehirns und des Nervensystems zeigten sich bis zur höchsten Konzentration von 500 ml Ethylbenzol/m³ keine expositionsbezogenen Veränderungen (Faber et al. 2007).

Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Im Tierversuch zeigten sich bei Untersuchungen zur **pränatalen Entwicklungstoxizität** an **Ratten** nach inhalativer Exposition keine erhöhten Inzidenzen an Fehlbildungen. Ab einer Konzentration von 1000 ml Ethylbenzol/m³ war das Fetengewicht bei maternal verringerter Körpergewichtszunahme ebenfalls vermindert und es wurde ein erhöhter Anteil an Feten mit skelettalen Variationen beobachtet (Saillenfait et al. 2003). Für pränatale Entwicklungstoxizität ergibt sich eine **NOAEC** von 500 ml Ethylbenzol/m³.

Untersuchungen der F1-Nachkommen einer 2-Generationenstudie (Faber et al. 2006) sowie Untersuchungen zur **Verhaltensneurotoxizität** der F2-Generation (Faber et al. 2007) ergaben bis zur höchsten getesteten Konzentration von 500 ml/m³ keine relevanten Effekte bei den Nachkommen von Ratten.

Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) beträgt die **NOAEC** für Entwicklungstoxizität 250 ml/m³ und deren Abstand zum MAK-Wert das 13-Fache.

Da Ethylbenzol **keine spezifischen entwicklungstoxischen Wirkungen** hervorruft, ist der 13-fache Abstand zwischen der NOAEC für Entwicklungstoxizität und dem MAK-Wert von 20 ml/m³ ausreichend. Aufgrund der vorliegenden Daten ist bei Expositionen in Höhe des MAK-Wertes von 20 ml Ethylbenzol/m³ (≈ 88 mg/m³) keine fruchtschädigende Wirkung anzunehmen und Ethylbenzol wurde der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da der BAT-Wert für Ethylbenzol in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde,

**ist bei Einhaltung des BAT-Wertes für Ethylbenzol
in Höhe von 250 mg Mandelsäure plus Phenylglyoxylsäure/g Kreatinin
keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.**

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- 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>
- Faber WD, Roberts LSG, Stump DG, Tardif R, Krishnan K, Tort M, Dimond S, Dutton D, Moran E, Lawrence W (2006) Two generation reproduction study of ethylbenzene by inhalation in Crl-CD rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 77(1): 10–21. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20063>
- Faber WD, Roberts LSG, Stump DG, Beck M, Kirkpatrick D, Regan KS, Tort M, Moran E, Banton M (2007) Inhalation developmental neurotoxicity study of ethylbenzene in Crl-CD rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 80(1): 34–48. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20101>
- Greim H, Hrsg (2001) Ethylbenzol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 33. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10041d0033>
- Hartwig A, Hrsg (2012) Ethylbenzol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 52. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10041d0052>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Ethylbenzol. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 3(1): 202–204. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10041d0064>
- Reuter U, Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2016) Addendum zu Ethylbenzol. BAT Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 1(4): 2682–2685. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10041d0022>
- Saillenfait A-M, Gallissot F, Morel G, Bonnet P (2003) Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. Food Chem Toxicol 41(3): 415–429. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00231-4](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00231-4)

Saillefait A-M, Gallissot F, Sabaté J-P, Bourges-Abella N, Cadot R, Morel G, Lambert AM (2006) Developmental toxicity of combined ethylbenzene and methylethylketone administered by inhalation to rats. *Food Chem Toxicol* 44(8): 1287–1298. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.02.006>

Saillefait A-M, Gallissot F, Sabaté J-P, Bourges-Abella N, Muller S (2007) Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J Appl Toxicol* 27(1): 32–42. <https://doi.org/10.1002/jat.1181>