

Toluol – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zu den BAT-Werten

Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer¹

G. Schriever-Schwemmer²

H. Drexler^{3,*}

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

Keywords

Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität

¹ *Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, 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 „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*

⁴ *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*

⁵ *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)

Abstract

In 2020, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated toluene [108-88-3] regarding reproductive and developmental toxicity. Provided the maximum workplace concentration (MAK value) of 50 ml toluene/m³ is observed, prenatal toxic effects are not to be expected. Toluene was therefore classified in Pregnancy Risk Group C in 1993, which was confirmed in 2020. The biological tolerance values (BAT values) of 600 µg toluene/l blood, 75 µg toluene/l urine and 1.5 mg o-cresol/l urine were based on the correlation to toluene uptake by inhalation at the MAK value. Therefore, Pregnancy Risk Group C is also valid for BAT values. If the BAT values for toluene are not exceeded, no prenatal toxic effects are to be expected.

Citation Note:

Weistenhöfer W, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Toluol – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zu den BAT-Werten. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Dez;6(4):Doc088. DOI: https://doi.org/10.34865/bb10888d6_4ad

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2020

Publikationsdatum:
30 Dez 2021

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



BAT-Wert (2017)	75 µg Toluol/l Urin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
BAT-Wert (2009)	600 µg Toluol/l Blut Probenahmezeitpunkt: unmittelbar nach Exposition 1,5 mg o-Kresol (nach Hydrolyse)/l Urin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten
MAK-Wert (1993)	50 ml/m³ ≙ 190 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2020)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1998)	H
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1993, 2020)	Gruppe C

Bei der Ableitung von Biologischen Arbeitsstoff-Toleranz-Werten (BAT-Werten) wird seit 2019 explizit die Übernahme der für die jeweilige maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) abgeleiteten Schwangerschaftsgruppe geprüft (DFG 2019). Im Jahr 2020 wurde für Toluol die Schwangerschaftsgruppe C für den MAK-Wert bestätigt (Hartwig und MAK Commission 2021). In diesem Addendum wird geprüft, ob für die BAT-Werte von Toluol die Schwangerschaftsgruppe C übernommen werden kann.

Reevaluierung

Aufgrund fehlender Daten war es nicht möglich, BAT-Werte für Toluol auf Basis von Beziehungen zwischen innerer Belastung und relevanten Beanspruchungsgrößen abzuleiten. Die Evaluierung erfolgte daher durch Korrelationen zwischen externer und interner Exposition. Als Parameter wurden Toluol in Blut und Urin sowie die Ausscheidung von o-Kresol im Urin verwendet. In Korrelation zum MAK-Wert von 50 ml Toluol/m³ (190 mg/m³) wurden BAT-Werte von 600 µg Toluol/l Blut sowie von 1,5 mg o-Kresol (nach Hydrolyse)/l Urin festgelegt (Angerer 2010). Zusätzlich wurde in Korrelation zum MAK-Wert ein BAT-Wert von 75 µg Toluol/l Urin abgeleitet (Jäger et al. 2018).

Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung wurde reevaluiert (Hartwig und MAK Commission 2021). Toluol erzeugt bei ungeborenen Kindern ähnliche Symptome wie sie beim fetalen Alkohol-Syndrom durch Ethanol auftreten, wenn Frauen während der Schwangerschaft große Mengen (4000 bis 12 000 ml/m³) an Toluol oder anderen organischen Lösungsmitteln inhalierten. Je nach Höhe der Konzentration treten Embryoletalität oder Entwicklungsverzögerungen, verzögertes Wachstum der Feten sowie eine retardierte Entwicklung des Skelettsystems auf. Toluol bewirkt jedoch bis 3500 ml/m³ keine Teratogenität. Belastbare Untersuchungen im Niedrigdosisbereich beim Menschen liegen nicht vor.

Entwicklungstoxizität

Der empfindlichste Endpunkt für die Entwicklungstoxizität ist die Erniedrigung des perinatalen Körpergewichts (Hartwig und MAK Commission 2021; Thiel und Chahoud 1997). Es liegen keine wesentlichen metabolischen Unterschiede zwischen dem Menschen und Versuchstieren vor. Die Effekte auf das Körpergewicht am ersten Postnataltag (jeweils um 8% reduziert) sind bei der Ratte bei 1000 und 1200 ml Toluol/m³ nur sehr gering ausgeprägt, nach zwei Wochen reversibel und traten nur bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf. Die NOAEC (no observed adverse effect

concentration) für pränatale Entwicklungstoxizität beträgt 600 ml Toluol/m³ und die LOAEC (lowest observed adverse effect concentration) 1000 ml/m³ mit diesen geringgradigen und reversiblen Effekten, was unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) einem 6- bzw. 10-fachen Abstand zum MAK-Wert von 50 ml/m³ entspricht. Daher ist für Toluol weiterhin aufgrund der geringgradigen und reversiblen Effekte auf das Körpergewicht der Nachkommen eine fruchtschädigende Wirkung von Toluol bei Expositionen in Höhe des MAK-Wertes von 50 ml/m³ nicht anzunehmen.

Entwicklungsneurotoxizität

Seit 2016 ist für Substanzen, deren MAK-Wert vom neurotoxischen Effekt abgeleitet wurde, eine Aussage über entwicklungsneurotoxische Effekte beim Fetus notwendig. Für die Ratte betragen die NOAEC 1200 und 2000 ml Toluol/m³ in den Entwicklungsneurotoxizitätsstudien, so dass auch unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ausreichend große Abstände (12- bzw. 20-fach) zum MAK-Wert vorliegen.

Insgesamt liegt die NOAEC für die Entwicklungstoxizität niedriger als die für die Entwicklungsneurotoxizität. Da bei Expositionen in Höhe des MAK-Wertes keine fruchtschädigende Wirkung anzunehmen ist, bleibt Toluol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da die BAT-Werte in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurden, ist bei Einhaltung der BAT-Werte in Höhe von 600 µg Toluol/l Blut, 75 µg Toluol/l Urin und 1,5 mg o-Kresol (nach Hydrolyse)/l Urin keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Angerer J (2010) Addendum zu Toluol. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 23–26. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10888d0017>
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Wiley-VCH, Weinheim. DOI: <https://doi.org/10.1002/9783527826155>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Toluol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 6(4): Doc079. DOI: https://doi.org/10.34865/mb10888d6_4ad
- Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2018) Addendum zu Toluol. BAT Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 3(3): 1571–1583. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10888d0023>
- Thiel R, Chahoud I (1997) Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. Arch Toxicol 71(4): 258–265. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002040050385>