

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Chlorbenzol

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ 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

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Keywords: Chlorbenzol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; zentrales Nervensystem

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Chlorbenzol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1272-1289]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb10890d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10890d0065>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jul 2018

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



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

Chlorobenzene

[Chlorbenzol]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10890d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated chlorobenzene [108-90-7] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Adverse effects are a depression of the central nervous system in humans and histological alterations in liver and kidneys in rats. A 2-generation reproduction study with chlorobenzene vapour in Sprague-Dawley rats resulted in a NOAEC of 50 ml/m³. Based on this NOAEC, a MAK value of 5 ml/m³ is derived. This value is supported by a study with healthy volunteers at rest, who showed no neurotoxic or chemosensory effects at a NAEC of 5.9 ml/m³, which takes the increased respiratory volume at the work place into account. As systemic effects are critical, the substance remains assigned to Peak Limitation Category II and the excursion factor of 2 is confirmed. Chlorobenzene caused a statistically significantly increased incidence of neoplastic nodules in the liver of male F344 rats in a carcinogenicity study at the highest dose of 120 mg/kg body weight and day. As chlorobenzene is genotoxic only at high doses given intraperitoneally, and female rats and mice did not show any tumours in this study, it remains regarded neither as a carcinogen nor as a germ cell mutagen. From a synopsis of all data, the classification of chlorobenzene in Pregnancy Risk Group C is maintained. Chlorobenzene did not lead to contact sensitization in mice and guinea pigs.

Keywords

Chlorbenzol; Monochlorbenzol; Phenylchlorid; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauererring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Chlorbenzol

[108-90-7]

Nachtrag 2018

| | |
|--|---|
| MAK-Wert (2017) | 5 ml/m³ (ppm) \triangleq 23 mg/m³ |
| Spitzenbegrenzung (2001) | Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2 |
| Hautresorption | – |
| Sensibilisierende Wirkung | – |
| Krebserzeugende Wirkung | – |
| Fruchtschädigende Wirkung (1985) | Gruppe C |
| Keimzellmutagene Wirkung | – |
| BAT-Wert (2009) | 150 mg 4-Chlorkatechol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende 25 mg 4-Chlorkatechol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: vor nachfolgender Schicht |
| 1 ml/m³ (ppm) \triangleq 4,671 mg/m³ | 1 mg/m³ \triangleq 0,214 ml/m³ (ppm) |

Zu Chlorbenzol liegen eine Begründung aus dem Jahr 1972 (Begründung 1972) und Nachträge aus den Jahren 1987 (Nachtrag 1987), 1995 (Nachtrag 1995) und 2001 (Nachtrag 2001) vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter den experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Chlorbenzol beträgt ca. 30 (Béliveau und Krishnan 2000). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Chlorbenzol geändert werden müssen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Chlorbenzol verursacht beim Menschen bei 60 ml/m³ Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, wie Schläfrigkeit, Kopfschmerzen oder klopfende Schmerzen in den Augen. In Einzelfällen wird auch von Abgeschlagenheit, Brechreiz oder Benommenheit berichtet.

Aus Studien zur wiederholten inhalativen Exposition ergeben sich bei Ratten ab 150 ml Chlorbenzol/m³ Leber- und Nierenveränderungen. Nach chronischer oraler Chlorbenzolverabreichung tritt bei männlichen Ratten bei der höchsten getesteten Dosierung von 120 mg/kg KG und Tag eine signifikant erhöhte Häufigkeit neoplastischer Noduli in der Leber auf. Chlorbenzol wird bei Ratten und Mäusen als nicht kanzerogen bewertet.

Bei Mäusen beträgt die RD₅₀ 1054 ml Chlorbenzol/m³. Chlorbenzol wirkt bei Kaninchen hautreizend, aber nicht augenreizend.

In Bakterien ist Chlorbenzol nicht mutagen. Nur im höheren Konzentrationsbereich (0,2 bis 1 mg/ml) kommt es zu einer DNA-schädigenden Wirkung in Säugetierzellen.

Bei Mäusen treten nach dreitägiger intraperitonealer Applikation von 750 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag in den peripheren Lymphozyten vermehrt DNA-Strangbrüche auf, und bei Ratten zeigen sich nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 1250 mg Chlorbenzol/kg KG in Knochenmarkszellen erhöhte Inzidenzen an Mikronuklei.

In einer Zwei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten ergibt sich für die Degeneration des Keimepithels im Hoden der F1-Tiere eine LOAEC von 150 ml/m³. In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität zeigen sich jeweils nur bei maternal-toxischen Konzentrationen bei Ratten eine LOAEC von 590 ml Chlorbenzol/m³ und bei Kaninchen bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 590 ml Chlorbenzol/m³ eine NOAEC für entwicklungstoxische Wirkungen.

Bei Meerschweinchen und Mäusen wirkt Chlorbenzol nicht hautsensibilisierend.

2 Wirkungsmechanismus

Chlorbenzol induziert in vitro die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Lungenzellen. Lungenschäden traten in den Tierversuchen nach inhalativer Exposition jedoch nicht auf (Nachtrag 1995).

Mit einem In-vitro-System wurden mit dem Tumornekrosefaktor α (TNF- α) stimulierte Lungenkarzinomzellen (A549) direkt in der Gasphase, ohne ein sie umgebendes Medium, gegen Chlorbenzolkonzentrationen von 1 ng/m³ bis zu 100 g/m³ exponiert. Nach einer 20-stündigen Exposition gegen nicht zytotoxische Konzentrationen zwischen 10 und 100 µg Chlorbenzol/m³ ergab sich ein 20- bis 40%iger Anstieg bei der Freisetzung des entzündungsfördernden Zytokins MCP-1 (Monozytenchemoattraktives-Protein-1). Das MCP-1 stimuliert die Einwanderung von Monozyten in ischämische Gewebe und steuert deren Anheftung an Endothelzellen. Die für diese Untersuchung eingesetzten Chlorbenzolkonzentrationen waren teilweise so hoch wie die der flüchtigen organischen Verbindungen (bis zu 20 µg/m³),

die in normalen Wohnungen gemessen wurden. Bei der höchsten Konzentration von 100 g Chlorbenzol/m³ verringerte sich die MCP-1-Freisetzung. Erst bei toxischen Konzentrationen zwischen 1 und 10 g Chlorbenzol/m³ ergab sich eine verstärkte Interleukin-8 (IL-8)-Freisetzung. Auch andere aromatische flüchtige organische Verbindungen, wie Styrol und 1,3-Xylol, stimulierten in diesem System bei nicht toxischen Konzentrationen eine gesteigerte MCP-1-Freisetzung (Fischäder et al. 2008).

Unter den gleichen In-vitro-Versuchsbedingungen mit direkt exponierten menschlichen mononukleären Zellen des peripheren Blutes oder mit A549-Zellen kam es bis zur höchsten Konzentration von 100 g Chlorbenzol/m³ nicht zu Veränderungen der Lebens- oder Proliferationsfähigkeit und nur bei den A549-Zellen wurden keine Zytokine freigesetzt. Erst nach Vorbehandlung der A549-Zellen mit menschlichem rh-TNF- α (rekombinanter TNF- α) induzierte Chlorbenzol ab 10 μ g/m³ eine gesteigerte Freisetzung von MCP-1 und bei 100 g Chlorbenzol/m³ eine erhöhte IL-8-Bildung (Lehmann et al. 2008).

TNF- α ist nicht nur ein wichtiger Faktor der Zytokinkaskade, sondern aktiviert auch die ebenfalls an der Entzündungsantwort beteiligten Signaltransduktionswege von p38-MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) und NF- κ B (nukleärer, an den Promotor leichter κ -Ketten bindender Transkriptionsfaktor in B-Lymphozyten). Zur Untersuchung der Wirkung von Chlorbenzol auf diese beiden intrazellulären Signaltransduktionswege wurden mit 1 ng TNF- α /ml stimulierte A549-Zellen in An- und Abwesenheit spezifischer Inhibitoren der p38-MAPK- oder der NF- κ B-Signalübertragung im Konzentrationsbereich zwischen 0,1 μ g Chlorbenzol/m³ und 100 g/m³ exponiert. Ohne Inhibitor verursachten alle nicht toxischen Chlorbenzolkonzentrationen eine MCP-1-Ausschüttung um das 1,4-Fache und steigerten die relative Aktivität der p38-MAPK sowie die Expression von NF- κ B. In Gegenwart eines spezifischen Inhibitors der p38-MAPK- oder der NF- κ B-Signaltransduktion war jedoch die Chlorbenzol-induzierte MCP-1-Ausschüttung gehemmt, was darauf hinweist, dass eine erhöhte MCP-1-Ausschüttung über die Aktivierung beider Signalwege vermittelt wird (Röder-Stolinski et al. 2008).

Als Auslöser für die Induktion der p38-MAPK- und der NF- κ B-Signaltransduktionswege durch Chlorbenzol wurde oxidativer Stress vermutet. Daher wurden in einem ähnlichen In-vitro-System die zellulären Marker für oxidativen Stress in TNF- α -stimulierten A549-Zellen untersucht. Nach 24-stündiger Exposition gegen 100, 1000 oder 10 000 μ g Chlorbenzol/m³ waren die Aktivitäten von Hämoxidase-1 (HO-1), Glutathion-S-Transferase π 1 (GSTP1), Superoxiddismutase (SOD1), Prostaglandin-Endoperoxidase-Synthase 2 (PTGS2), dualspezifische Phosphatase 1 (DUSP1; führt durch Dephosphorylierung zu einer Inaktivierung der MAPK) erhöht und reaktive Sauerstoffspezies nachweisbar. Der GSH-Spiegel verringerte sich konzentrationsabhängig um ca. 29 % bis zu 63 %. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass aromatische Verbindungen wie das Chlorbenzol durch die Induktion von oxidativem Stress in kultivierten Lungenzellen potenziell Entzündungsreaktionen hervorrufen können (Feltens et al. 2010).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Chlorbenzol kann von Menschen und Tieren inhalativ oder oral aufgenommen werden (Nachtrag 1995). Die Ausscheidung von Chlorbenzol mit dem Urin erfolgt in Form von Metaboliten, wie Sulfat- und Glucuronsäurekonjugate der Chlorphenole und -catechole. Das mit dem Urin ausgeschiedene 4-Chlorkatechol wird auch als Marker für eine stattgefundene Exposition am Arbeitsplatz bzw. für die Einhaltung des BAT-Wertes herangezogen (Drexler und Hartwig 2009).

Mit einem PBPK-Modell für F344-Ratten wurde bei oraler Gabe eine Resorption von 96 % berechnet. Von dieser Menge wurden 36 % wieder abgeatmet (Thrall et al. 2004).

3.2 Metabolismus

Die wesentlichen Stoffwechselwege sind im Nachtrag 1995 dargestellt.

Der erste Schritt im Metabolismus von Chlorbenzol ist die Oxidation zu Chlorbenzol-3,4-epoxid und in geringerem Umfang zu Chlorbenzol-2,3-epoxid. Beim Menschen scheint die Inaktivierung der Epoxide durch die Epoxidhydrolase generell schneller zu verlaufen als bei Nagetieren (Guenther und Luo 2001), wodurch die Epoxidbelastung beim Menschen bei gleichen Expositionsbedingungen geringer ist. Insofern wäre zu erwarten, dass Nagetiere auf die durch die Epoxide hervorgerufenen toxischen Wirkungen empfindlicher reagieren als Menschen. Jedoch wird der Metabolit Dihydrodihydroxy-Chlorbenzol schnell zum toxischen 4-Chlorkatechol verstoffwechselt oder auch zu den o-, m- oder p-Isomeren des Chlorphenols (Knecht und Weitowitz 2000).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zur wiederholten Aufnahme, zur Reizwirkung auf der Haut sowie zur allergenen Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine neuen Studien bzw. keine Daten vor.

Inhalative Aufnahme

Bei einer siebenstündigen Exposition in einer Expositions-kammer (drei Stunden Expositions-dauer, eine Stunde Pause, vier Stunden Exposition; keine Angabe, ob es sich um einen Blindversuch handelte) gegen 60,2 ml Chlorbenzol/m³ klagten alle vier Probanden über einen unangenehmen Geruch und Schläfrigkeit, drei über Kopfschmerzen, zwei über klopfende Schmerzen in den Augen und einer über eine trockene Kehle. Nur nach den ersten drei Expositionsstunden ergab sich eine gegenüber den Kontrollen signifikante Abnahme der Werte im sogenannten Flimmerfusionsfrequenztest. Bei einer Exposition gegen 11,8 ml/m³ wurden keine Beschwerden

von den Probanden angegeben (Nachtrag 1995; Ogata et al. 1991). Einschränkend gilt für diese Studie, dass der Stichprobenumfang mit vier männlichen Probanden sehr gering und die Erfassung der berichteten Beschwerden nicht gut dokumentiert ist, und dass auch keine objektiven Daten erhoben worden sind, mit denen eine sensorische Irritation physiologisch abgesichert werden könnte. Die Daten des Flimmerfusionsfrequenztests sind schwer zu interpretieren, da sich die Ausgangslagen der Exponierten und der Kontrollpersonen deutlich unterschieden.

In Einzelfällen berichteten Arbeiter nach Chlorbenzolexpositionen (k.w.A.) von vorübergehenden Reizerscheinungen in den oberen Atemwegen und von zeitweilig auftretenden Beschwerden, wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Brechreiz und Benommenheit (Begründung 1972).

Orale Aufnahme

Eine Aufnahme von 140 ml einer 90%igen Chlorbenzollösung in suizidaler Absicht führte bei einem 40 Jahre alten männlichen Alkoholiker zu einer schweren Lebernekrose. Es wurde angenommen, dass chronischer Alkoholkonsum die durch Chlorbenzol verursachte Leberschädigung verstärkte (Babany et al. 1991; Reygagne et al. 1992).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Reizwirkungen an Augen und Nasenschleimhaut traten nach älteren Angaben ab 200 ml/m³ auf (Nachtrag 1995).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Nach inhalativer Aufnahme betrug bei Mäusen die RD₅₀ 1054 ml Chlorbenzol/m³ (de Ceaurriz et al. 1981). Die LC₅₀-Werte lagen bei Ratten nach zweistündiger Expositionsdauer (OECD-Prüfrichtlinie 403, berechnet) bei 66 000 mg/m³ (ECHA 2017 a), nach sechsstündiger Expositionsdauer zwischen 13 870 und 18 016 mg/m³ und bei Mäusen bei 8822 mg/m³ (Nachtrag 1995).

Je zehn männliche und weibliche Ratten und Meerschweinchen wurden 30 Minuten lang gegen 2990, 5850 oder 7970 ml Chlorbenzol/m³ (13 996, 27 325 oder 37 227 mg/m³) exponiert und bis zu 14 Tage lang nachbeobachtet. Bei 2990 ml/m³ (13 996 mg/m³) traten bei der Hälfte aller exponierten Ratten und Meerschweinchen Reizungen an Augen und Nase auf, die im Verlauf der Studie zurückgingen. Ab 5850 ml/m³ (27 325 mg/m³) verursachte Chlorbenzol Ataxie und Narkose, die sich weiter zu zuckenden Bewegungen bei 7970 ml/m³ (37 227 mg/m³) entwickelten. Meerschweinchen reagierten empfindlicher auf Chlorbenzol als Ratten. Bei 5850 ml

Chlorbenzol/m³ waren die meisten Ratten 25 Minuten lang narkotisiert und erholten sich schnell nach dem Verlassen der Expositions-kammer. Im Vergleich dazu waren alle Meerschweinchen noch 30 Minuten nach dem Expositionsende tief narkotisiert (ATSDR 2013).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀-Werte lagen bei Ratten zwischen 1427 und 3400 mg/kg KG, bei Mäusen zwischen 778 und 2390 mg/kg KG, bei Kaninchen zwischen 2250 und 2830 mg/kg KG und bei Meerschweinchen bei 5060 mg/kg KG (Nachtrag 1995; ECHA 2017 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Eine 24-stündige okklusive dermale Applikation von 2 ml Chlorbenzol/kg KG (2212 mg/kg KG) auf die rasierte Rücken-haut überlebten alle fünf Kaninchen (Nachtrag 1995).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die gut dokumentierten Studien zur wiederholten Toxizität an Ratten nach inhalativer Exposition sind bereits im Nachtrag 1995 aufgeführt, werden aber im Folgenden noch einmal bewertet.

In einer Zwei-Generationen-Studie an je 30 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden die Tiere inhalativ an sechs Stunden pro Tag und an sieben Tagen pro Woche gegen 0, 50, 150 oder 450 ml Chlorbenzol/m³ (0, 234, 701 oder 2102 mg/m³) exponiert. Die Expositionen begannen bei der F0-Generation zehn Wochen vor der Verpaarung und bei der F1-Generation eine Woche nach der Entwöhnung. In beiden Generationen erfolgten sie weiter während der Verpaarung, der Trächtigkeit und des Säugens. Bei der abschließenden Untersuchung am Expositionsende ergaben sich dosisabhängig erhöhte absolute und relative Lebergewichte. Das relative Lebergewicht war ab 150 ml/m³ bei den männlichen F0-Tieren um 12 % und bei den weiblichen um 5 % erhöht. In der F1-Generation kam es bei den männlichen Tieren bei 50 ml/m³ zu einer 7%igen und bei 150 ml/m³ zu einer 20%igen Erhöhung des relativen Lebergewichtes. Begleitet wurde die Lebergewichtserhöhung ab 150 ml/m³ von Leberzellhypertrophien in der F0-Generation. Nierenveränderungen, wie interstitielle Nephritis, Foci von regenerativem Epithel oder erweiterte Tubuli mit eosinophilen Ablagerungen waren bei männlichen Ratten in der F0- bzw. F1-Generation ab 150 ml/m³ signifikant erhöht (siehe Tabelle 1). Im Hoden ergaben sich bilaterale Degenerationen des Keimepithels in der F0-Generation bei 450 ml/m³ und unilaterale Degenerationen in der F1-Generation ab 150 ml/m³. Hinweise auf eine eingeschränkte Reproduktion fanden sich nicht (vgl. Abschnitt 5.6) (Nair et al. 1987).

Tab. 1 Wirkungen von Chlorbenzol auf Leber und Nieren von männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach inhalativer Exposition (Nair et al. 1987)

| Exposition | Befunde | Konzentration [ml/m ³] | | | | |
|--|---|------------------------------------|----------|-------------|---------------|---------------|
| 2-Generationen-Studie: | | | 0 | 50 | 150 | 450 |
| Sprague Dawley, je 30 ♂, Beginn: 10 Wo vor der Verpaarung, Ende: 4. Lebenstag der Nachkommen | Leber | | | | | |
| | rel. Gew. (g/100 g KG) ¹⁾ | F0 | 3,61 | 3,60 | 4,06 (12 %)* | 4,12 (14 %)* |
| | | F1 | 3,47 | 3,73 (7 %)* | 4,15 (20 %)** | 4,44 (28 %)** |
| | Leberzellhypertrophie ^{2), 3)} | F0 | 0 | 0 | 5 (17 %)* | 14 (47 %)** |
| | | F1 | 2 (7 %) | 0 | 3 (10 %) | 7 (23 %) |
| | Nieren (bilateral auftretend) | | | | | |
| | erweiterte Tubuli mit eosinophilen Ablagerungen ¹⁾ | F0 | 0 | 1 | 4 (13 %) | 15 (50 %)** |
| | | F1 | 4 (13 %) | 3 (10 %) | 8 (27 %) | 16 (53 %)* |
| | interstitielle Nephritis ¹⁾ | F0 | 1 (3 %) | 2 (7 %) | 7 (23 %)* | 9 (30 %)** |
| | | F1 | 0 | 1 (3 %) | 6 (20 %)* | 11 (37 %)** |
| | Foci von regenerativem Epithel ¹⁾ | F0 | 0 | 1 (3 %) | 5 (17 %)* | 8 (27 %)** |
| | | F1 | 1 (3 %) | 0 | 4 (13 %) | 10 (33 %)** |

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001, ¹⁾ Dunnett Test; ²⁾ Ausprägung minimal bis leicht (k. w. A.); ³⁾ nachträglich berechnet (Fisher Exact Test)

Aufgrund der Erhöhung des relativen Lebergewichtes um 20 %, begleitet von einer Leberzellhypertrophie ab 150 ml/m³ in der F0- und F1-Generation sowie der Nierenveränderungen ab 150 ml/m³ bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten in der F0- und F1-Generation, ist aus dieser Studie eine NOAEC von 50 ml/m³ ersichtlich.

In einer 11-wöchigen Studie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden ab 75 ml Chlorbenzol/m³ unter anderem Veränderungen an Nebennieren (Vakuolenbildung) und Nieren (regenerierende Tubuli im Cortex) sowie ein erhöhtes Lebergewicht hervorgerufen (k. w. A.) (Dilley 1977; Dilley und Lewis 1978).

Nach 120 Expositionen innerhalb von 24 Wochen ergaben sich bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten bei 250 ml Chlorbenzol/m³ ein erhöhtes absolutes (36 %) und ein erhöhtes relatives (31 %) Lebergewicht sowie ein erhöhtes relatives Nierengewicht (13 %). Die Erhöhungen der Organgewichte begannen bei 75 ml Chlorbenzol/m³ und lagen bei 13 % bzw. 11 % für Leber und Nieren (Dilley 1977).

Fazit:

Aus den Studien mit wiederholter inhalativer Exposition ergeben sich bei Ratten eine NOAEC von 50 ml Chlorbenzol/m³ und eine LOAEC von 150 ml/m³ für Leber- und Nierenveränderungen.

5.2.2 Orale Aufnahme

In der Tabelle 3 des Nachtrags aus dem Jahr 1995 sind alle Studien zur wiederholten oralen Aufnahme dargestellt (Nachtrag 1995). Die folgenden Studien werden nur als Ergänzung der bei inhalativer Exposition aufgetretenen Veränderungen in Leber und Nieren aufgeführt.

In einer 13-Wochen-Studie an je zehn männlichen und weiblichen F344-Ratten mit Verabreichung von 0, 60, 125, 250, 500 oder 750 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag mit der Schlundsonde an fünf Tagen pro Woche ergaben sich ab 500 mg/kg KG und Tag Mortalität und ab 750 mg/kg KG und Tag Leberzellnekrosen und -degenerationen, Nephropathie, Verlust myeloider Zellen aus dem Knochenmark und lymphoider Zellen aus der Milz. Es waren meist mehr weibliche als männliche Tiere betroffen. In der sich anschließenden Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie mit je 50 männlichen und weiblichen F344-Ratten mit Applikation von 0, 60 oder 120 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag kam es nur bei 120 mg/kg KG und Tag bei den männlichen F344-Ratten zu einer signifikant vermehrten Häufigkeit neoplastischer Noduli in der Leber und bei einem weiblichen Tier zu einem Adenokarzinom in der Niere. Die in der 13-Wochen-Studie bei 750 mg/kg KG und Tag aufgetretenen Schädigungen in Leber und Nieren sowie der Verlust von erythropoetischen Vorläuferzellen in Knochenmark und Milz zeigten sich bei bis zu 120 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag in dieser chronischen Studie nicht (NTP 1985).

Bei je zehn männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen mit 13-wöchiger Gabe von 0, 60, 125, 250, 500 oder 750 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag mit der Schlundsonde an fünf Tagen pro Woche starben bereits ab 250 mg/kg KG und Tag vier männliche und sechs weibliche Tiere. Zudem traten ab 250 mg/kg KG und Tag Schädigungen in Leber und Nieren sowie der Verlust von erythropoetischen Vorläuferzellen in Knochenmark und Milz auf. In der chronischen Studie an je 50 männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen mit Verabreichung von 0, 30 oder 60 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag waren keine substanzbedingten Veränderungen erkennbar (NTP 1985).

In einer oralen 13-Wochen-Studie erhielten je vier männliche und weibliche Beagle-Hunde an fünf Tagen pro Woche in Gelatinekapseln 0; 0,025; 0,050 oder 0,250 ml Chlorbenzol/kg KG und Tag (0, 28, 55 oder 277 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Die niedrigste und die mittlere Dosierung wurden von allen Tieren symptomlos vertragen. Bei der höchsten Dosis von 277 mg/kg KG und Tag starben zwei Hunde und zwei waren moribund bzw. fielen ins Koma. Die Untersuchungen dieser Tiere erfolgten zwischen der dritten und fünften Studienwoche, die der überlebenden Tiere nach 13 Behandlungswochen. Die Hunde der höchsten Dosisgruppe waren stark abgemagert und ausgezehrt und litten zudem an einer Gelbsucht. Im Serum fanden sich erhöhte Aktivitäten der Alaninaminotransferase und der alkalischen Phosphatase sowie eine Zunahme der Anzahl unreifer Leukozyten. Die Bilirubin- und Cholesterin-Werte waren erhöht. In der Leber zeigte sich eine grau-gelbe Verfärbung des Parenchyms, das Lebergewicht der männlichen Tiere war um 21 % erhöht und die Gallenblase vergrößert. Die Nierenmedulla wies eine Entfärbung auf (Knapp et al. 1971).

Fazit:

Aus den Studien zur wiederholten oralen Exposition ergaben sich bei Mäusen ein NOAEL von 60 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag und bei Ratten ein LOAEL von 120 mg/kg KG und Tag für eine signifikant vermehrte Häufigkeit neoplastischer Noduli in der Leber. Auch bei Hunden zeigte sich ein ähnlicher NOAEL von 55 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag, bei einem LOAEL von 277 mg/kg KG und Tag für Leberschädigungen.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Bei Kaninchen war Chlorbenzol mäßig reizend an der Haut (Nachtrag 1995). In einer weiteren Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an drei Neuseeland-Kaninchen war der nach 24, 48 und 72 Stunden gemittelte Reizindex für Erytheme 2,7 von maximal 4. Pro Tier betrugen die Bewertungsgrade für die Erytheme nach 24, 48 und 72 Stunden bei je zwei Tieren 3 und bei einem Tier 2. Die Ödeme wurden bei jedem Tier und zu jedem Zeitpunkt mit 1 von maximal 4 bewertet. Auch in dieser Untersuchung war Chlorbenzol hautreizend (ECHA 2017 a).

Fazit:

Chlorbenzol ist bei Kaninchen hautreizend.

5.3.2 Auge

Chlorbenzol war bei Kaninchen nicht reizend am Auge (Nachtrag 1995), was durch zwei weitere Studien bestätigt wurde. Nur in einer dieser Studien waren Reizindizes angegeben. Die mittleren Bewertungsgrade betrugen nach 48 und 72 Stunden für die Hornhauttrübung 0,1 von maximal 4, für die Bindehautrötung 0,9 von maximal 3, für die Bindehautödeme 0,4 von maximal 4 und für die Iritis 0 von maximal 2. Bei allen Tieren waren die Reizsymptome innerhalb von sieben Tagen verschwunden (ECHA 2017 a).

Fazit:

Bei Kaninchen ist Chlorbenzol nicht reizend am Auge.

5.4 Allergene Wirkung

In vitro

In vitro fanden sich negative Befunde im „Direct Peptide Reactivity Assay“ sowie in den Zell-basierten Systemen des KeratinoSens-Assays, des U937-CD86-Tests (MUSST-Assay) (Natsch et al. 2013) und im Hautmodell des SENS-IS-Systems (Cottrez et al. 2016). Der „Human Cell Line Activation Test“ (h-CLAT) ergab ein

positives Ergebnis hinsichtlich der Aktivierung der CD86-Zellen, nicht aber der CD54-Zellen (Nukada et al. 2011).

In vivo

Im Maximierungstest an Meerschweinchen war Chlorbenzol nicht sensibilisierend (Nachtrag 1995). Die intradermale und topische Induktionsbehandlung erfolgte mit 1%- bzw. 50%igem Chlorbenzol in einer 2%igen Cremophor-EL-Zubereitung. Einen Tag nach der Auslösebehandlung mit einer 25%igen Testzubereitung fanden sich gering ausgeprägte Erytheme bei 10 von 20 Tieren und nach 48 Stunden bei einem von 20 Tieren. Eine erneute Auslösebehandlung führte bei vier Tieren nach 24 Stunden zu Reaktionen bzw. bei einem Tier nach 48 Stunden. Von jeweils zehn Kontrolltieren reagierten bei der ersten Auslösung ein Tier und bei der zweiten Auslösung sechs Tiere zu beiden Ableszeitpunkten. Eine Positivkontrolle wurde nicht mitgeführt (ECHA 2017 a).

Ein Local Lymph Node Assay (LLNA) an Mäusen ergab mit 5, 10 oder 25 % Chlorbenzol in Aceton/Olivenöl (4:1) Stimulationsindizes in Höhe von 1,1; 1,7 bzw. 1,6 und somit bei diesen Konzentrationen ein negatives Ergebnis (Ashby et al. 1995).

In einem neueren LLNA an weiblichen CBA/J-Mäusen wurde Chlorbenzol in Aceton/Olivenöl (4:1) in 25%- und 50%iger Konzentration sowie auch unverdünnt getestet. Hierfür ergaben sich für den ^3H -Thymidin-Einbau Stimulationsindizes von 1,91; 3,23 und 5,30. Die Lymphknotenzellzahl betrug gegenüber der Vehikelkontrolle das 0,97-; 1,34- und 1,61-Fache während das Lymphknotengewicht auf das 1,2-; 1,37- und 1,79-Fache und das Ohrgewicht auf das 1,08-; 1,18- und 1,25-Fache anstiegen. Die ebenfalls vorgenommene Durchflusszytometrie ergab hinsichtlich der B220+, CD3+, CD4+ und CD8+ Zellen keinen substanzbedingten Effekt; das B/T-Zellverhältnis war jedoch in der höchsten Konzentrationsgruppe auf das 1,55-Fache erhöht (ECHA 2017 b).

Fazit:

Bei Meerschweinchen und Mäusen wirkt Chlorbenzol nicht hautsensibilisierend.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Zwei-Generationen-Studie an je 30 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten waren die Tiere sechs Stunden pro Tag, an sieben Tagen pro Woche, inhalativ gegen 0, 50, 150 oder 450 ml Chlorbenzol/m³ (0, 234, 702 oder 2105 mg/m³) exponiert. Die Expositionen begannen bei der F0-Generation zehn Wochen vor der Verpaarung und bei der F1-Generation eine Woche nach der Entwöhnung. In beiden Generationen erfolgten sie weiter während der Verpaarung, der Trächtigkeit und des Säugens. Die systemischen Befunde der abschließenden Untersuchung am Expositionsende sind in Abschnitt 5.2.1 dargestellt. Vor allem ergaben sich dosisabhängig erhöhte absolute und relative Lebergewichte, Leberzellhypertrophien und

Nierenveränderungen bei männlichen Ratten in der F0- bzw. F1-Generation (siehe Tabelle 1). Im Hoden zeigten sich bilaterale Degenerationen des Keimepithels in der F0-Generation bei 450 ml/m³ und unilaterale Degenerationen in der F1-Generation ab 150 ml/m³. Hinweise auf eine eingeschränkte Reproduktion fanden sich nicht (Nair et al. 1987). Da Chlorbenzol keine Veränderungen der Lungenfunktionen verursacht, Hodendegenerationen also nicht sekundär durch Hypoxie entstanden sein können, werden die Hodendegenerationen als substanzbedingt gewertet.

Fazit:

In dieser Zwei-Generationen-Studie an Ratten ergaben sich für die Degenerationen des Keimepithels im Hoden eine NOAEC von 50 ml Chlorbenzol/m³ und eine LOAEC von 150 ml/m³.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Je Gruppe wurden 32 bis 33 F344-Ratten vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag täglich sechs Stunden lang gegen 0, 75, 210 oder 590 ml Chlorbenzol/m³ exponiert. Nur bei 590 ml/m³ kam es bei den Feten zu skelettalen Variationen der Wirbel und einer verzögerten Ossifikation sowie bei den Muttertieren zu erhöhten relativen und absoluten Lebergewichten um ca. 12 %. Embryotoxische oder teratogene Wirkungen traten nicht auf (John et al. 1984). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt bei Ratten 210 ml Chlorbenzol/m³.

Auch bei 32 bis 33 Weißen-Neuseeland-Kaninchen, die vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag täglich sechs Stunden lang in der ersten Untersuchung gegen 0, 75, 210 oder 590 ml Chlorbenzol/m³ und in der nachfolgenden zweiten gegen 0, 10, 30, 75 oder 590 ml Chlorbenzol/m³ exponiert wurden, ergaben sich keine substanzbedingten embryotoxischen Wirkungen oder dosisabhängig auftretenden Missbildungen bei den Feten. Bei einer Konzentration von 590 ml Chlorbenzol/m³ zeigte sich nur in einer Untersuchung eine erhöhte Inzidenz an Resorptionen. Die Muttertiere wiesen in beiden Untersuchungen ab 210 bzw. bei 590 ml Chlorbenzol/m³ ein erhöhtes Lebergewicht auf (John et al. 1984). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt bei Kaninchen 590 ml Chlorbenzol/m³.

Die in der Zwei-Generationen-Studie beobachteten Leber- und Niereneffekte bei den F1-Nachkommen (Nair et al. 1987) sind nicht als entwicklungstoxische Wirkungen zu werten. Die NOAEC für Fetotoxizität liegt bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 450 ml Chlorbenzol/m³.

Fazit:

In den Studien zur Entwicklungstoxizität ergeben sich bei Ratten für die pränatale Entwicklungstoxizität und die Maternaltoxizität eine LOAEC von 590 ml Chlorbenzol/m³ und eine NOAEC von 210 ml/m³. Bei Kaninchen betragen die NOAEC für die pränatale Entwicklungstoxizität 590 ml Chlorbenzol/m³ und die NOAEC für Maternaltoxizität 75 ml/m³. Aus der Zwei-Generationen-Studie (siehe Abschnitt 5.5.1) lässt sich eine NOAEC für Fetotoxizität von 450 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration, ableiten.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Chlorbenzol war im Salmonella-Mutagenitäts-Test stets negativ. Chlorbenzol verursachte in CHO-Zellen keine Chromosomenaberrationen, aber bei 1 mg/ml Schwesterchromatidaustausche. Im UDS-Test mit Rattenhepatozyten induzierte Chlorbenzol keine DNA-Schäden. Ein TK^{+/−}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen mit bis zu 200 µg Chlorbenzol/ml (k.w.A.) erwies sich als positiv. Jedoch erfolgte keine Unterscheidung in kleine und große Kolonien (Nachtrag 1995).

5.6.2 In vivo

Somatische Zellen

In als valide angesehenen Untersuchungen zur Genotoxizität an Mäusen induzierte Chlorbenzol nach oraler Gabe von bis zu 400 mg/kg KG keine Schwesterchromatidaustausche und keine Mikronuklei im Knochenmark (Nachtrag 1995).

Je drei weibliche C57BL/6-Mäuse erhielten einmalig oder an drei aufeinander folgenden Tagen intraperitoneal 750 mg Chlorbenzol (in Olivenöl)/kg KG. Die Entnahme der Lymphozyten aus dem peripheren Blut und der Zellen aus dem Knochenmark für den Comet Assay erfolgte 16 Stunden nach der letzten Injektion. Die Verabreichung von 750 mg Chlorbenzol/kg KG führte zwar zu schweren Vergiftungen (k.w.A.), nicht aber zur Toxizität im Knochenmark. Nur nach dreimaliger Applikation traten ausschließlich in den peripheren Lymphozyten vermehrt DNA-Strangbrüche auf (Vaghef und Hellman 1994).

In einer weiteren Studie erhielten Ratten intraperitoneal 0, 750, 1000 oder 1250 mg Chlorbenzol/kg KG und die Entnahme der Knochenmarkszellen erfolgte 12, 24 oder 48 Stunden nach der Applikation. Lediglich die höchste Dosierung und eine Entnahme der Zellen nach 24 Stunden ergaben eine signifikant erhöhte Induktion von Mikronuklei. Es trat keine Zytotoxizität auf (Siddiqui et al. 2006).

Keimzellen

Ein Rezessiv-Letal-Test mit *Drosophila melanogaster* und ein Dominant-Letal-Test an Mäusen mit oraler Chlorbenzol-Verabreichung waren negativ (Nachtrag 1995).

Fazit:

In Bakterien war Chlorbenzol nicht mutagen. Nur im höheren Konzentrationsbereich (0,2 bis 1 mg/ml) kam es zu einer DNA-schädigenden Wirkung in Säugetierzellen. In als valide angesehenen Untersuchungen zur Genotoxizität an Mäusen induzierte oral verabreichtes Chlorbenzol bei bis zu 400 mg/kg KG keine Schwesterchromatidaustausche und keine Mikronuklei im Knochenmark. Nach intraperitonealer Applikation hoher Chlorbenzoldosierungen zeigten sich bei Mäusen bei 750 mg Chlorbenzol/kg KG in den peripheren Lymphozyten vermehrt DNA-Strangbrüche und bei Ratten bei 1250 mg Chlorbenzol/kg KG in Knochenmarks-

zellen erhöhte Inzidenzen an Mikronuklei. Chromosomenaberrationen und Dominant-Letalmutationen traten bei Mäusen nicht auf.

Insgesamt wird Chlorbenzol auch weiterhin als nicht genotoxisch angesehen.

5.7 Kanzerogenität

In einer Zwei-Jahre-Studie an je 50 männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen mit oraler Applikation (siehe auch Abschnitt 5.2.2) fanden sich in der höchsten Dosisgruppe von 120 mg Chlorbenzol/kg KG und Tag nur bei männlichen Ratten signifikant vermehrt neoplastische Knötchen in der Leber (siehe Tabelle 2). Leber- oder andere Karzinome traten nicht auf (NTP 1985).

Fazit:

Die nur bei männlichen Ratten aufgetretene signifikant erhöhte Inzidenz an neoplastischen Knötchen in der Leber wird nicht als Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung gewertet (Nachtrag 1995).

Tab. 2 Inzidenzen der neoplastischen Noduli in der Leber von männlichen Ratten aus einer Studie zur Kanzerogenität von Chlorbenzol

| | | | | |
|-----------------------------|---|----------------|-------------|--------------|
| Autor: | NTP 1985 | | | |
| Stoff: | Chlorbenzol (Reinheit > 99 %) | | | |
| Spezies: | Ratte, F344/N, je 50 ♂,♀ | | | |
| Applikation: | Schlundsonde | | | |
| Dosis: | 0 (unbehandelt), 0 (Maiskeimöl), 60 oder 120 mg Chlorbenzol (in Maiskeimöl)/kg KG und Tag | | | |
| Dauer: | 2 Jahre, 5 Tage/Woche | | | |
| Toxizität: | – | | | |
| <hr/> | | | | |
| | Dosis (mg/kg KG u. Tag) | | | |
| | unbehandelt | 0 (Maiskeimöl) | 60 | 120 |
| <hr/> | | | | |
| Leber: neoplastische Noduli | | | | |
| gesamt | 4/50 (8 %) | 2/50 (4 %) | 4/49 (8 %) | 8/49 (16 %) |
| adjustiert | 10,4 % | 4,5 % | 12,5 % | 29,3 % |
| terminal | 2/34 (6 %) | 3/50 (6 %) | 4/32 (13 %) | 7/26 (27 %)* |

* p ≤ 0,05 Fisher's Exact Test

6 Bewertung

Kritische Effekte von Chlorbenzol beim Menschen sind die Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Im Tierversuch verursacht Chlorbenzol vor allem Veränderungen in Leber und Nieren.

MAK-Wert. Aus einer Zwei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten ergeben sich aufgrund der Nierenveränderungen, der Erhöhung des relativen Lebergewichtes und der Leberzellhypertrophien eine LOAEC von 150 ml Chlorbenzol/m³ bzw. eine NOAEC von 50 ml/m³. Aus dieser NOAEC errechnet sich durch Anwendung von jeweils dem Faktor 2 für die mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit und für das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz, die siebentägige Exposition im Vergleich zu einer fünftägigen Exposition am Arbeitsplatz sowie für die Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen ein Wert von 8,8 ml Chlorbenzol/m³. Unter Anwendung des „Preferred Value Approach“ kann daraus ein MAK-Wert von 5 ml/m³ festgesetzt werden. Diesen MAK-Wert stützen Hinweise aus einer Probandenstudie, in der nach mehrstündiger Exposition gegen 60,2 ml Chlorbenzol/m³ Schläfrigkeit sowie Kopf- und Augenschmerzen aufgetreten sind. Mit der entsprechenden NOAEC von 11,8 ml Chlorbenzol/m³, bei der keine Hinweise auf akute neurotoxische oder chemosensorische Effekte gefunden werden, lässt sich daraus unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz, im Vergleich zu Probandenstudien in Ruhe, eine angepasste NAEC von 5,9 ml Chlorbenzol/m³ ermitteln. Der MAK-Wert von 5 ml/m³ wird also auch durch die Ergebnisse der Probandenstudien untermauert.

In einer Zwei-Jahre-Studie mit Applikation von Chlorbenzol mit der Schlundsonde zeigt sich ein LOAEL von 120 mg/kg KG und Tag für die bei männlichen Ratten aufgetretenen neoplastischen Noduli in der Leber. Dieser LOAEL entspricht nach toxikokinetischer Übertragung in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz durch Berücksichtigung des dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwertes (1:4), der angenommenen oralen und inhalativen Resorption (100 %), des Körpergewichts (70 kg) und des Atemvolumens (10 m³) des Menschen einer Luftkonzentration von 210 mg/m³ $\hat{=}$ 44 ml/m³ und liegt damit deutlich höher als der MAK-Wert von 5 ml Chlorbenzol/m³.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert aufgrund der systemischen Wirkung abgeleitet worden ist, bleibt Chlorbenzol der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Die initialen Halbwertszeiten für die Metaboliten 4-Chlorkatechol und 4-Chlorphenol betragen beim Menschen 2 bzw. 3 Stunden. Daher wird der bisherige Überschreitungsfaktor von 2 zur Spitzenbegrenzung bestätigt. Dieser Überschreitungsfaktor steht auch im Einklang mit den Ergebnissen aus der oben aufgeführten Probandenstudie, in der bei einer Konzentration von 11,8 ml/m³ keine Beschwerden angegeben wurden.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten traten bei 590 ml/m³ bei den Feten eine Zunahme der skelettalen Wirbelvariationen auf, aber keine Missbildungen. Bei Ratten liegt die NOAEC für pränatale Entwick-

lungstoxizität und Maternaltoxizität bei 210 ml/m³. Die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität beträgt bei Kaninchen 590 ml/m³ und die NOAEC für Maternaltoxizität 75 ml/m³. In einer Zwei-Generationen-Studie an Ratten zeigten sich eine NOAEC für Fetotoxizität bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 450 ml/m³ und eine NOAEC für Paternaltoxizität von 50 ml/m³. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergeben sich für die Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen 21- bzw. 59-fache Abstände zum MAK-Wert von 5 ml/m³. Selbst wenn den erhöhten Resorptionen bei 590 ml/m³ Beachtung beigemessen wird, ist der Abstand der nächst niedrigeren Konzentration zum MAK-Wert ausreichend groß. Bei der Zwei-Generationen-Studie an Ratten wird zusätzlich zum erhöhten Atemvolumen noch die siebentägige Exposition im Vergleich zu einer fünftägigen Exposition am Arbeitsplatz berücksichtigt, und es ergibt sich ein 63-facher Abstand zwischen der NOAEC für Fetotoxizität und dem MAK-Wert. Da bei Ratten und Kaninchen keine vermehrten Missbildungen aufgetreten und die Abstände der NOAEC zum MAK-Wert ausreichend groß sind, wird für Chlorbenzol die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C beibehalten.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine klinischen oder eindeutig positiven experimentellen Befunde vor, mit denen eine hautsensibilisierende Wirkung von Chlorbenzol zu begründen ist. Angaben zur atemwegsensibilisierenden Wirkung liegen ebenfalls nicht vor, so dass Chlorbenzol weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

Kanzerogene und keimzellmutagene Wirkung. Die seit dem Nachtrag im Jahr 1995 hinzugekommenen neuen Studien zur Genotoxizität reichen nicht aus, um Chlorbenzol als genotoxisch zu bewerten, vor allem, da nur nach intraperitonealer Verabreichung bei hohen Dosierungen genotoxische Effekte auftreten. Die nur bei männlichen Ratten induzierte signifikant erhöhte Inzidenz von neoplastischen Knötchen in der Leber wird nicht als Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung gewertet. Daher erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene oder Keimzellmutagene.

7 Literatur

- Ashby J, Basketter DA, Paton D, Kimber I (1995) Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay. *Toxicology* 103: 177–194
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2013) Addendum for chlorobenzene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology and Human Health Sciences, Atlanta, GA, USA, https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/chlorobenzene_addendum.pdf
- Babany G, Bernuau J, Cailleux A, Cadranet J-F, Degott C, Erlinger S, Benhamou JP (1991) Severe chlorobenzene-induced liver cell necrosis. *Gastroenterology* 101: 1734–1736
- Béliveau M, Krishnan K (2000) Concentration dependency of rat blood: air partition coefficients of some volatile organic chemicals. *J Toxicol Environ Health A* 60: 377–389, <https://doi.org/10.1080/00984100050033467>

- de Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 9: 137–143
- Cottrez F, Boitel E, Ourlin JC, Peiffer JL, Fabre I, Henaoui IS, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H (2016) SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In Vitro* 32: 248–260
- Dilley JV (1977) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene (monochlorobenzene). Stanford Research Institute, US Department of Commerce, National Technical Information Service, PB-276 623
- Dilley JV, Lewis TR (1978) Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 45: 327
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg) (2009) Chlorbenzol, Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 16. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim,
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb10890d0016/pdf>
- ECHA (2017 a) Information on registered substances. Dataset on chlorobenzene (CAS Number 108-90-7), joint submission, first publication 19.04.2011, last modification 18.04.2017,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2017 b) Information on registered substances. Dataset on chlorobenzene (CAS Number 108-90-7), individual submission, first publication 03.04.2013, last modification 18.04.2017,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Feltens R, Mögel I, Röder-Stolinski C, Simon J-C, Herberth G, Lehmann I (2010) Chlorobenzene induces oxidative stress in human lung epithelial cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 242: 100–108
- Fischäder G, Röder-Stolinski C, Wichmann G, Nieber K, Lehmann I (2008) Release of MCP-1 and IL-8 from lung epithelial cells exposed to volatile organic compounds. *Toxicol In Vitro* 22: 359–366
- Guenthner TM, Luo G (2001) Investigation of the role of the 2',3'-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs. *Toxicology* 160: 47–58
- John JA, Hayes WC, Hanley TR Jr, Johnson KA, Gushow TS, Rao KS (1984) Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 76: 365–373
- Knapp WK, Busey WM, Kundzins W (1971) Subacute oral toxicity of chlorobenzene in dogs and rats (Abstract). *Toxicol Appl Pharm* 19: 393
- Knecht U, Woitowitz HJ (2000) Human toxicokinetics of inhaled chlorobenzene: latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 543–554
- Lehmann I, Röder-Stolinski C, Nieber K, Fischäder G (2008) In vitro models for the assessment of inflammatory and immune-modulatory effects of the volatile organic compound chlorobenzenes. *Exp Toxicol Pathol* 60: 185–193
- Nair RS, Barter JA, Schroeder RE, Knezevich A, Stack CR (1987) A two-generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundam Appl Toxicol* 9: 678–686
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern PA (2013) Dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33: 1337–1352

- NTP (National Toxicology Program) (1985) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS no. 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) NTP TR 261, NIH Publication No 86-2517, Research Triangle Park
- Nukada Y, Ashikaga T, Sakaguchi H, Sono S, Mugita N, Hirota M, Miyazawa M, Ito Y, Sasa H, Nishiyama N (2011) Predictive performance for human skin sensitizing potential of the human cell line activation test (h-CLAT). *Contact Dermatitis* 66: 343–353, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01952.x>
- Ogata M, Taguchi T, Hirota N, Shimada Y, Nakae S (1991) Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC; concentrations 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
- Reygagne A, Garnier R, Babany G, Cailleux A, Allain P, Benhamou JP, Efthymiou ML (1992) Cytolytic hepatitis following ingestion of monochlorobenzene. Two cases (franz). *J Toxicol Clin Exp* 12: 213–216
- Röder-Stolinski C, Fischäder G, Oostingh GJ, Eder K, Duschl A, Lehmann I (2008) Chlorobenzene induces the NF- κ B and p38 MAP kinase pathways in lung epithelial cells. *Inhal Toxicol* 20: 813–820
- Siddiqui MF, Ahmad R, Amad W, Hasnain AU (2006) Micronuclei induction and chromosomal aberrations in *Rattus norvegicus* by chloroacetic acid and chlorobenzenes. *Ecotoxicol Environ Saf* 65: 159–164
- Thrall KD, Woodstock AD, Kania MR (2004) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chlorobenzene in F-344 rats. *J Toxicol Environ Health A* 67: 525–536, <https://doi.org/10.1080/15287390490425731>
- Vaghef H, Hellman B (1994) Demonstration of chlorobenzene-induced DNA damage in mouse lymphocytes using the single cell gel electrophoresis assay. *Toxicology* 96: 19–28

abgeschlossen am 22.03.2017