

**Biologisches Monitoring nach standardisierter  
Monochlorbenzol-Einwirkung**

**Untersuchungen zur Reevaluierung eines  
Biologischen  
Arbeitsstoff-Toleranz-Wertes**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Burkhard Zentgraf  
aus Lauterbach

Gießen 2007

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin  
Geschäftsführender Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Schneider

Direktor des Zentrums für Ökologie:  
Prof. Dr. med. T. Eikmann

1. Gutachter:

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. biol. hom. U. Knecht

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Mersch-Sundermann

Tag der Disputation:

07.12.2007

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>Chlorbenzol</b>	<b>3</b>
1.1.1	Verwendung in der Arbeitswelt	3
1.1.2	Chemische Bezeichnung und chemisch- physikalische Eigenschaften	3
<b>1.2</b>	<b>Arbeitsmedizinisch-toxikologische Eigenschaften von Chlorbenzol</b>	<b>4</b>
1.2.1	Resorption	4
1.2.2	Verteilung	4
1.2.3	Metabolismen	5
1.2.4	Ausscheidung	6
1.2.5	Toxische Wirkung	7
1.2.5.1	Akute Toxizität	8
1.2.5.2	Chronische Toxizität	8
1.2.6	Kanzerogenität und Teratogenität	9
<b>1.3</b>	<b>Präventiv-medizinische Maßnahmen bei Exposition gegenüber Chlorbenzol</b>	<b>10</b>
1.3.1	Sicherheitstechnische Primärprävention	10
1.3.2	Medizinische Sekundärprävention	11
<b>1.4</b>	<b>Begründung des MAK- und BAT-Wertes für Chlorbenzol</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Materialien</b>	<b>14</b>
3.1.1	Chemikalien	14
3.1.2	Lösungen	14
3.1.3	Geräte	15
3.1.4	Kollektivbeschreibung / Probanden	15
<b>3.2</b>	<b>Methodik</b>	<b>16</b>
3.2.1	Standardisierte Expositionsbedingungen	16
3.2.2	Exposition gegenüber Chlorbenzol	16
<b>3.3</b>	<b>Probennahme</b>	<b>17</b>
3.3.1	Gewinnung der Luftproben	17
3.3.2	Entnahme der Blutproben	17
3.3.3	Gewinnung der Urinproben	18
<b>3.4</b>	<b>Analytische Methoden</b>	<b>19</b>
3.4.1	Analytik der Luftproben	19
3.4.2	Analytik der Blutproben	19
3.4.3	Analytik der Urinproben	20

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der Gefahrstoff-Analytik</b>	<b>22</b>
4.1.1	Chlorbenzol in der Kammerluft	22
4.1.2	Chlorbenzol im Blut	23
4.1.3	Chlorbenzol-Metabolite im Urin	23
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse der Expositionen</b>	<b>25</b>
4.2.1	Chlorbenzol-Kammerluft-Konzentration	25
4.2.2	Chlorbenzol-Blutkonzentration	25
4.2.3	Chlorbenzol-Metabolite im Urin	30
4.2.3.1	Konzentration von 4-Chlorkatechol im Urin	30
4.2.3.2	Konzentration der isomeren Chlorbenzol-Metabolite im Urin	35
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>53</b>
<b>8.1</b>	<b>Chlorbenzol-Raumluft-Konzentration</b>	<b>53</b>
<b>8.2</b>	<b>Chlorbenzol-Blutkonzentration</b>	<b>56</b>
8.2.1	Abklingwerte der Chlorbenzol-Blutkonzentration (Tabellen)	56
8.2.2	Abklingkurven der Chlorbenzol-Blutkonzentration	59
<b>8.3</b>	<b>Konzentration der Chlorbenzol-Metaboliten im Urin</b>	<b>62</b>
8.3.1	Abklingwerte der Chlorbenzol-Urinkonzentration (Tabellen)	62
8.3.2	Abklingkurven der Urinmetaboliten 4-Chlorkatechol, 4-Chlorphenol, 3-Chlorphenol und 2-Chlorphenol	71
8.3.2.2	Abklingkurven der 4-Chlorphenol-Urinausscheidung (mg/g Kreatinin)	74
8.3.2.3	Abklingkurven der 3-Chlorphenol-Urinausscheidung (mg/g Kreatinin)	77
8.3.2.4	Abklingkurven der 2-Chlorphenol-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)	80
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>86</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Chlorbenzol

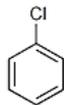
### 1.1.1 Verwendung in der Arbeitswelt

Chlorbenzol (CB) ist eine farblose, neutrale Flüssigkeit mit einem schwach ausgeprägten aromatischen Geruch. Es dient überwiegend als Zwischenprodukt zur Herstellung von Duftstoffen, Farbstoffen, Phenol, Anilin, Pflanzenschutzmitteln, Arzneimitteln sowie ferner als Lösungsmittel für Kautschuk, Druckfarben, Fleckenwasser (Trockenreinigung) und für Lacke, Harze, Öle, Ethylcellulose und Wärmeübertragungsmittel. Weiter wird CB bei der Herstellung von Fetten sowie zur Isocyanat Herstellung verwendet [u. a. 1, 2, 3].

Natürliche Chlorbenzolemittelen werden bislang nicht beobachtet [4].

### 1.1.2 Chemische Bezeichnung und chemisch- physikalische Eigenschaften

Chlorbenzol



Summenformel:  $C_6H_5Cl$

CAS-Nr.: 108-90-7

Synonyma: Monochlorbenzol, Benzolchlorid, Phenylchlorid

Physikalisch-chemische Daten [3]:

Molekulargewicht:	112,56
Schmelzpunkt [ °C]:	- 45,2°
Siedepunkt [ °C]:	131,7°
Spezifisches Gewicht bei 20° Celsius [g/ml]:	1,107
Dampfdruck bei 20° Celsius [mbar]:	11,7

CB gehört zu den halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffen. Es ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Ether und Benzol. CB entsteht beim Chlorieren von Benzol mit Chlor in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren oder durch Oxychlorierung von Benzol mit HCl-Luft-Gemischen. CB ist thermisch stabil. Bei höheren Temperaturen zersetzt es sich unter Bildung von 4,4-Dichlorbiphenyl, 4-Chlorbiphenyl bzw. Biphenyl und verbrennt an der Luft unter Ruß- und Chlorwasserstoffentwicklung [2, 5].

Untersuchungen zeigten, dass die Geruchsschwelle von CB bei Konzentrationen von 0,21 ml/m<sup>3</sup> liegt [6] und bei 60,2 ml/m<sup>3</sup> als unangenehmer Geruch wahrgenommen wird [7].

## **1.2 Arbeitsmedizinisch-toxikologische Eigenschaften von Chlorbenzol**

### **1.2.1 Resorption**

CB wird am Arbeitsplatz vor allem über die Atemwege aufgenommen, es kann aber auch bei oraler Aufnahme (z. B. Vergiftung) über den Magen-Darm-Trakt gut resorbiert werden [8]. Die gastrointestinale Aufnahme ist arbeitsmedizinisch weitgehend bedeutungslos, da es im Berufsleben praktisch zu keiner oralen Aufnahme kommt, die jedoch bei Arbeitsunfällen, bei fahrlässiger oder suizidaler Aufnahme von Endprodukten, wie z. B. Fleckenwasser, zu unterstellen ist. Die Resorption wird in Anwesenheit von Fetten und Ölen im Dünndarm positiv beeinflusst [5].

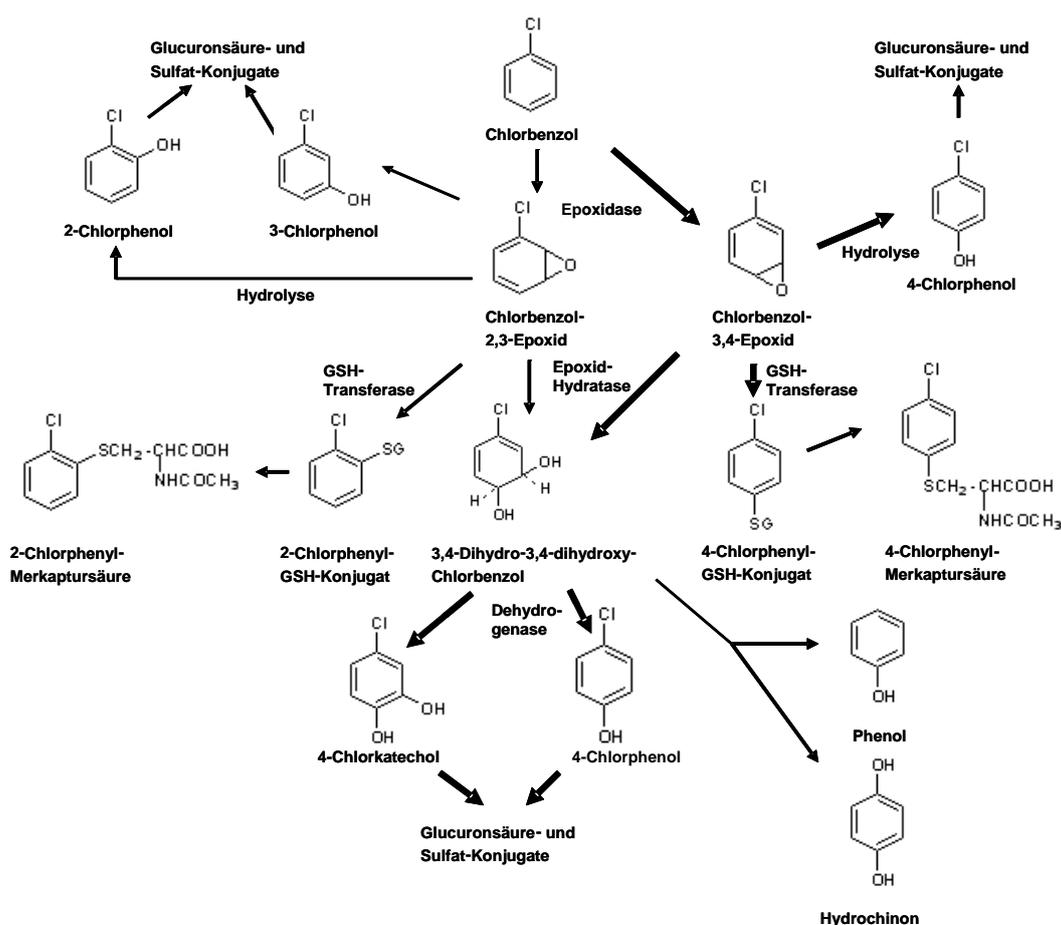
Eine Aufnahme über die Haut kann aus arbeitsmedizinischer Sicht ebenfalls relevant sein [8, 9], als relativ gering wird jedoch die Hautreizung eingestuft [10].

### **1.2.2 Verteilung**

Die Verteilung im Organismus hängt im Wesentlichen vom Fettgehalt der einzelnen Organe ab. Tierversuche zeigten, dass die Gewebeverteilung des CB sich proportional zur aufgenommenen Dosis erhöht, im Fettgewebe sogar um das Dreißigfache [1, 11, 12].

### 1.2.3 Metabolismen

Die Metabolisierung von CB erfolgt in allen Cytochrom P 450-haltigen Organen, hauptsächlich jedoch in der Leber. Der Metabolismus ist äußerst komplex und in Abb. 1 dargestellt [8]. Über Oxidationsreaktionen wird zunächst das CB-3,4-Epoxid und in geringem Umfang CB-2,3-Epoxid sowie 3-Chlorphenol gebildet. Diese Metabolite werden in weiteren Schritten teils nach enzymatischer Überführung durch die Glutathion-S-transferase und die Epoxidhydratase zu den verschiedenen Chlorkatecholen, Chlorphenolen und Mercaptursäurederivaten überführt. Die Ausscheidung im Urin erfolgt nach Konjugationen mit Glucuronsäure, Sulfat und Glutathion [13, 14, 15]. Das Glutathionaddukt 4-Chlorphenylmercaptursäure ist nach inhalativer wie auch oraler Aufnahme nur in vergleichsweise unbedeutender Menge nachweisbar [16, 17].



**Abb.1:** Metabolismen von CB im menschlichen Organismus [8].

Im Tierversuch wurden in geringen Anteilen noch weitere Metabolite wie: 2-Chlorchinol, Phenol, 2- und 3-Chlorphenyl-Mercaptursäure, 3-Chlorkatechol, Chinol, 3,4-Dihydro-3,4-dihydroxychlorbenzol, 2-,3- und 4-Chlorphenylsulfid, Hydrochinol und Phenylmercaptursäure nachgewiesen [8, 14, 15], die jedoch im Hinblick auf die Zielsetzung der Arbeit keine größere Bedeutung haben.

#### 1.2.4 Ausscheidung

Die Ausscheidung von CB erfolgt speziesunabhängig vor allem in Form der Metabolite mit dem Urin, insbesondere als Sulfat- und Glukuronsäurekonjugate der Chlorphenole (ClPh) und des Chlorkatechols (ClCat). Nachgewiesen wurden 4-Chlorkatechol (4-ClCat), 2-, 3- und 4-Chlorphenol (2-ClPh, 3-ClPh, 4-ClPh) sowie 4-Chlorphenylmercaptur-säure (4-CPMS) [7, 16, 17, 18-21].

Eine Untersuchung des Nachschichturins von 11 Arbeitern, die gegenüber 3,15 ppm CB in der Luft exponiert waren, erbrachte folgende Metabolitenverteilung [18]:

**Tab. 1:** Prozentualer Anteil der CB-Metabolite im Nachschichturin von 11 gegenüber 3,15 ppm CB exponierten Arbeitnehmern [18].

Metabolit	Anteil (%)
4-Chlorkatechol	76,9 ± 1,6
2-Chlorphenol	3,1 ± 0,3
3-Chlorphenol	7,2 ± 0,6
4-Chlorphenol	12,4 ± 1,1
4-Chlorphenylmercaptursäure	0,4 ± 0,1

Andere Autoren berichten über vergleichbare Befunde [7, 17, 19, 20, 21].

Beim Menschen ist der Hauptmetabolit 4-Chlorkatechol, das insgesamt zu etwa 77% der aufgenommenen CB-Dosis renal ausgeschieden wird. Der Anteil der Chlorphenole beträgt ca. 23%, wobei der des 4-Chlorphenols mit etwa 12% am höchsten ist [18].

Das Verteilungsmuster der Metabolite zeigt eine starke Abhängigkeit von der jeweils untersuchten Spezies.

Bei allen untersuchten Tierspezies wurde dosisabhängig im Vergleich zum Menschen ein deutlich höherer Anteil an 4-CPMS ausgeschieden [8].

Im Urin CB-belasteter Ratten oder Kaninchen wurden nur etwa 25% 4-ClCat-konjugate und bis zu 20% CPMS-Konjugate gefunden [22, 23, 24]. Erst bei hohen Dosierungen kam es zu einer Abnahme der Mercaptursäurekonjugate im Urin zu Gunsten von 4-Chlorphenol bzw. 4-Chlorphenolsulfat- und Glukuronsäurekonjugaten. Daneben wurde in zunehmendem Maße eine Abatmung von unmetabolisiertem CB festgestellt.

Die Ursachen der im menschlichen CB-Stoffwechsel dominierenden 4-Chlorlkatechol-Bildung aus dem intermediär gebildeten Chlorbenzol-3,4-Epoxid sind unklar, sie könnten aber auf einer Hemmung der entsprechenden Glutathiontransferase beruhen. Die Ausscheidung scheint sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch zweiphasig abzulaufen [12, 25]. Die Halbwertszeiten der Hauptmetabolite im Urin des Menschen werden anhand verschiedener Untersuchungen je nach Konzentration und Dauer der inhalativen Exposition zwischen 1,4 und 7,4 Stunden [8, 18, 26] und einer zweiten, verlangsamten Eliminationsphase bestimmt [7, 27].

Aus dem Blut wird CB rasch eliminiert. So fanden Knecht et al. bei 10 Probanden, die gegenüber Luftkonzentrationen von 50 ppm CB exponiert wurden, bereits 45 min nach Expositionsende eine Abnahme der Chlorbenzolkonzentration im Blut um den Faktor 3,5 bis 4 [28].

### **1.2.5 Toxische Wirkung**

Die toxische Wirkung des CB ist in erster Linie auf die beiden Epoxide des Chlorbenzols zurückzuführen. Diese Metabolite Chlorbenzol-3, 4-epoxid bzw. Chlorbenzol-2, 3-epoxid weisen in vivo und vitro eine ausgeprägte Proteinbindung auf und wurden in Leber, Niere und Lunge nachgewiesen [8].

In Tierversuchen haben sich vor allem Leber und Niere nach wiederholter Einwirkung als Hauptzielorgane erwiesen, da sie mit ihrem hohen Fettgehalt eine Anreicherung begünstigen [8].

Die von Benzol bekannten Blutbildveränderungen treten nach CB-Expositionen nicht auf [29, 30, 31]. Erst bei massiv erhöhten, arbeitsmedizinisch irrelevanten Konzentrationen kommt es auch zu Störungen des blutbildenden Systems, dann binden die Metabolite auch an RNA [8, 14, 15].

Da die Bildungsrate der Epoxide an das Cytochrom P 450-System gebunden ist, führt eine Enzyminduktion, z. B. durch Phenobarbital, zu einer erhöhten Bildungsrate und damit Verstärkung der toxischen Wirkung der Epoxide [8]. Eine Hemmung des Cytochrom P 450-Systems bewirkt eine Abnahme der Toxizität.

### **1.2.5.1 Akute Toxizität**

Akute Intoxikationen durch CB führen dosisabhängig zu Kopfschmerz und Abgeschlagenheit, zu gastrointestinalen Beschwerden mit Übelkeit und Brechreiz, Atemnot, Kreislaufinsuffizienz mit flachem, hochfrequenten und irregulärem Puls. Beschrieben werden ferner Depressionen zentralnervöser Funktionen von Schläfrigkeit bis zur Bewusstlosigkeit (Narkose) unter hohen Dosen. Die letale orale Dosis liegt bei 0,5-5 g CB/ kg KG [32]. Grundsätzlich haben Intoxikationen, z. B. durch akzidentelle orale Aufnahme von CB-haltigem Fleckenwasser, eine gute Prognose [1, 8]. CB-Dampf löst ab 200 ppm beim Menschen Reizungen der Augen- und Nasenschleimhäute aus [8].

In Tierversuchen war die akute inhalative Toxizität von CB mit LD<sub>50</sub> Werten über 8000 ppm und 6 Std. Expositionsdauer bei Ratte, Maus und Katze vergleichsweise gering ausgeprägt. Gleiches trifft für die akute orale Toxizität mit LD<sub>50</sub> Werten über 1000-5000 mg/kg KG [32]. Untersuchungen zu gelegentlichem als auch längerem (einwöchigen) Hautkontakt mit CB zeigten insgesamt nur geringe oberflächliche Hautveränderungen, wie leichte Bräunung, Erythembildung, Quaddeln, leichte oberflächliche Nekrosen oder akneforme Eruptionen [8, 33].

### **1.2.5.2 Chronische Toxizität**

Zur wiederholten Exposition von CB beim Menschen liegen einzelne Untersuchungen vor. Dabei fanden sich neben unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Reizungen der oberen Atemwege, Augenreizungen sowie gastrointestinalen Beschwerden in einem Fall eine aplastische Anämie nach

einem 6 Jahre dauernden Umgang mit einem 70% CB enthaltenen Klebstoff. Bei CB exponierten Arbeitern wurde ein verminderter Gutathiongehalt im Blutplasma sowie ein Vitamin B6 Mangel gefunden [8].

Dagegen liegen zahlreiche neue Untersuchungen zur subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies nach inhalativer und oraler Applikation von CB vor, die im Wesentlichen bestätigen, dass Leber und Niere das Hauptzielorgan der schädigenden Wirkung sind. So fanden sich an der Leber neben erhöhten Leberenzymen im Serum Leberzellverfettungen mit Zunahme des Organgewichtes und teils nekrotischem Abbau der zentrilobulären Zellen. Die Nieren zeigten diffuse Degenerationen und Nekrosen der proximalen Tubuli verbunden mit einer erhöhten Diurese. Weiter fanden sich eine Abnahme des Körpergewichtes und Diarrhoe, bei höheren Dosierungen pathologische Veränderungen an den blutbildenden Organen, Blutbildveränderungen und neurologische Störungen.

Zu einer allergenen Wirkung von CB beim Menschen liegen keine Daten vor. Bei einer Untersuchung an männlichen Meerschweinchen ergaben sich keine Hinweise auf hautallergenes Potential von CB [34].

### **1.2.6 Kanzerogenität und Teratogenität**

In der MAK-Werte-Liste ist CB keiner krebserzeugenden Kategorie oder erbgutverändernden Gruppe zugeordnet [10].

Kanzerogenitätsversuche an Mäusen und Ratten, denen über 2 Jahre CB über eine Schlundsonde verabreicht wurde, ergaben lediglich bei der höchsten Dosis von 120 mg CB/ kg KG bei männlichen Ratten signifikant vermehrt neoplastische Knötchen der Leber. Insgesamt ist nach Bewertung der Ergebnisse derzeit keine Einstufung von CB als kanzerogener Arbeitsstoff vorzunehmen [10].

Teratogenitäts- bzw. reproduktionstoxische Studien zu CB ließen keine Rückschlüsse auf eingeschränkte Fertilität, Embryotoxizität oder erhöhte postnatale Sterblichkeit der Nachkommen zu [35, 36].

Zahlreiche Untersuchungen zur Genotoxizität zeigten in vitro überwiegend negative Ergebnisse [8]. In vivo Untersuchungen ergaben ebenfalls überwiegend negative Ergebnisse [37], dagegen fanden 1985 Grilli et al. und 1986 Prodi et al. eine Proteinbindung von CB an DNA und RNA der Leber, Niere und Lunge von Mäusen und Ratten nach einmaliger i. p.- Applikation [38, 39].

### **1.3 Präventiv-medizinische Maßnahmen bei Exposition gegenüber Chlorbenzol**

#### **1.3.1 Sicherheitstechnische Primärprävention**

Unter der sicherheitstechnischen Primärprävention sind all die Maßnahmen zu verstehen, die zur Einhaltung des MAK-Wertes führen.

*Der MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt [10].*

In der Regel wird der MAK-Wert als Durchschnittswert über Zeiträume bis zu einem Arbeitstag oder einer Arbeitsschicht integriert. Bei der Aufstellung von MAK-Werten sind in erster Linie die Wirkungscharakteristika der Stoffe berücksichtigt, daneben aber auch – soweit möglich – praktische Gegebenheiten der Arbeitsprozesse. Maßgebend sind dabei nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Umsetzung in der Praxis sondern wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes.

Der MAK-Wert stellt nur eine sicherheitstechnische Basis zur Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit einer Arbeitsstoffkonzentration am Arbeitsplatz dar. Er ist keine Konstante, aus der sich das Eintreten oder Ausbleiben von Wirkungen auf den Organismus bei längerer oder kürzerer Einwirkungszeit des Stoffes ableiten lassen, da das MAK-Konzept über die Raumlufkonzentration nur die sogenannte „äußere Belastung“ erfasst, die nicht mit der Inkorporation des Arbeitsstoffes korreliert. Während das MAK-Konzept nur die Konzentration eines Arbeitsstoffes in der Raumluf am Arbeitsplatz (äußere Belastung) erfasst, berücksichtigt das BAT-Konzept sämtliche Größen der Einwirkungen des Arbeitsstoffes auf den Organismus (innere Belastung).

Zu nennen sind vor allem Randbedingungen, wie z. B. unterschiedliche Atemminutenvolumina der Individuen in Abhängigkeit von der Schwere körperlicher Arbeit, zusätzliche Aufnahme der Gefahrstoffe über die Haut, Unterschiede im

individuellen Stoffwechsel- und Ausscheidungsverhalten. Insofern ist eine Streubreite der inneren Belastung gegeben. Das BAT-Werte-Konzept bezieht diese Faktoren mit ein und ist somit aussagekräftiger als das MAK-Werte-Konzept, mittels biologischem Monitoring eine individuelle Risikoabschätzung zu ermöglichen.

### 1.3.2 Medizinische Sekundärprävention

Die sogenannte „innere Belastung“ des Organismus durch Arbeitstoffe erfasst ergänzend der BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert). Alle arbeitsmedizinischen Maßnahmen, die zur Einhaltung des BAT-Wertes eines Arbeitsstoffes führen, dienen der medizinischen Sekundärprävention. BAT-Werte sind die Grundlage für die Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit vom Organismus aufgenommener Arbeitstoffe. Gesetzliche Grundlage sind die Technischen Regeln für Gefahrenstoffe (TRGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung, aufgestellt vom Ausschuß für Gefahrstoffe [40, 41].

*Der BAT-Wert ist die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird. Wie bei den MAK-Werten wird in der Regel eine Arbeitsstoffbelastung von maximal 8 Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich zugrunde gelegt.*

Die so abgeleiteten BAT-Werte sind in der Praxis auch auf abweichende Arbeitszeitschemata übertragbar, ohne dass hierfür Korrekturfaktoren anzuwenden sind. BAT-Werte können als Konzentrationen, Bildungs- oder Ausscheidungsraten (Menge/Zeiteinheit) definiert sein. BAT-Werte sind als Höchstwerte für gesunde Einzelpersonen konzipiert. Sie werden unter Berücksichtigung der Wirkungscharakteristika der Arbeitstoffe und einer angemessenen Sicherheitsspanne in der Regel für Blut oder Urin aufgestellt. Maßgebend sind dabei arbeitsmedizinisch-toxikologisch fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes.

BAT-Werte können für solche Arbeitstoffe angegeben werden, die in nennenswertem Maß inhalativ in den Organismus eintreten und von denen ausreichende arbeitsmedizinische und toxikologische Untersuchungen bzw. Erfahrungen bei

Menschen vorliegen. Als Messparameter dienen vorrangig die Quantität des Arbeitsstoffes bzw. die seiner Metabolite in Blut und/oder Urin.

#### **1.4 Begründung des MAK- und BAT-Wertes für Chlorbenzol**

Bis 1971 war der MAK-Wert für CB auf 75 ppm festgesetzt worden. Danach erfolgte eine Neueinstufung auf 50 ppm, wobei anzumerken ist, dass dieser Wert wegen unzureichender Datenlage zur Inhalationstoxizität nur anhaltweise von dem ursprünglichen MAK-Wert von 75 ppm abgeleitet wurde, da unterhalb von 75 ppm keine arbeitsmedizinischen Probleme aufgetreten seien. Erfahrungen bei Menschen bezogen sich auf akzidentelle Vergiftungen mit einem fast ausschließlich CB enthaltenden Fleckenwasser und auf arbeitsmedizinische Beobachtungen, bei denen passagere Reizerscheinungen der oberen Atemwege, vorübergehende Abgeschlagenheit, Benommenheit, Übelkeit und Brechreiz beobachtet wurden. Die tierexperimentellen Befunde unter 50 ppm wurden als nicht besonders toxisch eingestuft.

1995 wurde basierend auf einem BUA-Bericht von 1990 [8] eine Neufestsetzung auf 10 ppm bzw. 47 mg/m<sup>3</sup> vorgenommen, mit den damals gültigen Spitzenbegrenzungen entsprechend der Kategorie II, 1. Begründet wurde die Notwendigkeit einer Neueinstufung unter anderem mit nicht ausreichenden Hinweisen auf evtl. Kanzerogenität und fehlenden Hinweisen auf Embryotoxizität oder Teratogenität in den durchgeführten tierexperimentellen Studien [8]. Die Erfahrungen beim Menschen bezogen sich auf arbeitsmedizinische Untersuchungen die 1991 bei Probanden nach inhalativer Exposition von 60 ppm CB subjektive Beschwerden u. a. in Form von Schläfrigkeit, Kopf- und Augenschmerzen und trockener Kehle hervorriefen [7].

Bisher wurden insgesamt nur wenige Untersuchungen zur inhalativen Exposition von CB-Belastung beim Menschen durchgeführt [7, 18, 20, 21]. Aufgrund dieser Untersuchungen, z. B. von Ogata et al. [7], wurde von Lewalter 1991 ein BAT-Wert von 70 mg Gesamt-4-Chlorlkatechol/g Kreatinin im Vorschichturin bzw. 300 mg Gesamt 4-Chlorlkatechol/g Kreatinin im Nachschichturin vorgeschlagen [42] und 1992 aufgrund der insgesamt nur begrenzten Datenlage als vorläufiger BAT-Wert festgelegt [43].

## 2 Fragestellung

Mit Verweis auf neuere tier- und human-experimentelle Befunde, die insbesondere histopathologische Nierenveränderungen und erhöhte Lebergewichte nach inhalativer Exposition von Ratten gegenüber 75 ppm über 11 Wochen aufzeigten und bei mehrstündig gegenüber 60 ppm exponierten Probanden Schläfrigkeit sowie Kopf- und Augenschmerzen auslösten, erfolgte 1995 eine Absenkung des MAK-Wertes auf 10 ppm [10].

Die Evaluierung des derzeitigen BAT-Wertes basiert auf der Laborstudie von Ogata und Mitarbeitern [16] sowie auf unveröffentlichten Erfahrungen von Kommissionsmitgliedern an CB-exponierten Arbeitnehmern unter Zugrundelegung des damals gültigen MAK-Wertes von 50 ppm CB als Schichtmittelwert. Da die Feldstudien von Yoshida et al. [18] und Kusters et al. [21] bei deutlich geringeren externen CB-Belastungen durchgeführt wurden und Extrapolationen ihrer Ergebnisse nicht mit den von Ogata et al. erhaltenen Werten in Einklang zu bringen waren, blieben diese beiden Studien bei der Evaluierung des BAT-Wertes bislang unberücksichtigt.

Zur Reevaluierung der BAT-Werte liegt zusätzlich eine Feldstudie von Kumagai et al. vor [20].

Ein Ziel dieser Arbeit war die kritische Bewertung einzelner Studien zur BAT-Wert-Begründung für CB.

Aufgrund der Diskrepanz zwischen der 1995 erfolgten Absenkung des MAK-Wertes für CB von 50 auf 10 ppm und den alten, an 50 ppm CB orientierten BAT-Werten wurden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich standardisierte Untersuchungen vorgenommen.

Vorrangiges Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, unter standardisierten Bedingungen Expositionen gegenüber CB in Höhe des aktuellen MAK-Wertes von 10 ppm vorzunehmen, um speziell toxikokinetische Daten zur Aufnahme und renalen Elimination der Hauptmetabolite von CB im Urin zu gewinnen, um so einen zusätzlichen Beitrag zur Reevaluierung des BAT-Wertes für CB zu leisten.

Als Indikator für die innere Belastung wurde unverändert die Bestimmung des 4-Chlorlkatechols im Urin korrigiert auf g Kreatinin herangezogen. Dieser Parameter wird als Hauptmetabolit durchschnittlich zu 75 Prozent renal ausgeschieden, der Anteil der Chlorphenole soll sich auf etwa 25% belaufen [18].

Anhand der von Knecht et al. vorgenommenen Untersuchungen liegen ferner Korrelationen zu den CB-Konzentrationen in Blut und Luft vor, so dass bei einer Reevaluierung des BAT-Wertes diese Parameter ebenfalls berücksichtigt werden können [28]. Bei der Exposition gegenüber rasch metabolisierten gasförmigen Substanzen mit einem Blut/Luftverteilungskoeffizient  $>10$  fanden Filser et al. positive Korrelationen zwischen dem Grad der körperlichen Belastung und der Konzentration der Substanz in Blut und Gewebe [44]. Dieser Effekt konnte durch speziell daraufhin ausgerichtete humanexperimentelle Studien belegt werden [45]. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Probanden unterschiedlich hoch körperlich belastet, und erstmals an fünf aufeinander folgenden Tagen gegenüber CB in Höhe des aktuellen MAK-Wertes exponiert, um einen realistischen, praxisorientierten einwöchigen Schichtbetrieb zu simulieren und um etwaige kumulative Effekte aufzuzeigen.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Materialien**

##### **3.1.1 Chemikalien**

Ammoniumoxalat

Chlorbenzol

Diethylether

Natriumchlorid

N,O-bis (trimethylsilyl)trifluoracetamid

Salzsäure 32%

Stickstoff

Pyridin

##### **3.1.2 Lösungen**

Brombenzol 200  $\mu$ l in 10 ml Schwefelkohlenstoff (Luftanalyse)

Brombenzol 250  $\mu$ g in 50  $\mu$ l Methanol (Blutanalyse)

2-Bromphenol 25 mg/l Urin (Interner Standard zur Urinanalyse von ClPh)

3,4-Dichlorphenol 250 mg/l Urin (Interner Standard zur Urinanalyse von 4-ClCat)

### 3.1.3 Geräte

- Aktivkohleröhrchen (Charcoal Tubes LOT 120 NOSH)
- Luftprobensammler (air sampler alpha 1)
- 10 ml Head-Space-Gläser mit teflonkaschierten Butylgummi-Dichtscheiben und Aluminium Bördelkappen
- Laborübliche Gläser und Geräte
- Schüttelmaschine KS 500
- Gaschromatographie: - Kapillargaschromatograph MS 5970 Series  
Mass Selective Detector (Hewlett-Packard)
  - GC-Auswerteinheit (GynkoSoft)
  - Kapillarsäulen (Chrompack International)  
CP-Sil 19 CB,  
Länge: 50 m,  
Durchmesser: 0,53 mm,  
Filmdicke: 2,0 µm  
HP-5 MS  
Länge 50 m,  
Durchmesser 0,20 mm,  
Filmdicke 0,33 µm

### 3.1.4 Kollektivbeschreibung / Probanden

Alle Probanden waren beschwerdefrei, anamnestisch gesund und waren beruflich nicht CB-belastet. Sie setzten sich im Wesentlichen aus Studenten, Ärzten und Mitarbeitern des Institutes zusammen.

An der Untersuchung nahmen 8 Probanden teil, zwei Frauen und sechs Männer im Alter von 21 bis 57 Jahren (Durchschnittswert 34,1 Jahre). Die Körpergröße der Probanden lag zwischen 165-187 cm (Durchschnittswert 178 cm), das Körpergewicht betrug 55-86 kg (Durchschnittswert 71,5 kg). Keiner der Probanden gab bei der Anamneseerhebung bronchopulmonale- und/oder Haut-Erkrankungen bzw. allergische Disposition an. Ein Mann und eine Frau waren Raucher.

Jeder der freiwilligen Probanden wurde in einem Einzelgespräch umfassend über die akute und chronische Wirkung von CB-Inhalation, über den Versuchsablauf und das Ziel der Studie informiert. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität hat die Expositionsversuche in der beschriebenen Form genehmigt.

## **3.2 Methodik**

### **3.2.1 Standardisierte Expositionsbedingungen**

Die Chlorbenzolexposition erfolgte in einer Versuchskammer mit ca. 17 m<sup>3</sup> Rauminhalt. Die Wände, Decke und Boden waren mit Aluminium-Folie ausgekleidet, um eine Adsorption des CB zu verhindern. Im Raum befanden sich ein Stuhl, ein Tisch, ein Fahrradergometer und eine Vorrichtung zur Verdampfung des CB. Ein Ventilator erzeugte eine homogene Verteilung des Gases in der Raumluft. Über ein Fenster sowie über eine Gegensprechanlage bestand optischer und akustischer Kontakt zum Versuchsleiter. Die CB-Konzentrationsmessung in der Luft erfolgte kontinuierlich durch einen Luftprobensammler.

### **3.2.2 Exposition gegenüber Chlorbenzol**

Die Expositionen wurden in Höhe des aktuellen MAK-Wertes von 10 ppm durch Verdampfen einer berechneten Menge von CB durchgeführt.

Die Gesamtexpositionsdauer erfolgte an fünf aufeinander folgenden Tagen über jeweils acht Stunden, um etwaige Kumulationen während einer wöchentlichen Arbeitsphase beurteilen zu können. Arbeitsplatzorientiert betrug die tägliche Expositionszeit 8 Stunden. Nach der ersten 4-stündigen Expositionsphase fand eine Pause von 45 Minuten statt, in der sich der Proband außerhalb der Kammer aufhielt. Die CB-Konzentration in der Kammerluft wurde während der Pause neu eingestellt.

Während der Exposition wurden die Probanden in der Kammer auf einem Fahrradergometer jede Stunde für 10 Minuten körperlich belastet. 5 Probanden (Nr. 1 bis 5) wurden mit 75 Watt, 2 Probanden (Nr. 6 und 7) wurden mit 50 Watt belastet. Ein Proband (Nr. 8) wurde ohne Belastung exponiert.

### **3.3 Probennahme**

#### **3.3.1 Gewinnung der Luftproben**

Zur Überprüfung der Raumlufkonzentration (air-monitoring) wurde die Luft kontinuierlich während der Kammerexposition mittels eines air-sampler mit etwa 12 l/h durch ein mit 100 mg Aktivkohle als Adsorbensmaterial gefülltes Glasröhrchen gesaugt.

Für die jeweils 4 Stunden dauernden Expositionsphasen wurde je ein Röhrchen verwendet und nach dem Ende der Exposition mit Plastikkappen bis zur weiteren Analyse verschlossen.

Die Kalibrierungskurven wurden durch Analyse von mit bekannten Mengen von CB versetzten Aktivkohleröhrchen erstellt.

#### **3.3.2 Entnahme der Blutproben**

Den Probanden wurde jeden Tag unmittelbar vor und nach Expositionsende eine Blutprobe entnommen. Um exogene Kontaminationen zu vermeiden erfolgte die Abnahme in einem eigens eingerichteten Raum außerhalb des Labors. Zusätzlich wurde am 5. Tag, nach Schichtende, über eine Verweilkanüle über die Dauer von 3 ½ Stunden alle 10 Minuten Blut abgenommen, um eine CB-Abklingkurven im Blut zu erhalten. Einer der Probanden entnahm sich zusätzlich nach Expositionsbeginn über 4 Stunden Blutproben in stündlichen Intervallen, um Daten zur Einstellung des steady state zu erhalten.

Von den vor, während und nach Expositionsende entnommenen venösen Blutproben wurden 5 ml unmittelbar nach Abnahme in vorbereitete 10 ml Head-Space-Gläser gegeben, die zur Antikoagulation mit 10 mg Ammoniumoxalat/ ml Blut versetzt waren. Die Gläschen wurden mit teflonkaschierten Butylgummi-Dichtscheiben und Aluminium-Bördelkappen verschlossen und bei –20°C tiefgefroren [46].

### 3.3.3 Gewinnung der Urinproben

Die Urinproben wurden von allen Probanden direkt vor Exposition als Referenzprobe und fraktioniert über die gesamte 5 tägige Versuchsdauer gesammelt, d. h. während und zwischen den Expositionstagen und am Ende des 5. Tages zusätzlich über eine 24 stündige Periode.

Jeder Proband hatte ein Versuchsprotokoll vorliegen, in dem er Entnahmezeitpunkt und Urinvolumen verzeichnete. Jeweils 30 ml davon wurden in Plastikfläschchen bis zur Analyse bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren asserviert.

Von den relevanten Bezugsgrößen für Konzentrationsangaben im Urin (Volumen, spezifisches Gewicht, Osmolalität, Kreatinin), bietet die volumenbezogene Stoffkonzentration den Vorteil der einfachen und kostengünstigen Bestimmung. Nachteilig ist aber vor allem die Abhängigkeit von der Diuresemenge. Bei starkem Schwitzen oder großer Trinkmenge können daher in Spontanurinproben die Stoffkonzentrationen, bezogen auf die Volumeneinheit Liter, falsch hohe oder bzw. niedrige Belastungen widerspiegeln [47].

Bei den unterschiedlichen körperlichen Belastungen der Probanden waren Schwankungen des Flüssigkeitshaushaltes durch Schwitzen möglich, ferner mussten unterschiedliche Trinkmengen und Schwankungen der Diurese einkalkuliert werden. Da die Diurese auf die Kreatininausscheidung nur geringen Einfluss hat, vorausgesetzt, die Urinproben sind nicht zu konzentriert oder verdünnt, lassen sich diuresebedingte Schwankungen der Stoffkonzentration durch Kreatininbezug korrigieren [48]. Ein weiterer Vorteil ist eine geringe tageszeitliche Schwankung innerhalb einer 24 stündigen, fraktionierten Sammelperiode [47, 48].

Zur Bestimmung des Kreatiningehalts wurden die Urinproben mit Wasser 1 zu 10 verdünnt und mittels einer enzymatischen Farb-Test-Methode analysiert [49].

### 3.4 Analytische Methoden

#### 3.4.1 Analytik der Luftproben

Das in den Glasröhrchen an der Aktivkohle adsorbierte CB wurde mit 1 ml einer aus 10 ml Schwefelkohlenstoff und 0,2 mg Brombenzol als internem Standard bestehender Desorptionslösung eluiert. Das Röhrchen wurde anschließend 5 Minuten in einem Ultraschallbad behandelt. Nach Abtrennung der Flüssigphase erfolgte die instrumentelle Analyse gaschromatographisch mittels Flammen-Ionisationsdetektor (FID) unter folgenden Arbeitsbedingungen:

Trennsäule:	CP-Sil 19 CB, Länge: 50 m Durchmesser: 0,53 mm Filmdicke: 2,0 $\mu\text{m}$
Detektor:	Flammen Ionisationsdetektor (FID)
Temperaturen:	Injektor: 220°C Detektor: 260°C Ofen: 150°C/7 min isotherm
Trärgas:	Helium 4,9
Säulenvordruck:	50 kPa
Injektionsvolumen:	1 $\mu\text{l}$

#### 3.4.2 Analytik der Blutproben

Um Reliabilitätskriterien zu erhalten, wurden Eichlösungen aus Schafsblut, dem bekannte Mengen von CB (10, 50, 100, 250 und 400  $\mu\text{l/l}$ ) zugesetzt war, analysiert und Kalibrierungskurven erstellt. Anhand der resultierenden Peak-Flächen erfolgte die Bestimmung der CB-Blutkonzentration gaschromatographisch mittels der Head-Space-Technik.

Dazu wurden 1 ml der Blutprobe in ein luftdicht verschließbares Head-Space Röhrchen pipettiert, mit 50  $\mu\text{l}$  einer internen Standardlösung, bestehend aus 5 mg Brombenzol/ml Methanol, versetzt und auf 40°C erhitzt. Nach Equilibrierung über ca. 2

Stunden wurde ein aliquoter Teil entnommen, mit Methanol verdünnt, in den Gaschromatographen überführt und unter folgenden Arbeitsbedingungen untersucht:

Trennsäule:	CP-Sil 19 CB, Länge: 50 m Durchmesser: 0,53 mm Filmdicke: 2,0 µm
Detektor:	Flammen Ionisationsdetektor (FID)
Temperaturen:	Injektor: 210°C Detektor: 250°C Ofen: 100°C/8min isotherm
Trägergas:	Stickstoff
Säulenvordruck:	50 kPa
Injektorvolumen:	1 ml

### 3.4.3 Analytik der Urinproben

Zu bestimmen waren die Metabolite 4-ClCat und die drei Chlorphenol-Isomere 2-, 3- und 4-ClPh, als spezifische Indikatoren für die innere Belastung durch CB.

Die tiefgefrorenen Urinproben wurden in einem Wasserbad bei ca. 60°C auftgetaut und anschließend bei Raumtemperatur homogenisiert. 1 ml Urin wurde mit 1 g Natriumchlorid versetzt. Dieser Mischung wurden 1 ml HCl (32%) und 3,4-Dichlorphenol (250 mg/l Urin) als interner Standard zugegeben, um 4-ClCat zu quantifizieren. Für die Quantifizierung der ClPh erfolgte die Zugabe von 1 ml HCl (32%) und 0,25 ml einer internen Standardlösung von 2-Bromphenol (25 mg/l Urin). Nach Hydrolysierung der Proben während 1,5 Stunden bei 100°C, anschließender Abkühlung auf Raumtemperatur und Extraktion mit 3 ml Diethylether, wurden 2 ml dieses Etherextraktes vorsichtig in ein separates Polyethylenröhrchen unter Stickstoffstrom eingedampft. Nach Lösung des Rückstandes in 100 µl Pyridin und 100 µl N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA) als Derivatisierungsmittel wurde die Lösung für 1,5 Stunden bei 90°C erhitzt, um die CB Metabolite in ihre Trifluor-Derivate zu überführen und sie so gaschromatographisch mit nachgeschalteter massenspektrometrischer Detektion (MSD) zu analysieren.

Die gaschromatographische Analyse erfolgte unter folgenden Bedingungen:

Trennsäule:	CP-Sil 19 CB, Länge: 25 m Durchmesser: 0,20 mm
Stat. Phase:	HP-5 MS; Filmdicke: 0,33 $\mu\text{m}$
Detektor	MSD (SIM-mode)
Massenfragmente	Retentionszeit (min): 7,0 – 9,3: m/e = 93; 185; 187; 200 Retentionszeit (min): 9,3 – 10,5: m/e = 229; 231 Retentionszeit (min): 10,5 – end: m/e = 73; 219; 221; 288
Temperaturen:	Injektor: 300°C Ofen : 100°C/8 min isotherm 20°C/min auf 200°C 50°C/min auf 250°C 250°C/12min isotherm Grenzbereich 280°C
Trägergas:	Helium 5,0
Säulenvordruck:	150 kPa
Injektorvolumen:	1 $\mu\text{l}$

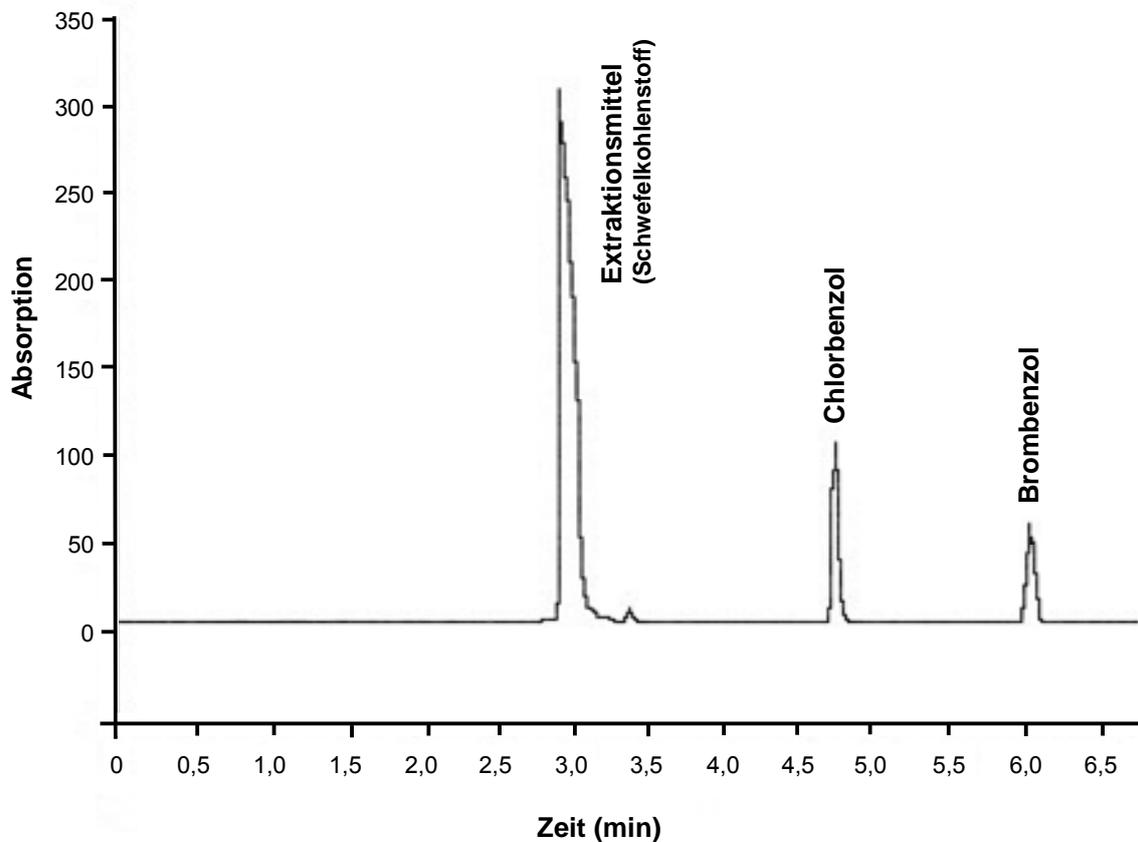
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Gefahrstoff-Analytik

#### 4.1.1 Chlorbenzol in der Kammerluft

Zur Ermittlung der Qualitätskontrolle wurden bekannte Mengen von CB im Verhältnis 1:10 mit Methanol verdünnt, in ein U-Rohr injiziert, und während 30 min verdampft. Die Simulation des Luftdurchflusses erfolgte mittels Durchblasen des U-Röhrchens mit 0,2 l Stickstoff /min bei einem Druck von 0,5 bar. Ein auf das U-Rohr aufgestecktes Aktivkohleröhrchen (Standard-Kohleröhrchen nach NIOSH) adsorbierte das CB, welches nach Desorption mit Schwefelkohlenstoff ( $\text{CS}_2$ ) gaschromatographisch bestimmt und quantifiziert werden konnte. Die Mengen an vorgegebenem CB entsprachen 10, 50, 100 und 200% des MAK-Wertes.

Abbildung 2 stellt ein Gaschromatogramm einer Kammerluftprobe dar, wobei die Retentionszeiten den entsprechenden Komponenten zuzuordnen sind.

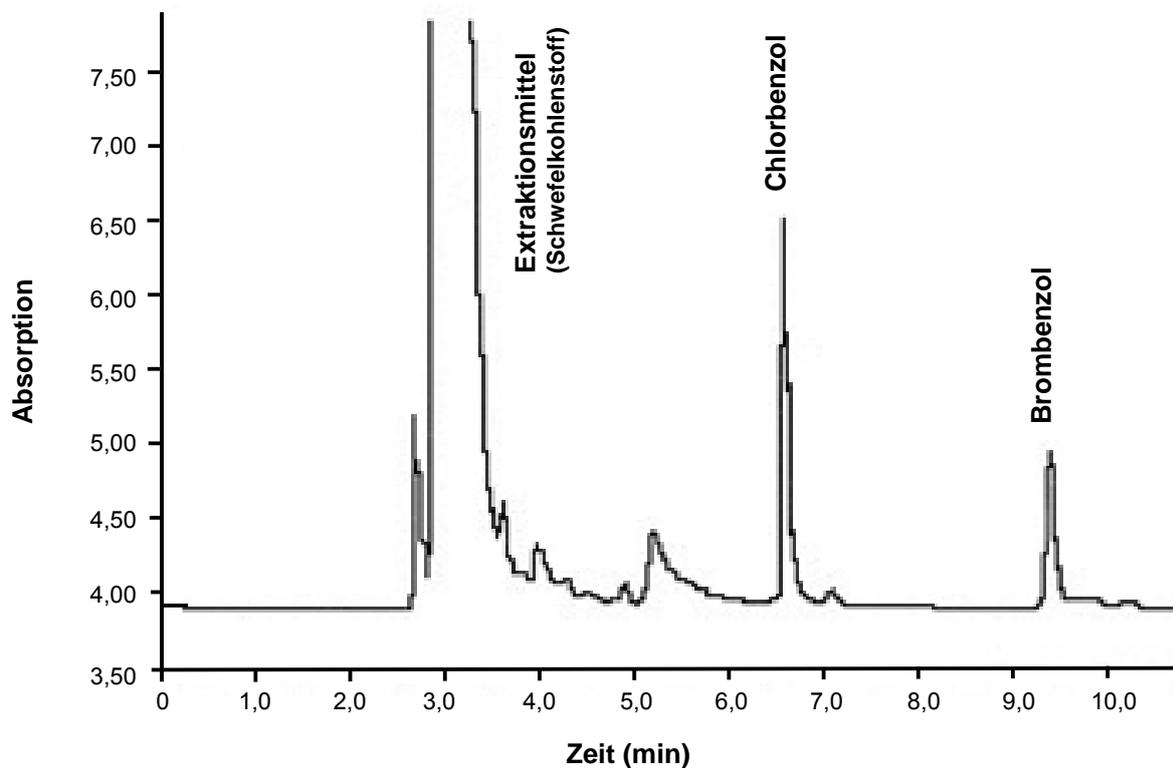


**Abb. 2:** Gaschromatogramm einer aufgearbeiteten Kammerluftprobe mit Brombenzol als internen Standard und Schwefelkohlenstoff ( $\text{CS}_2$ ) als Extraktionsmittel.

### 4.1.2 Chlorbenzol im Blut

Die Qualitätskontrolle basierte auf Kalibrierungskurven aus Schafsblut, die nach Analyse von mit bekannten Mengen von CB (10, 50, 100, 250 und 400 µl/l) versetzten Eichlösungen erstellt wurden.

Abbildung 3 zeigt ein Gaschromatogramm mit den Retentionswerten einer Blutprobe eines CB-exponierten Probanden.



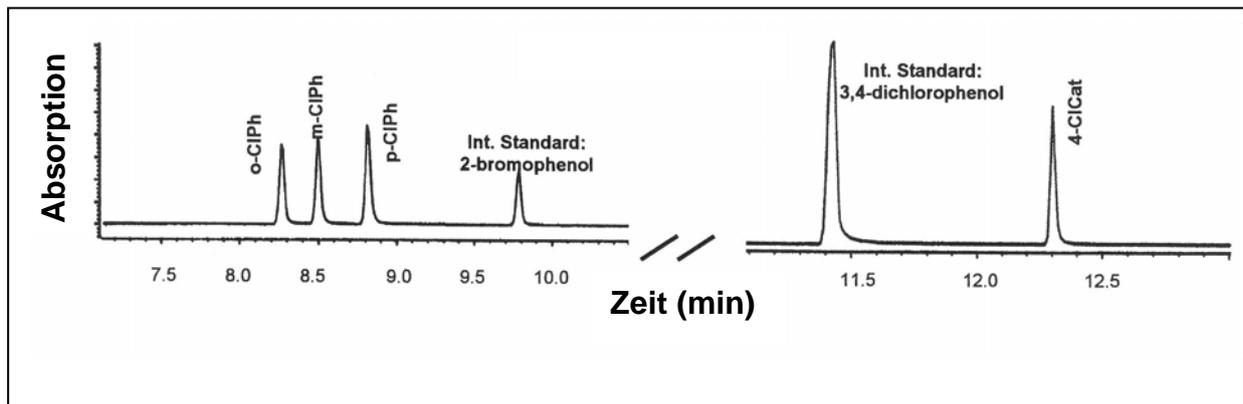
**Abb. 3:** Gaschromatogramm mit den Retentionszeiten von CB in der Blutprobe eines Probanden nach standardisierter Exposition gegenüber Luftkonzentrationen in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm.

### 4.1.3 Chlorbenzol-Metabolite im Urin

Die Kalibrierungskurve basierte auf der Analyse von Urinproben, die mit bekannten Konzentrationen der Metabolite dotiert waren. Im Falle der 3-Chlorphenole war der Urin mit 1, 2, 5, 10, 30 und 50 mg/L jeder der isomeren Komponente versetzt. 4-Chlorlkatechol wies etwa um den Faktor 10 höhere Konzentrationen auf, da diese Komponente als Hauptmetabolit von CB auftritt. Aus den verwendeten

Konzentrationen ließen sich die jeweiligen Peak-Flächen bestimmen, anhand derer die Konzentration der Metabolite in den Urinmengen der Probanden berechnet werden konnte.

Abbildung 4 zeigt ein Gaschromatogramm mit den Retentionszeiten der CB-Metabolite einer Urinprobe eines CB-exponierten Probanden.



**Abb. 4:** Gaschromatogramm der CB-Metabolite in der Urinprobe eines Probanden nach standardisierter Exposition gegenüber Luftkonzentrationen in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm.

Die Qualitätskriterien für die Analyse der Luft-, Blut-, und Urinproben sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tab. 2:** Reliabilitätskriterien für die Analyse von CB in Raumluft und Blut sowie der Urin-Metabolite 4-CICat und CIPh-Isomere.

Probe	Abweichung in der Serie Untersuchungsreihe		Präzision Wiederfindungs- rate [%]	Nachweis- grenze (rel.)
	Rel. Standard- abweichung [%]	Prognostischer Bereich [%]		
CB in Raumluft	3,2	7,4	95,8 - 102,8	0,5 mg/L
CB im Blut*	6,5	13,3	91,7 - 105,0	8,0 µg/L
4-CICat im Urin**	3,7	8,5	92,4 - 106,4	1,0 mg/L
CIPh-Isom. im Urin***	4,0	9,1	96,6 - 103,7	1,0 mg/L

\* dotiert mit 35 und 200 µg CB/l Blut

\*\* dotiert mit 50 und 250 mg 4-CICat/L Urin

\*\*\* dotiert mit 3 und 30 mg der CIPh-Isomere

## 4.2 Ergebnisse der Expositionen

### 4.2.1 Chlorbenzol-Kammerluft-Konzentration

Die CB-Konzentration in der Kammerluft betrug während der Vormittagsexpositionen im Mittel  $\bar{x} \pm s = 0,90 \pm 0,05$  ppm, entsprechend  $90,3 \pm 5,7\%$  des MAK-Wertes.

Die Nachmittagsexpositionen ergaben einen Mittelwert von  $\bar{x} \pm s = 0,98 \pm 0,05$  ppm entsprechend  $98,1 \pm 5,3\%$  des MAK-Wertes.

Insgesamt ergab sich für alle Untersuchungen ein Mittelwert von  $94,7\%$  des MAK-Wertes.

### 4.2.2 Chlorbenzol-Blutkonzentration

Tabelle 3 zeigt die gemessenen CB-Blutkonzentrationen aller Probanden, jeweils am Ende der achtstündigen Exposition sowie als Mittelwert über den gesamten Versuchszeitraum. Die jeweiligen durchschnittlichen CB-Luftkonzentrationen in der Kammer an den einzelnen Expositionstagen sind in Klammer angegeben.

Aufgelistet sind sowohl die Ergebnisse bei 75 sowie 50 Watt Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer, sowie die des Probanden, der die Exposition in Ruhe durchgeführt hat.

**Tab. 3:** CB-Blutkonzentration [ $\mu\text{g/L}$ ] von 8 Probanden nach Ende der standardisierten inhalativen Exposition an 5 Tagen bei einer täglich 8stündigen Exposition gegenüber CB-Luftkonzentration in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm und unterschiedlicher körperlicher Belastung. In Klammern sind die durchschnittlichen CB-Raumluftkonzentrationen [ppm] angegeben.

Tag	CB-Blutkonzentrationen [ $\mu\text{g/L}$ ]					$\bar{x} \pm s$
	1.	2.	3.	4.	5.	
Proband						
1	196,5 (10,1)	187,8 (9,8)	183,3 (9,5)	166,0 (9,4)	197,1 (9,0)	186,1 $\pm$ 12,7 (9,5 $\pm$ 0,4)
2	172,8 (9,7)	169,9 (10,7)	186,0 (9,0)	153,0 (11,5)	144,3 (9,3)	165,8 $\pm$ 16,6 (10,0 $\pm$ 0,9)
3	350,2 (8,1)	315,9 (10,1)	180,5 (9,2)	195,7 (9,0)	254,5 (8,0)	259,4 $\pm$ 65,9 (8,9 $\pm$ 0,9)
4	171,5 (8,0)	206,7 (9,2)	201,9 (9,1)	247,9 (9,9)	252,3 (9,8)	216,1 $\pm$ 30,3 (9,2 $\pm$ 0,8)
5	208,6 (9,1)	153,3 (8,0)	285,5 (9,8)	372,8 (9,9)	261,4 (10,9)	256,3 $\pm$ 73,9 (9,5 $\pm$ 1,1)
$\bar{x} \pm s$	219,9 $\pm$ 74,5 (9,0 $\pm$ 0,9)	206,7 $\pm$ 64,2 (9,6 $\pm$ 1,0)	207,4 $\pm$ 44,4 (9,3 $\pm$ 0,3)	227,1 $\pm$ 89,3 (9,9 $\pm$ 1,0)	221,9 $\pm$ 50,5 (9,4 $\pm$ 1,1)	
6	149,4 (8,2)	136,7 (10,0)	167,3 (8,2)	175,7 (10,6)	150,4 (11,4)	155,9 $\pm$ 15,5 (9,7 $\pm$ 1,4)
7	84,1 (8,0)	140,8 (9,5)	121,6 (9,1)	104,1 (8,4)	104,2 (9,5)	111,0 $\pm$ 19,1 (8,9 $\pm$ 0,7)
$\bar{x} \pm s$	116,8 $\pm$ 46,2 (8,1 $\pm$ 0,1)	138,8 $\pm$ 2,9 (9,8 $\pm$ 0,4)	144,5 $\pm$ 32,3 (8,7 $\pm$ 0,6)	139,9 $\pm$ 50,6 (9,5 $\pm$ 1,6)	127,3 $\pm$ 32,7 (10,5 $\pm$ 1,3)	
8	73,0 (10,3)	78,1 (10,2)	71,6 (9,3)	73,6 (9,6)	86,5 (9,5)	76,6 $\pm$ 5,4 (9,8 $\pm$ 0,4)

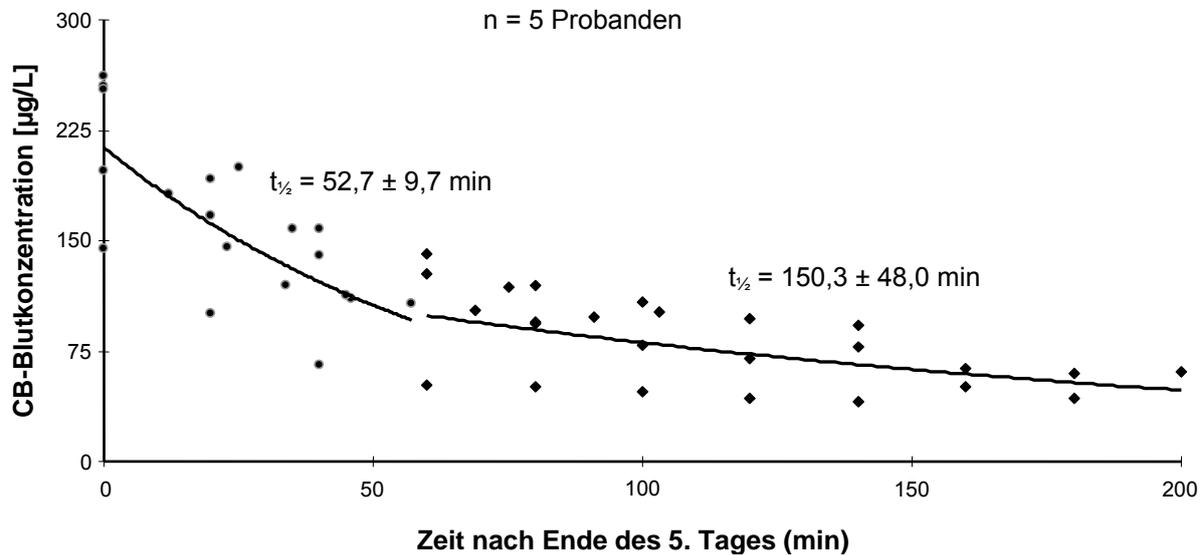
Körperliche Belastung während der Exposition:

- Probanden 1 bis 5: 75 Watt für 10 Minuten pro Stunde
- Probanden 6 bis 7: 50 Watt für 10 Minuten pro Stunde.
- Proband 8: Exposition in Ruhe

Bei den Probanden 1-5 fand sich eine durchschnittliche CB-Blutkonzentration von  $216,7 \pm 41,6 \mu\text{g/L}$  mit einem 95-Perzentil von  $343,3 \mu\text{g/L}$ .

Die zwei Probanden welche stündlich mit 50 Watt belastet wurden, zeigten gemittelt  $133,5 \mu\text{g CB/L}$  Blut mit einem 95-Perzentil von  $171,9 \mu\text{g/L}$ . Der Proband ohne Belastung zeigte eine mittlere CB-Blutkonzentration von  $76,6 \mu\text{g/L}$ , mit einem 95-Perzentil von  $84,8 \mu\text{g/L}$ .

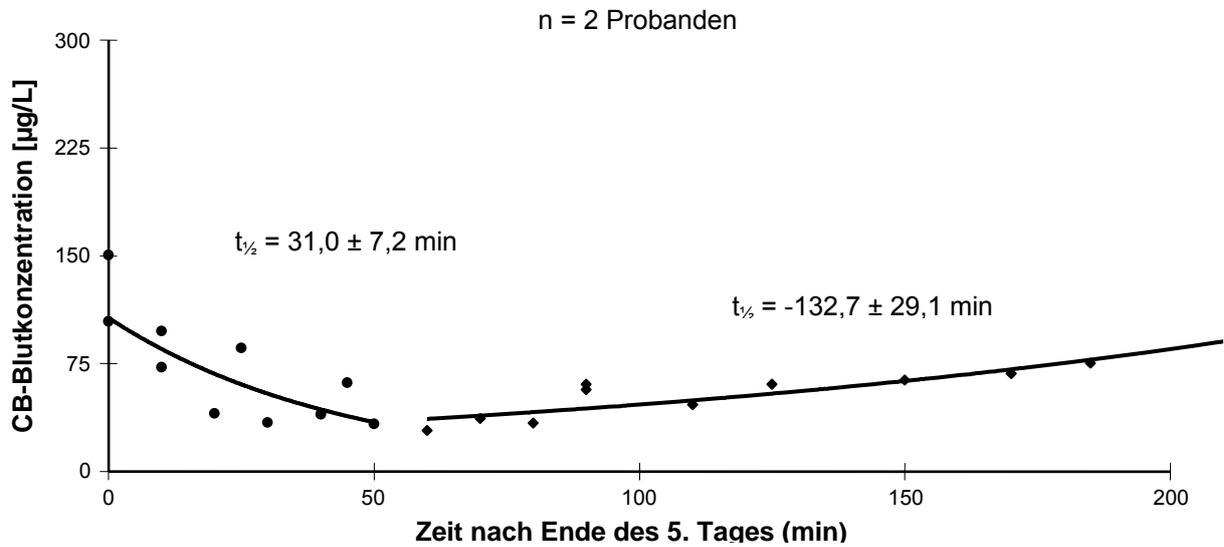
Abbildung 5 zeigt das Eliminationsverhalten der CB-Blutkonzentration der 5 Probanden mit 75 Watt Belastung direkt am Ende des letzten Expositionstages.



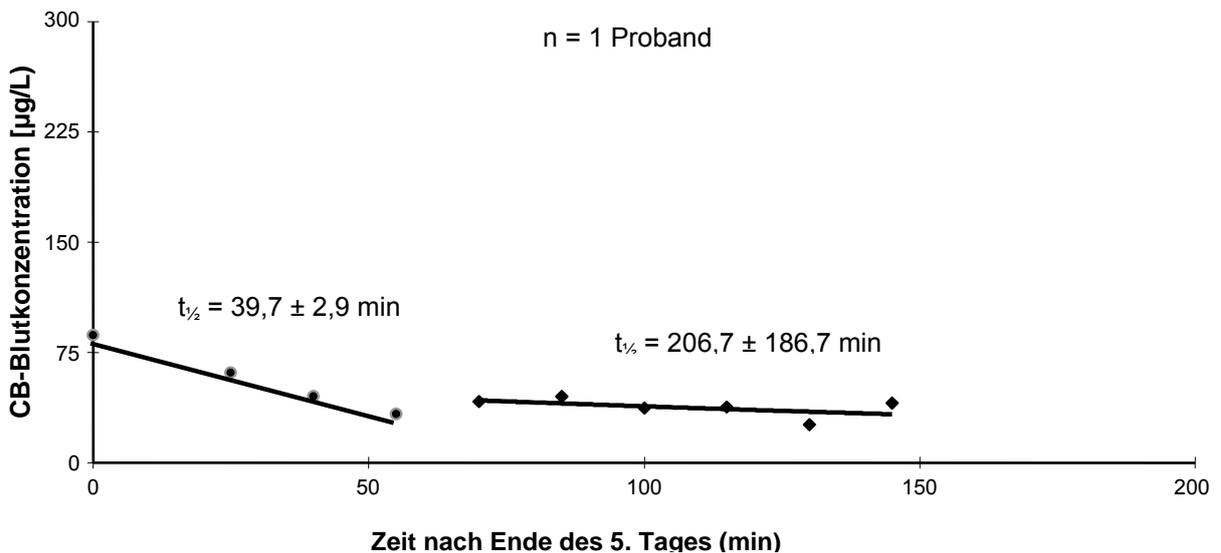
**Abb. 5:** Biphaseische Abklingkurve der CB-Blutkonzentration [ $\mu\text{g/L}$ ] von 5 Probanden am Ende der fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB-Luftkonzentration in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei körperlicher Belastung von 75 Watt auf dem Fahrradergometer während 10 min/h.

Der Abklingkurve kann ein biphasischer Verlauf zugeordnet werden, wobei eine durchschnittliche Halbwertszeit von  $52,7 \pm 9,7$  min während der ersten 60 Minuten nach Expositionsende des 5. Versuchstages resultiert. Für die folgende Zeit wurde eine Halbwertszeit von  $150,3 \pm 48,0$  min ermittelt.

Die Halbwertszeit der CB-Blutkonzentration der beiden Probanden unter 50 Watt-Belastung und dem Probanden ohne Belastung zeigten hingegen keine wesentlichen Unterschiede im Abklingverhalten während der ersten 60 Minuten nach Expositionsende. Nach 60 Minuten ist in Abbildung 6 ein nicht repräsentativer leichter Anstieg der CB-Blutkonzentration zu beobachten, die ausschließlich von Proband 6 verursacht wird. Eine mögliche Erklärung liegt in einem individuell bedingten Unterschied der Probanden, wie sie auch bei anderen Studien mit leichtflüchtigen Komponenten beobachtet wurden [50, 51].



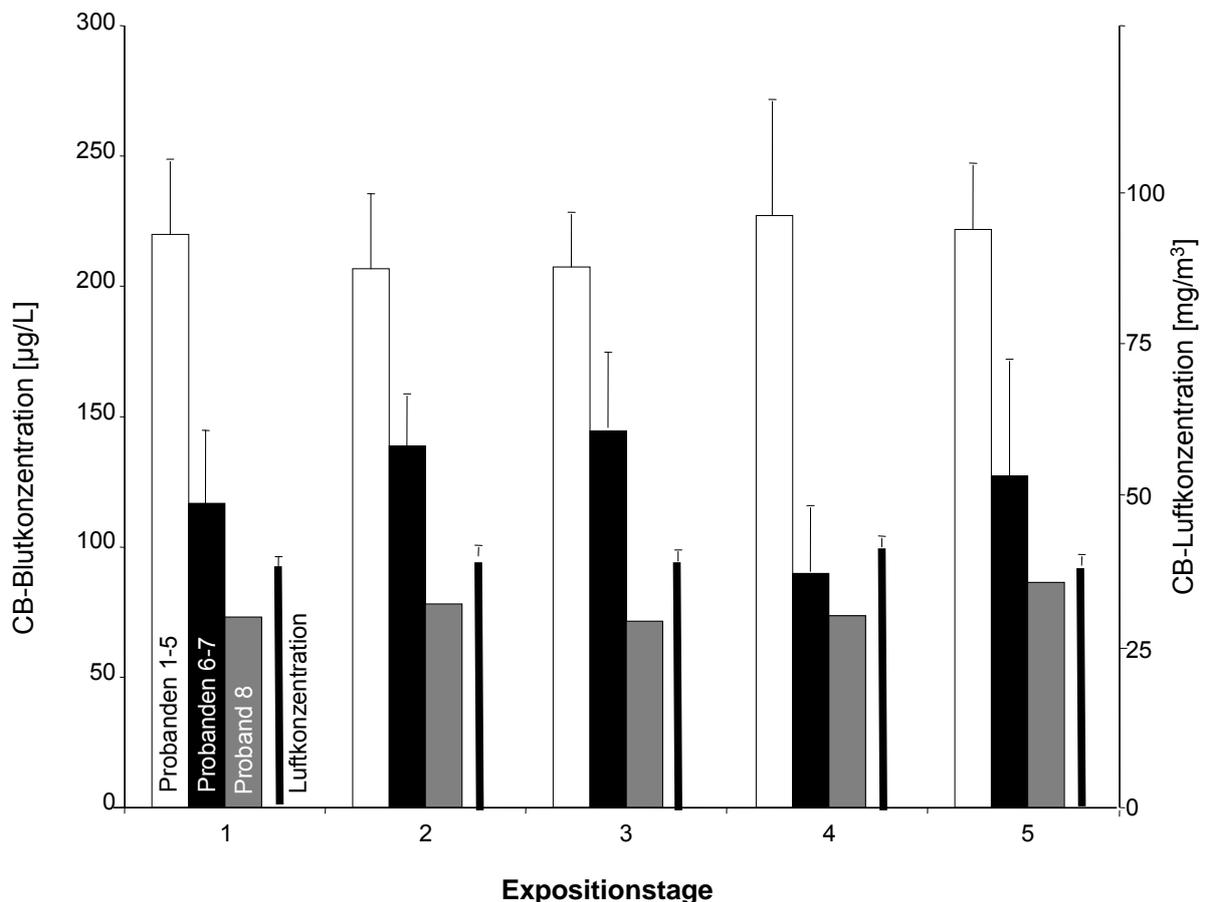
**Abb. 6:** Biphasische Abklingkurve der CB-Blutkonzentration [ $\mu\text{g/l}$ ] von 2 Probanden nach Ende der fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei körperlicher Belastung von 50 Watt auf dem Fahrradergometer während 10 min/h.



**Abb. 7:** Biphasische Abklingkurve der CB-Blutkonzentration [ $\mu\text{g/L}$ ] von 1 Proband nach Ende der fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm ohne körperliche Belastung.

Es fällt auf, dass im Verlauf der Wochenexposition kein Anstieg der CB-Blutkonzentrationen im Sinne einer Akkumulation zu beobachten ist. Abbildung 8 veranschaulicht die im Wochenverlauf gemessenen CB-Blutkonzentrationen bei entsprechender Raumluftkonzentration.

Die Blutkonzentrationen der einzelnen Probanden sind dem Anhang zu entnehmen.



Körperliche Belastung der	Probanden 1 bis 5:	75 Watt für 10 Minuten pro Stunde Exposition.
	Probanden 6 bis 7:	50 Watt für 10 Minuten pro Stunde Exposition.
	Proband 8:	Exposition in Ruhe

**Abb. 8:** Mittelwerte und Standardabweichungen der CB-Blutkonzentrationen [ $\mu\text{g/L}$ ] und der Raumluftkonzentrationen [% des MAK-Wertes von 10 ppm] von 8 Probanden nach Ende der standardisierten Exposition an 5 Tagen bei einer täglich 8stündigen Einwirkung.

Bei dem Proband Nr. 5 konnten zusätzlich am 1. Expositionstag während der Exposition je nach Ablauf der ersten bis vierten Stunde Blutproben entnommen werden, um Daten zum steady-state der CB-Blutspiegel zu erhalten. Dabei ergaben sich in chronologischer Reihenfolge CB-Blutkonzentrationen von 206,8  $\mu\text{g/L}$  nach der ersten, 181,1  $\mu\text{g/L}$  nach der zweiten, 198,0  $\mu\text{g/L}$  nach der dritten und 202,2  $\mu\text{g/L}$  nach

der vierten Stunde mit einem Mittelwert von  $197,0 \pm 0,7 \mu\text{g/L}$ . Bis zum Expositionsende des ersten Tages zeigt sich ein nur unbedeutender Anstieg auf  $208,6 \mu\text{g/L}$ .

### 4.2.3 Chlorbenzol-Metabolite im Urin

Bestimmt wurden die Metabolite 4-CICat sowie die isomeren Chlorphenole (2-CIPh, 3-CIPh und 4-CIPh).

#### 4.2.3.1 Konzentration von 4-Chlorkatechol im Urin

Bereits innerhalb der ersten vier Stunden nach Expositionsbeginn erfolgte ein starker Anstieg der 4-CICat-Ausscheidung. Das Maximum der Ausscheidung wurde zum Ende des jeweiligen Expositionstages erreicht.

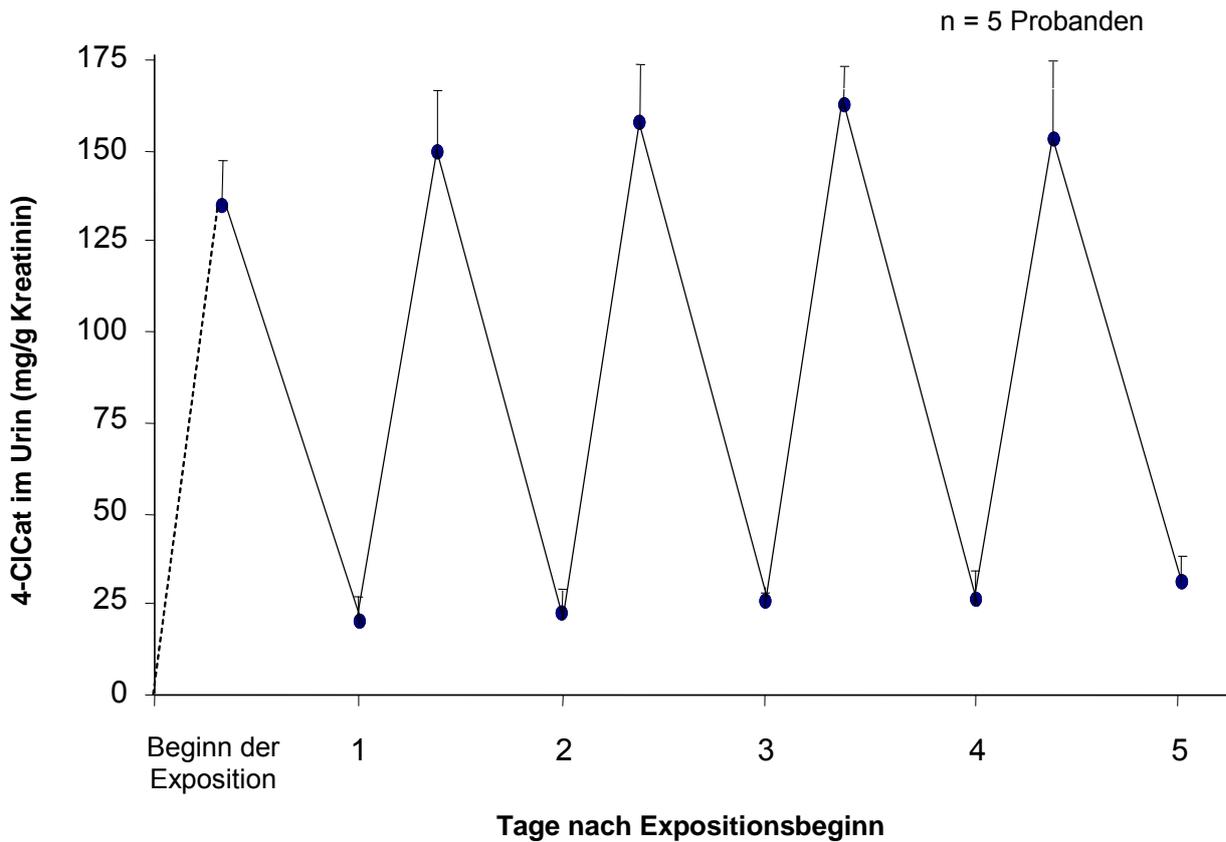
Tabelle 5 zeigt über die Woche verteilt die auf Kreatinin korrigierten individuellen Werte der 4-CICat-Ausscheidung der mit 75 Watt belasteten 5 Probanden in den ersten 16 Stunden nach Abschluss der Gesamtexposition. In Klammer ist die Konzentration zu Beginn des nachfolgenden Tages (Vorschichturin) angegeben, die anhand der jeweiligen Abklingkurven der 4-CICat-Ausscheidung der Probanden bestimmt wurden. Im Sammelzeitraum direkt nach Expositionsende lag bei den mit 75 Watt exponierten Probanden das Maximum der renalen Ausscheidung bei 8,9 Stunden mit Mittelwerten von  $150,1 \pm 12,9 \text{ mg/g Kreatinin}$ . Anschließend fiel die mittlere Konzentration bis zum Beginn der nächsten Exposition auf  $24,5 \pm 5,0 \text{ mg/g Kreatinin}$  ab. Das korrespondierende 95er Perzentil lag bei  $178,6$  und  $33 \text{ mg/g Kreatinin}$ . Im Vergleich zur Ausscheidung ohne Belastung stiegen die Durchschnittswerte bei 50 und 75 Watt Belastung etwa um die Faktoren 1,2 bzw. 2,1 an.

Tabelle 4 zeigt, dass die Mittelwerte des Vorschichturins der Probanden 1-5 mit  $25,0 \pm 4,2 \text{ mg/g Kreatinin}$  auf  $16,4 \%$  der Mittelwerte des Nachschichturinwertes  $152,1 \pm 10,5 \text{ mg/g Kreatinin}$  abfällt.

**Tab. 4:** 4-CiCat-Urinkonzentration [mg/g Kreatinin] von 8 Probanden nach Ende der standardisierten Exposition an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bei einer täglich 8stündigen Exposition gegenüber CB-Luftkonzentration in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm.  
In Klammern ist die 4-CiCat-Konzentration am nachfolgenden Tag (Vorschichturin) angegeben.

	4-CiCat-Urinkonzentration[mg/g Kreatinin] Tag der Exposition					$\bar{x} \pm s$
	1.	2.	3.	4.	5.	
Proband						
1	117,2	124,0 (18,7)	179,2 (25,1)	149,4 (27,1)	117,7 (27,7)	137,5 $\pm$ 23,9 (24,7 $\pm$ 4,1)
2	168,4	164,5 (18,4)	124,7 (18,7)	176,2 (22,6)	114,7 (18,7)	149,7 $\pm$ 25,0 (19,6 $\pm$ 2,0)
3	139,5	174,6 (26,0)	169,1 (30,4)	171,8 (28,4)	175,3 (34,4)	166,1 $\pm$ 13,5 (29,8 $\pm$ 3,6)
4	120,3	167,0 (24,1)	132,7 (30,2)	167,5 (29,8)	211,6 (32,5)	159,8 $\pm$ 35,7 (29,2 $\pm$ 3,6)
5	127,6	119,3 (12,3)	150,9 (17,3)	139,3 (22,8)	150,6 (25,0)	137,6 $\pm$ 12,5 (19,4 $\pm$ 5,7)
$\bar{x} \pm s$	134,6 $\pm$ 20,8	149,9 $\pm$ 26,1 (19,9 $\pm$ 5,4)	151,3 $\pm$ 23,2 (24,3 $\pm$ 6,2)	160,8 $\pm$ 5,8 (26,1 $\pm$ 3,3)	154,0 $\pm$ 40,8 (27,7 $\pm$ 6,2)	
6	89,4	86,9 (10,7)	92,4 (13,5)	95,2 (12,3)	104,2 (17,4)	93,0 $\pm$ 28,6 (13,5 $\pm$ 2,9)
7	55,0	74,4 (10,0)	91,8 (15,6)	85,1 (10,7)	97,4 (10,1)	80,7 $\pm$ 15,0 (11,6 $\pm$ 3,5)
$\bar{x} \pm s$	72,2 $\pm$ 24,3	80,7 $\pm$ 8,8 (10,4 $\pm$ 0,5)	92,1 $\pm$ 0,4 (14,6 $\pm$ 1,5)	90,2 $\pm$ 7,1 (11,5 $\pm$ 1,1)	100,8 $\pm$ 4,8 (13,8 $\pm$ 5,2)	
8	81,5	73,9 (6,4)	68,8 (6,6)	68,9 (5,9)	71,1 (7,3)	72,8 $\pm$ 4,7 (6,6 $\pm$ 0,6)

Im Verlauf der fünftägigen Exposition lies sich bei nahezu allen Probanden ein Anstieg der mittleren 4-CiCat-Urinkonzentration beobachten. Wesentliche Tagesschwankungen der Urinausscheidung ließen sich aber nicht feststellen, Abbildung 9 verdeutlicht diesen Trend bei den Mittelwerten der 4-CiCat-Urinkonzentration im Nach- und Vorschichturin aller Probanden die mit 75 Watt belastet wurden.

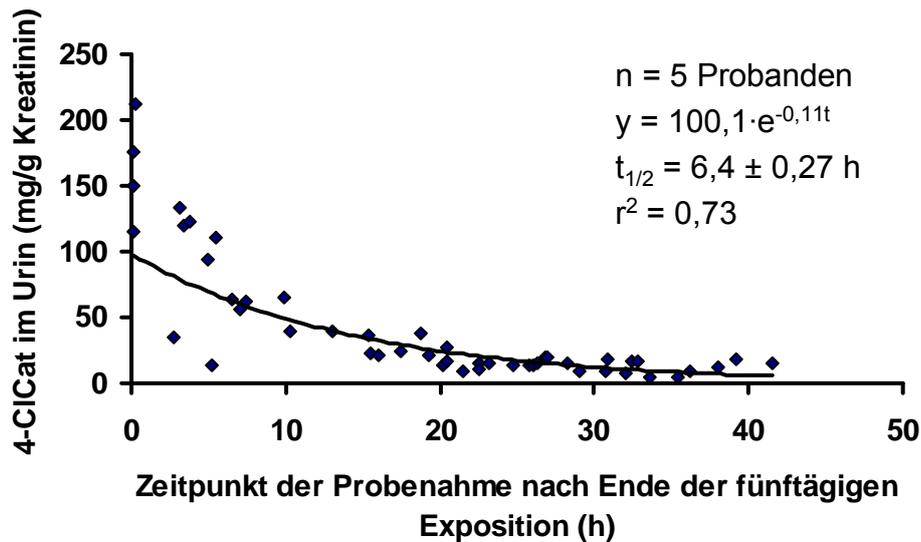


**Abb. 9:** Mittelwerte und Standardabweichungen der 4-ClCat-Urinkonzentrationen [mg/g Kreatinin] im Nach- und Vorschichturin von n = 5 Probanden während einer standardisierten Exposition über 5 Tage bei einer täglich 8stündigen Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm und körperlicher Belastung bei 75 Watt während jeweils 10 min/h. Ähnlich verhielt sich die Kinetik bei 50 Watt Belastung und bei Exposition in Ruhe.

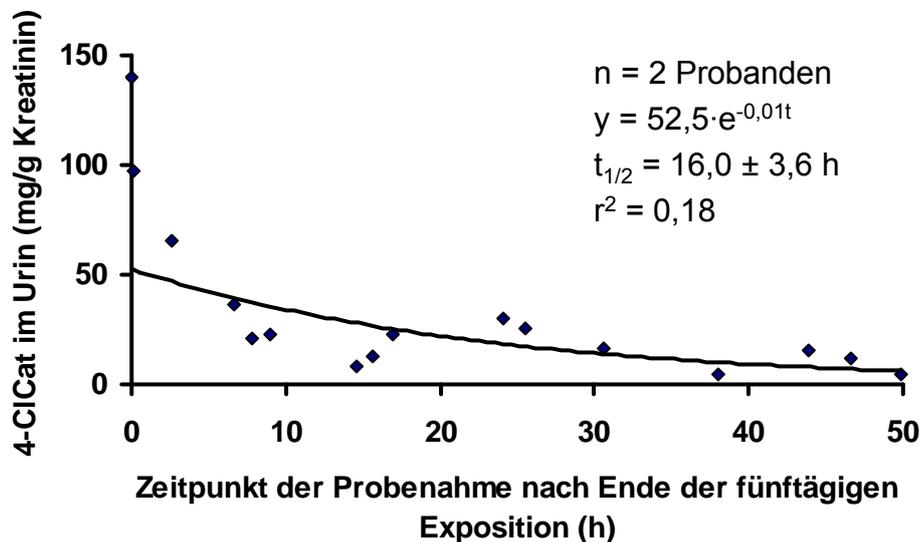
**Tab. 5:** Mittelwerte und Standardabweichung der 4-CiCat-Urinkonzentrationen [mg/g Kreatinin] im Nach- und Vorschichturin von 5 Probanden während einer standardisierten Exposition über 5 Tage bei einer täglich 8stündigen Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm und körperlicher Belastung bei 75 Watt während jeweils 10 min/h. Die Mittelwerte des Zeitpunkts der Probenahme sind in Klammern angegeben.

4-CiCat-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)				
$\bar{x} \pm s$				
Tag	Nachtschicht	Tag	Vorschicht	(% des Nachschichturins)
1	134,8 (9 h)	2	20,0 $\pm$ 10,4 (25 h)	(14,8%)
2	151,4 $\pm$ 27,0 (34 h)	3	23,3 $\pm$ 7,5 (50 h)	(15,4%)
3	157,4 $\pm$ 26,4 (59 h)	4	25,7 $\pm$ 3,3 (75 h)	(16,3%)
4	162,6 $\pm$ 17,5 (84 h)	5	24,7 $\pm$ 9,8 (100 h)	(15,2%)
5	154,2 $\pm$ 40,7 (109 h)	(6)	31,4 $\pm$ 11,3 (125 h)	(20,4%)

Die renale Eliminationen von 4-CiCat nach körperlicher Belastung mit 75 und 50 Watt sind in den Abbildungen 10 und 11 dargestellt. Die entsprechende Eliminationskurvenkurve nach Exposition in Ruhe ist im Anhang wiedergegeben.



**Abb. 10:** Eliminationskinetik der renalen 4-ClCat-Ausscheidung [mg/g Kreatinin] bei 5 Probanden nach Ende einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm und körperlicher Aktivität von 75 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.



**Abb. 11:** Eliminationskinetik der renalen 4-ClCat-Ausscheidung [mg/g Kreatinin] bei 2 Probanden nach Ende einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm und körperlicher Aktivität von 50 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.

#### 4.2.3.2 Konzentration der isomeren Chlorbenzol-Metabolite im Urin

In Tabelle 6 sind die durchschnittlichen Urin-Konzentrationen der drei Chlorphenole in den jeweiligen Probandengruppen mit unterschiedlicher körperlicher Belastung gegenübergestellt.

**Tab. 6:** Durchschnittliche Urinkonzentration der Chlorphenole [mg/g Kreatinin] von 8 Probanden am Ende von 5 aufeinanderfolgenden Tagen standardisierter Exposition über je 8 Stunden gegenüber CB-Luftkonzentrationen in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm. In Klammern sind die mittleren Chlorphenol-Konzentrationen zu Beginn des folgenden Expositionstages angegeben.

Proband	Chlorphenol-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)		
	( $\bar{x} \pm s$ )		
	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh
1 - 5	8,8 ± 1,2 (2,7 ± 0,8)	18,2 ± 3,2 (8,7 ± 1,8)	24,6 ± 2,3 (9,1 ± 1,6)
6 - 7	5,6 ± 0,3 (1,9 ± 0,2)	12,0 ± 1,0 (5,7 ± 0,7)	16,7 ± 0,8 (5,9 ± 0,7)
8	4,9 ± 0,6 (1,0 ± 0,1)	8,9 ± 0,3 (3,1 ± 1,0)	12,8 ± 0,7 (3,1 ± 0,1)

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der CB Metabolite 2-, 3- und 4-CIPh als Summe der einzelnen Probanden am Ende der fünf aufeinanderfolgenden Expositionstage aufgelistet. Das 95er Perzentil lag für 4-CIPh bei 30 mg/g Kreatinin und sank bis auf 13,8 mg/g Kreatinin zu Beginn des nächsten Tages bzw. der nächsten Exposition ab.

**Tab. 7:** Urinkonzentrationen [mg/g Kreatinin] der Summe der CB-Metabolite 2-, 3- und 4-CIPh von n = 8 Probanden nach Ende der standardisierten inhalativen Exposition an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bei einer täglich 8stündigen Exposition gegenüber CB-Raumluftkonzentration in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm. Die CIPh-Metabolite-Konzentrationen zu Beginn des folgenden Expositionstages (Vorschichturin) sind in Klammern angegeben.

	Σ Chlorbenzol-Metabolite im Urin (mg/g Kreatinin)					$\bar{x} \pm s$
	Tag der Exposition					
	1.	2.	3.	4.	5.	
Proband						
1	34,2	45,4 (17,8)	52,4 (21,3)	45,3 (23,7)	51,2 (19,9)	45,7 ± 6,4 (26,6 ± 2,5)
2	63,2	59,6 (15,4)	49,9 (14,6)	64,1 (16,8)	53,3 (22,1)	58,0 ± 5,5 (17,2 ± 3,4)
3	44,7	68,8 (46,7)	66,7 (24,0)	61,8 (20,3)	58,0 (21,5)	60,0 ± 8,5 (28,0 ± 12,5)
4	26,7	49,2 (13,8)	44,1 (19,7)	53,3 (17,7)	63,3 (23,5)	47,3 ± 12,1 (18,7 ± 4,0)
5	36,3	39,7 (5,4)	53,0 (10,6)	50,2 (15,7)	55,2 (7,7)	46,9 ± 7,5 (9,8 ± 4,4)
$\bar{x} \pm s$	41,0 ± 14,0	52,5 ± 11,6 (19,8 ± 15,7)	53,2 ± 8,3 (18,0 ± 5,4)	54,9 ± 7,9 (18,8 ± 3,2)	56,2 ± 4,7 (18,9 ± 6,4)	
6	20,0	32,5 (12,4)	24,5 (17,5)	35,1 (10,7)	49,3 (12,1)	32,3 ± 10,1 (13,2 ± 3,0)
7	18,8	29,4 (18,4)	43,2 (23,5)	46,2 (12,9)	43,7 (9,5)	36,3 ± 10,5 (16,1 ± 6,2)
$\bar{x} \pm s$	19,4 ± 0,9	31,0 ± 2,2 (15,4 ± 4,2)	33,9 ± 13,2 (20,5 ± 4,2)	40,7 ± 7,9 (11,8 ± 1,6)	46,5 ± 4,0 (10,8 ± 1,8)	
8	29,2	27,1 (6,6)	25,4 (7,2)	25,8 (5,7)	25,6 (7,0)	26,6 ± 1,4 (6,6 ± 0,7)

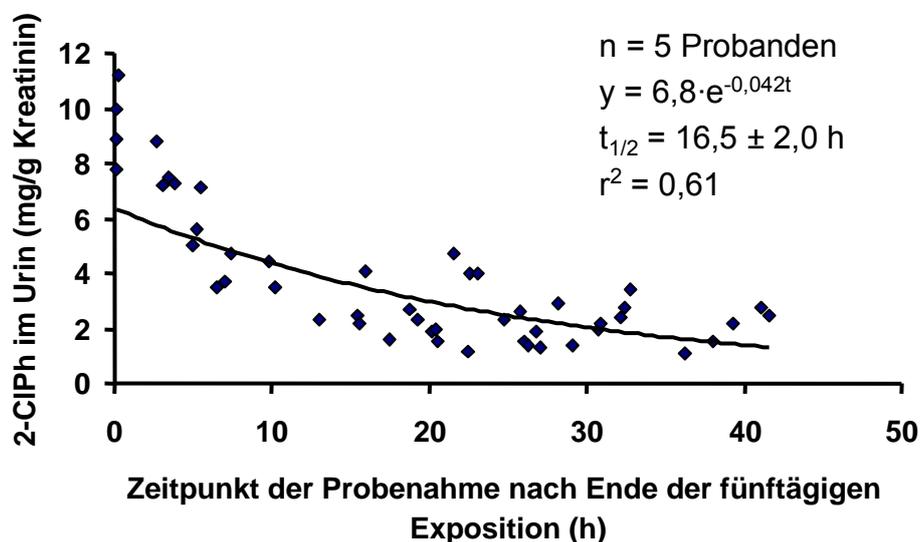
Die Mittelwerte aller Phenole stiegen beim Vergleich der Expositionen unter Ruhebedingung und körperlicher Belastung um den Faktor 1,2 bei 50 Watt und 1,9 bei 75 Watt an.

Das in Tabelle 8 dargestellte prozentuale Konzentrationsverhältnis der Gesamtausscheidung der vier Metabolite am Ende der Wochenexposition zeigt einen Anteil von 73,5 % 4-CICat und ein prozentuales Verhältnis der Phenole von 5,7 % 4-CIPh zu 8,0 % 3-CIPh und 16,3 % 2-CIPh. Nach 14 bis 16 Stunden Exposition ist der Prozentsatz an 4-CICat auf etwa 57 % gesunken. Das korrespondierende Verhältnis von 4CICat / 4-, 3- und 2-CIPh (in der Tabelle in Klammern), ist nach 14-16 Stunden auf die Hälfte der Werte nach Exposition gesunken. Daraus lässt sich eine unterschiedliche Eliminationszeit der Phenole gegenüber 4-CICat ableiten.

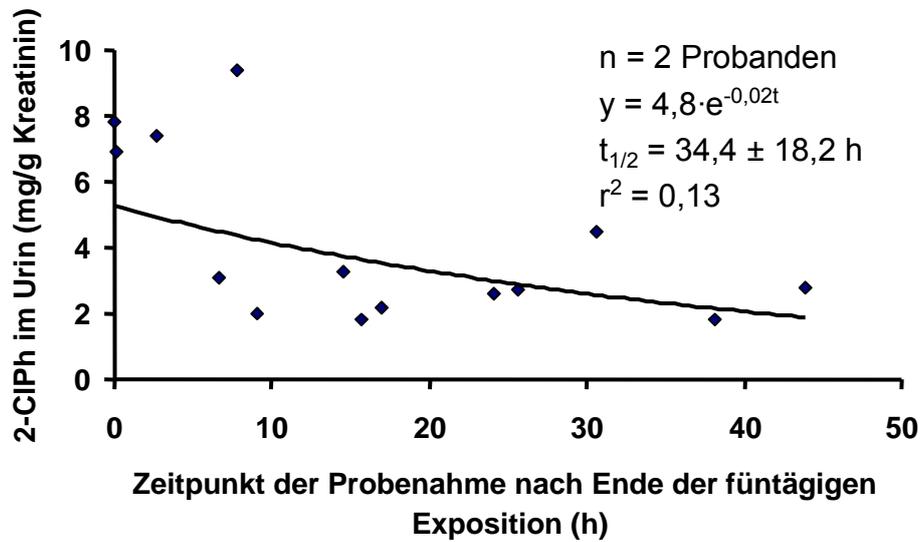
**Tab. 8:** Mittelwerte und Standardabweichung der prozentualen Verteilung des 4-CICat- und der Chlorphenole im Urin von 8 Probanden nach Ende der standardisierten Exposition an 5 folgenden Tagen bei einer täglich 8stündigen Einwirkung gegenüber CB-Luftkonzentrationen in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm. In Klammern ist das Ausscheidungsverhältnis von 4-CICat zu den einzelnen Chlorphenolen angegeben.

	Prozentwerte der CB-Metabolite			
	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4-CICat
Ende aller Expositionen	4,5 ± 0,4 (16,3)	9,2 ± 1,0 (8,0)	12,8 ± 2,5 (5,7)	73,5 ± 2,5
14 – 16 Std. nach Expositionsende	6,4 ± 1,7 (8,9)	18,2 ± 2,2 (3,1)	18,5 ± 1,8 (3,1)	56,9 ± 5,2

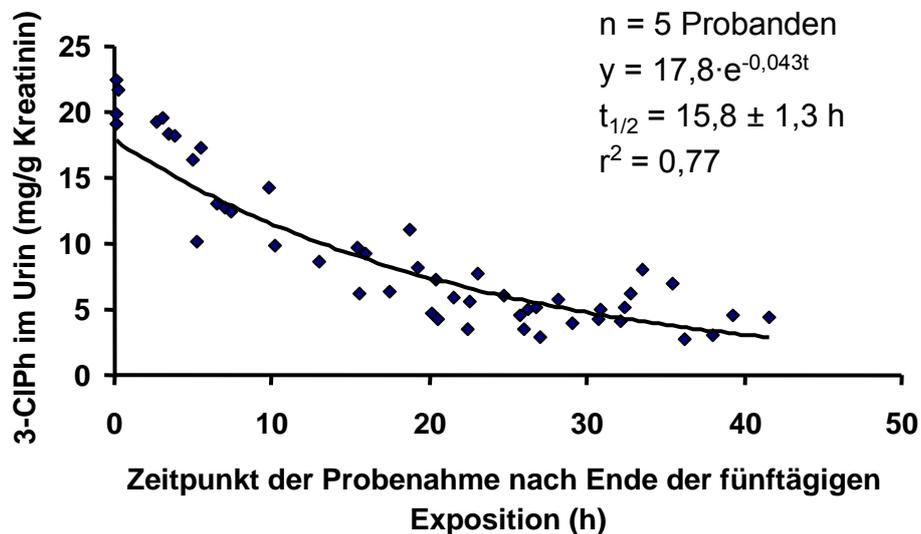
In den Abbildungen 12 bis 17 sind die einzelnen Eliminationskurven der isomeren Chlorphenole der Probanden nach körperlicher Belastung mit 75 und 50 Watt dargestellt. Die entsprechende Eliminationskurvenkurve nach Exposition in Ruhe ist im Anhang aufgeführt.



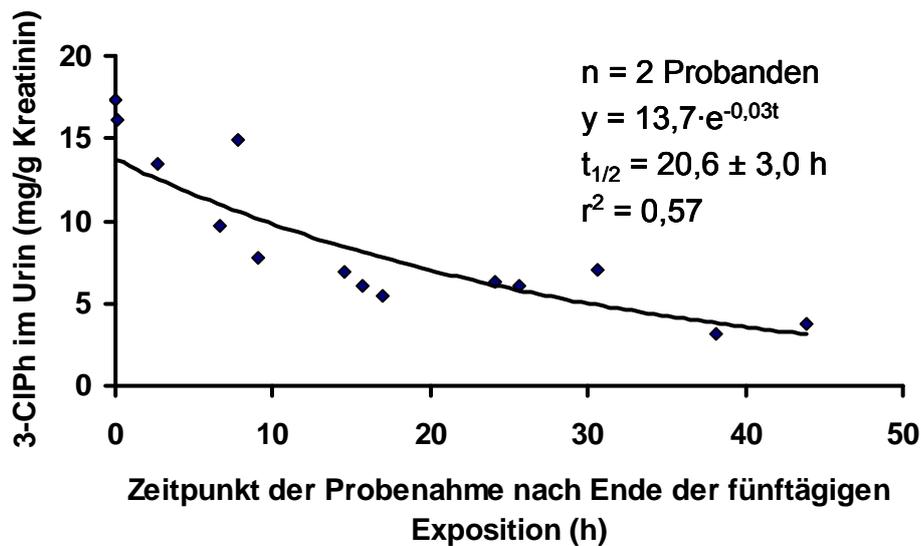
**Abb. 12:** Abklingkurve der 2-CIPh Urinausscheidung [mg/g Kreatinin] von 5 Probanden nach Ende einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei einer körperlichen Aktivität von 75 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.



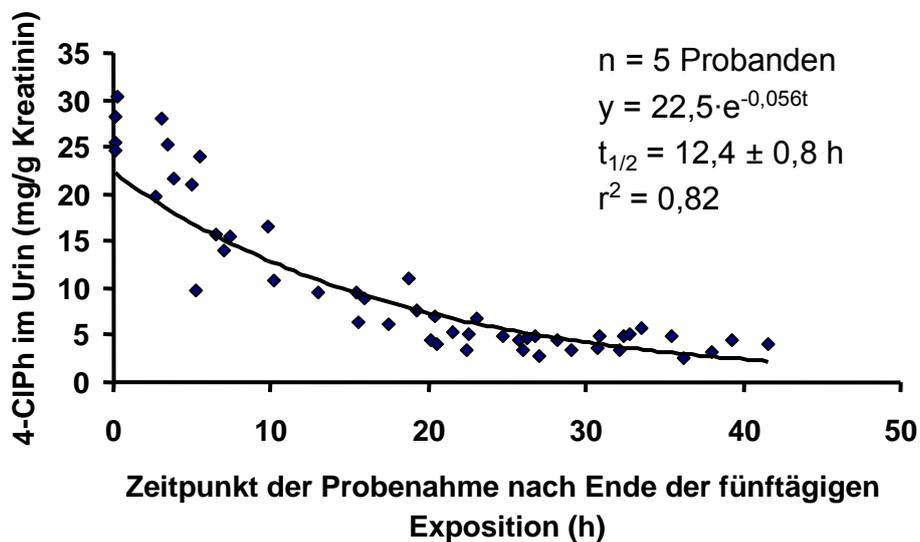
**Abb. 13:** Abklingkurve der 2-CIPh Urinausscheidung [mg/g Kreatinin] von 2 Probanden nach Ende einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei einer körperlichen Aktivität von 50 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.



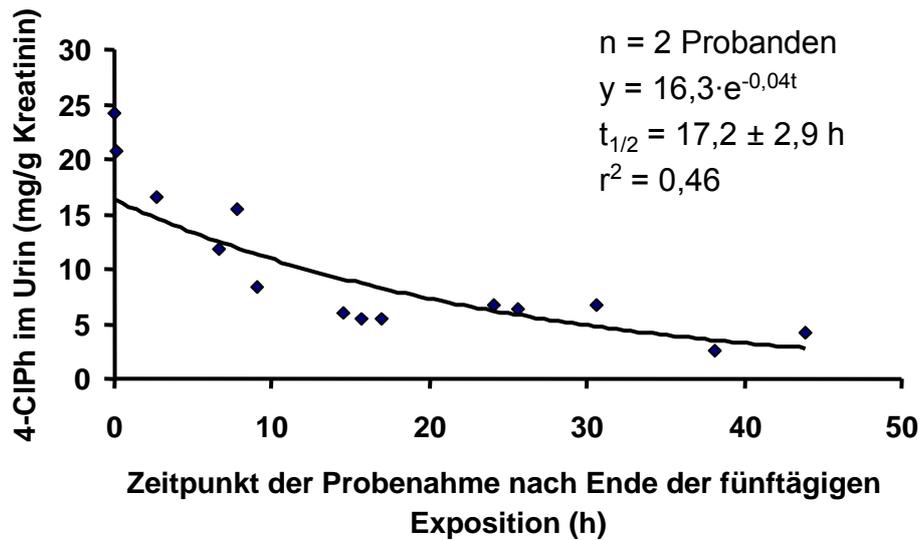
**Abb. 14:** Abklingkurve der 3-CIPh Urinausscheidung [mg/g Kreatinin] von 5 Probanden nach Ende des 5. Tages einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei einer körperlichen Aktivität von 75 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.



**Abb. 15:** Abklingkurve der 3-CIPh Urinausscheidung [mg/g Kreatinin] von 2 Probanden nach Ende des 5. Tages einer fünftägigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei einer körperlichen Aktivität von 50 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.



**Abb. 16:** Abklingkurve der 4-CIPh Urinausscheidung [mg/g Kreatinin] von 5 Probanden nach Ende des 5. Tages einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei einer körperlichen Aktivität von 75 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.



**Abb. 17:** Abklingkurve der 4-CIPh Urinausscheidung [mg/g Kreatinin] von 2 Probanden nach Ende des 5. Tages einer fünftägigen und täglich 8-stündigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei einer körperlichen Aktivität von 50 Watt während 10 min/h auf dem Fahrradergometer.

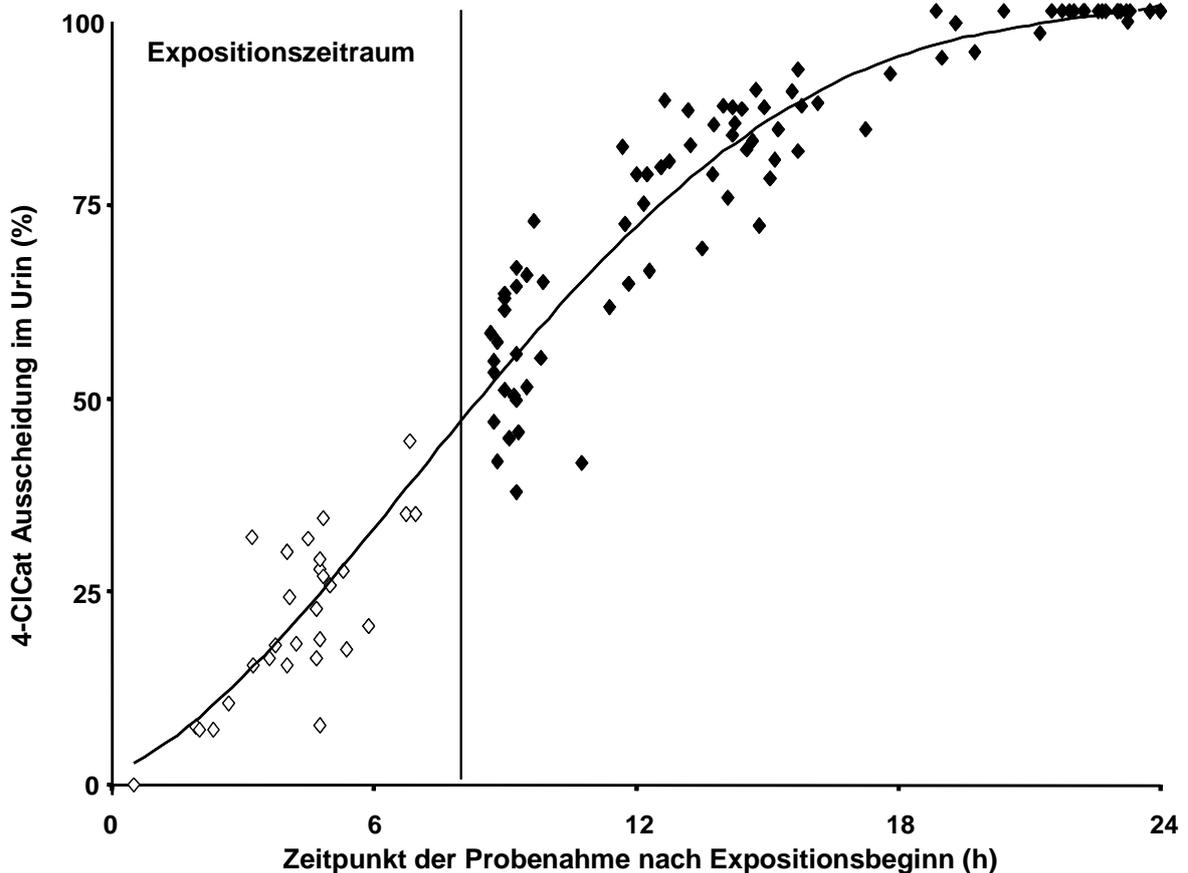
Die durchschnittliche 24 Stunden Ausscheidung aller aufsummierten Metabolite lag bei etwa 135,5 mg. Tabelle 9 zeigt die absolute Urinausscheidung der Metabolite innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Exposition der 5 Probanden mit 75 Watt körperlichen Aktivität.

**Tab. 9:** Durchschnittlicher Gehalt der Chlorphenol-Isomeren und der 4-CICat im Urin [mg] von 5 Probanden innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer standardisierten Exposition über 5 Tage gegenüber einer CB-Raumluft-Konzentration in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei körperlicher Belastung von 75 Watt während 10 min pro Std.

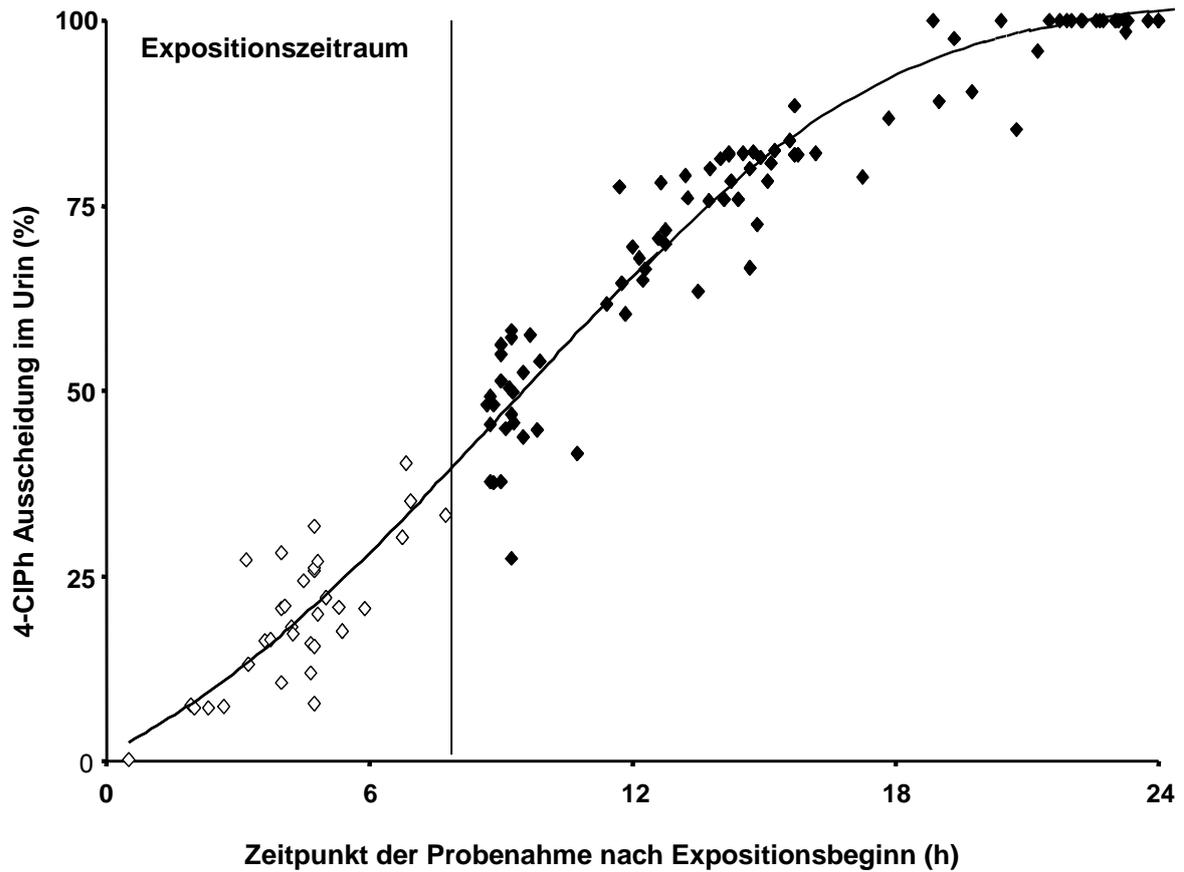
CB-Metabolite (mg) im 24-Std. Urin				
2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4-CICat	$\Sigma$
6,2 ± 0,3	14,8 ± 1,4	18,5 ± 1,4	96,0 ± 4,0	135,5

Die kumulative Ausscheidung der 4-ClCat- und 4-ClPh-Ausscheidung im Urin der 5 Probanden unter 75 Watt Belastung sind in Abb. 18 und 19 verglichen. Es zeigt sich, dass die Elimination der beiden Metabolite 24 Stunden nach Beginn der Exposition nahezu abgeschlossen war. Die Ausscheidungskinetik scheint unabhängig davon zu sein, ob die Exposition in Ruhe oder unter Belastung erfolgte. Gleiches Ausscheidungsprofil zeigte sich ebenfalls bei den 2- und 3-Chorphenolen.

Unterschiede hingegen zeigten die Metabolite in den Prozentzahlen der ausgeschiedenen Menge pro Zeiteinheit. Waren zum Ende einer 8stündigen Exposition insgesamt etwa 48 Prozent des 4-ClCat ausgeschieden, so betrug zu diesem Zeitpunkt die Ausscheidung von 4-ClPh nur etwa 39 Prozent.



**Abb. 18:** Kumulative Darstellung der 4-ClCat-Ausscheidung im Urin [%] von 5 Probanden nach Beginn einer standardisierten Exposition über 8 Stunden gegenüber CB-Konzentrationen in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei körperlicher Belastung von 75 Watt auf dem Fahrradergometer während 10 min/h.



**Abb. 19:** Kumulative Darstellung der 4-CIPh-Urinausscheidung [%] von 5 Probanden nach Beginn einer standardisierten Exposition über 8 Stunden gegenüber CB-Konzentrationen in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm bei körperlicher Belastung von 75 Watt auf dem Fahrradergometer während 10 min/h.

## 5 Diskussion

Ziel der Studie war es, analytische Voraussetzungen zu erarbeiten, um anhand human-experimenteller Versuchsreihen aktuelle toxokinetische Daten für die arbeitsmedizinische Überwachung von CB exponierten Personen bei einem MAK-Wert von 10 ppm zu liefern, und darauf basierend den gegenwärtigen BAT-Wert unter Berücksichtigung anderer Labor- und vor allem Feldstudien reevaluieren zu können.

Die in dieser Studie beschriebenen analytischen Methoden sind sensitiv und spezifisch für das Biomonitoring CB-exponierter Personen. Die Analyseverfahren erlauben den sicheren Nachweis von CB in Raumluft und Blut sowie die Bestimmung der CB-Metabolite im Urin. Die erarbeiteten Analyseverfahren wurden zwischenzeitlich in den von der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG herausgegebenen Analyseverfahren publiziert [52]. Eine weitere Arbeitsgruppe von Knecht hat sich speziell mit der präanalytischen Aufbereitung von Harnproben zur Quantifizierung der Chlorphenole beschäftigt [53].

Eine besondere Schwierigkeit stellt die Beurteilung von Feldstudien dar, da bei Feldstudien die Randbedingungen, wie z. B. Kenntnisse über die Schwere der körperlichen Arbeit oder einen zusätzlichen Hautkontakt mit dem Gefahrstoff nicht vorliegen. Bei der Evaluierung von Ergebnissen zur Korrelation zwischen dem MAK-Wert von CB und einem BAT-Wert, kann daher nur jenen Studien Bedeutung eingeräumt werden, in denen eine Hautresorption zu vernachlässigen ist. Zu bedenken ist ferner, dass die Interpolation von MAK-Werten aus in Feldstudien gemessenen Arbeitsstoffkonzentrationen durch fluktuierende Luftkonzentrationen zu einer Verfälschung führen kann.

Daher war ein wesentliches Ziel dieser Studie, den Einfluss standardisierter Expositionen gegenüber CB auf das Eliminationsverhalten im Blut bzw. der relevanten CB-Metabolite im Harn zu untersuchen, um dadurch qualitative und quantitative Parameter zu erhalten, die es ermöglichen, BAT-Werte für die interne CB-Belastung bis zur Höhe des zur Zeit der Studie gültigen MAK-Wertes von 10 ppm festzulegen.

Bei der Exposition gegenüber gasförmigen Substanzen, die rasch metabolisiert werden und für die der Blut/ Luftverteilungskoeffizient  $>10$  ist, muss berücksichtigt werden, dass die Konzentration der Substanz in Blut und Gewebe positiv korreliert mit dem Grad der körperlichen Belastung [10]. Bei inhalativer Exposition wird die innere Belastung von der Geschwindigkeit der inhalativen Aufnahme, d.h., der pro Zeiteinheit aufgenommenen Stoffmenge, beeinflusst. Diese ist das Produkt aus der Arbeitsstoff-

Luftkonzentration und einer Aufnahmeclearance, die bestimmt ist durch physiologische Parameter des Probanden (alveoläre Ventilation und Herz-Zeit-Volumen), sowie dem stoffspezifischen Verteilungskoeffizienten Blut/Luft des Arbeitsstoffes [44, 54]. Die inhalative Aufnahmegeschwindigkeit steigt für Stoffe mit einem Verteilungskoeffizienten  $>10$  auf maximal das 6,7fache und für Stoffe  $<1$  auf maximal das 3,6fache. Knecht et al. untersuchten die Stoffkonzentrationen im arteriellen Blut in Abhängigkeit von der Arbeitsleistung (Ruhebelastung, 50 W, 75 W) z. B. für die Lösungsmittel n-Hexan und Toluol, welche unterschiedliche Blut/Luft-Verteilungskoeffizienten aufweisen. Die Studie zeigt, dass bei konstanter Expositionskonzentration im steady-state die innere Belastung umso höher ist, je größer der stoffspezifische Verteilungskoeffizient Blut/Luft, und je größer die Arbeitsleistung des Probanden ist. Der Blut/Luft-Verteilungskoeffizient für CB ist ca. 31, vergleichbar mit dem von Ethylbenzol oder Xylol [55, 56]. Der arbeitsleistungsbedingte Einfluss ist umso größer, je ausgeprägter der Blut/Luft-Verteilungskoeffizient ist.

Diese Abhängigkeit von der körperlichen Belastung unter Arbeitsplatzbedingungen kann bei der Festlegung von BAT-Werten auf Basis standardisierter Expositionen besonders reproduzierbar vorgegeben werden.

Die kritische akute Toxizität von CB kann auf das nicht-metabolisierte CB selber zurückgeführt werden. Von daher erlaubt die Bestimmung dieser Substanz im Blut eine effektive Einschätzung der internen Belastung. Gegenwärtig existiert nur eine sehr begrenzte Datenlage für CB-Bewertungen in Blutproben.

Im Gegensatz zu der Studie von Ogata et al. [9], der fünf Probanden über einen Zeitraum von insgesamt sieben Stunden mit einer einstündigen Unterbrechung unter Ruhebedingungen exponierte, erfolgte die vorgelegte Studie bei acht Probanden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen unter täglich jeweils achtstündigen Belastungen gegenüber CB in Höhe von 10 ppm. Die durchschnittliche externe CB-Belastung sämtlicher Versuchsreihen betrug  $9,6 \pm 0,4$  ppm.

Dabei wurden fünf bzw. zwei Probanden einer körperlichen Belastung von 75 bzw. 50 Watt auf dem Fahrradergometer über einen Zeitraum von 10 Minuten je Stunde ausgesetzt; ein Proband führte die Studie unter Ruhebedingungen durch. Die täglichen Expositionen wurden jeweils 4 Stunden nach Expositionsbeginn durch eine 45-minütige Pause außerhalb der Versuchskammer unterbrochen. Die durchgeführten standardisierten Expositionen unter körperlicher Aktivität von 75 Watt gegenüber dem

MAK-Wert in Höhe von 10 ppm ergaben eine durchschnittliche CB-Konzentration von etwa  $217 \pm 42 \mu\text{g/L}$ . Das Verhältnis der gemittelten CB-Blutkonzentrationen gemessen in Ruhe, bei 50- sowie bei 75 Watt Belastung entsprach in etwa  $1 : 1,7 : 2,8$ . Dieser Trend steht im Einklang mit den von Knecht et al. bereits im Falle ausgewählter aromatischer Kohlenwasserstoffe gewonnenen Erkenntnissen [45]. Wie die in der Abb. 5 dargestellte Eliminationskinetik von CB im Blut zeigt, ist ein biphasischer Verlauf mit mittleren Halbwertszeiten von  $t_{1/2} = 52,3$  Minuten innerhalb der ersten Stunde nach Expositionsende und einer sich daran anschließenden Halbwertszeit von etwa  $t_{1/2} = 150$  Minuten zu unterstellen. Untersuchungen zur Invasionskinetik zeigten ferner, dass sich bereits 45 Minuten nach Expositonsbeginn ein steady state eingestellt hat [28]. Aufgrund der verhältnismäßig kurzen Halbwertszeit im Blut ist eine Kumulation des CB nicht zu vermuten. Bestätigt wird dies dadurch, dass die CB-Blut-Konzentration der Proben, die jeweils am Ende der fünf aufeinanderfolgenden Expositionstage gesammelt wurden, keinen signifikanten Anstieg im Zeitverlauf zeigt, s. Tab. 3. Zur arbeitsmedizinischen Risikoabschätzung und Überwachung CB-exponierter Arbeitnehmer können demnach die Blutproben bereits eine Stunde nach Expositionsbeginn entnommen werden. Bei Blutuntersuchungen, die erst eine Stunde nach Schichtende durchgeführt werden, muss jedoch die Halbwertszeit berücksichtigt werden.

Neben 4-ClCat sind die Hauptmetabolite von CB im menschlichen Organismus die Chlorphenol-Isomere (ClPh). Bei den als Sulfat- und Glukuronsäure-Konjugaten eliminierten Chlorphenolen überwiegt 4-Chlorphenol. Der Metabolit 4-Chlorphenylmercaptursäure ist im menschlichen Urin nur in unbedeutenden Spuren nachweisbar [16, 17]. Der Nachweis von 4-Chlorlkatechol und 4-Chlorphenol im Urin ist ein spezifischer Indikator für eine unlängst stattgefundene Exposition gegenüber CB. Somit sind Messungen der totalen 4-ClCat und 4-ClPh Konzentrationen (frei und konjugiert) für das Monitoring von CB-Expositionen geeignet. Beide Metabolite fehlen im Harn der nicht beruflich belasteten Bevölkerung, können aber unter Umständen bei Personen auftreten, die mit Dichlorbenzol und bestimmten Pestiziden belastet sind. Unsere Untersuchungen ergaben bei einer täglichen 8 stündigen Exposition gegenüber dem MAK-Wert von CB ohne jeglichen Hautkontakt und unter Durchführung einer praxisorientierten körperlichen Belastung von 75 Watt für 10 min/h am Ende der 5tägigen Exposition eine durchschnittliche 4-ClCat-Harn-Konzentration von etwa  $150 \pm 13 \text{ mg/g Kreatinin}$ .

Aus Tabelle 8 ist die Metabolitenverteilung der Chlorphenole und die des 4-Chlorlkatechols im Urin aller Probanden ersichtlich. Die Ergebnisse nach Expositionsende sind nahezu identisch mit den von Yoshida et al. und den bereits von Knecht et al. publizierten Daten [18, 28]. Die Zunahme der Ausscheidung im Verlauf der 5 Versuchstage lässt zunächst eine Akkumulation von 4-ClCat im Organismus vermuten. Tatsächlich zeigen aber intraindividuelle Konzentrationsschwankungen von Tag zu Tag keine Akkumulation, weder am Ende noch zu Beginn der täglichen Exposition. Dies lässt den Schluss zu, dass für die Überprüfung der Einhaltung der BAT-Werte in der arbeitsmedizinischen Praxis die Harnproben im Prinzip am Schichtende oder zu Beginn der folgenden Schicht am nächsten Tag bestimmt werden können.

Zur Reevaluierung des BAT-Wertes müssen neben den toxokinetischen Daten der vorliegenden Arbeit andere relevante Studien kritisch berücksichtigt werden, s. Tabelle 10. Ferner müssen zur Reevaluierung des BAT-Wertes physiologisch fundierte Multicompartment-Modelle für die Einschätzung der Datenlage enthalten sein. Bisher wurden drei Feldstudien veröffentlicht [18, 20, 21], zwei davon berücksichtigten den damals gültigen BAT-Wert [18, 21].

Den in der Feldstudie von Kusters et al. ermittelten Ergebnissen ist bei der Reevaluierung des BAT-Wertes für CB keine weitere Bedeutung beizumessen, da sie im Vergleich zu allen anderen Studien von deutlich geringeren 4-Chlorlkatechol-Konzentrationen ausgehen, der Mittelwert der CB-Raumluftkonzentration betrug in dieser Studie 1,25 ppm mit einer Schwankung von < 0,05 bis 106 ppm [21].

Die von Kumagai et al. publizierte Feldstudie zeigt große Schwankungen innerhalb der Luftkonzentration. Diese Schwankungen zeigen sich auch in den Werten der 4-Chlorlkatechol-Konzentrationen insbesondere bei Luftkonzentrationen von 10 ppm, so dass die von den Autoren angegebene Regressionsgleichung nicht repräsentativ für eine 8stündige Exposition gegenüber 10 ppm CB ist. Für eine Luftkonzentration von 10 ppm extrapolierten sie eine Urinausscheidung von 81 mg 4 ClCat/g Kreatinin (Probenahme am Schichtende), wobei eine leichte körperliche Tätigkeit angegeben wird [20].

Aus der etwa bei einem Drittel des derzeitigen MAK-Wertes mit einer Luftkonzentration von ca. 3,15 ppm CB durchgeführten Feldstudie von Yoshida et al. lassen sich - extrapoliert auf 10 ppm – 4 ClCat-Konzentrationen von 180 mg/g Kreatinin

ableiten [18]. Sie stimmen – kalkuliert man zur inhalativen Inkorporation eine in Feldstudien nie auszuschließende Hautresorption mit ein – mit den in der vorliegenden Laborstudie ermittelten durchschnittlichen Konzentrationen von 150,4 mg/g Kreatinin überein. Die von Yoshida et al. berichtete 4-Chlorlkatechol-Konzentration am Ende der Schicht lag etwa doppelt so hoch wie die von Kumagai und Matsunaga veröffentlichten Werte. Dies mag zum einen auf Unterschiede in der Arbeitsbelastung oder auch einem unterschiedlichen Expositionsmuster im Zeitverlauf zurückzuführen sein. Die erheblichen Fluktuationen der CB-Raumluft-Exposition während der Schicht, wie in der Studie von Kumagai und Matsunaga beschrieben, mögen der Grund für derartig differente Werte sein.

**Tabelle 10:** Daten von Feld- u. Laborstudien zur Evaluation von BAT-Werten für externe MCB-Luft-Konzentration in Höhe der MAK-Wertes von 10 ppm.

Literaturverzeichnis	Art der Studie	Externe CB-Luftkonzentration (TWA [ppm])	p-Chlorlkatechol Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)	Kommentar
Kusters und Lauwerys (1990) [21]	Feld-Studie (n = 44 Probanden)	Median : 1,2 (0,05 – 106) Mittelwert : 1,25	3,3 3,8	Regressionsgleichung: log 4-ClCat = 0,53 + 0,58 log CB-TWA (ppm); log 4-ClPh = 0,22 + 0,43 log CB-TWA (ppm);
Yoshida et al. (1986) [18]	Feld-Studie (n = 11 Probanden)	Mittelwert : Fabrik A; n = 7 Probanden 3,16 (1,72 – 5,78) Fabrik B; n = 4 Probanden 3,14 (2,68 – 3,68)	52,5 (24,1 – 114,1) 69,9 (50,0 – 95,0)	Regressionsgleichung: y = - 0,00683 + 0,0155x y = µmol 4-ClCat/mg Kreatinin; x = Produkt aus CB Luftkonzentration (ppm) und Arbeitszeit (Std.); Extrapolation auf 10 ppm CB Raumluftkonzentration und einem 8 Stunden Arbeitstag: 178,8 mg 4-ClCat/g Kreatinin
Ogata et al. (1991) [9]	Labor-Studie (n = 5 Probanden in Ruhe)	11,8 ± 0,4 60,2 ± 3,9	6,56 mg 4-ClCat resp. 1,13 mg 4-ClPh/g Kreatinin/ppm CB in Raumluft	Exposition: 3 Std morgens, 4 Std. nachmittags; dazwischen 1 Std. Pause; Urin-Sammelperiode: während der letzten 2 Std. der Exposition
Kumagai und Matsunaga (1994) [20]	Feld-Studie (n = 10 Probanden); Gemischte Exposition mit 2-Dichlorbenzol	0,2 – 38,5 CB >0,1 – 4,5 2-Dichlorbenzol	10 ppm MCB in Raumluft: 81 mg 4-ClCat /g Kreatinin;	Regressionsgleichung: y = 7,30 x + 7,86 x = 8 h TWA; y = mg 4-ClCat /g Kreatinin am Ende der Exposition Regressionsgleichung: y = 1,30 x + 1,93 x = 8 h TWA; y = mg 4-ClPh /g Kreatinin am Ende der Exposition
Knecht et al. (2000) [57]	Laborstudie n = 5 Probanden; 5 Tage; 8 h pro Tag Belastung: 10 min/h bei 75 Watt	9,6 ± 0,4 ppm	150,4 ± 12,7	Mittelwerte aller am Expositionsende gemessenen Konzentrationen

Basierend auf der unter Ruhebedingungen durchgeführten Laborstudie von Ogata et al. wurde der BAT-Wert für CB evaluiert. Diese Studie ergab in den letzten beiden Expositionsstunden extrapoliert auf 10 ppm CB eine 4-Chlorlkatechol-Ausscheidung von 65,5 mg/g Kreatinin. Dieser Wert deckt sich in etwa mit der mittleren 4-Chlorlkatechol-Ausscheidung von 73 mg/g Kreatinin des unter Ruhebedingungen belasteten Probanden der standardisierten Untersuchung der vorliegenden Studie. Die Evaluierung des BAT-Wertes für CB beschränkt sich bei der derzeitigen Datenlage ausschließlich auf die Beziehung zwischen externer und interner Belastung.

Zur Ableitung der BAT-Werte können die Feldstudie von Yoshida et al., die standardisierten Expositionen von Ogata et al., sowie die vorliegende Studie herangezogen werden. Sie weisen gute Korrelationen von CB in Luft und Blut sowie zur Ausscheidung von 4-Chlorlkatechol im Urin auf.

## 6 Schlussfolgerung

Die Bestimmung von CB im Blut und 4-CICat und CIPh im Urin können als Indikatoren für biologisches Monitoring verwendet werden. Tierexperimentelle Studien haben toxische Effekte des CB auf das zentrale Nervensystem, auf Leber und Niere gezeigt. Es ist ungeklärt, ob die Toxizität der Grundsubstanz oder seinen Metaboliten zuzuschreiben ist, aber die CB-Blutkonzentration wurde in enger Verbindung mit den toxischen Organeffekten gebracht.

Bis dato wurde die CB-Blutkonzentration nicht als Parameter für die interne Exposition in Betracht gezogen, da entsprechende übereinstimmende Studien für die CB-Konzentration im Blut derzeit nicht verfügbar sind. Auf Basis der in dieser vorliegenden Studie ermittelten Beziehung zwischen externer CB-Konzentration in der Raumluft und der daraus resultierenden internen Exposition im Blut der Probanden und unter Berücksichtigung des physiologisch fundierten Multikompartimentmodells kann ein BAT-Wert von 300 µg/l für die CB-Konzentration im Blut postuliert werden. Dieser Schwellenwert berücksichtigt das 95-Perzentil aller gemessenen Werte jener Probanden, die unter einer körperlichen Belastung von 75 Watt exponiert wurden. Die CB-Konzentration im Blut ist der sensitivste und spezifischste Parameter für eine Exposition mit dieser Substanz und spiegelt eine gegenwärtige und abgelaufene interne Exposition am besten wieder. Der steady-state ist nach kontinuierlicher Exposition unter konstanten äußeren Bedingungen bereits nach ca. 45 Minuten erreicht. Mit einer biologischen Halbwertszeit von 53 Minuten nach Expositionsende eignet sich eine Blutprobenahme für die Bestimmung von CB am Ende der Arbeitsschicht am besten. Für eine Blutprobenahme später als eine Stunde nach Schichtende besteht zudem die Möglichkeit die CB-Konzentration zum Ende der Arbeitsschicht unter Berücksichtigung der biologischen Halbwertszeit abzuschätzen.

Der Zusammenhang zwischen externer CB-Exposition und renaler Ausscheidung von 4-CICat und den CIPh-Isomeren wurde unter verschiedenen Expositionsbedingungen untersucht. Die Reevaluierung des BAT-Wertes muss somit auch die Abhängigkeit der Urinmetaboliten 4-CICat sowie CIPh-Isomeren von der CB-Raumluftkonzentration berücksichtigen. Hier ist die maximale Exkretionsrate der Metabolite im Urin ist am Ende der Belastung entsprechend dem Schichtende erreicht. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die mittlere 4-CICat-Konzentration etwa 150 mg/g Kreatinin mit einer

korrespondierenden 95 Perzentil von 175 mg/g Kreatinin, bzw. 30 mg 4-CIPh/g Kreatinin. Diese Konzentrationen sollten als reevaluierte BAT-Werte gelten.

Unter gewissen Umständen ist es notwendig, die Urinproben zu Beginn der nächsten Schicht zu analysieren. Basierend auf den vorliegenden Versuchen betragen diese analogen Werte etwa 35 mg 4-CICat/g Kreatinin und 13 mg 4-CIPh/g Kreatinin. Trotz der wesentlich geringeren Konzentration im Vergleich zu 4-CICat ist eine Evaluierung eines BAT-Wertes auch für CIPh, aufgrund seiner langen biologischen Halbwertszeit von etwa 12 Stunden, indiziert.

Die vorliegende Studie zeigt darüber hinaus die quantitativen Zusammenhänge zwischen der CB-Luftkonzentration und einer körperlicher Belastung auf. Sie ist daher gut geeignet, um die Abhängigkeit des BAT-Wertes von dem vorgegebenen MAK-Wert aufzuzeigen.

## 7 Zusammenfassung

Auf der Basis unserer Langzeit-Laborstudie zum ursächlichen Zusammenhang zwischen der CB-Konzentration in Raumluft und Blut und den Urinmetaboliten sowie unter Berücksichtigung der relevanten Literatur, sollten die reevaluierten BAT-Werte für CB-festgesetzt werden auf:

**300 µg/L für die CB-Blutkonzentration**

und

**175 mg 4-CICat/g Kreatinin und 30 mg 4-CIPh/g Kreatinin für die Urin-Metabolite.**

Die Proben sollten unmittelbar nach Ende der Exposition bzw. zu Schichtende genommen werden.

Werden die Proben zu **Beginn der folgenden Schicht** entnommen sollten sie die Werte

**35 mg 4-CICat/g Kreatinin und 15 mg 4-CIPh/g Kreatinin**

nicht überschreiten.

In Anlehnung an die Definitionen des BAT-Wertes bedeutet dies, dass der Höchstwert von 4-CICat und 4-CIPh im Urin die o.g. Konzentrationen nicht überschreiten darf. Dies ist äquivalent zu einer 8-Stunden inhalativen Exposition gegenüber CB in Höhe eines MAK-Wertes von 10 ppm.

Der gegenwärtige BEI-Wert für den 4-CICat-Gesamtwert beträgt 150 mg/g Kreatinin und für 4-CIPh 25 mg/g Kreatinin am Ende der Schicht (ACGIH [54]).

## 8 Anhang

### 8.1 Chlorbenzol-Raumluft-Konzentration

CB-Raumluft-Konzentration während standardisierter inhalativer Exposition an fünf Tagen bei einer täglich 8stündigen Einwirkung gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm.

MAK 47 mg/m <sup>3</sup>	=	10 ppm
4 h Messung	=	48 l Luft (Probenahme 0,2 l / min)
48 l x 47 µg	=	2256 µg / Probe (= 100% MAK-Wert)

**Legende:** v = Vorschichturin; n = Nachschichturin (nach Exposition)

#### Proband 1

Expositionstag		% des MAK-Wertes	Tageswert %
1.	v	99,4	100,3
	n	101,2	
2.	v	97,9	98,0
	n	98,2	
3.	v	87,9	94,7
	n	101,5	
4.	v	89,4	93,7
	n	97,9	
5.	v	84,7	90,0
	n	95,2	

#### Proband 2

Expositionstag		% des MAK-Wertes	Tageswert %
1.	v	93,6	97,3
	n	101,0	
2.	v	107,8	106,4
	n	105,1	
3.	v	93,4	89,9
	n	86,4	
4.	v	107,0	115,0
	n	123,0	
5.	v	98,0	93,0
	n	88,0	

**Proband 3**

<b>Expositionstag</b>		<b>% des MAK-Wertes</b>	<b>Tageswert %</b>
1.	v	81,7	80,6
	n	79,4	
2.	v	93,6	101,3
	n	108,9	
3.	v	95,3	92,5
	n	88,8	
4.	v	86,7	89,8
	n	92,8	
5.	v	75,9	79,5
	n	83,1	

**Proband 4**

<b>Expositionstag</b>		<b>% des MAK-Wertes</b>	<b>Tageswert %</b>
1.	v	80,4	79,7
	n	79,0	
2.	v	58,5	91,8
	n	125,0	
3.	v	86,2	91,0
	n	95,7	
4.	v	90,6	99,0
	n	107,2	
5.	v	94,0	98,0
	n	101,7	

**Proband 5**

<b>Expositionstag</b>		<b>% des MAK-Wertes</b>	<b>Tageswert %</b>
1.	v	82,8	90,9
	n	98,9	
2.	v	77,1	80,1
	n	83,0	
3.	v	91,3	98,3
	n	105,3	
4.	v	96,3	99,5
	n	102,7	
5.	v	92,9	101,0
	n	109,0	

**Proband 6**

<b>Expositionstag</b>		<b>% des MAK-Wertes</b>	<b>Tageswert %</b>
1.	v	83,2	82,3
	n	87,3	
2.	v	99,7	99,5
	n	99,2	
3.	v	51,1	82,0
	n	112,9	
4.	v	99,6	106,7
	n	113,7	
5.	v	113,6	114,0
	n	114,4	

**Proband 7**

<b>Expositionstag</b>		<b>% des MAK-Wertes</b>	<b>Tageswert %</b>
1.	v	78,9	79,8
	n	80,7	
2.	v	102,2	95,1
	n	87,9	
3.	v	84,6	90,9
	n	97,1	
4.	v	83,9	84,1
	n	84,3	
5.	v	89,0	94,7
	n	100,3	

**Proband 8**

<b>Expositionstag</b>		<b>% des MAK-Wertes</b>	<b>Tageswert %</b>
1.	v	103,7	*
	n	*	
2.	v	101,8	102,5
	n	103,1	
3.	v	91,7	93,1
	n	94,5	
4.	v	96,6	95,6
	n	94,5	
5.	v	89,2	94,6
	n	100,0	

## 8.2 Chlorbenzol-Blutkonzentration

### 8.2.1 Abklingwerte der Chlorbenzol-Blutkonzentration (Tabellen)

Abklingwerte der CB-Blutkonzentration nach Ende der 5tägigen standardisierten Exposition (CB-Luftkonzentration in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm)

Proband 1-5: Belastung 75 Watt

Proband 6-7: Belastung 50 Watt

Proband 8: Ruheexposition

#### Proband 1

Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)	CB-Blutkonzentration ( $\mu\text{g} / \text{L}$ )
0	197,1
12	182,0
23	145,5
34	119,7
46	110,3
57	107,7
69	102,2
80	94,3
91	98,5
103	101,0

#### Proband 2

Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)	CB-Blutkonzentration ( $\mu\text{g} / \text{L}$ )
0	144,3
20	100,8
40	65,8
60	51,8
80	50,3
100	47,7
120	42,3
140	41,0
160	50,8
180	42,4

**Proband 3**

<b>Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)</b>	<b>CB-Blutkonzentration (<math>\mu\text{g} / \text{L}</math>)</b>
0	254,5
25	200,0
35	158,2
45	112,6
75	118,5

**Proband 4**

<b>Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)</b>	<b>CB-Blutkonzentration (<math>\mu\text{g} / \text{L}</math>)</b>
0	252,3
20	191,9
40	139,9
60	140,5
80	93,1
100	79,4
120	69,9
140	78,1
160	63,5
180	59,6
200	61,3

**Proband 5**

<b>Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)</b>	<b>CB-Blutkonzentration (<math>\mu\text{g} / \text{L}</math>)</b>
0	261,4
20	166,7
40	157,8
60	128,0
80	119,5
100	108,6
120	96,7
140	92,1

**Proband 6**

<b>Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)</b>	<b>CB-Blutkonzentration (<math>\mu\text{g} / \text{L}</math>)</b>
0	150,4
10	97,8
25	85,9
45	61,7
90	56,8
110	46,5
125	60,9
150	63,5
170	68,2
185	75,4
210	84,8

**Proband 7**

<b>Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)</b>	<b>CB-Blutkonzentration (<math>\mu\text{g} / \text{L}</math>)</b>
0	104,2
10	72,4
20	40,4
30	33,9
40	39,7
50	33,2
60	28,6
70	36,9
80	33,6
90	60,7

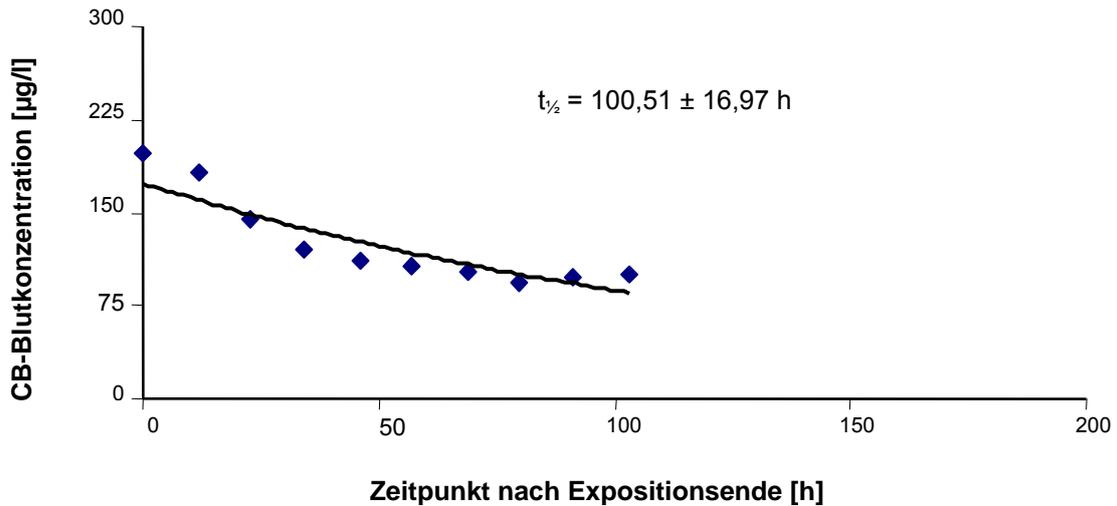
**Proband 8**

<b>Zeitpunkt der Probenahme nach Ende der letzten Exposition (min)</b>	<b>CB-Blutkonzentration (<math>\mu\text{g} / \text{L}</math>)</b>
0	86,5
25	61,1
40	45,0
55	33,1
70	41,5
85	44,9
100	37,0
115	37,9
130	25,8
145	40,5

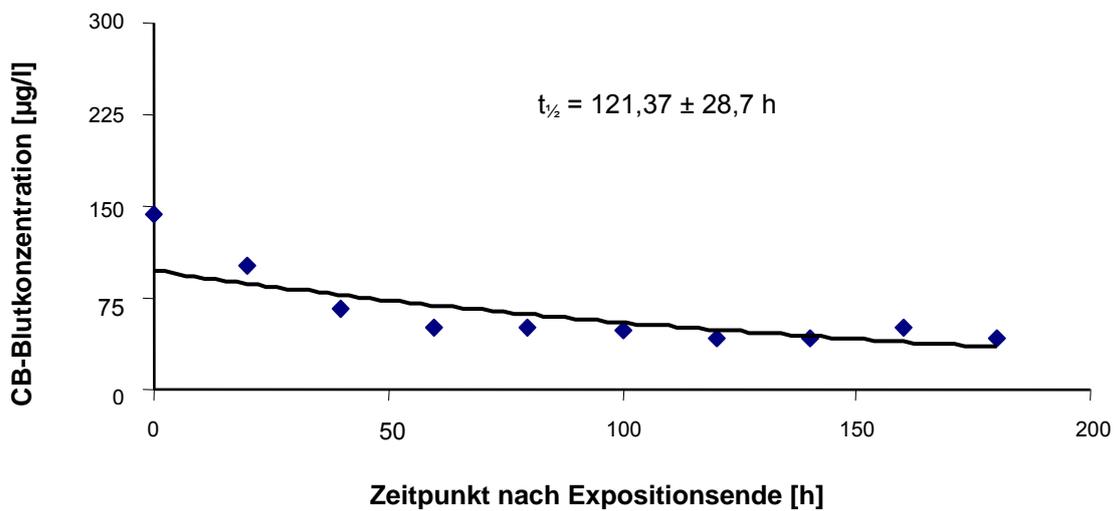
## 8.2.2 Abklingkurven der Chlorbenzol-Blutkonzentration

Abklingkurven der CB-Blutkonzentration nach Ende der 5tägigen standardisierten inhalativen Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm.

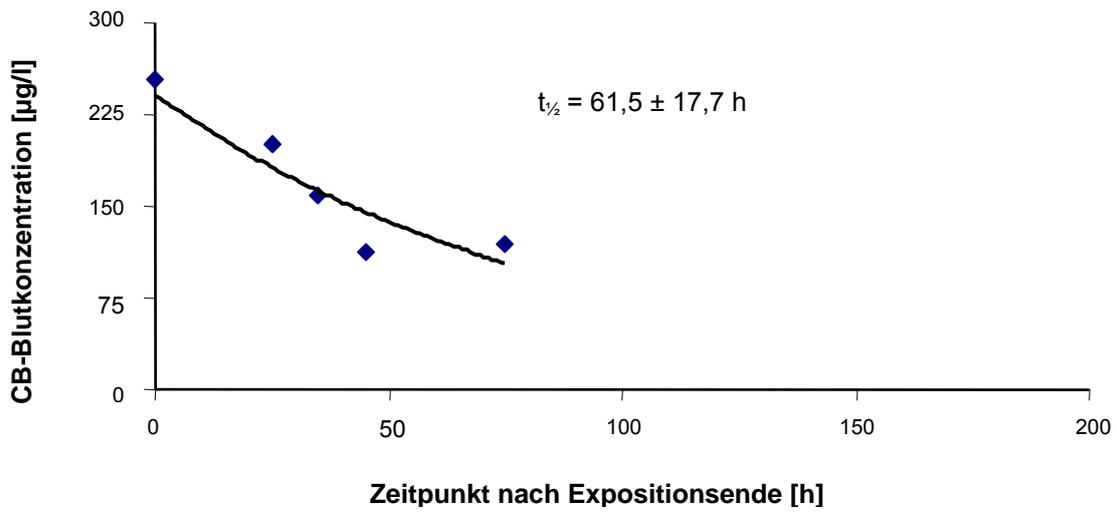
### Proband 1



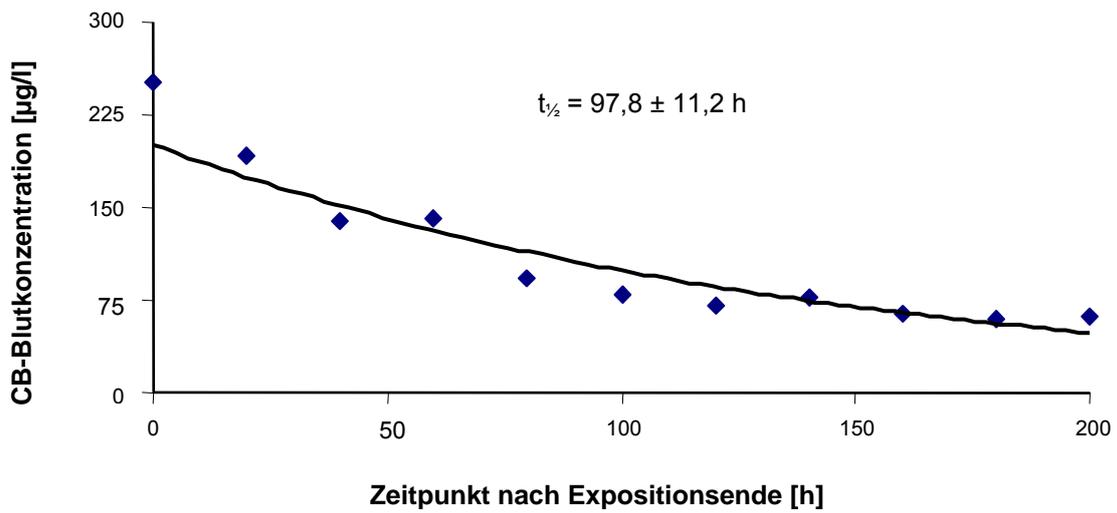
### Proband 2



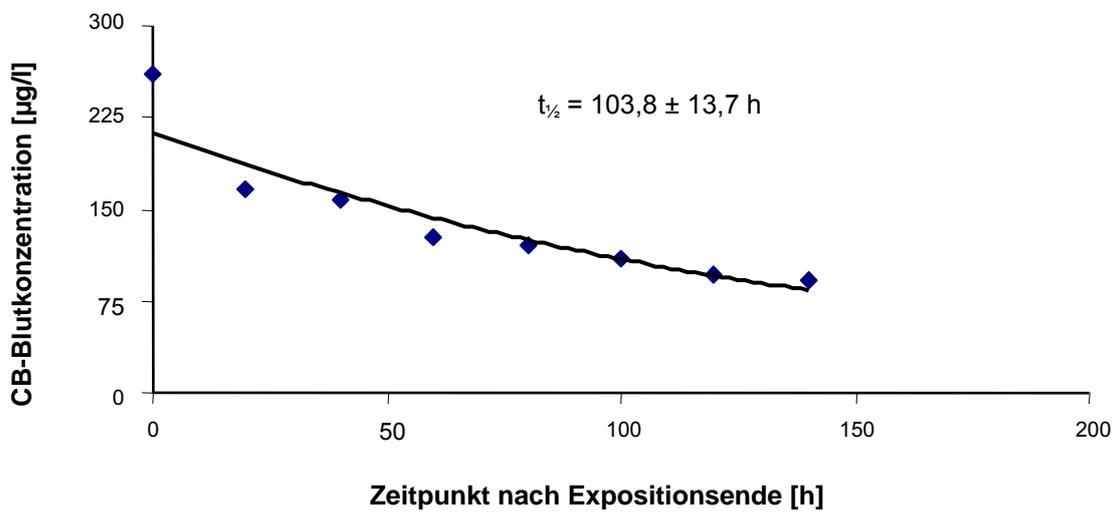
## Proband 3

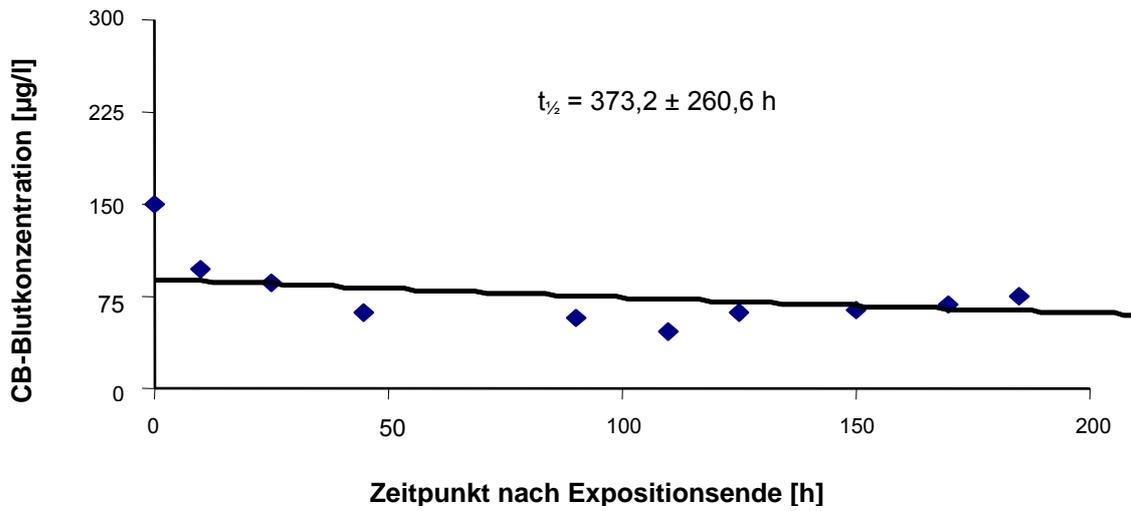
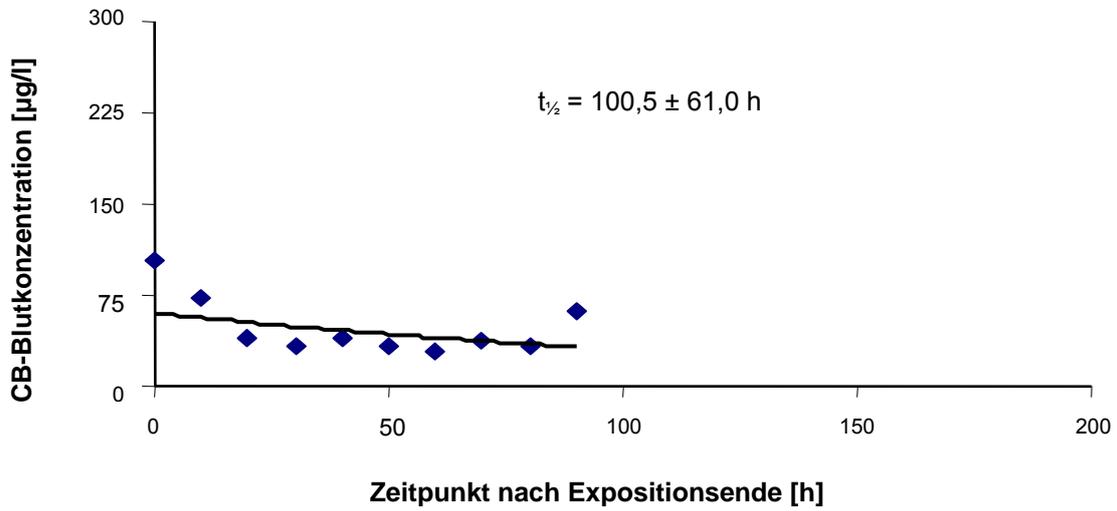
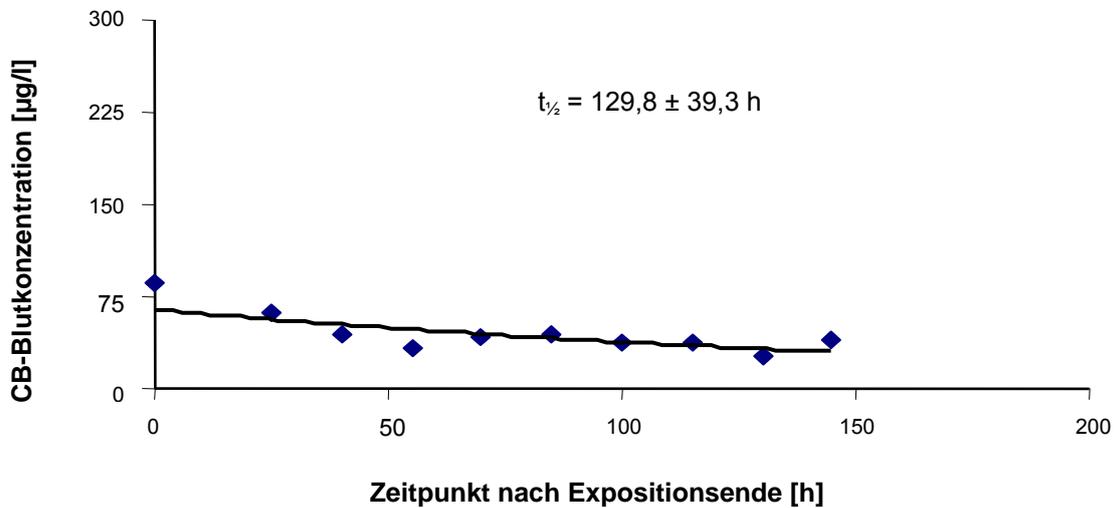


## Proband 4



## Proband 5



**Proband 6****Proband 7****Proband 8**

### **8.3 Konzentration der Chlorbenzol-Metaboliten im Urin**

#### **8.3.1 Abklingwerte der Chlorbenzol-Urinkonzentration (Tabellen)**

Konzentrationen von 4-ClCat, 4-ClPh, 3-ClPh, 2-ClPh im Urin bei Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm

**Proband 1 (Körperliche Belastung 75 Watt)**

Probe- nahme (h:min)	Zeit n. Exp. beginn (h)	Zeit n. Exp. ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CiPh	3-CiPh	4-CiPh	4 Ci Cat	2-	3-	4-	4 Ci
									CiPh	CiPh	CiPh	Cat
					(mg/l)				(mg/g Kreatinin)			
08:15	Nullwert		100	1,34	1,01	n.d.	n.d.	0,9				0,7
08:30	Beginn								0,8			
12:15			430	0,60	2,43	3,11	4,64	36,23	4,1	5,2	7,7	60,4
17:15		Ende	580	0,53	3,91	5,40	8,80	62,10	7,4	10,2	16,6	117,2
20:30		3,25	350	0,70	5,32	8,87	14,46	80,53	7,6	13,7	20,7	115,0
22:40		5,40	310	0,45	2,70	4,52	6,62	27,72	6,0	10,0	14,7	61,6
04:00		10,75	600	0,44	1,96	3,69	4,59	12,64	4,5	8,4	10,4	28,7
06:30		13,25	310	0,66	2,12	4,84	5,75	16,97	3,2	7,3	8,7	25,7
08:30	Beginn											
11:30			450	0,67	2,75	5,59	7,07	41,14	4,1	8,3	10,6	61,4
13:15			300	0,38	2,96	5,27	7,18	41,31	7,8	13,9	18,9	108,7
17:15		Ende	360	1,00	7,6	15,57	22,16	124,00	7,6	15,6	22,2	124,0
20:15		3,00	260	0,66	4,64	9,47	13,45	74,18	7,0	14,3	20,4	112,4
21:30		4,25	560	0,17	1,59	2,44	2,88	8,03	9,4	14,4	16,9	47,2
23:10		5,92	200	0,49	2,54	5,39	6,68	29,26	5,2	11,0	13,6	59,7
06:30		13,25	940	0,44	1,87	4,34	4,73	15,87	4,3	9,9	10,8	36,1
08:45	Beginn											
12:30			510	0,67	2,65	5,99	6,89	45,42	4,0	8,9	10,3	67,8
15:00			550	0,30	2,26	3,84	4,92	34,85	7,5	12,8	16,4	116,2
17:30		Ende	500	0,28	2,86	5,03	6,77	50,17	10,2	18,0	24,2	179,2
21:00		3,50	310	0,67	5,25	10,82	15,37	96,28	7,8	16,1	22,9	143,7
23:00		5,50	450	0,30	2,23	4,47	5,65	24,85	7,4	14,9	18,8	82,8
06:30		13,00	530	0,59	2,92	6,33	6,89	23,31	4,9	10,7	11,7	39,5
09:00	Beginn											
12:30			430	0,87	3,03	7,54	8,88	54,42	3,5	8,7	10,2	62,6
16:00			510	0,43	3,00	5,78	7,63	52,24	7,0	13,4	17,7	121,5
17:45		Ende 0,25	180	0,62	4,89	9,54	13,66	92,60	7,9	15,4	22,0	149,4
21:45		4,00	150	1,60	9,35	21,35	30,47	155,70	5,8	13,3	19,0	97,3
05:00		10,75	410	1,02	3,70	10,38	12,43	49,63	3,6	10,2	12,2	48,7
05:00	Beginn											
09:00			260	0,99	4,20	10,72	13,18	74,55	4,2	10,8	13,3	75,3
09:45			180	0,32	2,52	4,89	6,07	26,83	7,9	15,3	19,0	83,8
11:50			340	0,38	2,94	5,83	7,61	40,58	7,7	15,3	20,0	106,8
13:45		Ende	450	0,26	2,58	4,69	6,06	30,60	9,9	18,0	23,3	117,7
17:10		3,42	230	0,97	7,32	17,84	24,55	116,5	7,5	18,4	25,3	120,1
21:10		7,42	360	0,76	3,59	9,47	11,81	47,10	4,7	12,5	15,5	62,0
00:00		10,25	250	0,79	2,74	7,71	8,60	31,60	3,5	9,8	10,9	40,0
05:45		16,00	960	0,38	1,54	3,48	3,43	8,21	4,1	9,2	9,0	21,6
09:00		19,25	220	0,90	2,10	7,40	6,85	19,58	2,3	8,2	7,6	21,8
16:00		26,25	240	1,61	2,26	8,10	7,40	23,93	1,4	5,0	4,6	14,9
17:50		29,08	100	1,20	1,66	4,66	4,12	11,76	1,4	3,9	3,4	9,8
19:30		30,75	150	0,65	1,32	2,72	2,33	5,59	2,0	4,2	3,6	8,6
20:50		32,08	190	0,50	1,22	2,06	1,73	3,78	2,4	4,1	3,5	7,6
22:20		33,58	620	0,14	1,04	1,12	0,81	0,67	7,4	8,0	5,8	4,8
00:10		35,41	700	0,16	1,02	1,11	0,79	0,67	6,4	6,9	4,9	4,2
07:00		36,24	230	1,69	1,90	4,79	4,33	15,8	1,1	2,8	2,6	9,3

**Proband 2 (Körperliche Belastung 75 Watt)**

Probenahme (h:min)	Zeit n. Exp. beginn (h)	Zeit n. Exp. ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2-	3-	4-	4 Cl
									CIPh	CIPh	CIPh	Cat
					(mg/l)				(mg/g Kreatinin)			
08:30	Beginn		40	1,73	1,04	0,75	0,63	1,33	0,6	0,4	0,4	0,8
13:20			260	0,80	5,74	9,95	13,55	86,16	7,2	12,4	16,9	107,7
17:30		Ende	430	0,43	5,03	9,46	12,68	72,41	11,7	22,0	29,5	168,4
22:00		4,50	170	1,23	8,66	22,19	28,99	104,10	7,0	18,0	23,6	84,6
07:00		13,50	250	1,52	3,37	12,14	12,86	39,94	2,2	8,0	8,5	26,3
08:30	Beginn											
13:15			210	1,30	7,61	17,20	20,85	117,90	5,9	13,2	16,0	90,7
17:30		Ende										
17:45		0,25	200	0,99	10,00	21,30	27,70	162,90	10,1	21,5	28,0	164,5
21:40		4,17	220	0,81	5,40	12,60	16,30	91,80	6,7	15,6	20,1	113,3
00:10		6,67	470	0,22	1,61	3,23	3,40	10,11	7,3	14,7	15,5	46,0
06:30		13,00	330	0,76	2,01	6,04	5,97	20,28	2,6	7,9	7,9	26,7
08:20	Beginn											
12:50			270	1,03	5,66	13,60	16,04	103,80	5,5	13,2	15,6	100,8
17:00		Ende										
17:15		0,25	220	0,96	8,25	17,61	22,09	119,70	8,6	18,3	23,0	124,7
22:10		5,17	230	1,04	5,73	14,23	17,47	72,56	5,5	13,7	16,8	69,8
07:00		14,00	490	0,73	2,11	6,05	5,88	20,71	2,9	8,3	8,1	28,4
08:20	Beginn											
12:50			180	1,48	8,34	19,32	22,99	143,10	5,6	13,1	15,5	96,7
17:30		Ende										
18:00		0,50	310	0,61	6,66	14,31	18,14	107,50	10,9	23,5	29,7	176,2
20:55		3,42	220	0,63	5,27	12,68	15,95	57,84	8,4	20,1	25,3	91,8
06:10		12,67	400	0,76	2,95	8,89	9,29	23,24	3,9	11,7	12,2	30,6
08:30	Beginn											
11:40			150	1,68	9,26	24,17	28,22	137,40	5,5	14,4	16,8	81,8
17:30		Ende										
17:40		0,17	370	0,71	6,31	14,05	17,45	81,47	8,9	19,8	24,6	114,7
20:10		2,67	350	0,20	1,75	3,85	3,95	6,93	8,8	19,3	19,8	34,7
22:40		5,17	240	0,28	1,56	2,82	2,74	4,01	5,6	10,1	9,8	14,3
09:00		15,50	290	1,52	3,27	9,46	9,75	35,57	2,2	6,2	6,4	23,4
13:40		20,17	240	0,97	1,81	4,55	4,27	12,80	1,9	4,7	4,4	13,2
15:00		21,50	260	0,25	1,17	1,48	1,30	2,43	4,7	5,9	5,2	9,7
17:05		22,58	300	0,31	1,23	1,73	1,56	3,32	4,0	5,6	5,0	10,7
20:15		25,75	200	0,58	1,51	2,65	2,63	8,03	2,6	4,6	4,5	13,8
08:30		38,00	410	1,33	2,01	3,98	4,20	16,28	1,5	3,0	3,2	12,2
13:00		42,50	100	2,16	2,21	5,22	5,81	21,26	1,0	2,4	2,7	9,8
14:30		44,00	180	0,41	1,18	1,41	2,26	3,45	2,9	3,4	5,5	8,4

**Proband 3 (Körperliche Belastung 75 Watt)**

Probe- nahme (h:min)	Zeit n. Exp.beginn (h)	Zeit n. Exp.ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2-	3-	4-	4 Cl
									CIPh	CIPh	CIPh	Cat
					(mg/l)				(mg/g Kreatinin)			
16:15	Nullwert			1,13	1,00	0,81	0,61	1,66				
16:25	Beginn											
21:00			410	0,46	3,19	5,34	6,64	52,58	6,9	11,6	14,4	114,3
01:05		Ende										
01:10		0,08	110	1,49	13,34	25,75	34,20	207,90	9,0	17,3	23,0	139,5
02:10		1,08	80	0,7	5,20	11,10	15,00	96,50	7,4	15,9	21,4	137,9
07:00		5,92	610	0,29	2,50	5,06	6,20	24,92	8,6	17,4	21,4	85,9
08:15	Beginn											
12:45			330	0,76	5,27	14,95	17,34	82,85	6,9	19,7	22,8	109,0
17:00		Ende										
17:15		0,25	240	0,76	8,39	19,85	24,06	132,70	11,0	26,1	31,7	174,6
21:10		4,17	320	0,56	5,09	13,14	15,72	78,58	9,1	23,5	28,1	140,3
23:10		6,17	130	0,59	3,14	10,02	10,65	39,98	5,3	17,0	18,1	67,8
06:00		13	340	0,79	2,64	10,87	10,23	35,80	3,3	13,8	12,9	45,3
07:35	Beginn											
12:15			160	1,33	4,85	12,29	14,37	81,75	3,6	9,2	10,8	61,5
16:20		Ende										
16:30		0,17	160	1,09	11,17	28,38	33,29	184,30	10,2	26,0	30,5	169,1
17:20		1	35	0,46	3,70	9,90	11,50	67,50	8,0	21,5	25,0	146,7
19:15		2,92	390	0,19	1,90	3,83	4,02	13,57	10,0	20,2	21,2	71,4
20:15		3,92	300	0,18	1,70	3,60	3,55	9,89	9,4	20,0	19,7	54,9
22:10		5,94	90	0,81	3,68	13,43	13,62	49,31	4,5	16,6	16,8	60,9
06:10		13,84	300	0,96	2,82	10,51	9,95	38,79	2,9	10,9	10,4	40,4
07:25	Beginn											
12:10			300	0,91	4,97	13,49	14,48	88,76	5,5	14,8	15,9	97,5
16:10		Ende										
16:25		0,25	330	0,55	5,59	13,04	15,33	94,49	10,2	23,7	27,9	171,8
21:13		5	310	0,59	4,11	11,26	12,80	64,63	7,0	19,1	21,7	109,5
05:40		13,5	290	1,04	3,18	11,49	11,46	45,91	3,1	11,0	11,0	44,1
06:30	Beginn											
10:35			320	0,7	3,76	9,85	10,37	67,93	5,4	14,1	14,8	97,0
15:15		Ende										
15:20		0,08	530	0,32	3,21	7,21	8,17	56,09	10,0	22,5	25,5	175,3
19:05		3,8	280	0,59	4,28	10,72	12,73	72,50	7,3	18,2	21,6	122,9
22:17		7,03	90	1,42	5,29	18,23	20,02	78,76	3,7	12,8	14,1	55,5
06:39		15,4	230	1,32	3,25	12,76	12,53	47,36	2,5	9,7	9,5	35,9
16:00		24,75	580	0,66	1,49	3,95	3,23	9,28	2,3	6,0	4,9	14,1
19:30		28,25	320	0,49	1,40	2,82	2,20	7,05	2,9	5,8	4,5	14,4
00:01		32,75	450	0,42	1,44	2,62	2,11	6,78	3,4	6,2	5,0	16,1
08:52		41,6	580	0,61	1,51	2,71	2,46	9,29	2,5	4,4	4,0	15,2
13:17		46,1	360	0,56	1,35	2,34	2,01	6,04	2,4	4,2	3,6	10,8
15:32		48,3	390	0,25	1,15	1,43	1,13	2,88	4,6	5,7	4,5	11,5
16:26		49	350	0,12	1,07	1,08	0,79	1,53	8,9	9,0	6,6	12,8
20:35		54	380	0,43	1,26	1,83	1,53	3,29	2,9	4,3	3,6	7,7
22:24		56	430	0,18	1,10	1,14	0,89	1,97	6,1	6,3	4,9	10,9
08:35		66	540	0,7	1,40	2,05	1,92	6,89	2,0	2,9	2,7	9,8

**Proband 4 (Körperliche Belastung 75 Watt)**

Probe- nahme (h:min)	Zeit n. Exp.beginn (h)	Zeit n. Exp.ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2- CIPh	3- CIPh	4- CIPh	4 Cl Cat
									(mg/g Kreatinin)			
8:20	Nullwert		---	1,15	0,99	0,75	0,55	0,76				
8:25	Beginn											
11:20			550	0,20	1,30	1,26	1,54	4,74	6,5	6,3	7,7	23,7
17:10		Ende										
17:20		0,17	520	0,55	3,05	4,43	7,18	52,91	5,5	8,1	13,1	120,3
21:25		4,25	300	0,85	4,13	7,19	11,32	76,49	4,9	8,5	13,3	90,0
06:45		13,58	260	1,68	3,43	9,90	11,72	48,13	2,0	5,9	7,0	28,6
08:03	Beginn											
10:34			400	0,39	1,62	2,78	3,20	15,88	4,2	7,1	8,2	40,7
14:08			285	0,62	3,21	6,21	8,57	57,61	5,2	10,0	13,8	92,9
17:18		Ende										
17:33		0,25	435	0,43	3,90	6,79	10,43	71,79	9,1	15,8	24,3	167,0
20:35		3,28	195	0,82	6,22	13,26	19,42	105,50	7,6	16,2	23,7	128,7
23:19		6,03	105	1,27	5,94	15,84	20,60	92,57	4,7	12,5	16,2	72,9
07:28		14,17	280	1,38	3,73	12,72	14,05	53,41	2,7	9,2	10,2	38,7
08:15	Beginn											
09:59			360	0,38	1,76	3,76	3,89	17,94	4,6	9,9	10,2	47,2
12:13			310	0,33	2,82	5,59	6,92	40,19	8,5	16,9	21,0	121,8
17:02		Ende										
17:16		0,2	515	0,57	4,27	8,88	11,96	75,64	7,5	15,6	21,0	132,7
22:05		5,05	190	1,53	8,06	19,96	26,74	132,00	5,3	13,0	17,5	86,3
23:42		6,67	80	1,21	4,21	12,51	14,70	64,51	3,5	10,3	12,1	53,3
07:18		14,27	245	1,59	3,78	13,68	14,40	60,28	2,4	8,6	9,1	37,9
08:10	Beginn											
09:57			390	0,35	1,77	3,85	3,96	17,29	5,1	11,0	11,3	49,4
13:23			325	0,52	3,63	8,00	10,18	67,17	7,0	15,4	19,6	129,2
16:55		Ende										
17:07		0,2	510	0,40	3,78	7,41	10,13	67,01	9,5	18,5	25,3	167,5
19:24		2,48	155	0,86	6,82	14,41	20,45	120,60	7,9	16,8	23,8	140,2
23:10		6,25	200	1,00	5,55	14,28	18,07	87,82	5,6	14,3	18,1	87,8
05:30		12,58	420	0,68	2,67	7,93	8,60	31,90	3,9	11,7	12,6	46,9
06:15	Beginn											
07:55			350	0,34	1,92	4,34	4,62	23,42	5,6	12,8	13,6	68,9
09:37			415	0,20	2,10	3,74	4,47	23,22	10,5	18,7	22,4	116,1
12:57			260	0,66	5,48	11,35	15,41	103,40	8,3	17,2	23,3	156,7
15:00		Ende										
15:12		0,2	290	0,37	4,16	8,02	11,23	78,29	11,2	21,7	30,4	211,6
20:31		5,52	175	1,61	11,37	27,77	38,59	179,00	7,1	17,2	24,0	111,2
00:51		9,85	180	1,29	5,73	18,26	21,31	83,74	4,4	14,2	16,5	64,9
10:45		18,75	320	1,31	3,56	14,56	14,49	49,38	2,7	11,1	11,1	37,7
12:25		20,42	85	1,22	2,50	8,96	8,51	33,02	2,0	7,3	7,0	27,1
15:08		23,13	370	0,32	1,29	2,51	2,13	4,93	4,0	7,8	6,7	15,4
18:50		26,83	200	0,96	1,85	4,86	4,62	18,59	1,9	5,1	4,8	19,4
22:50		30,83	205	0,89	1,92	4,49	4,40	16,56	2,2	5,0	4,9	18,6
00:25		32,42	155	0,52	1,46	2,65	2,47	8,75	2,8	5,1	4,8	16,8
07:14		39,23	405	0,72	1,58	3,29	3,15	12,69	2,2	4,6	4,4	17,6
09:06		41,01	100	0,45	1,28	1,96	1,79	4,84	2,8	4,4	4,0	10,8

**Proband 5 (Körperliche Belastung 75 Watt)**

Probe- nahme (h:min)	Zeit n. Exp.beginn (h)	Zeit n. Expo.- Ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2- CIPh	3- CIPh	4- CIPh	4 Cl Cat
									(mg/g Kreatinin)			
17:40	Nullwert		160	1,23	0,97	0,85	0,62	0,64	0,8	0,7	0,5	0,5
18:10	Beginn											
20:40			200	1,12	2,51	3,85	6,08	52,44	2,2	3,4	5,4	46,8
22:45			120	1,32	5,50	9,96	17,03	133,60	4,2	7,5	12,9	101,2
02:25		Ende	180	1,35	7,37	15,75	25,72	172,30	5,5	11,7	19,1	127,6
09:45		6,75	290	1,25	5,31	14,11	20,16	106,50	4,2	11,3	16,1	85,2
13:30		10,50	260	1,15	2,31	7,62	8,73	33,27	2,0	6,6	7,6	28,9
16:55		14,00	60	2,00	1,91	6,70	6,66	24,61	1,0	3,4	3,3	12,3
17:00	Beginn											
21:40			110	1,68	5,68	13,67	20,27	146,10	3,4	8,1	12,1	87,0
01:45		Ende 0,00	140	2,16	12,20	28,96	44,75	257,70	5,6	13,4	20,7	119,3
07:15		5,50	230	1,53	6,87	19,26	26,80	137,40	4,5	12,6	17,5	89,8
10:50		9,08	90	1,67	4,03	15,52	17,64	69,14	2,4	9,3	10,6	41,4
14:15		12,50	200	1,12	2,22	8,46	8,40	25,72	2,0	7,6	7,5	23,0
16:30		14,75	110	1,43	2,01	7,40	7,15	24,80	1,4	5,2	5,0	17,3
17:00	Beginn											
21:00			170	1,56	6,27	15,16	21,84	157,00	4,0	9,7	14,0	100,6
01:45		Ende										
02:15		0,5	18	2,51	19,62	43,94	69,41	378,70	7,8	17,5	27,7	150,9
10:15		8,50	230	2,00	9,51	30,56	40,42	179,80	4,8	15,3	20,2	89,9
16:15		14,50	240	1,61	3,34	14,56	14,83	51,61	2,1	9,0	9,2	32,1
17:00	Beginn	15,25	20	2,37	3,22	13,21	13,50	53,98	1,4	5,6	5,7	22,8
21:00			170	1,72	7,50	18,85	26,21	168,20	4,4	11,0	15,2	97,8
01:45		Ende										
01:50		0,08	180	1,81	13,32	31,09	46,40	252,20	7,4	17,2	25,6	139,3
04:00		2,25	90	1,95	6,38	23,60	28,07	114,40	3,3	12,1	14,4	58,7
10:15		8,50	210	1,82	3,72	14,05	15,36	63,62	2,0	7,7	8,4	35,0
10:45	Beginn											
14:45			230	1,21	2,49	9,68	9,41	38,44	2,1	8,0	7,8	31,8
15:30			27	1,75	1,70	4,84	4,54	17,90	1,0	2,8	2,6	10,2
19:35		Ende 0,08	170	1,63	12,69	31,16	46,11	245,50	7,8	19,1	28,3	150,6
22:35		3,08	110	1,55	11,17	30,17	43,33	206,50	7,2	19,5	28,0	133,2
00:30		5,00	100	1,52	7,59	24,97	32,08	142,20	5,0	16,4	21,1	93,6
02:00		6,50	50	1,80	6,38	23,60	28,07	114,40	3,5	13,1	15,6	63,6
08:30		13,00	240	1,61	3,72	14,05	15,36	63,62	2,3	8,7	9,5	39,5
13:00		17,50	180	1,54	2,49	9,67	9,41	38,44	1,6	6,3	6,1	25,0
16:00		20,50	110	1,12	1,70	4,84	4,54	17,90	1,5	4,3	4,1	16,0
18:00		22,50	80	1,66	1,91	5,78	5,66	26,10	1,2	3,5	3,4	15,7
21:30		26,00	240	0,97	1,47	3,38	3,23	13,48	1,5	3,5	3,3	13,9
22:30		27,00	65	1,17	1,48	3,40	3,24	14,82	1,3	2,9	2,8	12,7

**Proband 6 (Körperliche Belastung 50 Watt)**

Probe- nahme (h:min)	Zeit n. Exp.beginn (h)	Zeit n. Expo.- Ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2- CIPh	3- CIPh	4- CIPh	4 Cl Cat
									(mg/g Kreatinin)			
08:20	Beginn											
08:30			100	1,33	1,34	0,78	1,22	1,09	1,0	0,6	0,9	0,8
12:30			320	0,76	2,26	2,64	3,68	20,04	3,0	0,3	4,8	26,4
17:10		Ende										
17:15		0,17	240	1,43	5,39	8,54	14,58	72,18	3,8	6,0	10,2	50,5
20:15		3,00	230	1,07	4,08	7,24	12,16	44,73	3,8	6,8	11,4	41,8
22:47		5,50	200	0,41	1,65	2,60	3,42	6,08	4,0	6,3	8,3	14,8
23:59		6,70	270	0,16	1,23	1,48	1,52	2,10	7,7	9,3	9,5	13,1
06:55		13,63	600	0,80	1,79	3,51	4,03	6,88	2,2	4,4	5,0	8,6
08:05	Beginn		150	0,93	1,78	3,56	4,02	8,26	1,9	3,8	4,3	8,9
12:05			220	1,15	3,94	8,25	11,47	67,88	3,4	7,2	10,0	59,0
16:50		Ende										
16:55		0,08	240	1,47	7,68	15,99	24,12	127,80	5,2	10,9	16,4	86,9
19:59		3,15	260	1,23	5,33	12,74	17,69	80,35	4,3	10,4	14,4	65,3
23:25		6,58	310	0,57	2,47	5,18	6,57	26,03	4,3	9,1	11,5	45,7
00:16		7,43	210	0,13	2,03	3,92	4,78	17,51	15,6	30,2	36,8	134,7
06:15		13,41	700	0,64	1,60	3,19	3,15	4,93	2,5	5,0	4,9	7,7
08:30	Beginn		100	1,62	2,47	7,17	7,42	28,57	1,5	4,4	4,6	17,6
12:35			250	0,28	2,97	6,90	8,19	27,30	10,6	24,6	29,3	97,5
17:15		Ende										
17:20		0,08	250	1,27	5,14	11,04	14,98	117,30	4,0	8,7	11,8	92,4
20:10		2,92	250	1,47	6,06	13,23	18,74	118,20	4,1	9,0	12,7	80,4
23:00		5,75	180	0,57	2,06	3,95	4,91	26,08	3,6	6,9	8,6	45,8
23:50		6,59	400	0,32	1,51	2,37	2,67	9,94	4,7	7,4	8,3	31,1
00:45		7,51	200	0,31	1,43	2,24	2,45	7,95	4,6	7,2	7,9	25,6
05:30		12,26	800	0,47	1,37	2,44	2,26	2,73	2,9	5,2	4,8	5,8
07:50		14,60	100	1,54	2,46	6,97	6,90	21,34	1,6	4,5	4,5	13,9
08:35	Beginn		50	1,43	2,65	6,78	6,96	29,69	1,9	4,7	4,9	20,8
12:35			260	1,13	4,17	9,76	12,43	87,24	3,7	8,6	11,0	77,2
17:15		Ende										
17:20		0,08	340	0,96	5,63	11,69	16,30	91,37	5,9	12,2	17,0	95,2
20:20		3,08	260	1,28	6,39	14,52	20,86	96,49	5,0	11,3	16,3	75,4
23:30		6,25	400	0,41	1,93	3,60	4,34	12,51	4,7	8,8	10,6	30,5
00:10		6,91	320	0,22	1,44	2,20	2,35	3,59	6,5	10,0	10,7	16,3
07:10	Beginn		250	1,82	3,48	9,91	10,74	34,74	1,9	5,4	5,9	19,1
11:10			370	0,70	3,55	8,09	9,83	58,21	5,1	11,6	14,0	83,2
14:35			300	0,77	5,27	11,80	15,67	94,21	6,8	15,3	20,4	122,4
15:55		Ende										
16:00		0,08	150	0,81	6,33	14,03	19,59	113,60	7,8	17,3	24,2	140,2
18:35		2,66	250	0,30	2,21	4,03	4,96	19,75	7,4	13,4	16,5	65,8
23:45		7,83	580	0,16	1,51	2,39	2,46	3,41	9,4	14,9	15,4	21,3
06:30		14,58	700	0,53	1,75	3,67	3,16	4,20	3,3	6,9	6,0	7,9
08:50		16,91	150	1,48	3,27	8,14	8,16	33,38	2,2	5,5	5,5	22,6
16:00		24,08	400	1,04	2,67	6,55	7,05	31,31	2,6	6,3	6,8	30,1
17:30		25,58	230	0,78	2,12	4,76	5,02	20,16	2,7	6,1	6,4	25,8
22:30		30,58	280	0,31	1,39	2,17	2,10	4,96	4,5	7,0	6,8	16,0
06:00		38,08	700	0,75	1,38	2,33	1,86	3,60	1,8	3,1	2,5	4,8
11:50		43,91	280	0,53	1,49	2,04	2,20	8,07	2,8	3,8	4,2	15,2
14:30		46,58	550	0,16	1,11	1,11	0,95	1,83	6,9	6,9	5,9	11,4
18:45		49,83	240	0,25	1,13	1,11	0,84	1,21	4,5	4,4	3,4	4,8

**Proband 7 (Körperliche Belastung 50 Watt)**

Probenahme (h:min)	Zeit n. Exp.beginn (h)	Zeit n. Exp.ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2- CIPh	3- CIPh	4- CIPh	4 Cl Cat
									(mg/g Kreatinin)			
18:10	Nullprobe		250	1,99	1,01	0,84	0,77	0,67	0,5	0,4	0,4	0,3
18:15	Beginn											
03:00		Ende 0:00	300	2,16	6,56	12,64	21,37	118,90	3,0	5,9	9,9	55,0
08:30		5,50	700	0,59	2,60	5,21	7,10	17,83	4,4	8,8	12,0	30,2
11:30		8,50	400	0,62	1,72	4,00	4,29	5,44	2,8	6,5	6,9	8,8
15:30	Beginn											
19:30			400	1,31	2,70	6,78	7,98	34,77	2,1	5,2	6,1	26,5
00:20		Ende 0,08	350	1,04	4,84	10,74	14,94	77,35	4,7	10,3	14,4	74,4
07:00		6,75	400	0,82	3,37	8,11	10,42	44,06	4,1	9,9	12,7	53,7
10:30	Beginn											
15:30			700	0,95	2,77	7,93	8,94	42,81	2,9	8,3	9,4	45,1
17:00			700	0,33	2,19	4,69	5,68	25,26	6,6	14,2	17,2	76,5
19:15		Ende 0:00	430	0,41	2,90	6,43	8,35	37,64	7,1	15,7	20,4	91,8
00:30		5,25	50	2,65	8,56	25,72	33,71	111,90	3,2	9,7	12,7	42,2
08:15		13,00	100	4,01	6,68	27,77	31,69	90,79	1,7	6,9	7,9	22,6
08:40	Beginn											
12:40			500	0,65	2,93	7,63	9,01	41,34	4,5	11,7	13,9	63,6
16:00			400	0,64	3,96	9,87	13,10	54,80	6,2	15,4	20,5	85,6
17:30		Ende 0,08	300	0,39	2,92	6,58	8,52	33,19	7,5	16,9	21,8	85,1
00:30		7,08	200	0,70	2,05	5,72	5,94	14,33	2,9	8,2	8,5	20,5
06:00		12,58	200	1,73	2,79	10,74	10,85	28,70	1,6	6,2	6,3	16,6
06:10	Beginn											
10:15			500	0,57	2,16	5,52	5,93	26,21	3,8	9,7	10,4	46,0
12:15			350	0,41	2,31	5,50	6,32	26,38	5,6	13,4	15,4	64,3
15:00		Ende 0,08	450	0,45	3,10	7,25	9,32	43,85	6,9	16,1	20,7	97,4
21:30		6,58	150	1,84	5,62	17,83	21,85	67,70	3,1	9,7	11,9	36,8
23:55		9,00	450	1,82	3,73	13,97	15,06	40,56	2,0	7,7	8,3	22,3
06:40		15,66	450	1,12	1,98	6,84	6,13	14,61	1,8	6,1	5,5	13,0

**Proband 8 (Ruhe)**

Probe- nahme (h:min)	Zeit n. Exp.beginn (h)	Zeit n. Expo.- Ende (h)	Urin- volumen (ml)	Kreatinin (g/l)	2-CIPh	3-CIPh	4-CIPh	4 Cl Cat	2-	3-	4-	4 Cl
									CIPh	CIPh	CIPh	Cat
					(mg/l)				(mg/g Kreatinin)			
05:00	Nullprobe		50	1,28	1,18	1,50	1,32	3,69	0,9	1,2	1,0	2,9
05:15	Beginn											
09:15		Ende 0,00	250	0,96	3,18	4,25	6,40	42,73	3,3	4,4	6,7	44,5
14:00			300	0,88	5,11	8,13	12,50	71,69	5,8	9,2	14,2	81,5
17:00		3,00	260	0,65	3,22	5,24	7,85	37,80	5,0	8,1	12,1	58,2
18:10		4,17	100	0,43	1,77	2,82	3,47	8,29	4,1	6,6	8,1	19,3
19:10		5,17	80	0,80	2,27	4,55	5,80	17,42	2,8	5,7	7,3	21,8
22:00		8,00	300	0,62	1,62	3,12	3,43	7,73	2,6	5,0	5,5	12,5
04:15		14,25	400	0,72	1,30	2,37	2,22	3,84	1,8	3,3	3,1	5,3
05:15	Beginn											
09:10		Ende 0,00	280	1,08	2,76	5,84	6,87	44,40	2,6	5,4	6,4	41,1
14:00			520	0,53	2,86	4,93	6,58	39,19	5,4	9,3	12,4	73,9
16:15		2,25	130	1,05	4,90	9,43	13,93	82,92	4,7	9,0	13,3	79,0
18:40		4,75	220	0,73	2,54	5,00	6,51	25,25	3,5	6,8	8,9	34,6
19:55		5,92	50	1,30	3,00	7,17	8,92	34,69	2,3	5,5	6,9	26,7
20:55		6,92	100	0,78	2,00	4,60	5,05	12,19	2,6	5,9	6,5	15,6
22:45		8,75	270	0,56	1,56	3,09	3,06	3,19	2,8	5,5	5,5	5,7
04:15		14,25	350	0,98	1,58	3,54	3,33	4,34	1,6	3,6	3,4	4,4
05:15	Beginn											
09:05		Ende 0,00	200	1,38	3,53	7,13	8,95	47,20	2,6	5,2	6,5	34,2
14:00			290	1,04	4,79	8,85	12,77	71,54	4,6	8,5	12,3	68,8
17:00		3,00	180	1,05	4,52	9,19	13,10	66,78	4,3	8,8	12,5	63,6
18:15		4,25	210	0,39	1,75	3,00	3,48	5,73	4,5	7,7	8,9	14,7
19:45		5,75	200	0,49	1,70	3,50	3,70	9,10	3,5	7,1	7,6	18,6
00:37		10,62	220	1,51	2,40	6,40	6,70	24,00	1,6	4,2	4,4	15,9
04:27		14,50	180	1,45	1,71	3,47	3,73	9,14	1,2	2,4	2,6	6,3
05:25	Beginn											
09:15		Ende 0,00	240	1,27	3,36	6,87	8,52	46,49	2,6	5,4	6,7	36,6
14:10			280	1,28	5,62	11,45	15,97	88,24	4,4	8,9	12,5	68,9
15:45		1,75	50	1,67	7,50	16,05	23,16	114,00	4,5	9,6	13,9	68,3
19:45		5,75	320	0,75	2,51	5,28	6,50	25,47	3,3	7,0	8,7	34,0
21:05		7,08	60	1,66	3,10	9,36	10,80	39,01	1,9	5,6	6,5	23,5
23:15		9,25	100	1,43	2,40	6,74	7,09	25,03	1,7	4,7	5,0	17,5
04:25		14,42	200	1,59	2,02	5,76	5,77	18,44	1,3	3,6	3,6	11,6
05:15	Beginn											
09:08		Ende 0,00	160	1,62	3,79	8,94	11,13	61,19	2,3	5,5	6,9	37,8
14:00			210	1,21	5,19	10,58	15,27	86,00	4,3	8,7	12,6	71,1
17:10		3,17	630	0,19	1,55	2,21	2,62	8,70	8,2	11,6	13,8	45,8
23:20		9,33	270	1,37	3,05	8,44	10,17	36,43	2,2	6,2	7,4	26,6
10:40		20,66	450	1,71	1,79	5,02	4,54	12,74	1,0	2,0	2,7	7,5
13:40		23,66	390	0,55	1,18	1,75	1,41	3,40	2,1	3,2	2,6	6,2
14:15		24,25	380	0,14	1,02	0,98	0,70	0,59	7,3	7,0	5,0	4,2
15:55		25,92	390	0,37	1,10	1,28	1,02	1,73	3,0	3,5	2,8	4,7
17:50		27,83	450	0,33	1,07	1,16	0,92	1,73	3,2	3,5	2,8	5,2
19:55		29,92	250	0,60	1,17	1,52	1,26	3,49	2,0	2,5	2,1	5,8
00:25		34,42	200	1,66	1,50	2,67	2,53	7,57	0,9	1,6	1,5	4,6
07:25		41,42	600	0,73	1,00	0,78	0,70	0,60	1,4	1,1	1,0	0,8

### 8.3.2 Abklingkurven der Urinmetaboliten 4-Chlorlkatechol, 4-Chlorphenol, 3-Chlorphenol und 2-Chlorphenol

Abklingkurven der Urinmetaboliten 4-CiCat, 4-CIPh, 3-CIPh, 2-CIPh nach Ende der 5tägigen standardisierten Exposition gegenüber CB in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm.

Körperliche Belastung:

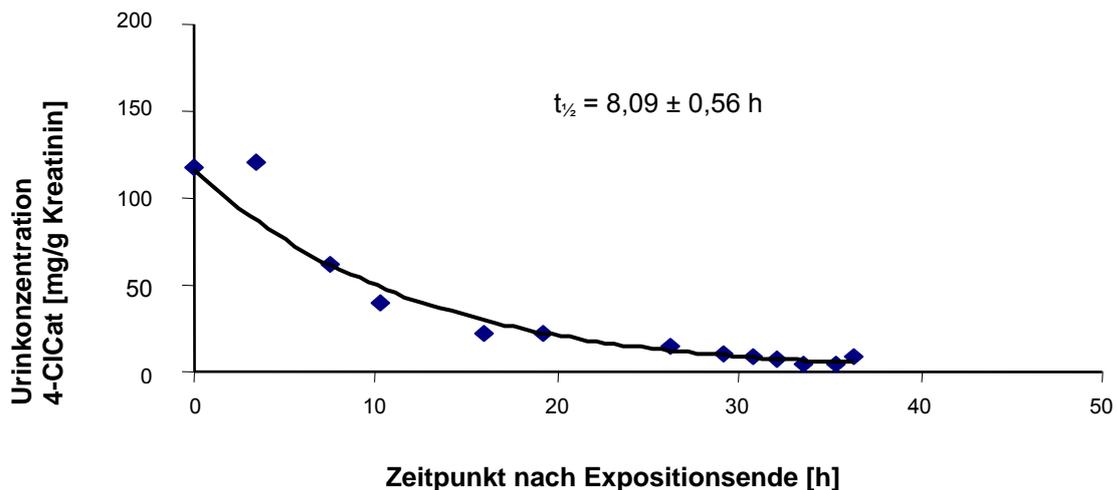
Proband 1-5: 75 W über 10 min/h Fahrradergometer

Proband 6-7: 50 W über 10 min/h Fahrradergometer

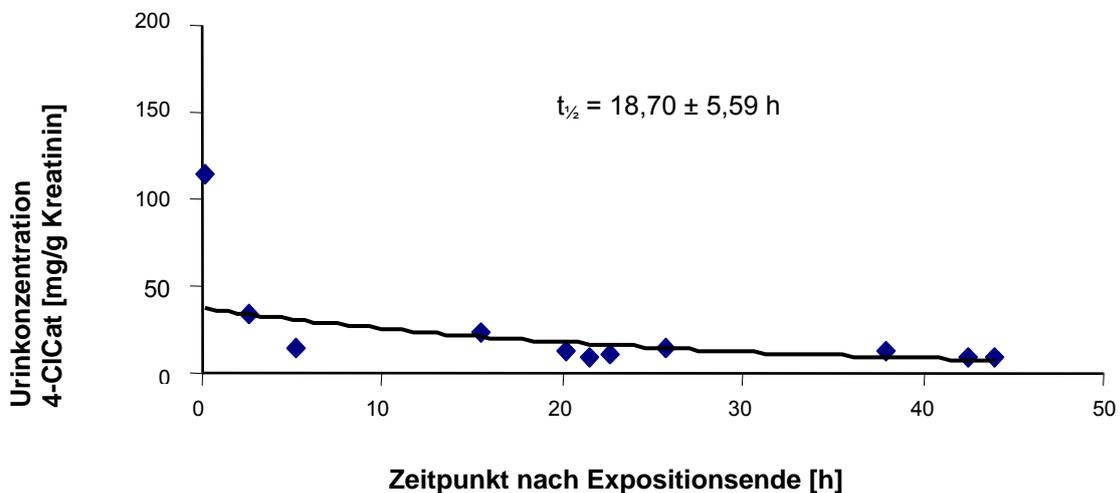
Proband 8: Ruheexposition

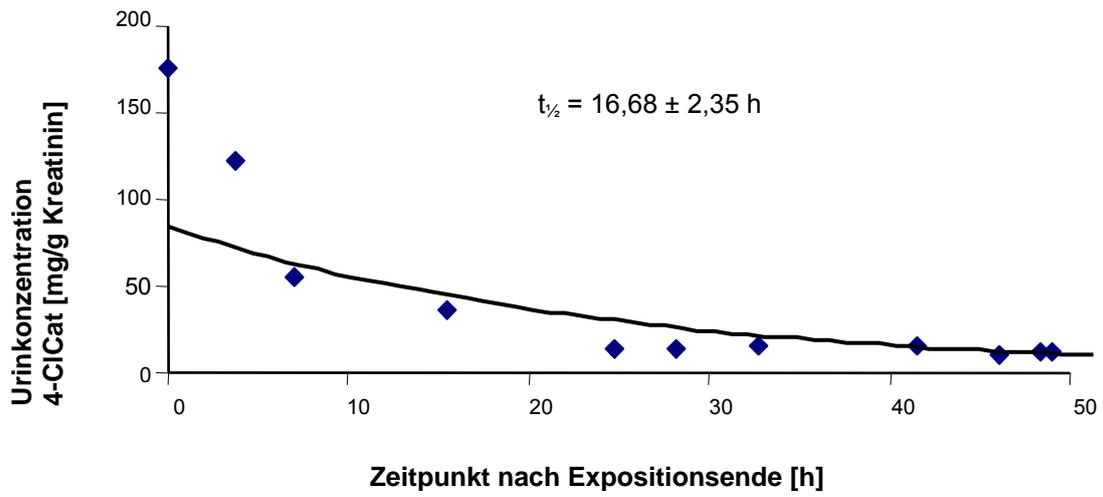
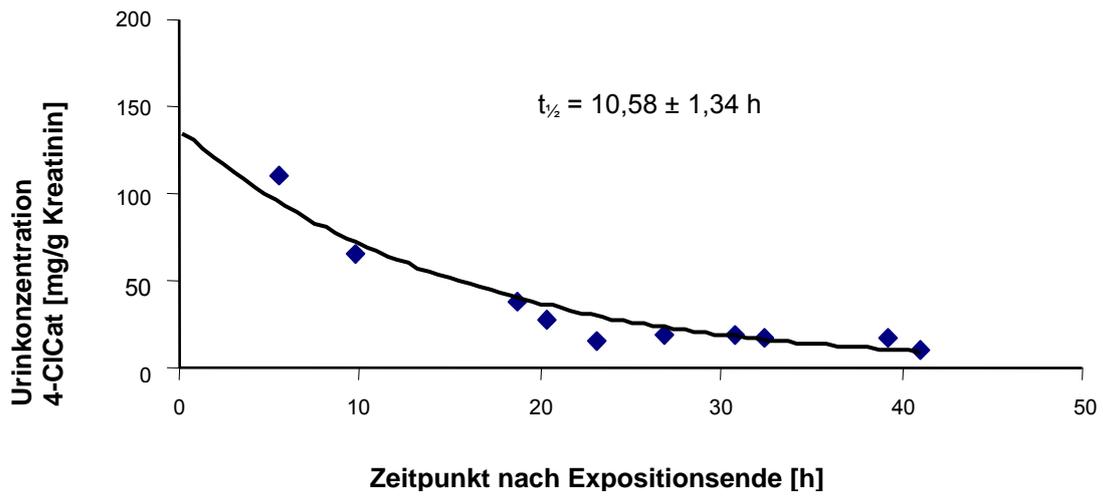
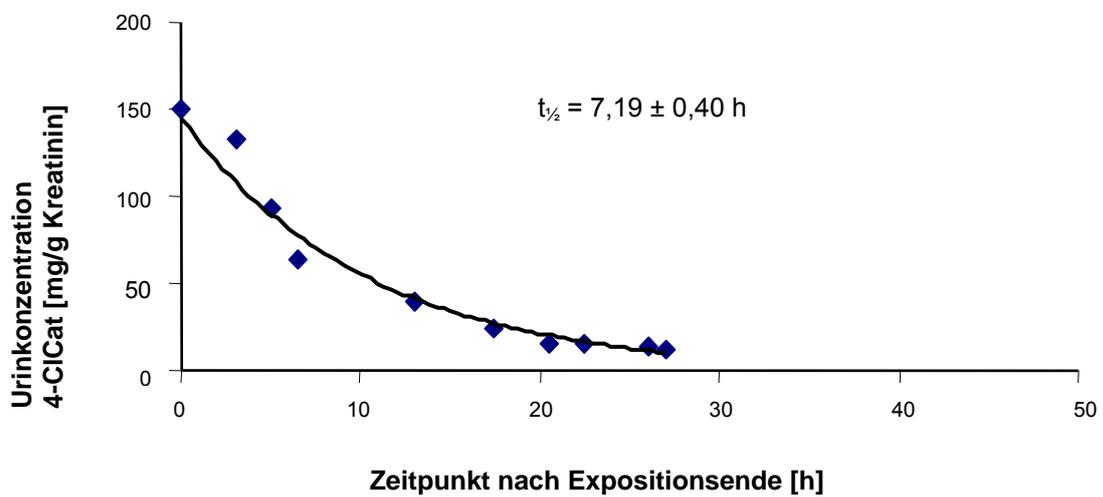
#### 8.3.2.1 Abklingkurven der 4-Chlorlkatechol-Urinausscheidung (mg/g Kreatinin)

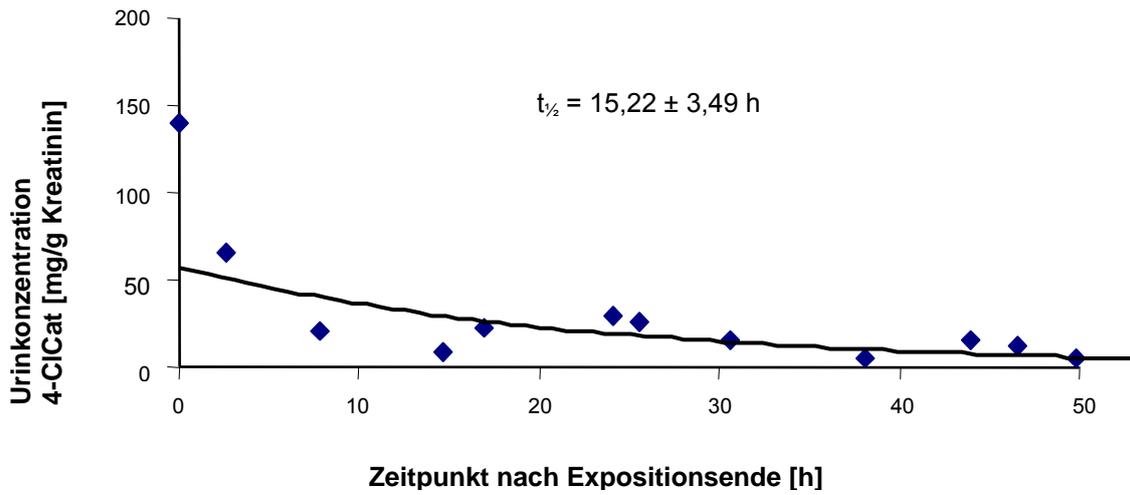
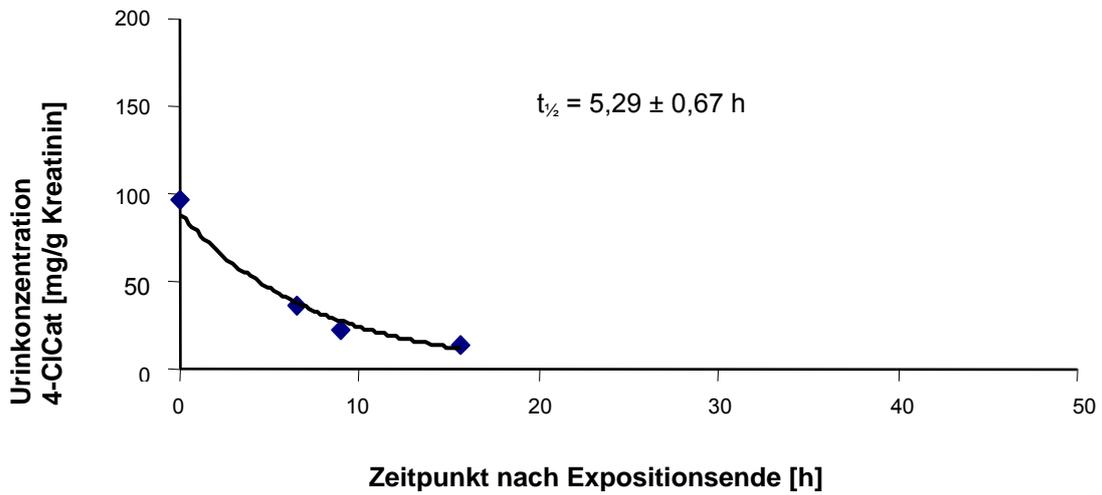
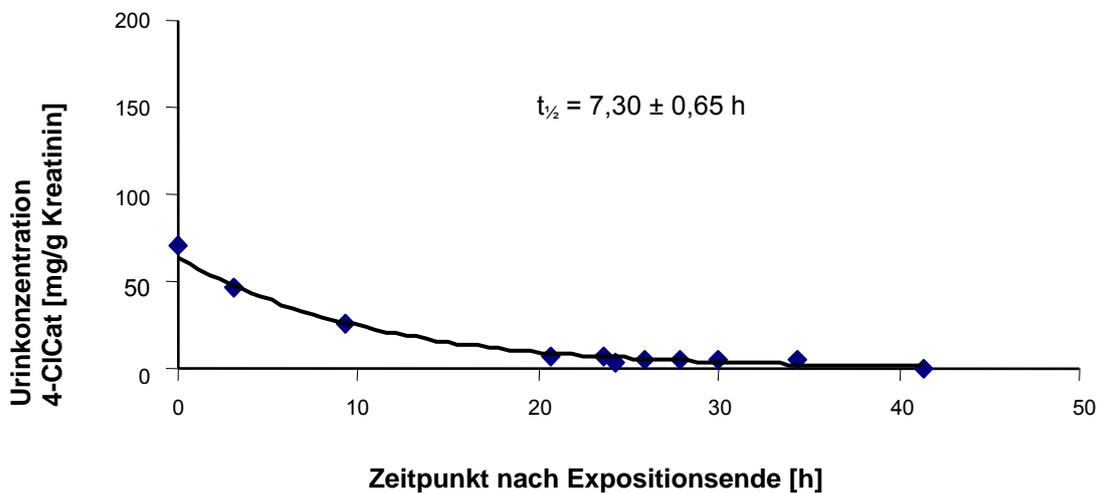
##### Proband 1



##### Proband 2

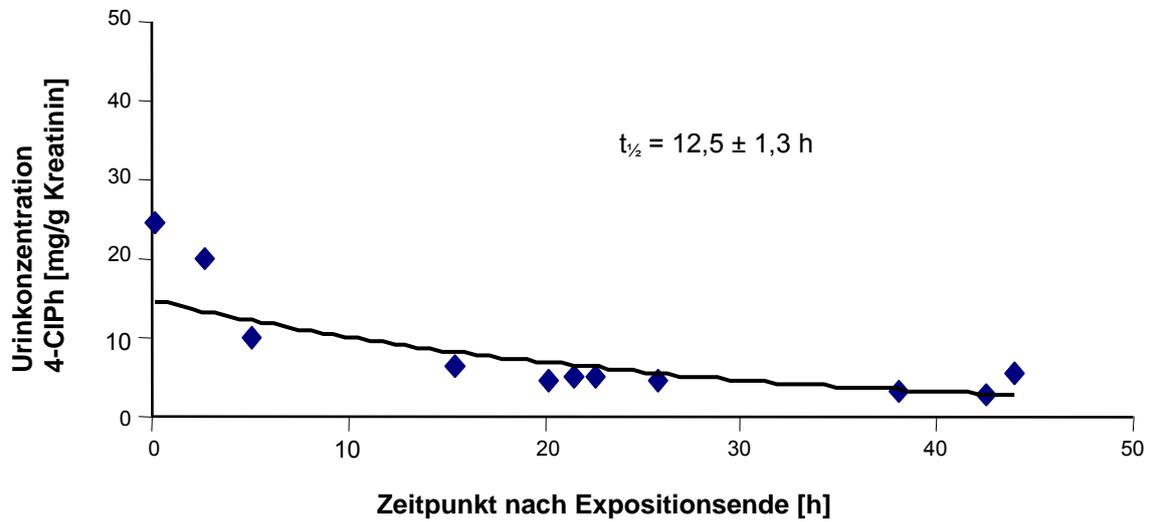


**Proband 3****Proband 4****Proband 5**

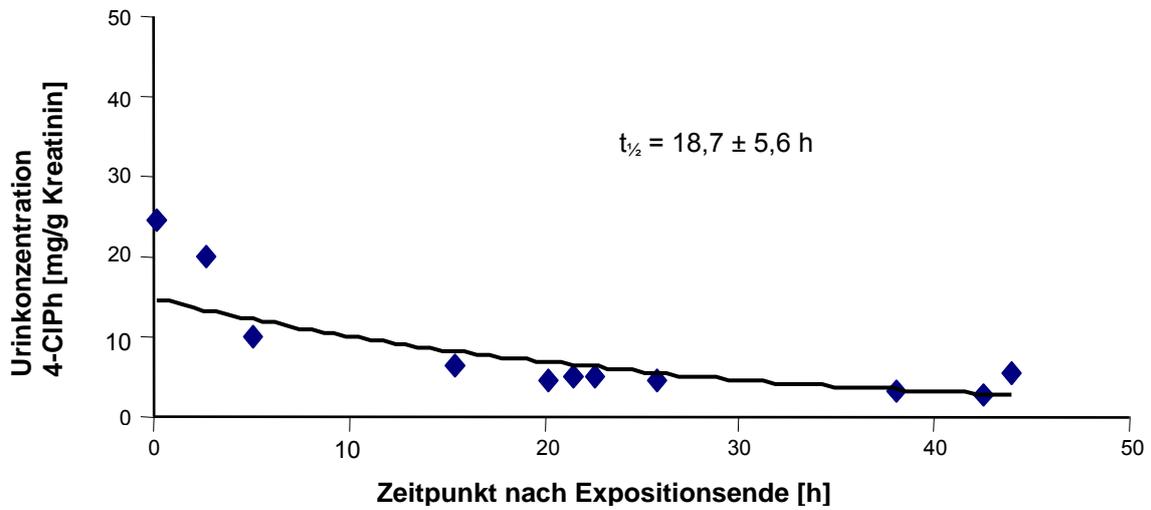
**Proband 6****Proband 7****Proband 8**

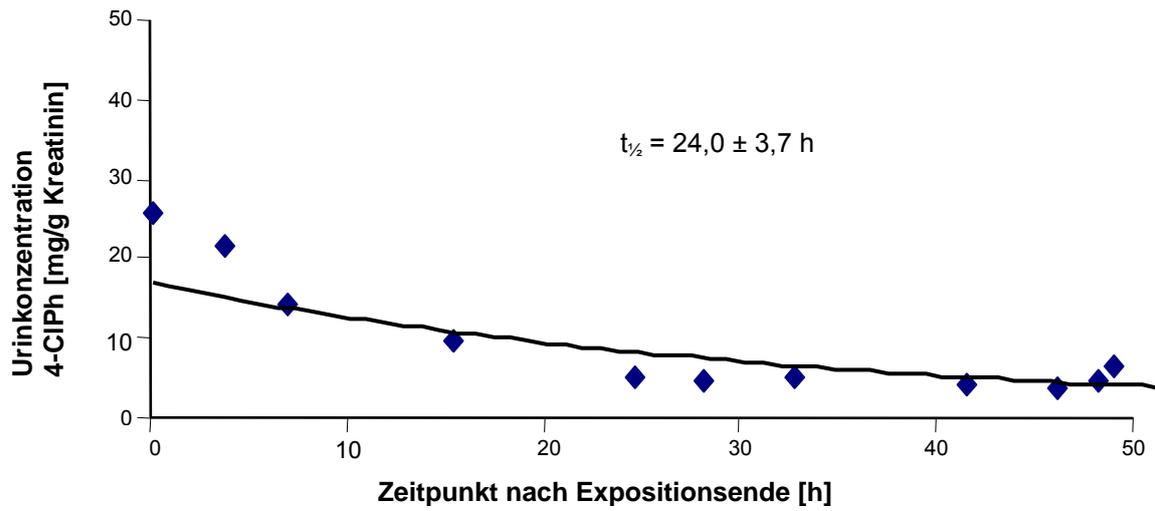
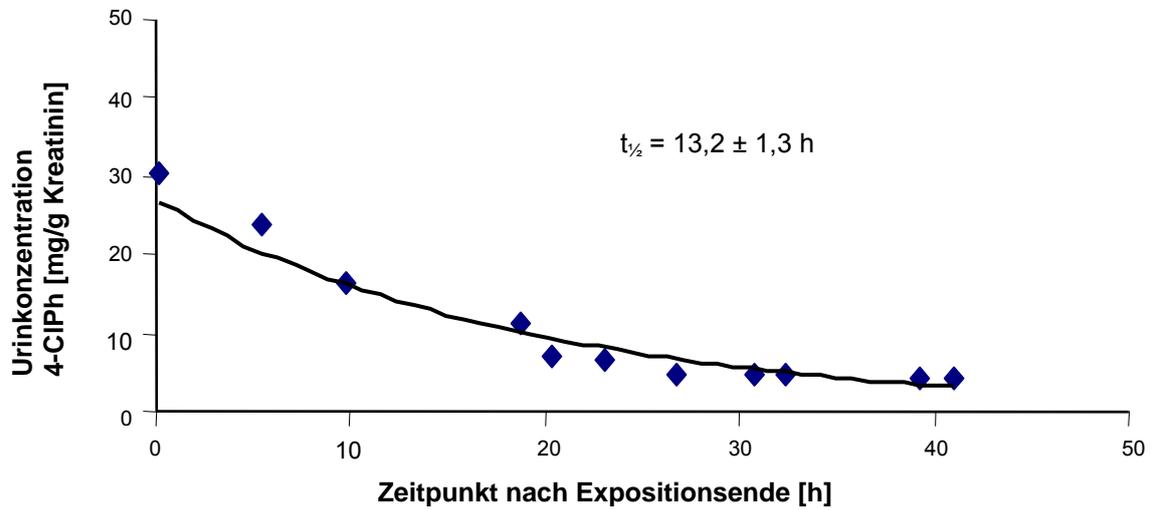
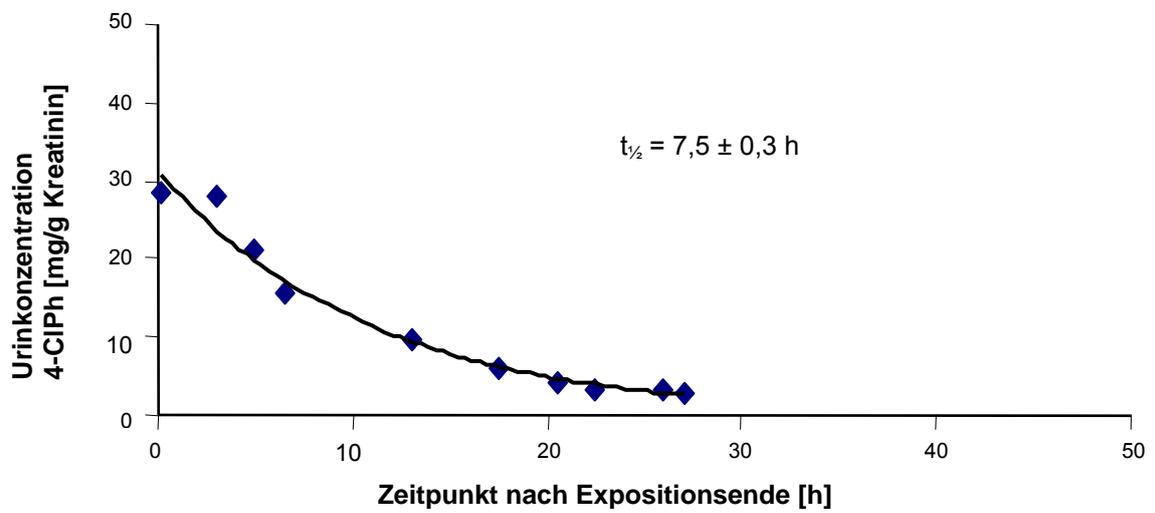
### 8.3.2.2 Abklingkurven der 4-Chlorphenol-Urinausscheidung (mg/g Kreatinin)

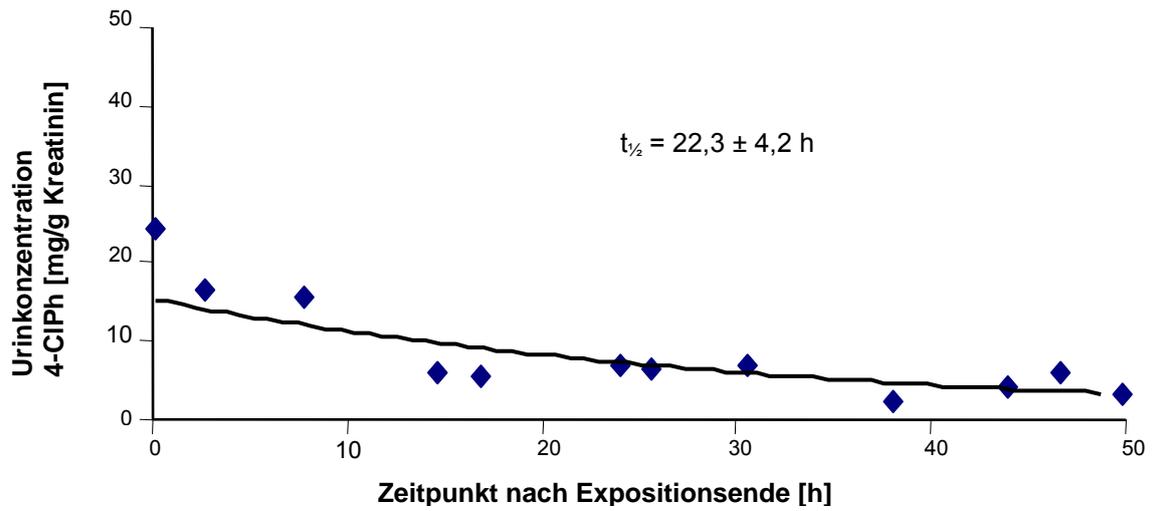
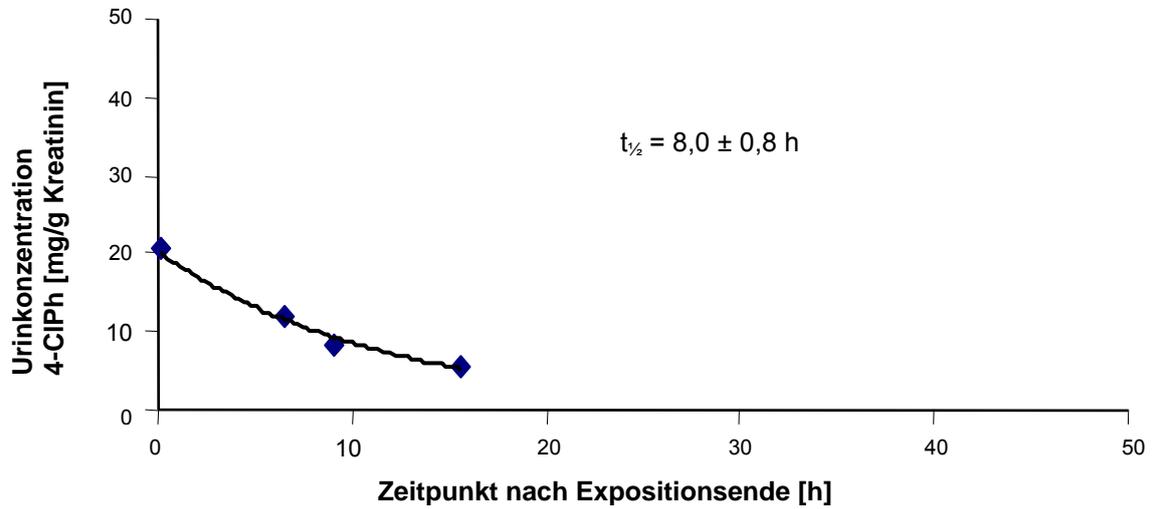
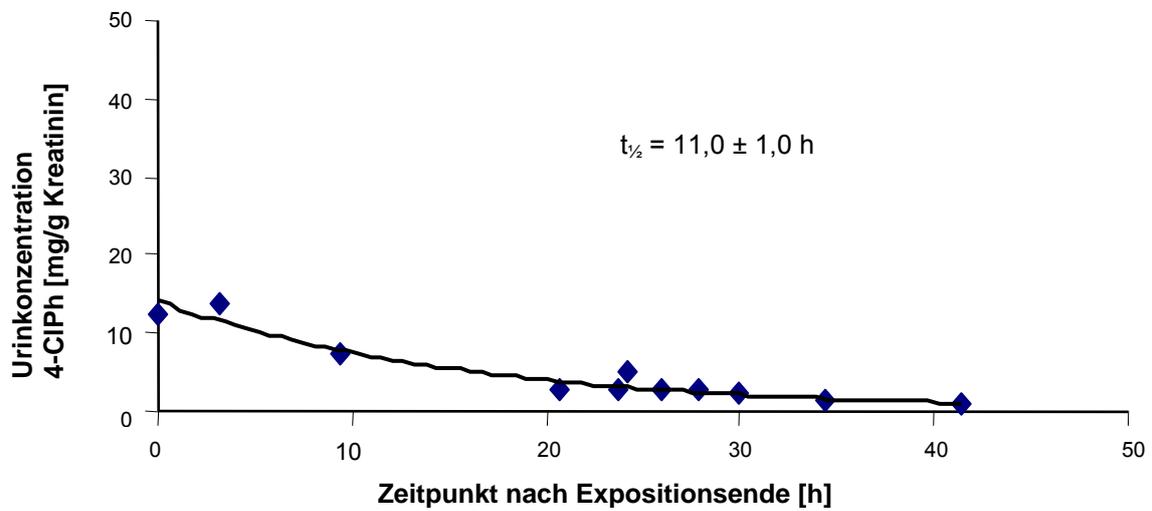
#### Proband 1



#### Proband 2

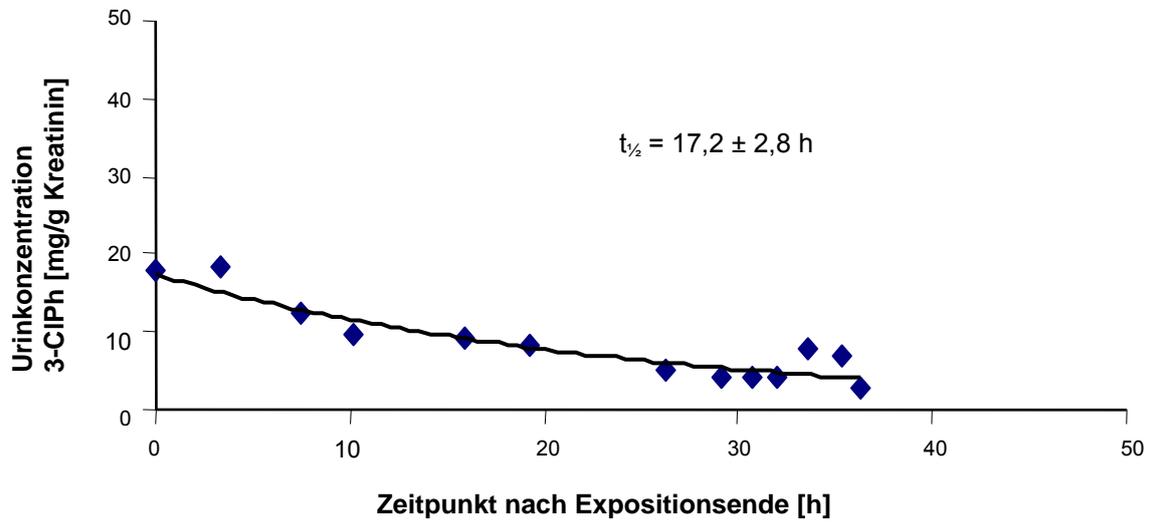


**Proband 3****Proband 4****Proband 5**

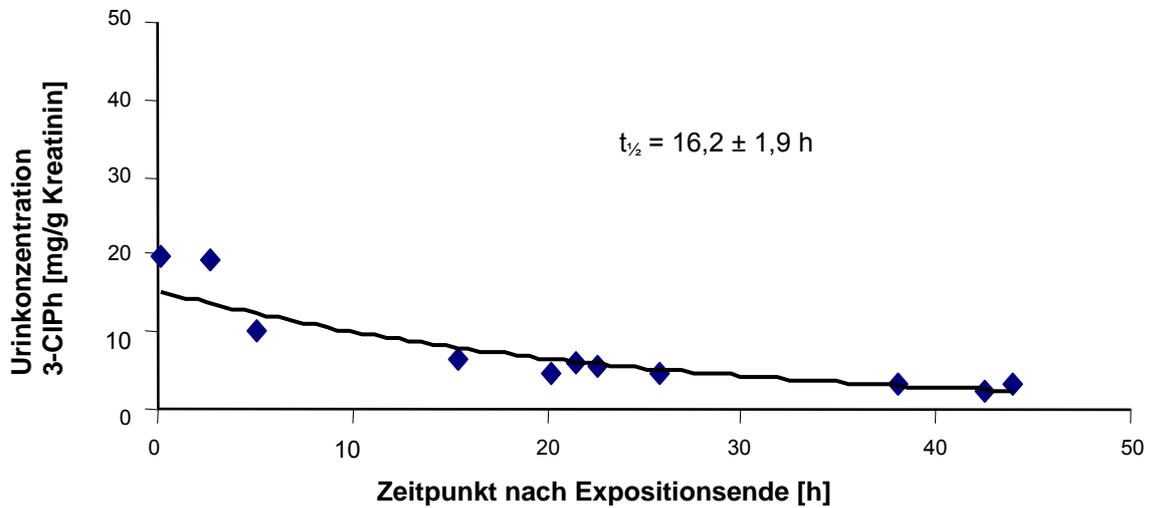
**Proband 6****Proband 7****Proband 8**

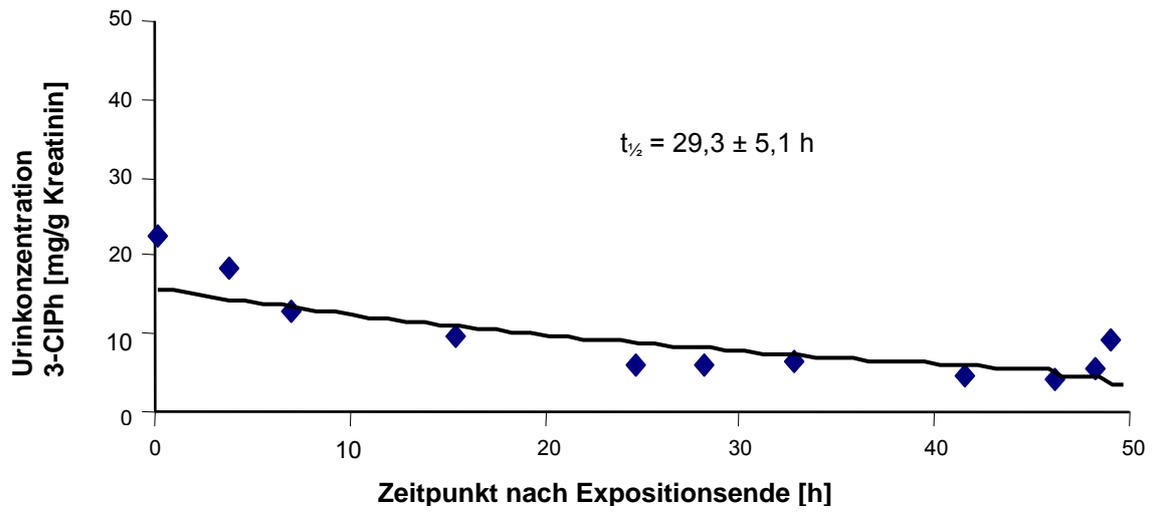
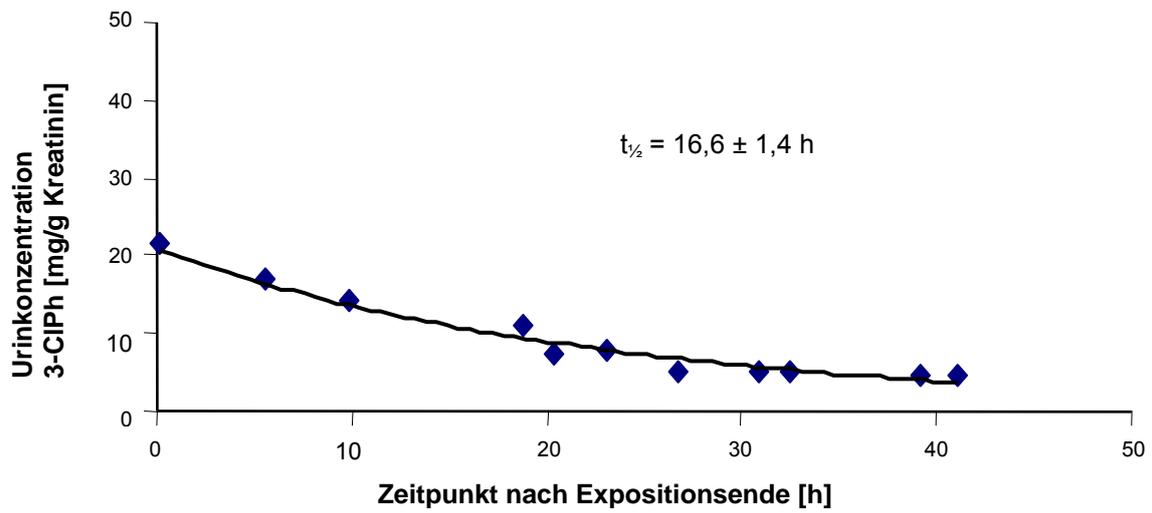
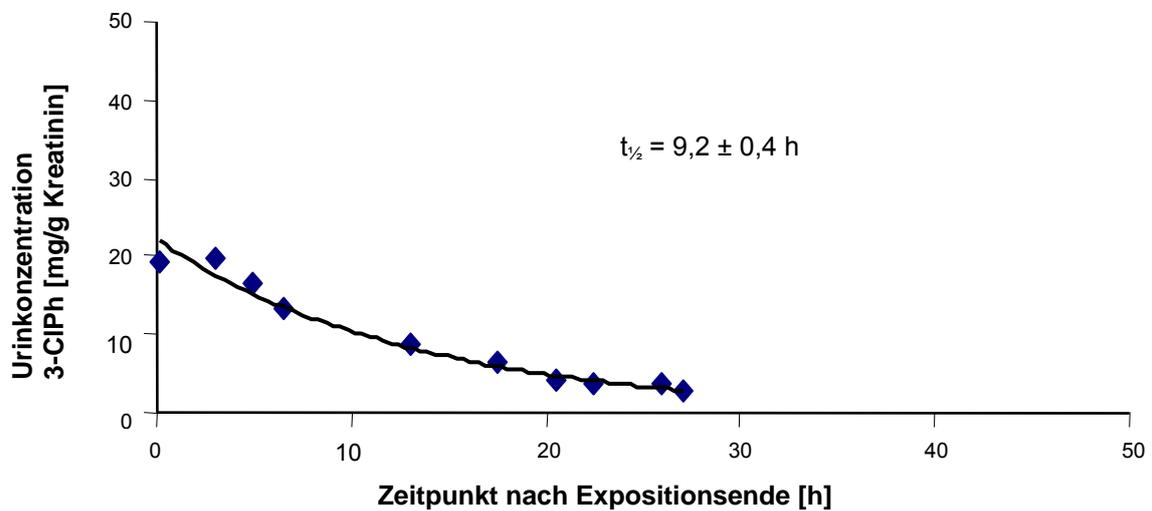
### 8.3.2.3 Abklingkurven der 3-Chlorphenol-Urinausscheidung (mg/g Kreatinin)

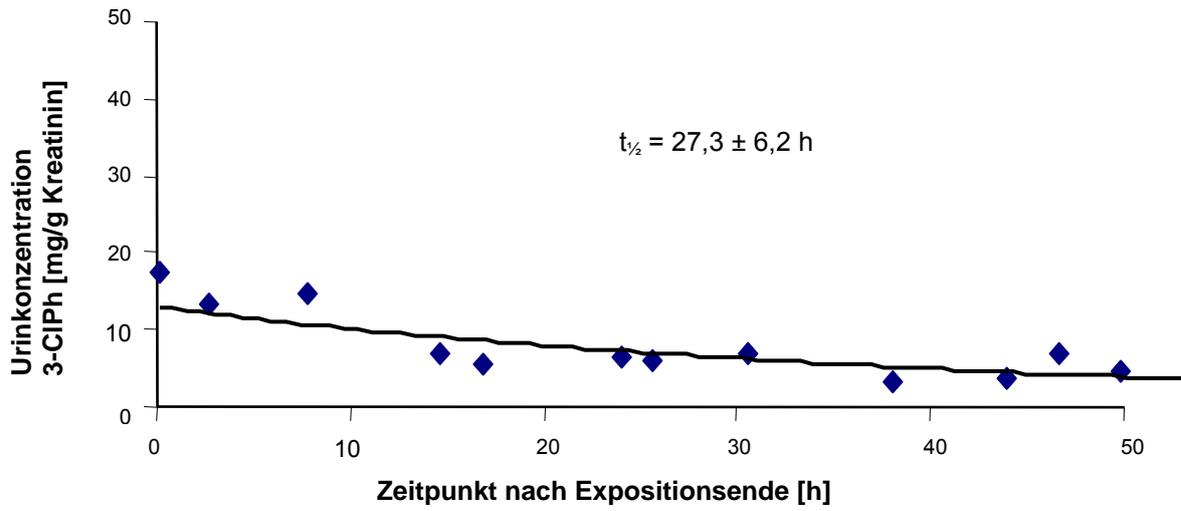
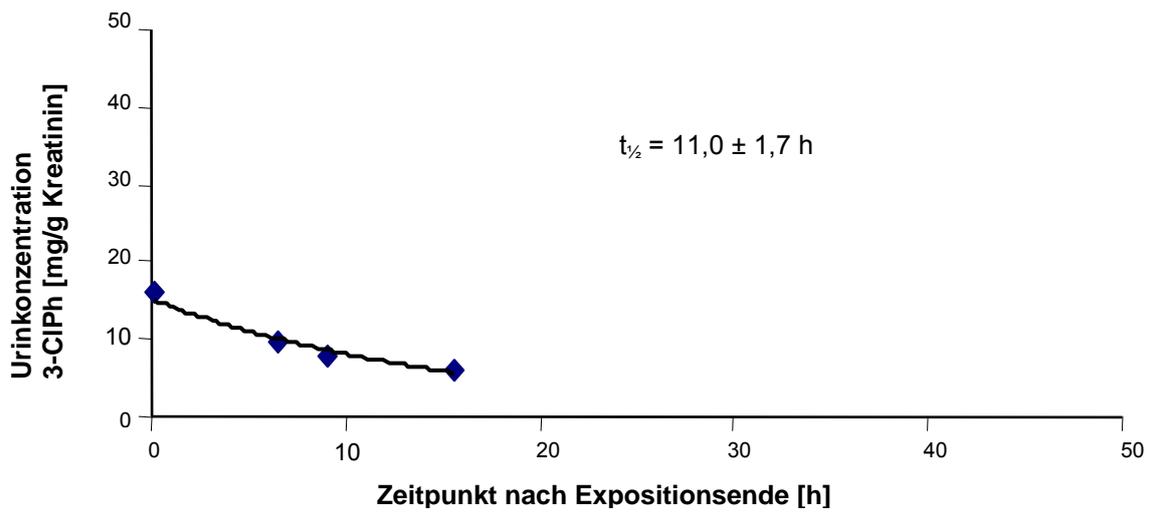
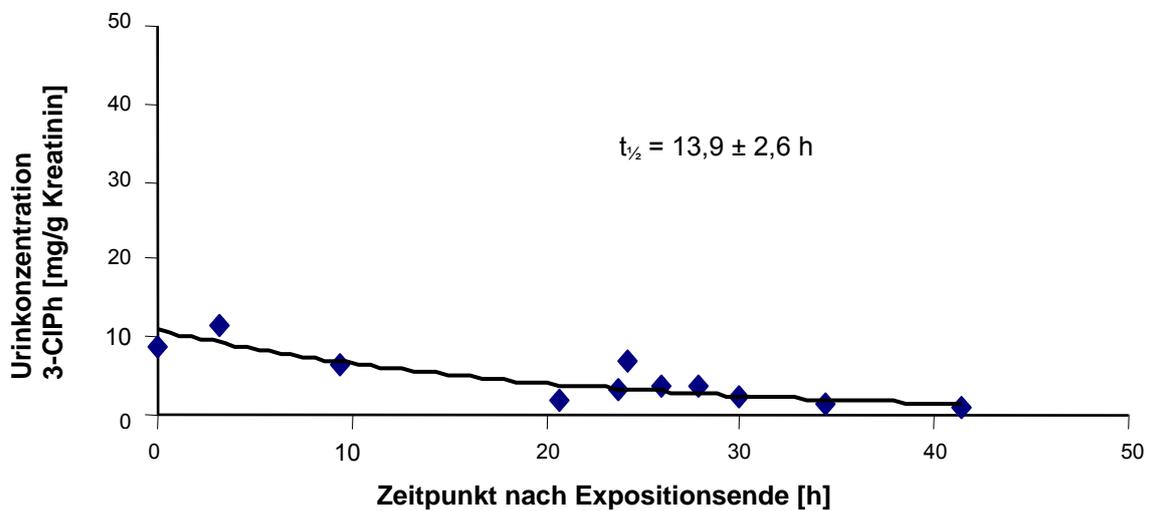
#### Proband 1



#### Proband 2

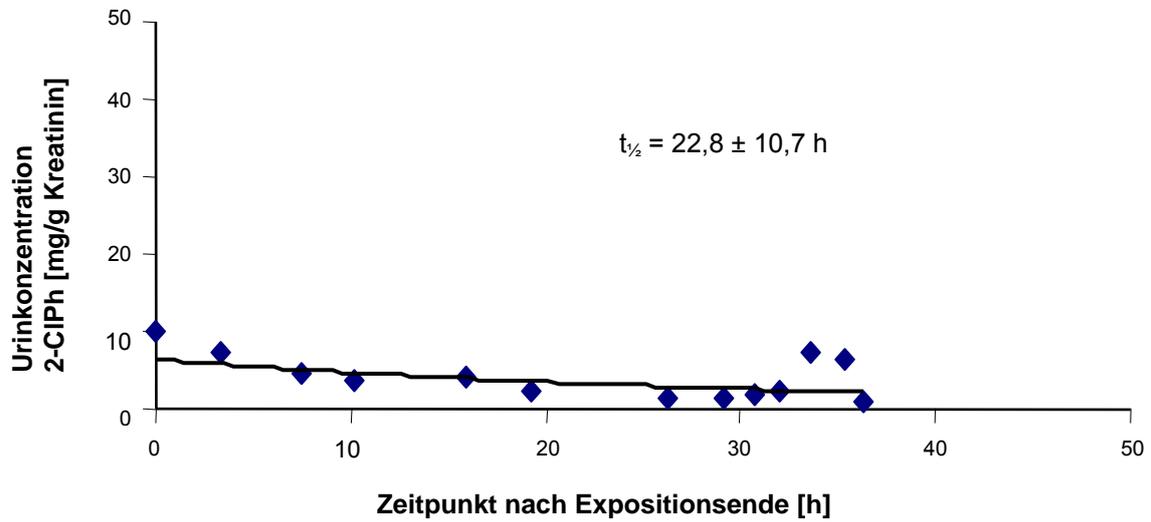


**Proband 3****Proband 4****Proband 5**

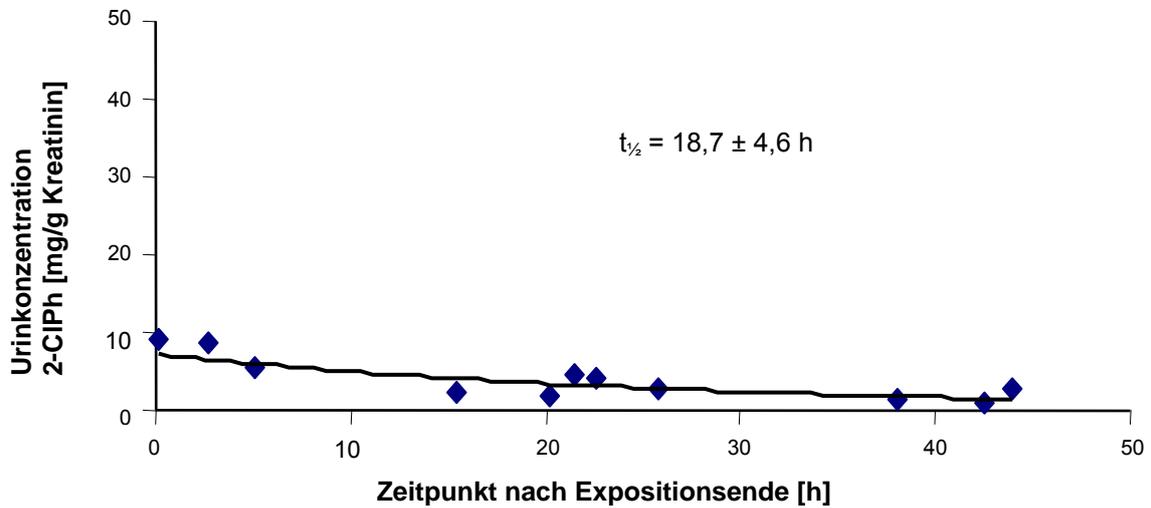
**Proband 6****Proband 7****Proband 8**

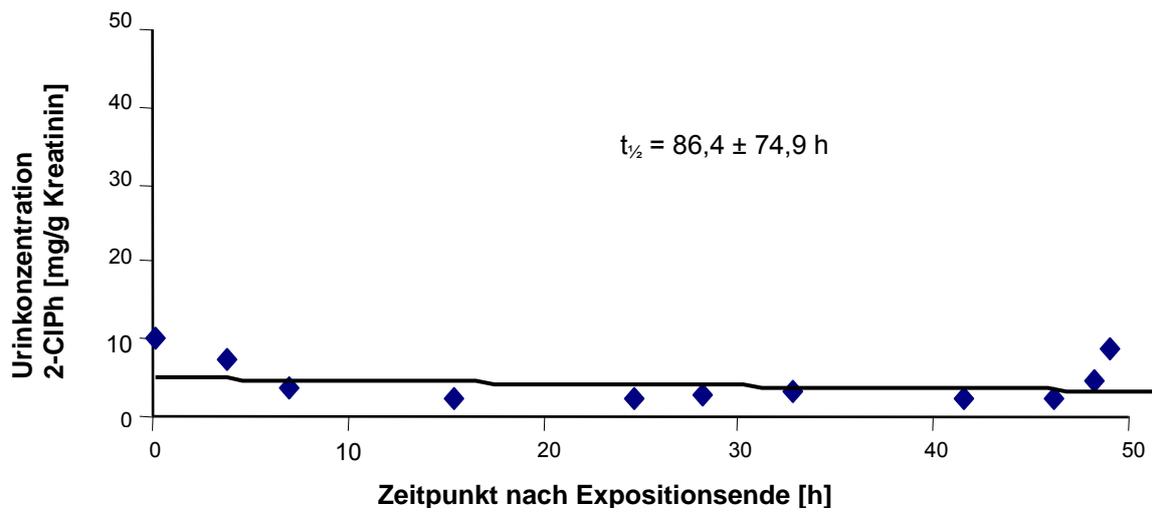
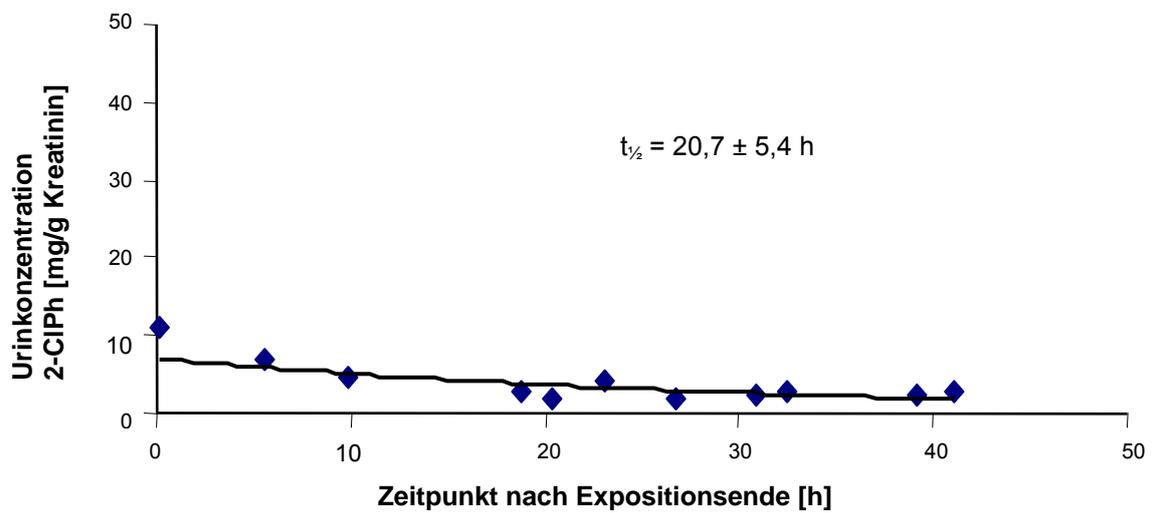
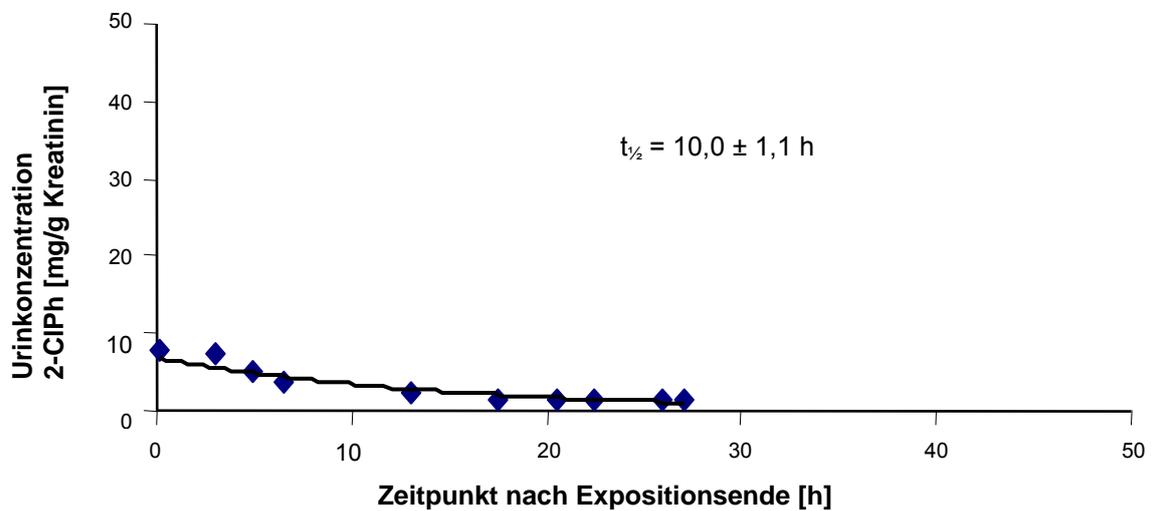
### 8.3.2.4 Abklingkurven der 2-Chlorphenol-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)

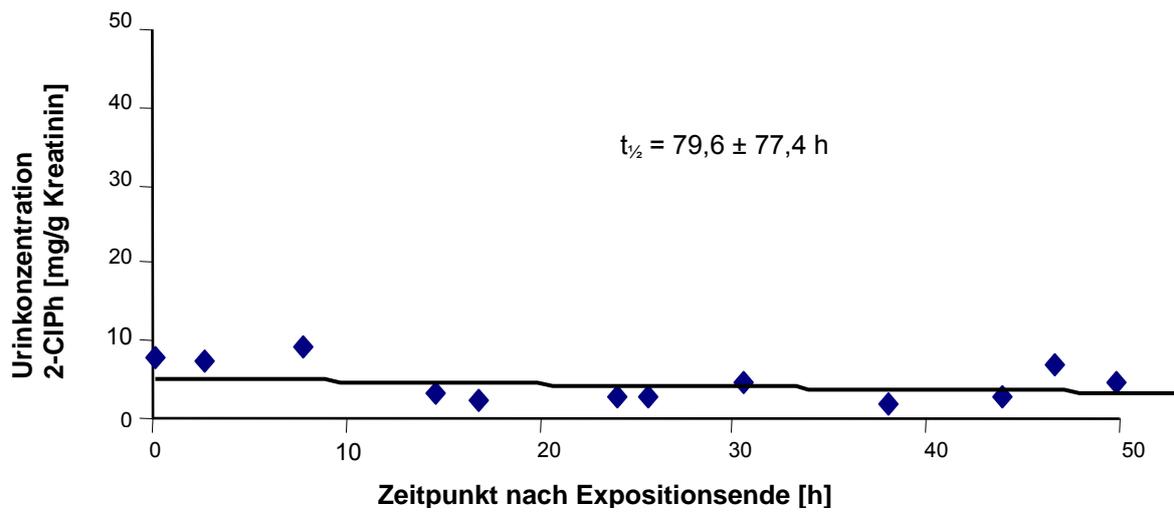
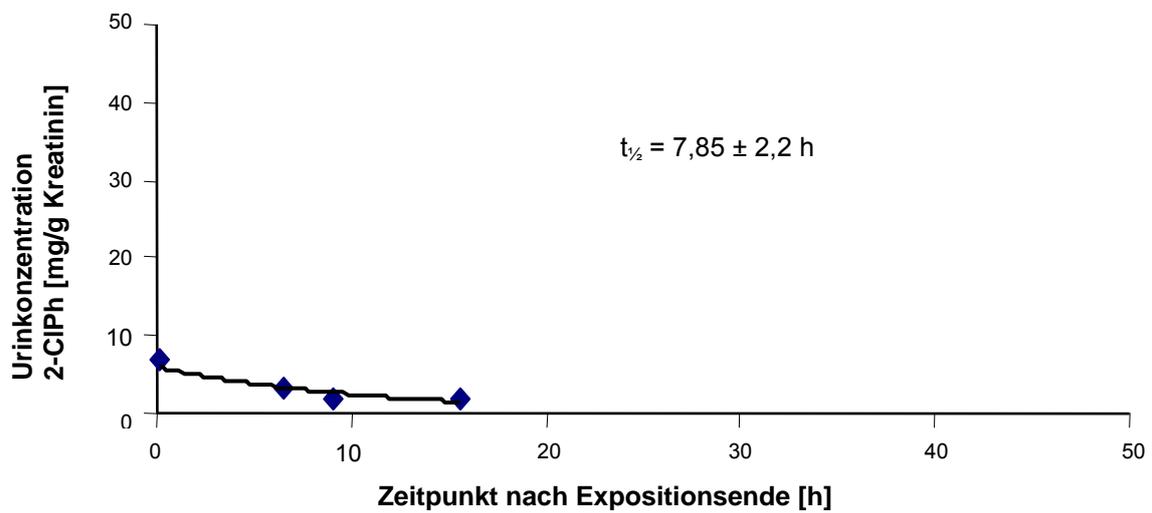
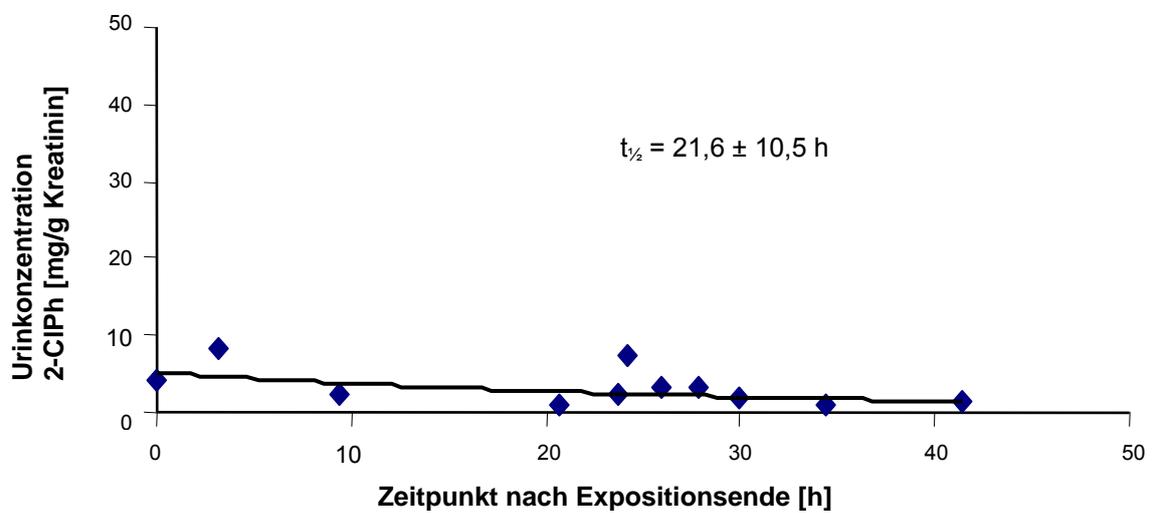
#### Proband 1



#### Proband 2



**Proband 3****Proband 4****Proband 5**

**Proband 6****Proband 7****Proband 8**

## 8.3.3 4-Chlorphenol-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)

Expositionstag	1.	2.	3	4.	5.	$\bar{x} \pm s$
<b>Proband</b>						
<b>1</b>	16,6	22,2	24,2	22,0	23,3	21,7 ± 2,9
		7,8	8,5	10,1	9,2	9,0 ± 1,0
<b>2</b>	29,5	28,0	23,0	29,7	24,6	27,0 ± 2,9
		7,0	6,0	7,0	9,6	7,4 ± 1,5
<b>3</b>	21,4	31,7	30,5	27,9	25,5	27,4 ± 4,1
		19,5	10,1	8,5	9,4	11,9 ± 5,1
<b>4</b>	13,1	24,3	21,0	25,3	30,4	22,8 ± 6,4
		6,4	9,0	8,0	10,3	8,4 ± 1,6
<b>5</b>	19,1	20,7	27,7	25,6	28,3	24,3 ± 4,2
		2,2	4,4	7,0	3,2	4,2 ± 2,1
<b>6</b>	10,2	16,4	11,8	17,4	24,2	15,9 ± 5,5
		4,7	6,6	4,2	5,0	5,1 ± 1,0
<b>7</b>	9,9	14,4	20,4	21,8	20,7	17,4 ± 5,1
		6,4	10,7	6,2	4,1	6,8 ± 2,8
<b>8</b>	14,2	12,4	12,3	12,5	12,6	12,8 ± 0,8
		2,4	2,7	2,3	2,9	2,6 ± 0,3

## 8.3.4 3-Chlorphenol-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)

Expositionstag	1.	2.	3	4.	5.	$\bar{x} \pm s$
<b>Proband</b>						
<b>1</b>	10,2	15,6	18,0	15,4	18,0	13,4 ± 3,2
		7,0	8,7	9,5	8,3	8,4 ± 1,0
<b>2</b>	22,0	21,5	18,3	23,5	19,8	21,0 ± 2,0
		6,8	6,5	7,4	9,6	7,6 ± 1,4
<b>3</b>	15,9	26,1	26,0	23,7	22,5	22,8 ± 4,2
		18,4	11,5	9,5	9,6	12,2 ± 4,2
<b>4</b>	8,1	15,8	15,6	18,5	21,7	15,9 ± 5,9
		5,7	8,5	7,7	10,2	8,0 ± 1,9
<b>5</b>	11,7	13,4	17,5	17,2	19,1	15,8 ± 1,3
		2,5	5,0	7,1	3,8	4,6 ± 1,9
<b>6</b>	6,0	10,9	8,7	12,2	17,3	11,0 ± 4,2
		5,0	7,2	4,5	5,1	5,4 ± 1,2
<b>7</b>	5,9	10,3	15,7	16,9	16,1	13,0 ± 4,7
		8,6	9,4	5,5	4,4	7,0 ± 2,4
<b>8</b>	9,2	9,3	8,5	8,9	8,7	8,9 ± 0,3
		2,8	3,2	2,4	3,1	2,9 ± 0,4

## 8.3.5 2-Chlorphenol-Urinkonzentration (mg/g Kreatinin)

Expositionstag	1.	2.	3	4.	5.	$\bar{x} \pm s$
<b>Proband</b>						
<b>1</b>	7,4	7,6	10,2	7,9	9,9	8,6 ± 1,3
		3,0	3,8	4,1	2,4	3,3 ± 0,8
<b>2</b>	11,7	10,6	8,6	10,9	8,9	10,0 ± 1,3
		1,6	2,1	2,4	2,9	2,2 ± 0,5
<b>3</b>	7,4	11,0	10,2	10,2	10,0	9,8 ± 1,4
		8,8	2,4	2,3	2,5	4,0 ± 3,2
<b>4</b>	5,5	9,1	7,5	9,5	11,2	8,6 ± 2,2
		1,7	2,2	2,0	3,0	2,2 ± 0,6
<b>5</b>	5,5	5,6	7,8	7,4	7,8	6,8 ± 1,2
		0,7	1,2	1,6	0,7	1,3 ± 0,4
<b>6</b>	3,8	5,2	4,0	5,9	7,8	5,3 ± 1,6
		2,7	3,7	2,0	2,0	2,6 ± 0,8
<b>7</b>	3,0	4,7	7,1	7,5	6,9	5,8 ± 1,9
		3,4	3,4	1,2	1,0	2,2 ± 1,3
<b>8</b>	5,8	5,4	4,6	4,4	4,3	4,9 ± 0,7
		1,4	1,3	1,0	1,0	1,2 ± 0,2

## 9 Literaturverzeichnis

1. Konietzko J, Dupius J (1989). Handbuch der Arbeitsmedizin. IV 1-4, Ecomed, Landsberg, München, Zürich
2. Rathjen H (1975). Chlorkohlenwasserstoffe, aromatische, kernchlorierte. In: Gerhartz W et al. (Hrsg.) Ullmann`s Encyclopedia of Industrial Chemistry Bd. 9. VCH Weinheim: 449-524
3. Neumüller A (1995). Römpps Chemie Lexikon Bd. 1. 8. Aufl. Franck`sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart
4. Procter NH, Hughes JP (1978). Chemical hazards of the workplace. JB. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto: 161-162
5. Deichmann WB(1996). Chlorobenzene, halogenated cyclic hydrocarbons. In: Clayton DG, Clayton FE (eds.) Patty`s Industrial Hygiene and Toxicology. 4rd revised edition. Vol. 2B. Wiley, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore
6. Leonardos G, Kendall D, Barnard N (1969). Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. J Air Pollut Control Assoc 19: 91-95
7. Ogata M, Taguchi T, Horta N, Shimada Y, Nakae S (1991). Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by high performance liquid chromatography. Concentration 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
8. Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker (BUA) (1990). Chlorbenzol. BUA-Stoffbericht 54, VCH, Weinheim
9. Plunkett ER (1987). Handbook of industrial toxicology. Edward Arnold, Victoria (Australia)
10. Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (2006). List of MAK and BAT values 2006. In: Greim H (ed.) Commission for the investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 42. VCH, Weinheim
11. Shimada Y (1988). Studies on monochlorobenzene poisoning. Part II: Distribution of monochlorobenzene among the organs of mice. Okayama Igakkai Zasshi 100: 135-146
12. Sullivan TM, Born GS, Carlson GP, Kessler WV (1983). The pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 71: 194-203
13. Neilson AH (1990). The biodegradation of halogenated organic compounds. J Appl Bacteriol 69: 445-470

14. Krewet E, Müller G, Norpoth K (1989). The excretion of chlorophenylmercapturic acid, chlorophenols and a guanine adduct in the urine of chlorobenzene-treated rats after phenobarbital pretreatment. *Toxicology* 59: 67-79
15. Krewet E (1991). Nucleinsäure-Adduktbildungen durch Metabolite des Benzols und des Chlorbenzols. Dissertation, Universitäts-Gesamthochschule, Essen
16. Ogata M, Shimada Y (1983). Differences in urinary monochlorobenzene metabolites between rats and humans. *Int Arch Occup Environ Health* 53: 51-57
17. Müller G, Werfel U, Nebe J, Knecht U, Norpoth K (1992). Mercaptursäuren im Harn als Überwachungsparameter bei Expositionen gegenüber Chlorbenzol und Acryl- nitril. In: Kreutz R, Piekarski C (Hrsg.) *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e. V.* Gentner, Stuttgart
18. Yoshida M, Sunaga M, Hara I (1986). Urinary metabolites levels in workers exposed to chlorobenzene. *Ind Health* 24: 255-258
19. Krämer A, Bader M, Böcker R, Lehnert G, Angerer J (1994). Untersuchungen zum mikrosomalen Chlorbenzolmetabolismus von Ratte und Mensch – Vergleich mit der Chlorphenolausscheidung im Urin belasteter Personen. In: Kessel R (Hrsg.) *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.* Gentner, Stuttgart, 305-309
20. Kumagai S, Matsunaga I (1994). Concentration of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during workshift. *Occup Environ Med* 51: 120-124
21. Kusters E, Lauwerys R (1990). Biological monitoring of exposure to monochlorbenzene. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 329-331
22. Smith J, Spencer B, Williams R (1950). Studies in detoxication. The metabolism of chlorobenzene in the rabbit. *J. Biochem* 47: 284-293
23. Park and Williams (1955). Studies in detoxication, the metabolism of halogenobenzene. *J. Biochem* 59: 415-422
24. Gillham B, Young L (1968). Biochemical studies of toxic agents. The isolation of premercapturic acids from the urine of animals dosed with chlorobenzene and bromobenzene. *J. Biochem* 109: 143-147
25. Sullivan TM, Born GS, Carlson GP, Kessler WV (1985). Pharmacokinetics of inhaled chlorobenzene in the rat. In: Li AP (ed.) *New approaches in toxicity testing and their application in human risk assessment.* Raven Press, New York, 151-157
26. Werfel U (1995). 4-Chlorphenylmercaptursäure als Überwachungsparameter einer Chlorbenzolexposition. Dissertation, Universitäts-Gesamthochschule Essen.
27. Yunoki E (1991). Toxicokinetic study of several organic solvents. *Okayama Igakkai Zasshi* 103: 209-221

28. Knecht U, Weitowitz HJ (1992). Biological Monitoring nach standardisierter Monochlorbenzol-Einwirkung. In: Schäcke G, Ruppe K, Vogel-Sühlig C (Hrsg.) Bericht über die 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V. Gentner, Stuttgart, 579
29. Dilley JV, Lewis TR (1978). Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 45: 327
30. Girad R, Tolot F, Bourret J (1969). Hémopathies graves et exposition à des dérivés chlorés du benzène (à propos de 7 cas). *J Med Lyon* 50: 771-773
31. Irish DD (1993). Halogenated hydrocarbons: II. Cyclic. In: Patty FA (ed.) *Industrial hygiene and toxicology*. Vol II, John Wiley&Sons, New York, 1333-1335
32. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC (1984). *Clinical Toxicology of Commercial Products*, Williams und Wilkins, 5<sup>th</sup> ed., Baltimore
33. ILO (1971). *Encyclopaedia of occupational health and safety*. Volume I. ILO, Geneva
34. Kluwe WM, Dill G, Persing R, Peters A (1985). Toxic responses to acute, subchronic, and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. *J Toxicol Environ Health* 15: 745-767
35. John JA, Hayws WC, Hanley JR (1984). Inhalation teratology study on monochlorobenzene in rats and rabbits. *Toxicology and applied Pharmacology* 76: 365-373
36. Nair RS, Barter JA, Schroeder RE, Knezewich A, Stack CR (1987). A two generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundam Appl Toxicol* 9: 678-686
37. Fel'dt EG (1985). Evaluation of the mutagenic hazards of benzene and some of its derivatives. *Gig Sanit* 7: 21-23
38. Grilli S, Arfellini G, Colacci A, Mazzullo M, Prodi G (1985). In vivo and in vitro covalent binding of chlorobenzene to nucleic acids. *Jpn J Cancer Res* 76: 745-751
39. Prodi G, Arfellini G, Colacci A, Grilli S, Mazzullo M (1986). Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Toxicol Pathol* 14: 438-444
40. Bundesarbeitsblatt 2/2000. Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 710). BArbBI Ausgabe Feb. 2000: 60
41. Bundesarbeitsblatt 5/2004, berichtigt BArbBI 7-8/2004. Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 903)
42. Lewalter J (1990). Evaluierung eines BAT-Wertes für Belastungen durch Chlorbenzol. Überarbeitung und Ergänzung sowie Korrektur nach Beschlüssen der BAT-Sitzung vom 28.03.1990/LWJ (25.04.1991)

43. Greim H, Lehnert G (eds.) (1998). Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens – Critical data evaluation for BAT and EKA values. Volume 3. Wiley-VCH, Weinheim New York Chichester Brisbane Singapore Toronto
44. Filser JG (1992). The closed chamber technique – uptake, endogenous production, excretion, steady-state kinetics and rates of metabolism of gases and vapors. Arch Toxicol 66: 1-10
45. Knecht U, Südmeyer S, Weitowitz HJ (1999). The influence of physical activity on the conception of the MAK- and BAT-values. Eur J Oncol 4: 599-602
46. Angerer J, Gündel J, Knecht U, Korn M (1994). Benzene and alkylbenzenes (BTX aromatics). In: Angerer J, Schaller KH (eds). Analyses of hazardous substances in biological materials, vol 4. VCH, Weinheim, pp 107-130
47. Weihrauch M, Lehnert G (1997). Biomonitoring – Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Harn. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin 32. Jahrg. Heft 9: 351-355
48. Alessio I, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I (1985). Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust volumes of urinary biological indicators. Arch. Occup. Health 55: 99-106
49. Siedel J, Möllering H, Ziegenhorn J (1984). Clin Chem (AACC-Meeting-Abstract) 30: 968
50. Failing A, Knecht U, Weitowitz HJ (1994). Biomonitoring einer standardisierten Tetrahydrofuran-Einwirkung: Daten zur BAT-Wert-Festsetzung. Bericht über die 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V. Gentner, Stuttgart, 375-376
51. Walter D, Trabs A, Knecht U, Weitowitz HJ (1999). Toxikokinetische Daten zur Evaluierung eines BAT-Wertes für Cyclohexan. Bericht über die 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V. Rindt, Fulda, 265-268
52. Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (1998). Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials. In: Angerer J, Schaller KH (eds.) Vol. 1. Wiley. VCH, Weinheim
53. Knecht U (2000). Zur Optimierung der Hydrolysebedingungen am Beispiel des Biomonitoring der Chlorphenole. In: Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed. 35, 10, 2000: 476-479
54. Filser JG, Peter H, Bolt HM, Fedtke N (1987). Pharmacokinetics of the neurotoxin n-hexane in rat and man. Arch Toxicol 60: 77-80
55. Fiserova-Bergerova V (1983). Gases and their solubility: a review of fundamentals. In: Fiserova-Bergerova V (ed) Modeling of inhalation exposure to vapours: uptake, distribution, and elimination. Volume 1. CRC-Press, Boca Raton 3-28

56. Sato A, Nakajima T (1979). Structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 34: 69-79
57. Knecht U, Weitowitz H J (2000). Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene: latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 543-554
58. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (1998). TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents. Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, Ohio

## Kurzzusammenfassung

Zur Reevaluierung des BAT-Wertes von Monochlorbenzol im Blut bzw. dessen Metaboliten 4-Chlorcatechol und der isomeren Chlorphenole (2-, 3- und 4-Chlorphenol) wurden standardisierte Expositionen in Höhe des MAK-Wertes an fünf aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, um toxikokinetische Daten zu gewinnen und mögliche kumulative Effekte aufzuzeigen.

Hierzu wurden in einer Expositionskammer mit einem Volumen von 17 m<sup>3</sup> 8 freiwillige Probanden an fünf aufeinander folgenden Tagen täglich acht Stunden einer Monochlorbenzol-Konzentration von 10 ppm (MAK-Wert) ausgesetzt. Jeweils nach vier Stunden Expositionszeit erfolgte eine 45-minütige Pause außerhalb der Expositionskammer. Fünf Probanden waren einer körperlichen Belastung (Fahrradergometrie) von 75 Watt und 2 Probanden einer körperlichen Belastung von 50 Watt über jeweils einen Zeitraum von 10 min/h ausgesetzt. Ohne körperliche Belastung wurde ein Proband exponiert.

Zur Bestimmung der Invasions- und Evasionskinetik wurde täglich unmittelbar nach Expositionsende bzw. nach dem fünften Expositionstag in einem 10-minütigen Intervall über einen Zeitraum von 3,5 h eine Blutprobe entnommen. Während der gesamten Expositionszeit bis 24 h nach Ende des fünften Expositionstages wurden von den Probanden Harnproben gesammelt. Die Analytik der Proben erfolgte mittels kombinierter Gas-Chromatographie/Massenspektroskopie.

Die mittlere Monochlorbenzol-Konzentration im Blut der fünf Probanden mit einer körperlichen Belastung von 75 Watt beträgt unmittelbar nach Expositionsende  $217 \pm 42$  µg/l. Der Wert für das 95 Perzentil beträgt 300 µg/l. Das Verhältnis zwischen den mit 75 Watt, 50 Watt belasteten Probanden und dem Probanden ohne körperliche Belastung ergibt sich zu 2,8: 1,7: 1.

Nach Expositionsende nimmt die Monochlorbenzol-Konzentration der fünf mit 75 Watt je 10 min/h belasteten Probanden in einer biphasischen Elimination mit Halbwertszeiten von  $t_{1/2} = 52,7 \pm 9,7$  min während der ersten Stunde bzw.  $t_{1/2} = 150,3 \pm 48,0$  (> 1h) ab.

Die Konzentration von Monochlorbenzol erreicht im Blut 45 min nach Expositionsbeginn ein "steady state"-Level.

Im Harn beträgt die mittlere Konzentration an 4-Chlorkatechol nach Ende des fünften Expositionstages  $150 \pm 13$  mg/g Kreatinin (95 Perzentil: 175 mg/g Kreatinin) im Falle der 5 Probanden mit einer körperlichen Belastung von 75 Watt je 10 min/h. Die 4-Chlorkatechol-Konzentration nimmt bis zu einem mittleren Wert von 25 mg/g Kreatinin (95 Perzentil: 35 mg/g Kreatinin) zu Beginn des nächsten Expositionstages ab. Nach Ende der fünftägigen Exposition nimmt die 4-Chlorkatechol-Konzentration mit einer Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 6,4 \pm 0,3$  h ab.

Für das 4-Chlorphenol beträgt die entsprechende mittlere Konzentration  $25 \pm 2$  mg/g Kreatinin ( $n = 5$  Probanden; 95 Perzentil: 30 mg/Kreatinin). Vor Beginn des jeweilig nächsten Expositionstages werden im Mittel noch  $9 \pm 2$  mg/g Kreatinin (95 Perzentil: 15 mg/g Kreatinin) nachgewiesen. Die Halbwertszeiten der Chlorphenole liegen bei  $t_{1/2} = 16,5 \pm 2,0$  h (2-Chlorphenol),  $t_{1/2} = 15,8 \pm 1,3$  h (3-Chlorphenol) und  $t_{1/2} = 12,4 \pm 0,8$  h (4-Chlorphenol). Es wurde sowohl für Monochlorbenzol im Blut als auch für dessen Metaboliten im Harn keine Tendenz zur Akkumulation beobachtet.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen sollte sich unter Berücksichtigung des 95 Perzentils ein BAT-Wert für Monochlorbenzol im Blut bzw. dessen Hauptmetaboliten 4-Chlorkatechol und 4-Chlorphenol im Harn wie folgt orientieren:

Nach Schichtende:

Blut: 300 µg Monochlorbenzol/l

Harn: 175 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin

30 mg 4-Chlorphenol/g Kreatinin

Vor Schichtbeginn:

Harn: 35 mg 4-Chlorkatechol/g Kreatinin

15 mg 4-Chlorphenol/g Kreatinin

## Summary

The aim of this study was to obtain toxicokinetic data on the absorption and elimination of monochlorobenzene (MCB) in blood and its main metabolite 4-chlorocatechol (4-ClCat) as well as on the isomeric chlorophenols (2-ClPh, 3-ClPh, and especially 4-ClPh as the main ClPh metabolite) in urine for re-evaluation of the biological tolerance (BAT) value of MCB.

Eight subjects performed 8-h inhalation tests daily over five successive days in an exposure chamber, at a maximum allowable concentration at the workplace (MAK) value of 10 ppm MCB. Five and two probands carried out the test series during physical activity levels of 75 and 50 W, respectively, for 10 min/h on a bicycle ergometer, and one subject was exposed continuously while at rest. MCB and its metabolites were analyzed by gas chromatography in combination with mass spectrometry.

The mean MCB blood concentration of the five subjects exposed during physical activity of 75 W was  $217 \pm 42$  µg/l. The relationship of the mean blood concentration measured under the conditions of rest or 50 and 75 W activity levels was in a ratio of about 1:1.7:2.8. The half-life values in the first hour after ending the exposures were 53 min and 150 min for the ensuing period, with steady-state being reached after 45 min. The mean 4-ClCat concentration in urine at the end of the five days was  $150 \pm 13$  mg/g creatinine in the case of the subjects exposed at 75 W, which decreased to 25 mg/g creatinine at the beginning of the next exposure. The analogous 4-ClPh concentrations were  $25 \pm 2$  and  $9 \pm 2$  mg/g creatinine. The elimination half-life values of the ClPh isomers ranged from 12.4 to 16.5 h, and the half-life of 4-ClCat was 6.4 h. There was no apparent tendency for MCB and its metabolites to accumulate in blood or urine.

The results are in accordance with relevant field and laboratory studies. Taken into consideration with the 95th percentile, the evaluated BAT values should be set at levels of 300 µg MCB/l blood, 175 mg 4-ClCat/g creatinine or alternatively at 30 mg 4-ClPh/g creatinine in urine after the end of a shift. At the beginning of the next shift, the BAT values of the metabolites should be 35 and 15 mg/g creatinine, respectively.

## **Danksagung**

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Udo Knecht (Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin) möchte ich an dieser Stelle für die interessante Fragestellung und stetige Diskussionsbereitschaft herzlich danken.

Herrn Joachim Nitsch gilt mein Dank für die Hilfestellung bei der Erarbeitung und der Durchführung der gaschromatographischen Analytik.

Allen freiwilligen Probanden, die sich für die Expositionen und Messungen zur Verfügung gestellt haben, danke ich für ihre Bereitschaft.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

## Lebenslauf

- 1956 am 13. Mai in Lauterbach/Hessen geboren
- 1976 Abitur am Alexander v. Humboldt-Gymnasium Lauterbach
- 1976 Technische Schule der Luftwaffe 2 Erndtebrück/Sauerland
- 1978 Ausbildung zum Tischler, Firma Sommer Steinau/Hessen
- 1980 Ausübung des Tischlerberufs, Firma Schäfer, Lauterbach
- 1981 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
- 1988 Praktisches Jahr, Innere Medizin, Hessenklinik Wetzlar  
Chirurgie, Hessenklinik Wetzlar  
Psychiatrisches Krankenhaus Gießen
- 1989 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1989 Arzt im Praktikum, Edertalklinik, Bad Wildungen-Reinhardshausen
- 1991 Approbation
- 1991 Assistenzärztliche Tätigkeit, Edertalklinik, Bad Wildungen-Reinhardshausen
- 1991 Assistenzärztliche Tätigkeit, Evangelisches Krankenhaus, Gießen
- 1992 Assistenzärztliche Tätigkeit, Psychiatrisches Krankenhaus Weilmünster
- 1995 Assistenzärztliche Tätigkeit, Klinikum Weilmünster
- 1998 Facharztprüfung Psychiatrie, LÄK Hessen
- 1999 Facharztprüfung Neurologie LÄK Hessen
- 1999 Zentrum für soziale Psychiatrie Heppenheim
- 2001 Zusatztitel, Ärztlicher Psychotherapeut
- seit 2002 Klinik für Psychosomatik, Hohenfeld-Kliniken Bad Camberg
- 2005 Zusatztitel, Sozialmedizin