

Ausgabe: Januar 2006**zuletzt geändert und ergänzt: Februar 2009**

Stand: September 2006

Dichlormethan (DCM)**(CAS-Nummer: 75-09-2)****1 Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)**260 mg/m³

75 ppm

Spitzenbegrenzung: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4

2 StoffcharakterisierungSummenformel: CH₂Cl₂

Strukturformel:



Molekulargewicht: 84,93 g/Mol

CAS-Nr.: 75-09-2

Schmelzpunkt: -94,92 °C

Siedepunkt: 39,64 °C

Wasserlöslichkeit: 13,7 g/l bei 10 - 20 °C

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 1,25 (Römpp, 2002)Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 3,53 mg/m³1 mg/m³ = 0,283 ppm (MAK, 1976)

Dichlormethan (DCM) ist für polare und unpolare Stoffe ein gutes Lösemittel, es wird vor allem als Kaltreiniger, zum Abbeizen von Farben, in Aerosolen, als Treibmittel und in der Filmherstellung verwendet (BUA, 1987). Die Toxizität von DCM beruht nach gegenwärtigem Kenntnisstand wesentlich auf der Schadwirkung des aus DCM metabolisch entstehenden Kohlenmonoxids (CO).

DCM verursachte in Kanzerogenitätsuntersuchungen am Tier Brust-, Lungen- und Lebertumoren. Es ist im Anhang 1 der EU-Richtlinie 67/548/EWG in die „Carc.Cat. 3“ eingestuft (R40: „Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“) und als „Gesundheitsschädlich“ (+Xn) gekennzeichnet. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat DCM 2000 unter Aussetzung des geltenden MAK-Wertes in die „Kategorie 3A“ eingestuft. Dabei sieht sie die Voraussetzungen für die Kategorie 5 erfüllt, jedoch

ohne hinreichende Informationen, um für diesen Endpunkt einen MAK-Wert ableiten zu können (MAK, 2001). (In dem System der MAK-Kommission bezeichnet die Kategorie 5 Stoffe mit genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung eines MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten sei).

Zu den toxikologischen Eigenschaften des DCM liegt einer Reihe zusammenfassender Bewertungen vor (z.B. US-EPA, 1991, 1995; MAK, 1986, 2001; WHO, 1996; ATSDR 2000; Schneider und Kalberlah, 2002). Die nachstehenden Ausführungen zu für eine AGW-Begründung relevanten Daten basieren wesentlich auf diese Monographien.

3 Toxikokinetik/Metabolismus

Die Substanz wird über die Atemwege und die Haut gut aufgenommen. Beim Menschen ist bei Inhalation eine von der körperlichen Aktivität abhängige Resorption von ca. 50 - 70 % belegt (Di Vincenzo und Kaplan, 1981a; b). Die gute Resorption bei inhalativer Exposition wird durch tierexperimentelle Daten gestützt (Illing und Shillaker, 1985). Die Resorption der Reinsubstanz nach Applikation auf die abdominale Haut von Mäusen lag bei etwa 70 %. Der Menschen resorbiert DCM dagegen perkutane nur langsam (BUA, 1987).

DCM ist mäßig lipophil, ist vor allem in der Leber zu finden und durchdringt die Blut-/Hirn- und die Plazentaschranke (WHO, 1996b; Illing und Shillaker, 1985; DFG, 1990). Die biologische Halbwertszeit liegt bei wenigen Stunden (Riley et al., 1966).

DCM wird über mikrosomale Oxidation zum Hauptmetaboliten Kohlenmonoxid (CO) und über Glutathionkonjugation im Zytosol metabolisiert (Gargas et al., 1986; ATSDR, 2000). Im Niedrigdosisbereich findet der Abbau beim Menschen vor allem über den oxidativen Metabolismuspfad statt. Prinzipiell ist jedoch auch der zytosolische Abbau für den Menschen dokumentiert. Beide Abbaupfade generieren reaktive Metaboliten (Abbildung 1).

Hallier et al. (1993; 1994) dokumentieren eine Glutathion-S-Transferase (GST) in humanen Erythrozyten, die DCM metabolisiert kann. Ihre Enzymaktivität zeigt in der menschlichen Bevölkerung einen Polymorphismus: bei 25 - 40 % der untersuchten Personen war sie nicht vorhanden. Sie scheint einen protektiven Effekt bezüglich genotoxischer Wirkungen auszuüben (signifikant höhere Rate von Schwesterchromatidaustauschen durch DCM bei Personen ohne diese Enzymaktivität).

Der Hauptmetabolit CO bindet an Hämoglobin (Hb), das resultierende Carboxyhämoglobin (COHb) trägt zu einer Hypoxie bei (Tomaszewski, 1998). Zwischen einer DCM-Expositions-konzentration sowie zwischen der Dauer einer DCM-Exposition und dem dadurch bedingten Anstieg des COHb besteht eine recht gute Korrelation (Stewart et al. 1972; Soden et al., 1996). Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen.

Bei niedrigen DCM-Konzentrationen findet im Allgemeinen ein kontinuierlicher Anstieg des COHb ohne Sättigung statt (Di Vincenzo und Kaplan, 1981a; WHO, 1987). Für das durch Dichlormethan gebildete COHb gibt es Hinweise auf eine im Vergleich zu durch CO gebildetes COHb verlängerte Halbwertszeit, vermutlich wegen der verzögerten Freisetzung von CO durch die Metabolisierung. Stewart et al. (1974) berich-

ten, dass die COHb-Halbwertszeit nach DCM-Exposition doppelt so hoch war wie nach CO-Exposition. In der Untersuchung von Di Vincenzo und Kaplan (1981a) an Freiwilligen näherten sich die COHb-Spiegel erst 24 Stunden nach Expositionsende wieder den Ausgangswerten an. Bei mehrtägiger wiederholter Exposition über 8 Stunden pro Tag zeigte sich in der gleichen Studie ein - wenn auch geringfügiger - Anstieg des Basis-COHb-Wertes.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Lunge durch Abatmung von CO und CO₂ (in der Summe 58-79 % bei Ratten nach inhalativer Exposition gegenüber 50 ppm DCM) und unmetabolisiertem DCM (5 %; ATSDR, 2000). Bei steigender Expositionskonzentration steigt der Anteil von unmetabolisiertem DCM in der ausgeatmeten Luft deutlich an. Geringere Anteile von Metabolite werden mit Urin und Faeces ausgeschieden (ATSDR, 2000).

4 Akute Toxizität

Erfahrungen am Menschen

Nach Unfällen oder durch unsachgemäßen Umgang kann eine inhalative Exposition durchaus fatal wirken (Stewart and Hake 1976; Bonventre et al. 1977; Hall and Ruckmack 1990; Goulle et al., 1999, Zarrabeitia et al., 2001; Fechner et al., 2001). Zur Todesursache berichten Stewart and Hake (1976) von einem Myokardinfarkt, zu den übrigen Fällen wurde nichts berichtet.

Expositionen, die zu einem COHb-Gehalt von etwa 6 % führten, waren von leichten Kopfschmerzen begleitet, etwa 20 % (ca. 35 Minuten nach Expositionsende) waren von extremeren Symptomen begleitet, einschließlich Übelkeit und Erbrechen (Mahmud und Kales, 1999). Nach akuten Intoxikationen wurden bis zu 30 % COHb gemessen (Raphael et al., 2002). Ein COHb-Gehalt von 30 % über dem „Normalwert“ mit einer DCM-Konzentration im Blut von ca. 600 mg/L wirkten letal (Manno et al., 1992). Nach einer Vergiftung während des Abbeizens alter Farben in einem Chemietank wurde die DCM-Exposition auf 100.000 ppm geschätzt. Das verwendete Mittel enthielt 74 % w/w DCM. Der Arbeiter wurde besinnungslos aufgefunden und starb vier Tage später (Tay et al., 1995).

Bei Kurzzeitinhalation des Menschen ab 200 ppm DCM (706 mg/m³) wird eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem beschrieben, die sich in ungünstigeren Ergebnissen in Aufmerksamkeits- und Reaktionstests zeigte: Putz et al. (1979) exponierten 12 Freiwillige (je 6 pro Geschlecht) über 4 Stunden gegenüber 200 ppm. Eine Testdurchführung ohne Exposition diente als Kontrolle, zwischen ihr und der Testdurchführung mit Exposition lagen 7 Tage. Die Exposition führte zu Verschlechterungen im Höraufmerksamkeitstest und in der Augen-Hand-Koordination. Bei Exposition der Probanden gegen CO, die zu ähnlichen Gehalten an COHb führte (etwa 5 %), wurden vergleichbare Testergebnisse beobachtet. In einer Studie von Winneke (1974) mit Freiwilligen wurden Auswirkungen kurzzeitiger DCM-Exposition (3-4 h) auf die Ergebnisse im Hör-Vigilanztest, Flimmerfusionsfrequenztest und einer Batterie von psychomotorischen Tests untersucht. Bereits bei der niedrigsten Konzentration (300 ppm, 1059 mg/m³) wird vom Autor eine Erniedrigung der Flimmerfusionsfrequenz und Beeinträchtigungen im Vigilanztest beschrieben. Im Gegensatz zu Putz et al. (1979) fand Winneke (1974) keine vergleichbare Wirkung durch CO-Exposition (50 oder 100 ppm CO).

Tierexperimentelle Daten

Inhalative (4 h) Letalkonzentrationen im Tierversuch lagen für die Maus (B6C3F₁, 2/15) und für die Ratte (Fischer-344, 7/19) bei 17.250 ppm (NTP, 1986). Als Todesursache werden kardio- und neurotoxische Effekte angegeben (BUA, 1987).

Bei dreitägiger inhalativer Exposition von Ratten gegenüber 70 ppm (247 mg/m³) war der Dopaminspiegel und -umsatz in einzelnen Gehirnregionen verringert (Fuxe et al., 1984). Nach subakuter Exposition (2 h/d, 6 d/w; 3 w) von Ratten gegenüber 1000 ppm (3530 mg/m³) traten hepatotoxische Wirkungen auf (u.a. Vakuolisierung und fettige Degeneration; Shimada und Itoh, 1993).

5 Reizwirkung/Ätzwirkung

Flüssiges DCM wirkt auf der Haut stark reizend, bei längerer Berührung in höheren Konzentrationen können Verbrennungen auftreten. Mit hohen Konzentrationen sind auch Schleimhautreizungen zu erwarten (Ott et al., 1983; BUA, 1987; ORNL, 1989).

6 Sensibilisierung

Im Patsch-Test am Menschen wirkte DCM nicht sensibilisierend (IUCLID, 2000). Weitere Daten zur sensibilisierenden Wirkungen liegen nicht vor.

7 Toxizität nach wiederholter Belastung (Zur Kanzerogenität siehe Punkt 11)

Erfahrungen am Menschen

Nach inhalativer, beruflicher Exposition gegenüber 28 - 173 ppm (99-611 mg/m³) DCM wurde vermehrt subjektive Beschwerden wie schnellere geistige und physische Ermüdung beschrieben. Es lag eine Mischexposition mit Methanol (9:1) vor. Die Beschwerden korrelierten mit den DCM-Blutkonzentrationen zu Schichtende (Cherry et al., 1983). In psychometrischen Tests der Autoren an einem anderen Kollektiv wurden auch bei langjähriger Exposition gegenüber 100 ppm keine neurotoxischen Effekte festgestellt (Cherry et al., 1981). Lash et al. (1991) fanden keine Hinweise auf bleibende neurologische Schädigungen durch berufliche, langjährige DCM-Exposition. Verschiedene epidemiologische Studien erbrachten z.T. widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer DCM-bedingten erhöhten Mortalität durch ischämische Herzerkrankungen und Herz-Kreislaufkrankungen (Ott et al., 1983; Hearne et al., 1990; Wilcosky und Tyroler, 1983; Kashin, 1986). Bei den genannten Untersuchungen sind Einschränkungen der Aussagekraft durch geringe Untersuchungsdauer, geringe Expositionshöhe, Mischexposition und ungenügende Berichterstattung gegeben. In der Untersuchung von Ott et al. (1983) ergaben sich Hinweise auf erhöhte Transaminasenaktivitäten im Serum (Alanin-Transaminase, Aspartattransaminase, ab ca. 470 ppm, 1659 mg/m³) sowie Veränderungen bei hämatologischen Parametern (erhöhte Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte).

Soden (1993) fand bei einem Kollektiv von 150 Beschäftigten mit einer durchschnittlichen Expositionshöhe von 475 ppm in einer Fragebogenerhebung zu kardiologischen und neurologischen Wirkungen keine Auffälligkeiten.

Tierexperimentelle Daten

Respirationstoxizität

Kaninchen 4 h/d, 5 d/w und 7 ½ Wochen gegenüber 10.000 ppm DCM exponiert zeigten Lungenödeme mit fokalen Nekrosen; bei Meerschweinchen, die 7h/d, 5d/w und 6 Monate gegenüber 5.000 ppm exponiert wurden, zeigten sich Pneumonien (Heppel et al., 1944). In der Lunge von B6C3F₁-Mäusen zeigten sich akute Clara-zellschäden nach einem Tag inhalativer Exposition gegenüber 4.000 ppm DCM, die sich scheinbar während weiterer 5 aufeinander folgender Expositionstage zurück bildeten (Foster et al., 1992).

Hepatotoxizität

Nitschke et al. (1988b) exponierten jeweils 90 männliche und 108 weibliche Fischer-Ratten zwei Jahre (5 d/w, 6 h/d) gegenüber 50, 200 und 500 ppm DCM. Bei allen Dosierungen war der COHb-Spiegel erhöht. Bei 200 ppm (706 mg/m³) wurden keine weiteren Effekte beobachtet, bei 500 ppm (1765 mg/m³) trat eine erhöhte Anzahl von vielkernigen Hepatozyten sowie eine zytoplasmatische Vakuolisierung auf und wurden histopathologische Veränderungen der Leber gefunden. Bei 200 ppm wurden nach Aussage der Autoren keine pathologischen Befunde beobachtet (NOAEL). In einem ersten Bericht zu dieser Untersuchung (Nitschke et al., 1982) wurden allerdings noch signifikante Lebereffekte bei 200 ppm beschrieben. Ursache dieser unterschiedlichen Befunde war die Aufspaltung der Expositionsgruppen in Tiere, die bis zum Versuchsende überlebten und in Tiere, die vorzeitig getötet wurden. Die Signifikanz in der ersten Untergruppe verschwindet bei Kombination beider Gruppen (EPA, 1985).

Haun et al. (1972) fanden mit einer Expositionskonzentrationen von 25 und 100 ppm (87 mg/m³ und 353 mg/m³) in Ratten leichte hepato- und nephrotoxische Effekte (Expositionsdauer 100 Tage). Die Ergebnisse sind nicht ausführlich nur als Kongressbericht veröffentlicht. Für beide Expositionsgruppen werden als Effekte Vakuolisierung und Fetteinlagerungen in der Leber sowie degenerative und regenerative Veränderungen der Nierentubuli angegeben. Außer Ratten wurden Mäuse, Hunde und Affen unter analogen Bedingungen exponiert. In den letzten beiden Spezies wurden signifikant erhöhte COHb-Werte gefunden. In der Sekundärliteratur werden die Ergebnisse dieser Studie unterschiedlich dargestellt: WHO (1987) und Schlipkötter et al. (1989) werten die Expositionskonzentration von 25 ppm als NOAEL, ATSDR (2000) und EPA (1985) hingegen als LOAEL. Illing und Shillaker (1985) geben an, dass bei 25 ppm in diesem Versuch außerdem veränderte Organgewichte (Lunge und Milz) gefunden worden seien. Sie nennen als zweite Quelle neben dem Kongressbericht einen unveröffentlichten Forschungsbericht der Arbeitsgruppe.

In den Tierstudien wurden im Wesentlichen histologische Veränderungen der Leber festgestellt, die keinen direkten Vergleich mit den klinisch-chemischen Parametern zulassen, die bei den beruflichen Kollektiven bestimmt wurden.

Studien mit beruflichen Kollektiven erbrachten keine klaren Belege für eine hepatotoxische Wirkung von DCM bei ähnlichen Konzentrationen. Gemessen wurde dabei meist die Freisetzung von Leberenzymen (Transaminasen, Alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase) in das Blut:

- Ott et al. (1983): NOAEL bezüglich Hepatotoxizität: 470 ppm (1659 mg/m³; allerdings mit dem Verdacht auf erhöhte Transaminasenwerte im Serum)
- Soden et al. (1993): NOAEL bezüglich Hepatotoxizität: 475 ppm (1677 mg/m³).

Angesichts dieser Humandaten ist eine Übertragbarkeit der Versuchstierdaten zu hinterfragen. ATSDR (2000) schlussfolgert, dass die Leber des Menschen ein weniger sensitives Organ zu sein scheint, als die der Nager.

Neurotoxizität

Rosengren et al. (1986) exponierten Wüstenrennmäusen (Gerbils, je 10 pro Geschlecht und Gruppe) gegen 0, 210, 350 oder 700 ppm (3 Monate, 24 h/d). Dabei wurde ab 210 ppm (741 mg/m³) eine signifikante Abnahme der DNA im Hippocampus festgestellt. In einer weiteren Untersuchung der Arbeitsgruppe war unter analogen Bedingungen bei 210 ppm die Konzentration an Aminosäuren, Glutathion und Phosphoethanolamin im Gehirn verändert (Briving et al., 1986).

Diesen Befunden stehen die negativen Ergebnisse zu neurotoxischen Effekten in einer ebenfalls subchronischen Studie (13 w, 5 d/w, 6 h/d) an Fischer-Ratten (12 pro Gruppe und Geschlecht) entgegen (Mattsson et al. 1990). Hier wurde nach einer Reihe von Funktionstests (Hinterpfotengriffstärke, Reaktion auf evozierte Potentiale, Verhaltensbeobachtungen) bei Expositionskonzentrationen von 0, 50, 200 oder 2000 ppm kein Effekt festgestellt.

Beim Menschen wurden allerdings im Vigilanztests bereits bei 200 ppm signifikante ZNS-depressorische Wirkungen beobachtet (Putz et al., 1979).

Carboxyhämoglobin-(COHb-)Bildung

Die WHO hat aus der Studie von Di Vincenzo und Kaplan (1981a) eine Korrelation zwischen DCM-Exposition im Niedrigdosisbereich und der COHb-Bildung abgeleitet: Danach resultiert aus einer 24stündigen DCM-Exposition mit etwa 3 mg/m³ ein COHb-Anstieg um 0,1 % (Annahme einer linearen Zeitabhängigkeit; WHO, 1996a).

Diese Abschätzung wird in der Größenordnung durch andere Daten bestätigt (Schneider und Kalberlah, 2002): In der Studie von Putz et al. (1979) wurde eine Erhöhung des COHb um 3,75 % nach 4-stündiger Exposition gegenüber 706 mg/m³ gefunden. Nach den WHO-Annahmen muss aufgrund dieser Studie mit einer COHb-Erhöhung um 0,1 % bei einer DCM-Konzentration von ca. 3,2 mg/m³ (24 Stunden Exposition) gerechnet werden. Ein ähnliches Ergebnis resultiert auch aus der Studie von Stewart et al. (1973).

Vergleichbare Werte werden auch aus den Arbeitsplatzstudien erhalten (Ott et al., 1983; Soden et al., 1996), wobei hier größere Schwankungen auftraten (nach Umrechnung: 5,6 bzw. 2 mg/m³ für eine 0,1 %ige COHb-Erhöhung nach 24 Stunden). Diese Abschätzung steht auch im Einklang mit den Überlegungen der MAK-Kommission, die bei einer 7,5-stündigen Exposition gegenüber 100 ppm (353 mg/m³) von einem COHb-Spiegel von 4 % ausgeht (DFG, 1981).

Pankow (1996) zeigte, dass die COHb-Bildung durch DCM erheblich gesteigert wird, wenn andere Stoffe die Aktivität des CYP2E1 induzieren. Eine 10tägige Vorbehandlung von Ratten mit 0,1 % Isoniazid (4-Pyridincarbohydrazid) im Tränkewasser z.B. ergab für einmalig 6,2 mmol DCM/kg einen um etwa 50 % erhöhten COHb-Gehalt von 14 %. In solchen Expositionssituationen ist mit höheren COHb-Spiegeln als oben abgeschätzt zu rechnen.

8 Fertilitätsminderung

In einer Untersuchung von Wells et al. (1989) an 11 Möbelabbeizern, die durchschnittlich gegenüber 122 ppm DCM (431 mg/m³) exponiert waren, fand sich kein Hinweis auf Oligospermie, in der Untersuchung von Kelly (1988) wurde bei 8 von 34 Männern, die DCM (ca. 68 ppm, 240 mg/m³) als Kaltreiniger verwendeten, Hoden- und Nebenhodenschmerzen, Oligospermie und eine verringerte Samenmobilität festgestellt.

Bei Mäusen wurden bei Exposition zwischen 100 und 500 ppm (353 - 1765 mg/m³) über 6 Wochen Hinweise auf einen reduzierten Fertilitätsindex gefunden (Raje et al., 1988), bei Ratten waren bei ähnlichen Konzentrationen aber keine Effekte erkennbar (Nitschke et al., 1988a).

Zu Störungen der weiblichen Reproduktionskapazität erbrachten Tierversuche keine Anhaltspunkte (Nitschke et al., 1988a; ORNL, 1989)

9 Fruchtschädigung

In einer finnischen Fall-Kontroll-Studie wurde bei Lösemittelarbeiterinnen eine erhöhte Anzahl von spontanen Aborten festgestellt (Hemminki et al., 1986; Taskinen et al., 1986). Für DCM als Einzelsubstanz betrug die Überhäufigkeit (odds ratio) 2,3 (95 %-Konfidenzintervall: 1,0 – 5,7) mit einer marginalen Signifikanz (p = 0,06). Die Konzentration von DCM in der Raumluft am Arbeitsplatz wurde nicht angegeben.

Aus Tierversuchen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor: Konzentrationen von 1.225 ppm (4.324 mg/m³) während der Trächtigkeit an Mäusen und Ratten gegeben, erhöhte die Häufigkeit von Skelettvariationen (maternal erhöhte Lebergewichte, Schwetz et al., 1975). In einer anderen Studie mit Ratten zeigten 4.500 ppm (15.885 mg/m³) keine teratogenen Effekte (Bornschein et al., 1980; Hardin und Manson, 1980).

10 Mutagenität

Eine Übersicht über die in vitro- und in vivo-Gentoxizitätsuntersuchungen findet sich in MAK (2000).

DCM reagiert mit und ohne metabolische Aktivierung positiv im Bakterientest. In Hefen wurden mitotische Rekombinationen und Genkonversionen beobachtet. Hierzu liegen auch negative Studien vor. In Säugerzellkulturen ergaben sich überwiegend negative Befunde. Es liegen jedoch auch positive in vitro-Untersuchungen zu Chromosomenaberrationen, Mikronuklei und Schwesterchromatid-Austausch vor. Eine unplanmäßige DNA-Synthese wurde bei menschlichen Zellen nicht induziert.

Verschiedene in vivo-Untersuchungen mit Ratten und Mäusen in Knochenmarkszellen (Mikronuklei, Chromosomenaberrationen) verliefen überwiegend negativ. Positiv verliefen in vivo-Inhalationsversuche mit Mäusen, es wurden Schwesterchromatid-austausch, Chromosomenaberrationen und Mikronuklei induziert. In vivo konnte bei Ratten und Mäusen auch bei Inhalation hoher Konzentrationen keine DNA-Alkylierung entdeckt werden.

Untersuchungen mit Humanblut ergaben, dass ein Teil der Bevölkerung (etwa 25 %) defizient ist an einer speziellen Form der Glutathion-S-transferase ("Nichtkonjugierer") in den Erythrozyten (Pemble et al., 1994). Dieses Enzym ist in der Lage DCM zu metabolisieren. Nichtkonjugierer zeigten nach Inkubation von Humanblut mit DCM signifikant höhere Raten von Schwesterchromatidaustausch in den Lymphozyten (Hallier et al., 1993). Dieses Enzym wurde in verschiedenen bislang daraufhin untersuchten Tierspezies nicht gefunden (Hallier et al., 1994).

11 Kanzerogenität

Eine Übersicht zu den Ergebnissen epidemiologischer und tierexperimenteller Kanzerogenitätsstudien ist in IARC (1999) gegeben. Aus Kohortenstudien mit beruflich exponiertem Kollektiv gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von Pankreaskrebs bei DCM-exponierten Arbeitern, andere Studien kommen diesbezüglich zu einem negativen Ergebnis. Verdachtsmomente liegen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen DCM-Exposition und dem verstärkten Auftreten von Leber- und Gallenkrebs sowie Prostatakrebs. Die Studien besitzen jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft.

In Langzeittierstudien des National Toxicology Program der USA an Ratten und Mäusen wurden Bronchiolar- und Alveolar- sowie Lebertumoren bei der Maus bei 2000 und 4000 ppm inhalativer Exposition gefunden, während bei der Ratte benigne Mammatumoren dosisabhängig ab 500 ppm erhöht waren (NTP, 1986; Kari et al., 1993). Aus der Studie von Nitschke et al. (1988b) stammen Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Mammatumoren ab einer Konzentration von 200 ppm.

12 Sonstige Daten

Wirkmechanismus

Nicht neoplastischer Wirkungen

Eine Inhalationsstudie weist auf die Einwirkung von Metaboliten des Cytochrom-P450-Pfades auf Clarazellen der Lunge hin (Vakuolisierung; Foster et al., 1994, 1992). Das Auftreten von Schäden in Clarazellen korreliert mit der Aktivität von Cytochrom-P450-Monooxygenasen in den Clarazellen (ATSDR, 2000). Die Einwirkung der Metaboliten könnte evtl. mit einer Stimulation der Zellproliferation in der Lunge zusammenhängen.

Zur neurotoxischen und hepatotoxischen Wirkung ist ein präziser Mechanismus nicht bekannt. COHb-Bildung ist aber auch eine relevante Ursache für systemische nicht neoplastische Effekte.

Bei der neurotoxischen Wirkung spielen die lipophilen Eigenschaften des DCM sicherlich eine Rolle. Vermutlich durchdringt DCM die Zellmembran und wirkt im Falle von Neuronen, ähnlich wie Anästhetika, auf die Signalübermittlung (ATSDR, 2000). Aus dem Tierversuch liegen Hinweise auf eine Störung neuroendokriner Vorgänge in verschiedenen Gehirnregionen vor: Bei dreitägiger inhalativer Exposition von Ratten gegenüber 70 ppm war der Katecholaminspiegel und -umsatz verändert (Fuxe et al., 1984). Wie Winneke (1974; 1981) aus seinen vergleichenden Untersuchungen mit CO-Exposition folgerte, scheinen die ZNS-depressorischen Wirkungen zumindest nicht primär durch eine COHb-bedingte Hypoxie verursacht zu sein. Wechselwirkungen einer DCM-Wirkung auf das Gehirn mit dem hypoxischen Zustand sind nicht ausgeschlossen. Bezüglich der beobachteten Effekten des DCM auf das ZNS besteht eine weitere Erklärungsmöglichkeit in der beobachteten Hemmung der Cytochromoxydaseaktivität durch DCM (mit einer verminderten Nutzung des intrazellulären Sauerstoffs; Pankow, 1996).

Neoplastische Wirkung:

Stoffwechselprodukte des Glutathion-abhängigen Pfades werden als mögliche genotoxische Metaboliten von DCM diskutiert: Formaldehyd und S-Chlormethylglutathion (Graves et al., 1994; Hashmi et al., 1994). Diese Metabolite entstehen bei Sättigung des "high affinity - low capacity"-Stoffwechselweges via CYP11E1 durch Konjugation mit Glutathion. Formaldehyd wird dabei hauptsächlich mit DNA-Proteinvernetzungen in Verbindung gebracht, während die Chromosomenaberrationen dem S-Chlormethylglutathion zugeschrieben werden. Diese Betrachtung berücksichtigt nicht die Erkenntnisse von Hallier et al. (1993) zum Enzym polymorphismus der Glutathion-S-transferase theta (GSTT1-1) beim Menschen und die offensichtlich protektive Wirkung dieses Enzyms hinsichtlich genotoxischer Wirkungen auf Blutzellen. Auch in der menschlichen Leber scheint eine Glutathion-S-transferaseaktivität gegenüber DCM zu existieren, die nicht mit den α -, μ - oder π -Klasse-Enzymen in Verbindung steht (Bogaards et al., 1993).

Die MAK-Kommission (MAK, 2000) und Preston und Williams (2005) analysieren die Schritte der Kanzerogenese durch DCM im Versuchstier und für den Menschen wie folgt:

1. Metabolisation durch GSTT1-1: GSTT1-1 ist in der Maus in Zielgeweben der Kanzerogenese, ebenso in der Ratte, allerdings in geringerem Ausmaß vorhanden; GSTT1-1 ist im Menschen vorhanden, ebenfalls in geringerem Ausmaß als in der Maus.
2. DNA-Schädigung: DNA-Protein-Crosslinks und Einzelstrangbrüche in Mauszellen in vitro und in vivo, reduzierte DNA-Schädigungen mit GST-hemmenden Stoffen, nicht in Rattenzellen; das im Menschen geringere GSTT1-1-Level lässt eine geringe Induktion von DNA-Schäden vermuten (DNA-Crosslinks in vitro in Humanhepatozyten nicht beobachtet).
3. Gentoxizität: Positiv in Bakterien, in Mauszellen in vitro und in vivo, geringegradig oder nicht in Rattenzellen; inkonsistente Ergebnisse in Humanzellen in vitro.
4. Kanzerogenität: inhalativ kanzerogen in der Maus (Lunge und Leber), reduziert in der Ratte (Brustdrüse); für den Menschen Assoziationen aus epidemiologischen Daten.

13 Ableitung des Grenzwertes

Wegen der Unsicherheiten bei der Bewertung hepato- und neurotoxischer Wirkungen erfolgt die Ableitung eines AGW-Wertes für DCM auf Basis der COHb-Bildung. Das Ausmaß einer COHb-Bildung wird hinsichtlich seiner Tolerierbarkeit allerdings unterschiedlich bewertet:

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt ein COHb-Gehalt von 3 % nicht zu überschreiten. Es ist eine Begrenzung des durch DCM bedingten Anstiegs des COHb-Gehalts in der Allgemeinbevölkerung um 0,1 % anzustreben. Dahinter steht die Überlegung, dass bei einem Gehalt von 0,5 - 1,5 % COHb bei normalen nicht rauchenden Individuen ein nur minimaler Abstand zum empfohlenen Maximalwert von 3 % besteht (WHO, 2000). In ihrer Bewertung von CO empfiehlt die WHO für Menschen ab mittlerem Alter, für die Herzerkrankungen dokumentiert sind und zum Schutz der Feten schwangerer Frauen vor hypoxischen Effekten ein COHb-Gehalt von maximal 2,5 % einzuhalten (WHO, 1999). Nach einem Bericht von Schmidt et al. (1987) zieht Winneke (1978) aus seinen Betrachtungen zu CO die Schlussfolgerung, dass die Annahme einer unteren Wirkungsschwelle für CO "sachlich kaum gerechtfertigt" erscheint. Er gibt pragmatisch eine Organbelastung von 2,4 % COHb an, die nach seinerzeitigem Wissen keine Gesundheitsschäden mehr erwarten lässt. Schlipkötter und Beyen (1985) vertreten die Ansicht, dass die Angabe eines für die Allgemeinbevölkerung geltenden unbedenklichen Schwellenwertes oberhalb des endogenen Grundpegels von 0,8 % COHb kaum gerechtfertigt sei.

Zu Arbeitsplatzgrenzwerten stellte die WHO (1996) fest, dass ihre große Mehrzahl auf die COHb-Bildung gründet und Gehalte bis zu 5 % als akzeptabel bewertet werden. Die MAK-Kommission legte 1981 einen unterdessen ausgesetzten MAK-Wert (siehe oben) für DCM auf 100 ppm fest. Eine Exposition in dieser Höhe führt nach ihrer Bewertung bei Nichtrauchern zu etwa 4 % COHb (MAK, 1981; siehe auch Tabelle 1).

Es ist zu beachten, dass für DCM eine Einzelstoffbetrachtung nicht angemessen erscheint. (Die Kombinationswirkung im Niedrigdosisbereich ist recht eindeutig zu belegen. Der als kritischer Parameter anzusehen Hauptmetabolit CO ist ein ubiquitärer Stoff und gleichzeitig eine endogen gebildete Substanz.)

Vor diesem Hintergrund soll der DCM-bedingte COHb-Spiegel am Arbeitsplatz auf 3 % und die korrespondierende Exposition damit auf 75 ppm (ca. 260 mg/m³) begrenzt werden.

$$\text{AGW} = 75 \text{ ppm (260 mg/m}^3\text{)}$$

Vor dem Hintergrund erster dämpfender Wirkungen auf das Zentralnervensystem ab bereits 200 ppm (über 4h) wird ein Überschreitungsfaktor von 4 festgelegt.

Anmerkung zur Frage der krebserzeugenden Potenz

Wie eingangs ausgeführt, wurde DCM von der EU in die Kategorie 3 krebserzeugender Stoffe (Verdacht, Carc.Cat. 3) und von der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft in ihre Kategorie 3A mit der Voraussetzungen für die Kategorie 5 eingestuft. Es scheint daher für den Fall der Bestätigung dieses Verdachts notwendig, für den Bereich des oben genannten AGW noch die Konzentrations-Risiko-Beziehung für diese Wirkung zu beschreiben.

14 Abbildungen und Tabellen

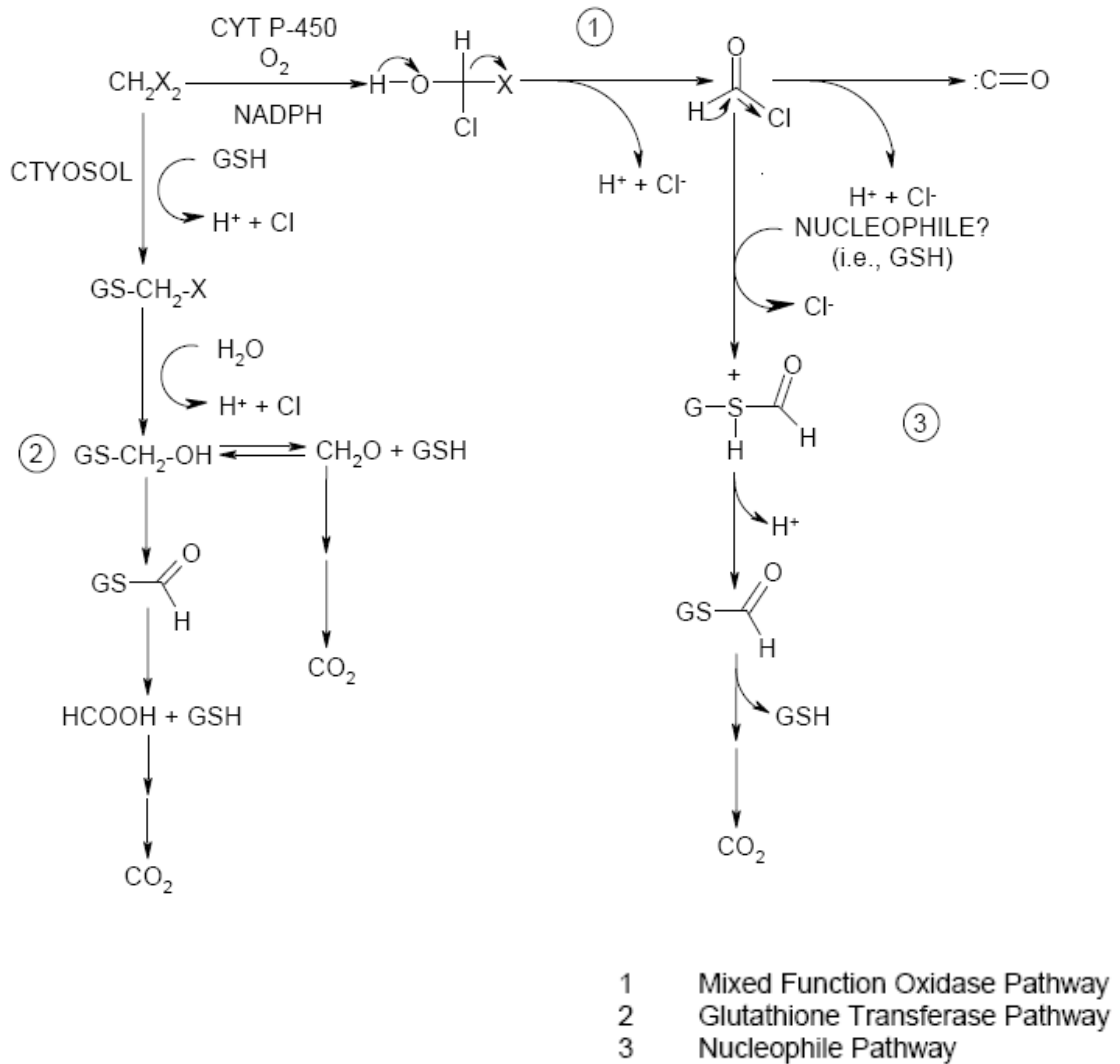


Abbildung 1: Vorgeschlagerener Stoffwechselweg für inhalede Dihaloethane (Gargas et al., 1986, zitiert in ATSDR, 2000)

Tabelle 1: COHb nach DCM-Exposition (nach MAK, 1976, 1981; erweitert)

Konzentration in ppm	Expositionszeit	COHb-Spiegel	Anzahl untersuchter Personen	Quelle
100	8 h, 5 d ¹⁾	5 – 6 %	3	Fodor und Roscovanu, 1976
500		13 – 15 %	5	
250	1 h	1,3 %	24	Peterson, 1978
250	3 h	3 %	18	
50	7 ½ h	1,6 %	11	
100		3,2 %	11	
250		7 %	35	
500		10 %	5	
250	2 h	3,2 %	15	Åstrand et al., 1975
500		5,5 %	14	

7 - 90 ²⁾	4 h	1,7 – 4,0 % ³⁾	-	Soden et al., 1996
		5 – 6,4 % ⁴⁾		
50	7 ½ h	1,9 %	-	Di Vincenzo und Kaplan, 1981a
100		3,4 %		
150		5,3 %		
200		6,8 %		
200	4 h	5 %	12	Putz et al., 1979
hoch ⁵⁾ „relativ“	10 a	3,2 %	150	Soden, 1993

¹⁾ täglich 30 min Mittagspausen-Unterbrechung

²⁾ 8 h TWA („Time-Weighted Average“)

³⁾ Nichtraucher

⁴⁾ Raucher

⁵⁾ 8 h TWA von 475 ppm

15 Literatur

- [1] ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1994): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Sixth Edition, Cincinnati, Ohio
- [2] Andersen, M.E., Clewell, H.J., Gargas, M.L., Smith, F.A., Reitz, R.H. (1987): Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride, Toxicology and Applied Pharmacology 87, S. 185- 205
- [3] Åstrand, I., Övrum, P., Carlsson, A. (1975): Exposure to methylene chloride: I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism, Scand J Work Environ Health 1, S. 78-94.
- [4] ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000): Toxicological Profile for Methylene Chloride, Update, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, Georgia

- [5] Bogaards, J.J., van Omen, B., van Bladeren, P.J. (1993): Interindividual differences in the in vitro conjugation of methylene chloride with glutathione by cytosolic glutathione S-transferase in 22 human liver samples, *Biochemical Pharmacology* 45, S. 2166-2169, zitiert nach NLM, 1995
- [6] Bonventre, J., Brennan, O., Juson, D., et al. (1977): Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1- trichloroethane, *J Anal Toxicol* 1, S. 158-160.
- [7] Bornschein, R.L., Hastings, L., Mason, J.M. (1980): Behavioral toxicity in the offspring of rats following dichloromethane and 1,1,1- trichloroethane, *J Anal Toxicol* 1, S. 158-160
- [8] Briving, C., Hamberger, A., Kjellstrand, P., Rosengren, L., Karlsson, J.E., Haglid, K.G. (1986): Chronic effects of dichloromethane on amino acids, glutathione and phosphoethanolamine in gerbil brain, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 12, S. 216-220
- [9] BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (1987): Dichlormethan, BUA-Stoffbericht Nr.6. VCH Verlag, Weinheim
- [10] Cherry, N., Venables, H., Waldron, H.A. (1983): The acute behavioral effects of solvent exposure, *Journal of the Society of Occupational Medicine* 33, S. 13-18
- [11] Cherry, N., Venables, H., Waldron, H.A., Wells, G.G. (1981): Some observations on workers exposed to methylene chloride, *British Journal of Industrial Medicine* 38, S. 351ff, zitiert nach BUA, 1987
- [12] Csicsaky, M., M. Roller und F. Pott (1993): Quantitative Risikoabschätzungen für ausgewählte krebserzeugende Arbeitsstoffe. Bundesanstalt für Arbeitsschutz (Hrsg.). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. - Sonder-schrift - S 31., Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, Bremerhaven
- [13] David, R.M., Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R., Morgott, D.A., Marino D.J. (2006): Revised assessment of cancer risk to dichloromethane II. Application of probabilistic methods to cancer risk determinations, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 45, S. 55 - 65
- [14] Di Vincenzo, G.D., Kaplan, C.J. (1981a): Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapours by humans, *Toxicol Appl Pharmacol* 59, S. 130-140
- [15] Di Vincenzo, G.D., Kaplan, C.J. (1981b): Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism and excretion of methylene chloride vapours, *Toxicol Appl Pharmacol* 59, S. 141-148
- [16] EPA, Environmental Protection Agency (2000): IRIS, Integrated Risk Information Service, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA
- [17] EPA, US-Environmental Protection Agency (1985): Health Assessment Document for Dichloromethane, Final report, EPA600/ 8-82/004F, February 1985 with Addendum, September 1985
- [18] Fechner, G., Ortmann, C., Du Chesne, A., Kohler, H. (2001): Fatal intoxication due to excessive dichloromethane inhalation, *Forensic Sci Int* 122(1), S. 69-72

- [19] Fodor, G.G., Roscovana, G. (1976): Erhöhter Blut-CO-Gehalt in Mensch und Tier durch die Aufnahme halogener Kohlenwasserstoffe, Zentralbl Bakteriologie (Orig B) 162, S. 34-40
- [20] Foster, J.R., Green, T., Smith, L.L., Lewis, R.W., Hext, P.M., Wyatt, I. (1992): Methylene chloride: an inhalation study to investigate pathological and biochemical events occurring in the lungs of mice over an exposure period of 90 days, *Fundamental and Applied Toxicology* 18, S. 376-388
- [21] Foster, J.R., Green, T., Smith, L.L., Tittensor, S., Wyatt, I. (1994): Methylene chloride: an inhalation study to investigate toxicity in the mouse lung using morphological, biochemical and Clara cell culture techniques, *Toxicology* 91, S. 221-234
- [22] Fox, T.R., Goldsworthy, T.L. (1993): Molecular analysis of the H-ras gene: An understanding of mouse liver tumor development, *CIIT Activities* 13, S. 1-6
- [23] Fuxe, K., Andersson, K., Hansson, T., Agnati, L. F., Eneroth, P. (1984): Central catecholamine neurons and exposure to dichloromethane. Selective changes in amine levels and turnover in tel- and diencephalic da and na nerve terminal systems and in the secretion of anterior pituitary hormones in the male rat, *Toxicology* 29, S. 293-305
- [24] Gargas, M.L., Clewell, H.J., Andersen, M.E. (1986): Metabolism of inhaled dihalomethanes *in vivo*: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways, *Toxicol Appl Pharm* 82, S. 211-223.
- [25] Goulle, J.P., Lacroix, C., Vaz, E., Rouvier, P., Proust, B.J. (1999): Fatal case of dichloromethane poisoning, *Anal Toxicol* 23(5), S. 380-383
- [26] Graves, R.J., Coutts, C., Eyton-Jones, H., Green, T. (1994): Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenicity in B6C3F1 mice, *Carcinogenesis* 15, S. 991-996
- [27] Hall, A.H., Rumack, B.H. (1990): Methylene chloride exposure in furniture-stripping shops: Ventilation and respirator use practices, *J Occup Med* 32(1), S. 33-41.
- [28] Hallier, E., Langhof, T., Dannappel, D., Leuchtbecher, M., Schroeder, K., Goergens, H.W., Mueller, A., Bolt, H.M. (1993): Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes, *Archives of Toxicology* 67, S. 173-178
- [29] Hallier, E.; Schroeder, K.R.; Asmuth, K.; Dommermuth, A.; Aust, B.; Goergens, H.W. (1994): Metabolism of dichloromethane (methylene chloride) to formaldehyde in human erythrocytes: influence of polymorphism of glutathione transferase theta (GST T1-1), *Archives of Toxicology* 68, S. 423-427
- [30] Hardin, B.D., Manson, J.M. (1980): Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure in rats, *Toxicol Appl Pharmacol* 52, S. 22-28
- [31] Hashmi, M., Dechert, S., Dekant, W., Anders, M.W. (1994): Bioactivation of [¹³C]dichloromethane in mouse, rat, and human liver cytosol: ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopic studies, *Chemical Research in Toxicology* 7, S. 291-296

- [32] Haun, C.C., Vernot, E.H., Darmer, K.I., Diamond, S.S. (1972): Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane, Proceedings of the Annual Conference on Environmental Toxicology (3rd), held in Fairborn, Ohio, Aerospace Medical Research Lab., Paper No.12, S. 199-208
- [33] Hearne, F.T., Pifer, J.W., Grose, F. (1990): Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride. An update, Journal of Occupational Medicine 32, S. 234-240
- [34] Hemminki, K., Taskinen, H., Lindbohm, P., Kyyrönen, P. (1986): Studies on occupational factors in malformations and spontaneous abortions in Finland, Teratology 34, S. 402
- [35] Heppel, L.A., Neal, P.A., Perrin, M.L. et al. (1944): Toxicology of dichloromethane (methylene chloride): I. Studies on effects of daily inhalation, J Ind Hyg Toxicol 26(1), S. 8-16 (zitiert nach MAK, 1976)
- [36] IARC, International Agency for Research on Cancer (1999): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71, Re-Evaluation of some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part 1-3), WHO, World Health Organization, Geneva
- [37] Illing, H.P.A.; Shillaker, R.O. (1985): Dichloromethane (Methylene Chloride), Toxicity Review 12, Health and Safety Executive, Her Majestys Stationery Office, St. Hughs House, Stanley Road, Bottle, Merseyside L20 3QZ
- [38] IUCLID (2000): IUCLID Chemical Data Sheet, European chemical Substances Information System (ESIS), <http://ecb.jrc.it/esis/>, European Chemicals Bureau (ECB), Ispra
- [39] Kari, F.W., Foley, J.F., Seilkop, S.K., Maronpot, R.R., Anderson, M.W. (1993): Effect of varying exposure regimens on methylene chloride- induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice, Carcinogenesis 14, S. 819-826
- [40] Kashin, L.M. (1986): Hygienic Assessment, Gigiena truda.-i professional nye zabolovanya, H.2, S. 19-22
- [41] Kelly, M. (1988): Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposure, Reproductive Toxicology 2, Iss. 1, S. 13-17
- [42] Lash, A.A., Becker, C.E., So, Y., Shore, M. (1991): Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans?, British Journal of Industrial Medicine 48, S. 418-426
- [43] Mahmud, M., Kales, S.N. (1999): Methylene chloride poisoning in a cabinet worker, Environ Health Perspect 107(9), S. 769-772
- [44] MAK (1976): Dichlormethan, in: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutsche Forschungsgemeinschaft, 5. Lieferung, Verlag Chemie, Weinheim
- [45] MAK (1981): Dichlormethan, Nachtrag 1981, in: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutsche Forschungsgemeinschaft, 8. Lieferung, Verlag Chemie, Weinheim
- [46] MAK (1986): Dichlormethan, Nachtrag 1986, in: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutsche Forschungsgemeinschaft, 12. Lieferung, Verlag Chemie, Weinheim

- [47] MAK (1990): Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsequivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Band 1, 5. Lieferung
- [48] MAK (2001): Dichlormethan, Nachtrag 2000, in: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutsche Forschungsgemeinschaft, 33. Lieferung, Wiley-VCH Verlag, Weinheim
- [49] Manno, M., Rugge, M., Cocheo, V. (1992): Double fatal inhalation of dichloromethane, *Hum Exp Toxicol* 11, S. 540-545.
- [50] Marino, D.J., Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R., Hack, C.E., David R.M., Morgott, D.A. (2006): Revised assessment of cancer risk to dichloromethane: Part I Bayesian PBPK and dose-response modeling in mice, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 45, S. 44 - 54
- [51] Mattsson, J.L., Albee, R.R., Eisenbrandt, D.L. (1990): Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 36, S. 671-681
- [52] Nitschke, K.D., Burek, J.D., Bell, T.J. et al. (1982): Methylene Chloride: A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study, Conducted for Celanese Corporation, Dow Chemical USA, Imperial Chemical Industry, Ltd. (UK), Stauffer Chemical Company and Vulcan Materials Company by the Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, Midland, MI, (October 11, 1982), zitiert nach ACGIH, 1994
- [53] Nitschke, K.D., Burek, J.D., Bell, T.J., Kociba, R.J.; Rampy, L. W., McKenna, M.J. (1988b): Methylene chloride: A 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats, *Fundamental and Applied Toxicology* 11, S. 48-59
- [54] Nitschke, K.D., Eisenbrandt, D.L., Lomax, L.G., Rao, K.S. (1988a): Methylene chloride: two-generation inhalation reproductive study in rats, *Fundamental and Applied Toxicology* 11, S. 60-67
- [55] NLM, US-National Library of Medicine (1995): TOXLINE, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA
- [56] NTP (1986), National Toxicology Program: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, NTP-TR-306. NIH Pub No. 86-2562.
- [57] ORNL, Oak Ridge National Laboratory (1989): The Installation Restoration Program Toxicology Guide, Vol. 1 - 4. Harry G. Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Demand, Wright-Patterson Air Force Base
- [58] Ott, M.G., Skory, L.K., Holder, B.B., Bronson, J.M., Williams, P.R. (1983): Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 9, S. 1-39
- [59] Pankow, D. (1996): Untersuchungen zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos infolge Dichlormethanexposition, Schlussbericht, Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie

- [60] Pemble, S., Schroeder, K.R., Spencer, S.R., Meyer, D.J., Hallier, E., Bolt, H. M., Ketterer, B., Taylor, J.B. (1994): Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism, *Biochemical Journal* 300, S. 271-276
- [61] Peterson, J.E. (1978): Modeling the uptake, metabolism, and excretion of dichloromethane by man, *Am Ind Hyg Assoc J* 39, S. 41-47.
- [62] Preston, R.J., Williams, G.M., (2005): DNA-Reactive Carcinogens: Mode of Action and Human Cancer Hazard, *Critical Reviews in Toxicology*, 36, S. 673-683
- [63] Putz, V.R., Johnson, B.L., Setzer, J.V. (1979): A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance, *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* 2, S. 97-112
- [64] Raje, R., Basso, M., Tolen, T., Greening, M. (1988): Evaluation of in vivo mutagenicity of low-dose methylene chloride in mice, *Journal of the American College of Toxicology* 7, S. 699-703
- [65] Raphael, M., Nadiras, P., Flacke-Vordos, N. (2002): Acute methylene chloride intoxication—a case report on domestic poisoning, *Eur J Emerg Med* 9(1), S. 57-59
- [66] Riley, E.C. et al. (1966): Methylene chloride vapor in expired air of human subjects. *Am Ind Hyg Assoc J* 27, S. 341-348, zitiert nach BUA, 1987
- [67] Römpf (2002): Römpf online, <http://www.roempf.com/prod/index1.html>, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [68] Rosengren, L.E., Kjellstrand, P., Aurell, A., Haglid, K.G. (1986): Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: a quantitative study of DND and the glial cell marker proteins S-100 and GFA, *British Journal of Industrial Medicine* 43, S. 291- 299
- [69] Schlipkötter, H.-W., Beyen, K. (1985): Wirkungen von Luftverunreinigungen auf den Menschen, in: Jaenicke, M. et al.: Wissen für die Umwelt, de Gruyter, S. 55
- [70] Schlipkötter, H.-W., Brockhaus, A., Einbrodt, H.J., Greven, H., Königshausen, Ohnesorge, F.K., Prinz, B., Wichmann, H.E., Worth (1989): Gutachten über die Wirkung umweltrelevanter Schadstoffe der Außenluft zur Ableitung von Immissionsgrenzwerten, Dr. med. H.-W. Schlipkötter, Medizinisches Institut für Umwelthygiene, Auf'm Hennekamp 50, 4000 Düsseldorf 1
- [71] Schmidt, M., Mampel, U., Neumann, U. (1987): Kohlenmonoxid, in: Schmidt, M., Mampel, U., Neumann, U.: Gesundheitsschäden durch Luftverschmutzung, IFEU-Bericht Nr. 47, Verlag Das Wunderhorn, Heidelberg, S. 35-45
- [72] Schneider und Kalberlah (2002): Dichlormethan, in: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihrer Bewertung (Kennziffer D 303); Eikmann, Heinrich, Heinzow, Konietzka (Hrsg.); Erich Schmidt Verlag, Berlin
- [73] Schwetz, B.A., Leong, B.K.J., Gehring, P.J. (1975): The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats, *Toxicol Appl Pharm* 32, S. 84-96

- [74] Shimada, Y., Itoh, A. (1993): The effects of inhalation of methylene chloride on its concentrations in various organs, and resulting histopathological changes in the liver (japanisch). Toho Igakkai Zasshi 40, S. 379-387, zitiert nach TOXALL, 1995
- [75] Soden, K. J. (1993): An evaluation of chronic methylene chloride exposure, Journal of Occupational Medicine Vol. 35, S. 282-286
- [76] Soden, K.J., Marras, G., Amsel, J. (1996): Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride-exposed employees, Journal of Occupational and Environmental Medicine 38, S. 367-371
- [77] Starr, T.B., Matanoski, G., Anders, M.W., Andersen, M.E. (2006): Workshop Overview: Reassessment of the Cancer Risk of Dichloromethane in Humans, Toxicological Sciences 91(1), S. 20–28
- [78] Stewart R.D., Fischer T.N., Hosko M.J., et al. (1972): Experimental human exposure to methylene chloride. Arch Environ Health 25, S. 342-348.
- [79] Stewart R.D., Hake C.L. (1976): Paint remover hazard, JAMA 235(4), S. 398-401.
- [80] Stewart, R.D., Forster, H.V., Hake, C.L., Lebrun, A.J., Peterson, J.E. (1973): Human responses to controlled exposures of methylene chloride vapour, Medical College of Wisconsin, Department of Environmental Medicine, Milwaukee, WI., zitiert nach NIOSH, 1991
- [81] Stewart, R.D., Hake, C.L., Forster, H.V., Lebrun, A.J., Peterson, J.E. (1974): Methylene Chloride: Development of a biological standard for the industrial worker by breath analysis, Medical College of Wisconsin, Department of Environmental Medicine, Milwaukee, WI., zitiert nach NLM
- [82] Taskinen, H., Lindbohm, M.-L., Hemminki, K. (1986): Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry, Br J Ind Med 43, S. 199-205.
- [83] Tay, P., Tan, K.T., Sam, C.T. (1995): Fatal gassing due to methylene chloride—A case report, Singapore Med J 36, S. 444-445.
- [84] Tomaszewski C. (1998): Carbon monoxide, in: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al., (Hrsg.): Goldfrank's toxicologic emergencies. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, S. 1551-1563.
- [85] TOXALL (1995): Toxikologische bibliographische online-Datenbank. Deutsches Institut für medizinische Informations- und Dokumentation (DIMDI), Köln
- [86] Wells, V.E., Schrader, S.M., McCammon, C.S., Ward, E.M., Turner, T.W., Thun, M.J., Halperin, W.E. (1989): Letter to the editor, Oligospermia in workers exposed to methylene, Reproductive Toxicology 3, Iss. 4, S. 281-282
- [87] WHO, World Health Organization (1987): Air quality guidelines for Europe. WHO Regional publications European series, No. 23, Kopenhagen
- [88] WHO, World Health Organization (1996a): Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe. Report on a WHO Working Group on Volatile Organic Compounds. Brussels

- [89] WHO, World Health Organization (1996b): Environmental Health Criteria 164, Methylene Chloride (Second Edition). IPCS, International Programme on Chemical Safety, Geneva
- [90] WHO, World Health Organization (1999): Monitoring ambient air quality for health impact assessment, WHO Regional Publications, European Series, No. 85
- [91] WHO, World Health Organization (2000): Dichloromethane, in: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition, WHO Regional Publications, European Series No. 91, S. 83-86
- [92] Wilcosky, T.C., Tyroler, H.A. (1983): Mortality from heart disease among workers exposed to solvents, Journal of Occupational Medicine 25, S. 879-885
- [93] Winneke, G. (1974): Behavioral effects of methylene chloride and carbon monoxide as assessed by sensory and psychomotor performance, in: Xintaras, C., Johnson, B. L., de Groot, I., Behavioral Toxicology, US-Government Printing Office, Washington
- [94] Winneke, G. (1978): Grenzwertüberlegungen für Kohlenmonoxid (CO), Lufthygiene und Silikoseforschung 10, S. 75
- [95] Winneke, G. (1981): The neurotoxicity of Dichloromethane, Neurobehav Toxicol and Teratol 3, S. 391-395
- [96] Zarrabeitia, M.T., Ortega, C., Altuzarra, E., Martinez, M.A., Mazarrasa, O., Calvet, R. (2001): Accidental dichloromethane fatality: a case report, J Forensic Sci 46(3), S. 726-727

Addendum zur AGW-Begründung zu Dichlormethan

Zur möglichen krebserzeugenden Potenz des Dichlormethan (DCM)

Zu DCM wurde ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) von 260 mg/m³ (75 ppm) abgeleitet, die Begründung ist in der TRGS 900 veröffentlicht (TRGS, 2007). DCM ist gleichzeitig in die „Carc.Cat. 3“ eingestuft (R40: „Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“, siehe Anhang 1 der EU-Richtlinie 67/548/EWG). Vor diesem Hintergrund werden folgende Überlegungen zu einem möglichen Risiko bei Ausschöpfung des AGW angestellt:

Die US-EPA ermittelt für DCM ein Krebsrisiko von $4,7 \cdot 10^{-7}$ pro 1 µg/m³. Sie verwendete das LMS-Modell zur Extrapolation in den Niedrigdosisbereich und mit Hilfe des PBPK-Modells von Andersen et al. (1987) wurde für den Menschen eine interne Dosis abgeschätzt. Dabei wurde angenommen, dass der Glutathion-abhängige Metabolismuspfad für die Kanzerogenese verantwortlich ist und dass diesbezüglich erhebliche Speziesunterschiede zwischen Maus und Mensch bestehen. Beim Menschen wird aufgrund von in vitro-Daten angenommen, dass dieser Pfad in geringerem Umfang beschritten wird (EPA, 2000).

Schneider und Kalberlah (2002) bewerten diese Risikoberechnung als unangemessen. Als wesentliche Probleme sehen sie die zu der Zeit fehlende Kenntnis zu dem zugrunde liegenden Mechanismus und die Besonderheiten beim Metabolismus im Menschen (Glutathion-S-transferase in den Erythrozyten mit einer protektiven Wirkung bezüglich gentoxischer Effekte). Darüber hinaus sehen sie Unsicherheiten in Bezug auf das verwendete Tiermodell, weil stammspezifische Einflüsse auf das Krebsgeschehen bestehen könnten (genetisch bedingte Onkogenaktivierung als Ursache von Lebertumorinzidenzen bei B6C3F₁-Mäusen; Fox und Goldsworthy, 1993).

Das „Scientific Committee on Occupational Exposure Limits“ (SCOEL) bewertet die Relevanz der krebserzeugenden Wirkung für den Arbeitsplatz zusammenfassend wie folgt: Anhand der gegenwärtigen Kenntnisse zum Potenzial der menschlichen metabolischen Aktivierung von DCM scheint es unwahrscheinlich, dass diese Substanz unter den Bedingungen der heutigen Arbeitsplatzexposition ein praktisches kanzerogenes Risiko für den Menschen darstellt¹⁾ (SCOEL, 2007).

SCOEL stützt sich dabei auch auf die im Rahmen einer Anfang Mai 2005 in den USA durchgeführten Diskussion zum Krebsrisiko durch DCM, bei der eine verbesserte Abschätzung vorgelegt wurde (Starr et al., 2006) und die auch einige der o.g. Kritikpunkte von Schneider und Kalberlah (2002) ausräumt. Eine ausführliche Begründung wurde von Marino et al. (2006, Teil I) und David et al. (2006, Teil II) veröffentlicht. Diese sehr anspruchsvolle Abschätzung basiert auf einem gegenüber der Arbeit von Andersen et al. (1987) verbesserten PBPK-Modell (Bayes'sche Modellierung mit Hilfe der Markov Chain Monte Carlo-Technik). Es enthält neuere Humandaten und führt Überlegungen zum GSTT1-1-Polymorphismus (der US-Bevölkerung) ein. Im Ergebnis wird auf der Grundlage der Lokalisationen Lunge und Leber bei der B6C3F₁-Maus als mittleres Zusatzrisiko pro 1 µg/m³ von $1,05 \cdot 10^{-9}$ genannt. Auch diese Ab-

1) "Taking together the current knowledge on the potential of human metabolic activation of dichloromethane, it appears unlikely that this compound poses a practical carcinogenic risk to human, under conditions of current occupational exposures."

schätzung enthält noch Unsicherheiten, u.a. weil unterstellt wird, dass bei gleicher gewichtsbezogener Organ-Dosis für Maus und Mensch auch das gleiche Risiko besteht (vgl. dazu Roller et al., 2006).

Bei einer Bestätigung des oben genannten Verdachts auf eine krebserzeugende Wirkung ist auf dieser Grundlage aber mit dem oben genannten AGW noch ein Lebenszeit-Krebsrisiko von etwa $2,6 \cdot 10^{-4}$ verbunden. Umgerechnet auf eine Arbeitsplatz-Exposition nach Csicsaky et al. (1993; $UR_{(\text{Arbeitspl.})} = UR_{(\text{Umwelt})} \cdot 0,1648$) entspricht dies $4,3 \cdot 10^{-5}$. Dies entspräche dem zukünftig (ab 2018) anzustrebenden akzeptablen Risiko.

Literatur:

- [1] Andersen, M.E., Clewell, H.J., Gargas, M.L., Smith, F.A., Reitz, R.H. (1987): Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride, *Toxicology and Applied Pharmacology* 87, S. 185- 205
- [2] Csicsaky, M., Roller, M. und Pott, F. (1993): Quantitative Risikoabschätzungen für ausgewählte krebserzeugende Arbeitsstoffe. Bundesanstalt für Arbeitsschutz (Hrsg.). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. - Sonder-schrift - S 31., Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, Bremerha-ven
- [3] David, R.M., Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R., Morgott, D.A., Marino D.J. (2006): Revised assessment of cancer risk to dichloromethane II. Applica-tion of probabilistic methods to cancer risk determinations, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 45, S. 55 - 65
- [4] EPA, Environmental Protection Agency (2000): IRIS, Integrated Risk Informati-on Service, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA
- [5] Fox, T. R.; Goldsworthy, T. L. (1993): Molecular analysis of the H-ras gene: An understanding of mouse liver tumor development. *CIIT Activities*, Vol. 13, 1993, S. 1-6
- [6] Marino, D.J., Clewell, H.J., Gentry, P.R., Covington, T.R., Hack, C.E., David R.M., Morgott, D.A. (2006): Revised assessment of cancer risk to dichloro-methane: Part I Bayesian PBPK and dose-response modeling in mice, *Regula-tory Toxicology and Pharmacology* 45, S. 44 - 54
- [7] Roller, M., Akkan, Z., Hassauer, M. und Kalberlah, F. (2006): Risikoextrapolati-on vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen, Projekt F 1876, Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Wirt-schaftsverlag NW, Bremerhafen
- [8] Schneider, K. und Kalberlah, F. (2002): Dichlormethan, in: Gefährdungsab-schätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihrer Bewertung (Kennziffer D 303); Eikmann, Heinrich, Hein-zow, Konietzka (Hrsg.); Erich Schmidt Verlag, Berlin

- [9] SCOEL (2007): Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Methylene Chloride (Dichloromethane), SCOEL/SUM/130, November 2007, for public consultation, http://www.ser.nl/~media/Files/Internet/Grenswaarden/SCOEL/Methyleenchloride_prov_130.aspx
- [10] TRGS, 2007: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-dichlormethan.pdf>