

Richtwerte für zyklische Dimethylsiloxane in der Innenraumluft

Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumluft-Hygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Vorbemerkung

Unter Siloxanen versteht man organische Verbindungen, bei denen ein Sauerstoffatom zwei Siliziumatome verbindet und die freien Valenzen jedes Siliziumatoms mit organischen Resten abgesättigt sind. Polymere aus mehreren Siloxaneinheiten werden umgangssprachlich als Silikone bezeichnet. Silikone werden ausschließlich synthetisch hergestellt und gehören mit einer weltweiten Produktionsmenge von etwa 2 Millionen Jahrestonnen zu den sog. HPV (hohes Produktionsvolumen)-Chemikalien [1]. Sie gelten als chemisch inert, sind hydrophob und weisen eine hohe thermische Stabilität auf. Seit mehr als drei Jahrzehnten werden sie in zahlreichen verbrauchernahen Produkten eingesetzt [2]. Bei der Untergruppe der ringförmigen Siloxane handelt es sich um Oligomere aus 3 oder mehr Dimethylsiliziumoxid ($-\text{CH}_3)_2\text{SiO}-$)-Einheiten, den sogenannten D-Einheiten. Die zyklischen Siloxane Hexamethylcyclotrisiloxan (Kurzbezeichnung: D₃), Octamethylcyclotetrasiloxan (D₄), Decamethylcyclopentasiloxan (D₅) und Dodecamethylcyclohexasiloxan (D₆) zählen zu den flüchtigen organischen Verbindungen und wurden in den 80er Jahren erstmals in der Innenraumluft nachgewiesen [3, 4]. Obwohl Siloxane seit

vielen Jahren in verbrauchernahen Produkten enthalten sind, war über ihr toxisches Potenzial wenig bekannt. Angesichts der Diskussion um die Sicherheit von Siloxanen in Medizinprodukten (insbesondere in Brustimplantaten) haben Hersteller in den letzten Jahren toxikologische Studien auch zu Langzeitwirkungen insbesondere der Siloxane D₄ und D₅ durchführen lassen. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK / AOLG hat die verfügbaren Ergebnisse der Untersuchungen im Hinblick auf eine gesundheitliche Bewertung von zyklischen Siloxanen in der Raumluft ausgewertet.

1 Stoffidentifikation und physikalisch-chemische Eigenschaften

Zyklische Siloxane sind klare, ölige Flüssigkeiten mit einem kaum wahrnehmbaren Geruch. Als Verunreinigungen enthalten sie im Wesentlichen analoge zyklische Siloxane; D₄ enthält beispielsweise bis zu 5 % D₅ und bis zu 1 % D₃ als Verunreinigungen [5]. Angaben zur chemischen Struktur und Summenformel zyklischer Siloxane finden sich in **■ Tabelle 1**.

Ausgewählte physikalisch-chemische Eigenschaften zyklischer Siloxane sind in **■ Tabelle 2** aufgeführt.

2 Exposition

Siloxane finden sich in zahlreichen Verbraucherprodukten wie zum Beispiel Haar- und Körperpflegemitteln, Kosmetika, Wasch- und Reinigungsmitteln, Möbelpolituren, in Schnullern und Backformen sowie in Elektronikbauteilen. Auch Fugendichtmassen, Farben, Lacke, Papiermaterialien oder Textilien können Siloxane enthalten [2, 5]. Der im Vergleich mit den anderen zyklischen Siloxanen meist höhere Anteil von D₅ in vielen Haushaltsprodukten, insbesondere in Körperpflegemitteln, spiegelt sich auch in der Innenraumluft wieder, in der D₅ in der Regel die Verbindung mit der höchsten Konzentration darstellt [6].

Aufgrund der zahlreichen, unterschiedlichen Anwendungen siloxanhaltiger Produkte muss von einer nennenswerten Exposition des Menschen und der Umwelt gegenüber zyklischen Siloxanen ausgegangen werden. Erste Expositionsabschätzungen für die Siloxane D₄ und D₅ ergaben, dass diese Verbindungen überwiegend inhalativ aus der Innenraumluft (siehe Abschnitt 2.1) aufgenommen werden [7, 8]. Die geschätzte mittlere Aufnahmemenge an Siloxanen D₄ und D₅ aus der eingeatmeten Innenraumluft beträgt etwa 0,04 bis 0,1 mg D₄ und 0,07 bis 0,2 mg D₅ pro kg Körpergewicht und

Tag, die Aufnahme aus der Außenluft ist mit 0,000.1 bis 0,000.2 mg pro kg Körpergewicht und Tag sehr gering.

Im Vergleich zur eingeatmeten Innenraumluft erscheint die Aufnahme von zyklischen Siloxanen oral über Lebensmittel und Trinkwasser eher von untergeordneter Bedeutung [7, 8]. Allerdings ist die Datenlage zum Vorkommen von Siloxanen in Lebensmitteln und Trinkwasser noch sehr begrenzt (siehe Abschnitt 2.2).

Eine Abschätzung der dermalen Aufnahme von Siloxanen ist derzeit aus mehreren Gründen mit hohen Unsicherheiten verbunden [7, 8]. Der Gehalt an Siloxanen in Körperpflegemitteln und verbraucher-nahen Produkte wurde bisher erst stichprobenartig untersucht. Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass die Kenntnisse über den Verbleib von Siloxanen auf der menschlichen Haut (insbesondere zur Kontaktdauer und Resorptionsrate aus dem jeweiligen Produkt) sehr begrenzt sind. Schätzungsweise 88 bis 95 % beziehungsweise 80 bis 91 % des dermal aufgebrauchten D₄ beziehungsweise D₅ verdampfen innerhalb eines Tages von der Haut in die Luft [9].

D₄, D₅ und D₆ sind in Luft relativ stabil (geschätzte Halbwertszeiten von sechs bis 23, drei bis 15 beziehungsweise sechs Tagen [7, 8]) und werden derzeit hinsichtlich einer möglichen Einstufung als persistierende und bioakkumulierende Substanzen diskutiert.

2.1 Siloxane in der Innenraumluft

Wohninnenräume

Bei einer üblichen Bestimmungsgrenze um 1 µg/m³ lassen sich Siloxane in der Raumluft der meisten Wohnungen nachweisen, am häufigsten und in den höchsten Konzentrationen das Siloxan D₅. In der **■ Tabelle 3** sind die in Deutschland in Wohninnenräumen gemessenen Siloxan-Konzentrationen aufgeführt. Überwiegend handelt es sich um Ergebnisse anlassbezogener Messungen in Räumen, die acht Stunden vor der Probenahme nicht gelüftet worden waren.

Repräsentative Vergleichswerte zur Innenraumluftbelastung liegen als Wochenmittelwerte aus dem Kinder-Umwelt-Survey vor, der in den Jahren 2003 bis 2006 in Deutschland durchgeführt wurde [14].

Bundesgesundheitsbl · 2011 · 54:388–400

DOI 10.1007/s00103-011-1218-5

© Springer Verlag 2011

Richtwerte für zyklische Dimethylsiloxane in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumluftthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung zyklischer Dimethylsiloxan-Verbindungen in der Raumluft liegen keine geeigneten Humanstudien vor. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ergab sich eine entzündliche Wirkung im Atemtrakt als kritische Wirkung der Siloxane D₄ und D₅. In einer chronischen Inhalationsstudie mit D₅ zeigten sich signifikant vermehrt entzündungsbedingte nasale Gewebeschäden bei F344-Ratten (LOEL = 600 mg D₅/m³). Aus dieser Studie schätzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen LAEL für kontinuierliche Exposition von 107 mg D₅/m³ ab. Unter Verwendung eines Extrapolationsfaktors von 2,5 für Interspeziesunter-

schiede und von 10 für die interindividuelle Variabilität der Reizwirkung ergibt sich ein Richtwert II (Gefahrenrichtwert) für D₅ von 4 mg/m³ Raumluft. Angesichts des derzeitigen Kenntnisstandes zur gesundheitlichen Wirkung einer inhalativen Exposition gegenüber den flüchtigen zyklischen Siloxanen D₃ bis D₆ empfiehlt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe, den genannten Richtwert II als Summenrichtwert II auf die gesamte Gruppe der flüchtigen zyklischen Siloxane D₃ bis D₆ anzuwenden. Als Summenrichtwert I (Vorsorgerichtwert) schlägt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen Wert von 0,4 mg Summe Siloxane D₃–D₆/m³ Raumluft vor.

Schlüsselwörter

Zyklische Siloxane · D₅ · Innenraumluft · Irritation · Entzündung · Richtwert

Indoor air guide values for cyclic dimethylsiloxanes

Abstract

To protect public health the German Working Group on Indoor Guidelines of the Federal Environment Agency and the States' Supreme Health Authorities is issuing indoor air guide values. For health evaluation of indoor air cyclic siloxanes no appropriate human data is available. Based on animal studies airway inflammation has been identified as crucial adverse effect following inhalative exposure to cyclic siloxanes. Significant inflammatory lesions of nasal epithelium have been seen in F344 rats chronically exposed to D₅ (LOEL = 600 mg/m³). The lowest adverse effect level for continuous exposure is assessed by the Working Group as 107 mg D₅/m³. By applying an in-

terspecies factor of 2.5 and an intraspecies factor of 10 a so-called health hazard guide value of 4 mg D₅/m³ indoor air is obtained. Regarding the limited data on inhalation toxicity of volatile cyclic siloxanes D₃ to D₆ a health hazard guide value of 4 mg/m³ indoor air for the sum of cyclic siloxanes D₃ to D₆ is recommended. Additionally, a so-called health precaution guide value of 0.4 mg cyclic siloxanes D₃–D₆/m³ indoor is recommended.

Keywords

Cyclic siloxanes · D₅ · indoor air · irritation · inflammation · guide value

Tabelle 1

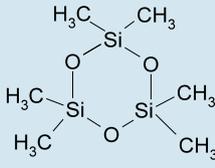
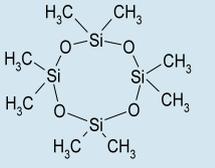
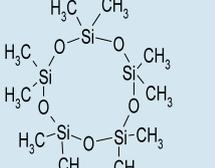
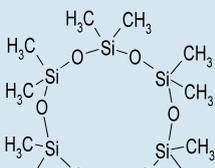
Identifikation von trimerem bis hexamerem Dimethylcyclsiloxan (D3 bis D6)				
CAS-Nr.	IUPAC-Name	Synonym	Summenformel	Strukturformel
541-05-9	Hexamethylcyclotrisiloxan	Siloxan D3	C ₆ H ₁₈ O ₃ Si ₃	
556-67-2	Octamethylcyclotetrasiloxan	Siloxan D4	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	
541-02-6	Decamethylcyclopentasiloxan	Siloxan D5	C ₁₀ H ₃₀ O ₅ Si ₅	
540-97-6	Dodecamethylcyclohexasiloxan	Siloxan D6	C ₁₂ H ₃₆ O ₆ Si ₆	

Tabelle 2

Physikalisch-chemische Eigenschaften von tri- bis hexamerem Dimethylcyclsiloxan [5, 7, 8, 18]				
Siloxan	D3	D4	D5	D6
CAS-Nr.	541-05-9	556-67-2	541-02-6	540-97-6
Molmasse [g mol ⁻¹]	222,47	296,62	370,72	444,93
Schmelzpunkt [°C]	60	17,5	-38	-3
Siedepunkt [°C]	134	176	210	245
Dampfdruck [hPa bei 20 °C]	n. a.	1,3	0,25	0,04
Wasserlöslichkeit [g l ⁻¹]	n. a.	0,000.06	0,000.02	0,000.005
Verteilungskoeffizient log P _{ow}	n. a.	5,1	5,2	5,9
Umrechnungsfaktor*	n. a.	12	15	20

* 1 ppm = [Umrechnungsfaktor] mg/m³; n. a.: nicht angegeben

Die Probenahme erfolgte mittels Passivsammler in dem Raum, in dem sich ein Kind (drei bis 14 Jahre) im Allgemeinen während der 24 Stunden eines Tages am längsten aufhielt. In etwa 95 % der Fälle war dies das Kinderzimmer. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch aus schwedischen Kinderzimmern vor [16]. Die mit

1560 µg D5/m³ höchste Innenraumluftkonzentration wurde in einer New Yorker Wohnung gemessen [17].

Schulen und Kindergärten

Die in der Innenraumluft von Gemeinschaftseinrichtungen gemessenen Siloxan-Konzentrationen sind in [Tabelle 4](#)

zusammengestellt. Auffällig sind die deutlich höheren D5- Gehalte in der Raumluft bayerischer Schulen im Vergleich zu den aus Schleswig-Holstein berichteten Werten [18]. Zu beachten ist dabei, dass einmal nur Schulräume, im anderen Fall auch Kindergärten untersucht wurden. Als Erklärung für die höheren Siloxan-

Gehalte kommt in erster Linie die Anwendung von Körperpflegemitteln in Betracht. So wurden in der bayerischen Untersuchung signifikant niedrigere Gehalte in den Schulräumen der 1. bis 4. Jahrgangsstufe im Vergleich zur 7. bis 9. Klassenstufe gefunden. Während die Gehalte in den Grundschulklassen sich im Median bei 10,5 µg/m³ (D5) bzw. 3,4 µg/m³ (D6) bewegten, lagen sie in den von älteren Schülern besuchten Klassenräumen bei 51 µg/m³ (D5) beziehungsweise 7,3 µg/m³ (D6). Dies deutet sehr stark auf den verstärkten Gebrauch von Körperpflegemitteln als Siloxanquelle hin.

Büroräume

Aus Deutschland liegen Ergebnisse aus Büros in Mecklenburg-Vorpommern und Berlin vor [24, 25]. Die Messungen erfolgten drei Stunden nach der letzten Lüftung über jeweils zehn bis 20 Minuten unter Betriebsbedingungen bei Einhaltung des Lüftungsgebotes. Im Rahmen eines Untersuchungsprogramms zur Luftqualität an Berliner Büroarbeitsplätzen fanden die Messungen über eine Probenahmedauer von sechs bis sieben Stunden während der Kernzeit (mindestens 9 bis 15 Uhr) und unter den jeweils ortsüblichen Arbeits- und Lüftungsbedingungen statt. Die Probe wurde grundsätzlich in Atemhöhe und in unmittelbarer Nähe der Beschäftigten gezogen. Darüber hinaus liegen Ergebnisse aus einer Einzelauswertung der AGÖF vor [19]. Die Ergebnisse der vorgenannten Studien sind in **■ Tabelle 5** zusammengefasst dargestellt.

Diskotheiken

Im Rahmen einer Studie zur Ermittlung der Expositionssituation in Gaststätten, Restaurants und Diskotheken in Bayern wurden auch die VOC in der Innenraumluft bestimmt. Eine nachträgliche Auswertung der Siloxangehalte aus dieser Studie [26] zeigt, dass mit höheren Medianwerten als in Wohnräumen gerechnet werden muss (**■ Tabelle 6**). Auch hier kommen eine größere Anzahl an Personen im Raum und der Einsatz von Körperpflegemitteln als wesentliche Ursachen in Betracht.

Tabelle 3

Siloxangehalte in der Innenraumluft von Wohnräumen in µg/m³

	Innenraum	n	% > BG	Median	95. Perz.	Max	Referenz
D3	A	53	n. a.	<1	5	n. a.	10
	B	601	n. a.	<1	5	n. a.	11
	C	39	44	<1	5	n. a.	12
	D	438	45	1	11	140	13
	E	598	44	<1	9	44	14
D4	A	173	n. a.	<1	15	n. a.	10
	B	602	n. a.	<1	17	n. a.	11
	F	22	28	<0,2	3*	n. a.	15
	C	39	56	<1	17	n. a.	12
	D	463	49	1	47	567	19
D5	E	586	75	3	11	187	14
	A	174	n. a.	<1	27	n. a.	10
	B	602	n. a.	<1	24	n. a.	11
	F	71	90	4	101	n. a.	15
	C	40	82	3	324	n. a.	12
D6	D	453	79	5	80	667	13
	E	586	89	11	133	432	14
	D	31	48	<1	19	40	13

A: Wohnungen und öffentliche Gebäude, Berlin 1988–1999; B: Wohnungen und öffentliche Gebäude, München und Umgebung 1995 bis 2000; C: Wohnungen, Berlin 1999 bis 2003; D: Wohnungen, Büros, Schulen und anderes, Deutschland 2002 bis 2006; E: Kinderzimmer in Wohnungen, Deutschland 2003 bis 2006; F: Wohnungen und Gebäude, Schleswig-Holstein 2000 bis 2001; n: Anzahl; % > BG: Anteil der Proben über der Bestimmungsgrenze in %; *) 90. Perzentil;

Tabelle 4

Siloxangehalte in der Innenraumluft in Kindergärten und Schulen in µg/m³

	Innenraum	n	% > BG	Median	95. Perz.	Max	Referenz
D3	E	122	66	2	15	n. a.	19
D4	A	25	12	<1,5	9	n. a.	20
	B	39	3	<2	<2	n. a.	21
	D	285	1	<2	<2	2	22
D5	E	133	68	1	6	n. a.	19
	A	21	100	10	114	124	20
	B	39	69	3	22	27	21
	C	165	100	20	168	300	23
	D	285	18	<2	7	30	22
D6	E	114	72	2	13	n. a.	19
	C	164	100	5	24	53	23
	E	9	22	<1	5	n. a.	19

A: Kindergärten, Berlin 2000 bis 2001; B: Schulen, Berlin 2002 bis 2003; C: Schulen, Bayern 2004 bis 2005; D: Kindergärten und Schulen, Schleswig-Holstein 2005 bis 2007; E: Schulen, Deutschland 2002 bis 2006

Tabelle 5

Siloxangehalte in der Luft von deutschen Bürogebäuden in $\mu\text{g}/\text{m}^3$						
	N	% > BG	Median	95. Perzentil	Maximum	Referenz
D3	111	5	<1	1	37	24, 25
	234	58	2	11	38	19
D4	111	22	<1	8	47	24, 25
	247	55	1	10	40	19
D5	111	91	6	53	447	24, 25
	224	82	4	51	440	19
D6	86	45	1	10	59	24, 25
	21	33	<0,5	21	40	19

Gemeinsame Auswertung aus Mecklenburg-Vorpommern 2004 bis 2008, n = 86 [24] und Berlin 2001, n = 25 [25]

Tabelle 6

Siloxangehalte in der Innenraumluft von Diskotheken (n = 28) in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [26]			
	D4	D5	D6
Median	2,7	21	7,8
Bereich	0,3–29	2,4–150	0,9–62

2.2 Siloxane in Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen

Siloxanen wurden bisher in Lebensmitteln selten untersucht. In Heringen aus der Nordsee, dem Nordatlantik und der Ostsee war D4 in der Regel nicht nachweisbar [27]. Auch der D5-Gehalt lag bei Ostseefischen zumeist unter, in einigen Proben nahe der Nachweisgrenze von 0,01 $\mu\text{g}/\text{g}$. In Heringen aus der Nordsee und aus dem Nordatlantik ließ sich D5 häufiger nachweisen, die Maximalgehalte betragen 0,2 beziehungsweise 0,04 $\mu\text{g}/\text{g}$ Frischgewicht.

Angaben zum Vorkommen von zyklischen Siloxanen in Trinkwasser liegen nicht vor.

Das Vorkommen von Siloxanen in 76 Körperpflegemitteln und haushaltsnahen Produkten wurde stichprobenartig in einer US-amerikanischen Studie untersucht [2]. Verbraucherprodukte enthielten zyklische Siloxane zumeist als Gemische mit unterschiedlichen Anteilen von D4, D5, D6 und D7. Beispielsweise fanden sich in Haarpflegeprodukten bis zu 3 % D5, in Kosmetika bis zu 8 % D5 und bis zu 4 % D6, in Fugendichtmassen bis zu 0,2 % D4 bis D7 und in Sanitärreinigern bis zu 2 %

D5 sowie lineare Siloxane bis zu 5%. Eine vergleichbare Untersuchung von Kosmetikartikeln und Körperpflegeprodukten in Kanada bestätigte das Vorkommen von Siloxanen in zahlreichen Produkten [28]. Der höchste Gehalt fand sich mit 68 % D5 in einem Deodorant. Windeln enthielten bis zu 15 % D5.

2.3 Interne Exposition (Human-Biomonitoring)

Bislang liegen nur wenige Studien zum Vorkommen von Siloxanen bzw. deren Abbauprodukten (siehe Abschnitt 3) in menschlichen Körperflüssigkeiten oder Geweben vor. In einer Humanstudie an zwölf erwachsenen Probanden (acht Männer, vier Frauen) wurden D4-Plasmaspiegel vor, während und nach einer einstündigen Exposition gegenüber 123 mg ^{14}C -markiertem D4/ m^3 bestimmt [29]. Während der einstündigen Exposition erreichte die D4-Konzentration einen maximalen Wert von 79 μg pro l Plasma; nach einem Tag sank die D4-Konzentration unter die Nachweisgrenze von 3 μg pro l Plasma. Während der Beobachtungszeit ergaben sich weder Veränderungen der Lungenfunktions- noch immunologischer Parameter. In einer Folgestudie an 6 Männern stieg die D4-Konzentration im Plasma nach einer einstündigen Exposition gegenüber 120 mg D4/ m^3 im Mittel auf 115 μg D4/l an [30]. Ein Tag nach Expositionsende war die D4-Konzentration auf 3 $\mu\text{g}/\text{l}$ Plasma abgesunken. Die Gesamtkonzentration an D4-Metaboliten im

Plasma betrug nach Expositionsende 56 $\mu\text{g}/\text{l}$ und einen Tag nach Exposition 29 $\mu\text{g}/\text{l}$.

D5 verhielt sich ähnlich. In einer Studie an drei Männern und zwei als nicht schwanger getesteten Frauen stieg die D5-Konzentration im Plasma nach einer einstündigen Exposition gegenüber 150 mg D5/ m^3 auf 30 bis 70 μg D5/l an [31]. Zwei Wochen nach Expositionsende war die D5-Konzentration auf 4 bis 15 $\mu\text{g}/\text{l}$ und nach weiteren sieben Wochen auf <1 bis 8 $\mu\text{g}/\text{l}$ gefallen.

D3, D4, D5 beziehungsweise D6 ließen sich teilweise im Blut beziehungsweise im Plasma von Frauen mit Silikon-haltigen Brustimplantaten nachweisen, jedoch nicht bei Frauen einer Kontrollgruppe [32]. Ein Nachweis von D4, D5 und D6 gelang auch in schwedischen Frauenmilchproben [16].

3 Toxikokinetik

Toxikokinetische Daten zu Siloxanen liegen vor allem für die inhalative Aufnahme bei der Ratte und beim Menschen vor, der Kenntnisstand zur Kinetik bei dermalen oder oraler Exposition ist geringer. Die Siloxane D4 und D5 weisen ein ungewöhnliches Verteilungsverhalten auf: trotz einer hohen Lipophilie (für D4: log K_{ow} = 5,1, geschätzter Fett-Blut-Koeffizient um 550; für D5: log K_{ow} = 5,2, Fett-Blut-Koeffizient um 2000 [31]) reichern sie sich nicht wesentlich im Körper an. Ein geringer Übergang des eingeatmeten Siloxans ins Blut und eine rasche Verstoffwechslung sind hierfür verantwortlich.

3.1 Aufnahme, Verteilung

D4 und D5 weisen einen niedrigen Blut/Luft-Verteilungskoeffizienten von unter 1 auf: eingeatmetes D4 oder D5 wird weitgehend unverändert abgeatmet und nur zu einem geringen Teil resorbiert. Die Resorptionsrate von D4 betrug 5 bis 6 % bei Ratten nach einer 6stündigen Exposition gegenüber 84, 840 oder 8400 mg ^{14}C -D4/ m^3 und beim Menschen 6 % bei körperlicher Aktivität beziehungsweise bis 12 % in Ruhe nach einstündiger Exposition gegenüber 123 mg ^{14}C -D4/ m^3 [29, 33]. Resorbiertes D4 wird schnell in die Gewebe, insbesondere ins Fettgewebe, verteilt und

aus diesen – mit Ausnahme fettreicher Gewebe – wieder schnell eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von D4 aus menschlichem Plasma betrug etwa sechs Stunden [29].

D5 verhält sich ähnlich D4. Männliche und weibliche junge Fischer 344-Ratten wurden jeweils sechs Stunden lang ausschließlich über die Nase entweder einmalig gegenüber 105 oder 2500 mg ¹⁴C-D5/m³ oder an 14 aufeinander folgenden Tagen gegenüber 2400 mg D5/m³ und am folgenden Tag gegenüber 2400 mg ¹⁴C-D5/m³ exponiert [34]. Nach einmaliger Exposition betrug die Retentionsrate 1 bis 2 % und nach wiederholter Exposition 2 %. Resorbiertes D5 wird schnell verteilt: bereits innerhalb einer Stunde fanden sich die höchsten Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnisse in der Lunge und im Fettgewebe, unabhängig von Geschlecht, Dosis oder Expositionsdauer. Die Eliminationshalbwertszeiten von D5 aus dem Plasma, der Lunge und dem Fett betragen zwei bis 2,4, acht bis neun beziehungsweise vier bis zehn Tage, wobei die jeweils längere Halbwertszeit bei den weiblichen Ratten beobachtet wurde.

Auch die dermale Aufnahme ist eher niedrig. D4 wird in geringem Ausmaß (0,1 bis 0,3 %) und D5 in sehr geringem Maß (0,05 %) über die Haut resorbiert [35].

3.2 Metabolismus und Ausscheidung

D4 und D5 unterliegen im Stoffwechsel einer Hydrolyse und oxidativen Demethylierung [30, 34, 36]. Dabei bricht die Ringstruktur auf und es entstehen hydroxylierte Siloxane, überwiegend (75 bis 85 %) die beiden Monomere Methylsilantriol und Dimethylsilandiol. Als weitere Metaboliten wurden im Harn dimere und lineare trimere hydroxylierte Silane, aber keine Siloxane identifiziert.

4 Gesundheitliche Wirkungen

Zur gesundheitlichen Wirkung der Siloxane D4 und D5 liegen mehrere tierexperimentelle Untersuchungen einschließlich Langzeitstudien vor. Beide Siloxane weisen nach inhalativer, oraler oder dermaler Exposition eine geringe akute Giftigkeit auf. Nach wiederholter inhalativer

Exposition stehen bei Ratten und Mäusen Wirkungen im Atemtrakt, in der Leber sowie eine Reproduktionstoxizität im Vordergrund.

Die toxikologische Datenbasis zu D6 ist hingegen als unzureichend anzusehen. Als einzige Studie liegt eine orale Studie über 45 Tage an Sprague-Dawley-Ratten zur Reproduktions- beziehungsweise Entwicklungstoxizität von D6 vor. Wirkungsstudien zu D3 wurden nicht gefunden.

Im Folgenden werden vor allem für eine Richtwertableitung relevante Ergebnisse nach inhalativer Exposition gegenüber den Siloxanen D4 oder D5 dargestellt.

4.1 Entzündliche Wirkung im Atemtrakt

In subakuten Inhalationsstudien mit den Siloxanen D4 oder D5 waren in der Lunge von Ratten alveoläre Entzündungszeichen geringen Grades aufgefallen [37, 38]. Dieser Wirkungsendpunkt wurde jeweils in einer subchronischen Inhalationsstudie mit D4 beziehungsweise D5 näher untersucht.

In der subchronischen Inhalationsstudie mit D4 wurden jeweils 20 männliche und 20 weibliche Fischer 344-Ratten 13 Wochen lang für sechs Stunden am Tag und fünf Tage pro Woche gegenüber 0, 420, 1480, 5860 oder 10.800 mg D4/m³ ausschließlich über die Nase exponiert [39]. Histopathologisch nahmen in der Lunge aller exponierten weiblichen Gruppen dosisabhängig die Zahl alveolärer Makrophagen, der Schweregrad der fokalen Entzündung sowie eine chronische interstitielle Entzündung zu (■ Tabelle 7). Bei der höchsten Dosisgruppe fiel bei beiden Geschlechtern eine Leukozyteninfiltration in das perivaskuläre beziehungsweise interstitielle Lungengewebe auf, die vor allem aus Eosinophilen bestand; in den Nasenhöhlen zeigte sich eine verstärkte Proliferation Schleim produzierender Becherzellen. Nach einem expositionsfreien Monat bildeten sich die Schädigungen bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe graduell, jedoch nicht vollständig zurück: etwa die Hälfte der Tiere dieser Dosisgruppe wies weiterhin eine interstitielle Entzündung und eine alveoläre Histiozytose auf (als Histiozytose bezeichnet man

eine heterogene Gruppe tumorähnlicher Läsionen, die durch die Proliferation histiozytärer Zellen charakterisiert sind). Andere Dosisgruppen wurden nicht untersucht.

In der zweiten subchronischen Inhalationsstudie wurden jeweils 20 männliche und 20 weibliche Fischer 344-Ratten 13 Wochen lang für sechs Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche gegenüber 0, 420, 740, 1300 oder 3500 mg D5/m³ exponiert („nose-only“) [38]. Auch hier fanden sich in der Lunge eine erhöhte Zahl alveolärer Makrophagen sowie eine chronische interstitielle Entzündung, jedoch nur leicht erhöht in der zweithöchsten und signifikant erhöht in der höchsten Dosisgruppe (■ Tabelle 8). In der höchsten Dosisgruppe war das absolute und relative Lungengewicht signifikant erhöht. Nach einer einmonatigen Erholungszeit blieben die beschriebenen Schädigungen in der als einzige untersuchten, höchsten Dosisgruppe ebenfalls weitgehend bestehen: etwa die Hälfte der Tiere wies weiterhin eine alveoläre Histiozytose und eine interstitielle Entzündung auf. Die Autoren der Studie vermuten die Bildung größerer Partikel (unbekannter Größe) als auslösendes Agens für die beschriebenen entzündlichen Lungenveränderungen. Zu beiden Studien ist anzumerken, dass bei Konzentrationen oberhalb von 8400 mg D4/m³ beziehungsweise 2700 mg D5/m³ eine Aerosolbildung einsetzt und beobachtete Wirkungen möglicherweise dem Aerosol und nicht den gasförmigen Siloxanen zuzuschreiben sind.

In einer chronischen Inhalationsstudie gegenüber 0, 150, 600 oder 2400 mg D5/m³ über 24 Monate (sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche) zeigten sich in der Nasenhöhle von Fischer 344-Ratten histopathologische Zeichen einer Reizwirkung [40, 41]. Die Zunahme von hyalinen Einschlüssen im respiratorischen und olfaktorischen Epithel der Nase war in der zweithöchsten Dosis bei den weiblichen Tieren und in der höchsten Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern statistisch signifikant (■ Tabelle 9). In einer Untergruppe der exponierten Tiere, die unter gleichen Bedingungen über zwölf Monate exponiert und während einer anschließenden zwölfmonatigen Nachbe-

Tabelle 7

Histopathologische Veränderungen der Lunge von Fischer 344-Ratten nach subchronischer inhalativer Exposition gegenüber Siloxan D4 [39]

Konzentration [mg D4/m ³]		0	420	1480	5860	10.800
Alveoläre Histozytose	Grad 1, m	4/20	3/20	6/20	10/20	12/20
	Grad 1, w	3/20	6/20	18/20	17/20	1/20
	Grad 2, m	0/20	0/20	0/20	0/20	6/20
	Grad 2, w	0/20	0/20	0/20	1/20	14/20
	Grad 3, m	n. a.				
	Grad 3, w	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20
Leukozyteninfiltration (Eosinofile)	Grad 1, m	0/20	0/20	0/20	0/20	11/20
	Grad 1, w	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20
	Grad 2, m	n. a.				
	Grad 2, w	0/20	0/20	0/20	0/20	9/20
Interstitielle Entzündung	Grad 1, m	3/20	3/20	4/20	5/20	5/20
	Grad 1, w	1/20	3/20	7/20	11/20	3/20
	Grad 2, m	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20
	Grad 2, w	0/20	0/20	0/20	1/20	11/20
	Grad 3, m	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20
	Grad 3, w	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20

Tabelle 8

Lungenveränderungen bei Fischer 344-Ratten nach subchronischer inhalativer Exposition gegenüber Siloxan D5 [38]

Konzentration [mg D5/m ³]		0	420	740	1300	3500
Alveoläre Histozytose	Grad 1, m	3/20	3/20	1/20	8/20	0/20
	Grad 1, w	7/20	8/20	5/20	9/20	2/20
	Grad 2, m	1/20	0/20	1/20	0/20	19/20
	Grad 2, w	0/20	0/20	0/20	3/20	18/20
	Grad 3, m	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
	Grad 3, w	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Subpleurale Histozytose	Grad 1, m	9/20	9/20	7/20	12/20	11/20
	Grad 1, w	5/20	7/20	3/20	5/20	3/20
	Grad 2, m	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20
	Grad 2, w	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Interstitielle Entzündung	Grad 1, m	2/20	4/20	2/20	7/20	8/20
	Grad 1, w	7/20	5/20	4/20	7/20	8/20
	Grad 2, m	1/20	0/20	0/20	0/20	12/20
	Grad 2, w	0/20	0/20	0/20	2/20	12/20

obachtungszeit nicht D5 ausgesetzt waren, nahm die Anzahl der hyalinen Einschlüsse im respiratorischen und olfaktorischen Nasenepithel statistisch signifikant bei den männlichen Tieren bei Konzentrationen von 600 und 2400 mg/m³ und bei beiden Geschlechtern bei 2400 mg/m³ zu.

Histomorphologische Zeichen einer Reizwirkung traten auch in einer analogen chronischen Inhalationsstudie mit 0, 120, 360, 1800 oder 8400 mg D4/m³ an F344-Ratten (siehe Abschnitt 4.4) auf [42].

Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen im Abstract.

Auch in einer Zwei-Generationen-Reproduktionsstudie (siehe Abschnitt 4.3) an Sprague-Dawley-Ratten wiesen ihre Lungen nach einer täglich sechsstündigen Ganzkörperexposition gegenüber D5 mit Konzentrationen von 450, 1050 oder 2400 mg D5/m³ entzündliche Veränderungen auf [43]. Eine signifikant erhöhte alveoläre Histozytose geringen Grades in Form schaumiger Makrophagen wurde bei allen weiblichen Tieren in der höch-

ten Expositionsgruppe (■ Tabelle 10) gesehen. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte sich in den Expositionsgruppen eine signifikante vaskuläre Mineralisation geringen Ausmaßes in der Lunge; allerdings fehlte eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Bei den männlichen F₁-Ratten nahmen in den beiden höchsten Expositionsgruppen nicht-eitrige Entzündungen der Lunge signifikant zu, eine Dosisabhängigkeit fehlte.

4.2 Hepatotoxizität

Eingeatmetes D4 oder D5 induziert schon bei relativ niedrigen Konzentrationen (D4: 85 mg/m³; D5: 380 mg/m³) Fremdstoffmetabolisierende Leberenzyme [7, 8]. In den in Abschnitt 4.1 vorgestellten Inhalationsstudien traten bei höheren Konzentrationen (zum Beispiel bei D4 zwischen 6100 und 8500 mg/m³) eine zentri-lobuläre Hypertrophie der Leberzellen und eine Zunahme des relativen und absoluten Lebergewichts auf. In Langzeitstudien zeigten sich weder Leberschäden noch Lebertumoren.

4.3 Reproduktionstoxizität

In einer Zwei-Generationen-Studie zur Untersuchung der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden jeweils 30 männliche und 30 weibliche Sprague-Dawley-Ratten der F₀- und der F₁-Generation gegenüber D4 exponiert (0, 850, 3600, 6000 oder 8500 mg/m³, sechs Stunden pro Tag 70 Tage vor und während der Paarung sowie danach bis zum Abstillen der Jungtiere 21 Tage nach ihrer Geburt) [44]. Bei den beiden höchsten Expositionsgruppen verringerte sich bei beiden Generationen die durchschnittliche Größe des Wurfs. Bei den weiblichen F₁-Ratten verlängerte sich bei der höchsten Dosis der Zyklus, die Tiere paarten sich weniger und die Fertilität sank. Bei der Paarung exponierter männlicher Ratten mit nichtexponierten weiblichen Ratten zeigten sich keine Effekte. Entwicklungstoxische Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Dieselbe Autorengruppe führte auch eine entsprechende Zwei-Generationen-Reproduktionsstudie mit D5 durch, bei der ebenfalls Sprague-Dawley-Ratten an

sechs Stunden täglich gegenüber 450, 1050 oder 2400 mg/m³ D₅ ganzkörper-exponiert wurden [43]. Im Unterschied zu D₄ traten in dieser Studie keine ad-versen reproduktionstoxischen Effekte durch D₅ auf.

In einer ergänzenden Studie zur gezielten Untersuchung des Einflusses von D₄ auf den weiblichen Reproduktionszyklus wurden Sprague-Dawley-Ratten schrittweise 28 Tage vor der Paarung bis zum Gestationstag 19 gegenüber 3600, 6100 oder 8400 mg D₄/m³ ganzkörper-exponiert [45]. Die Anzahl der Gelbkörper nahm bei Ratten, die über den gesamten Zeitraum gegenüber 3600 mg D₄/m³ exponiert waren, signifikant ab. Bei den beiden höchsten Konzentrationen gingen die Anzahl der Implantationsstellen und die Anzahl lebensfähiger Feten zurück. D₄ führte zu einer signifi-kanten Verringerung der Fertilität bei Exposition einen Tag vor der Paarung. Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass D₄ den Anstieg des luteotropen Hormons verzögert beziehungsweise unterdrückt und dadurch den Eisprung behindert [46]. Außerdem beschleunigt D₄ das Einsetzen der weiblichen repro-duktiven Alterung.

4.4 Kanzerogenität/Mutagenität

Zur Frage einer krebserzeugenden Wir-kung eingeatmeter Siloxane liegt jeweils eine Untersuchung für D₄ beziehungs-weise D₅ vor. Es handelte sich zum Einen um eine Ganzkörper-Expositionsstudie an 7–8 Wochen alten F₃₃₄-Ratten (je 60 pro Geschlecht) gegenüber 0, 120, 360, 1800 oder 8400 mg D₄/m³ (0, 10, 30, 150 oder 700 ppm) über 24 Monate (sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche); die Reinheit des D₄ betrug > 99 % [42]. Bereits nach drei Monaten fiel in der höchsten Expositionsgruppe bei beiden Geschlechtern eine Leukozytose auf, die auf einer erhöhten Anzahl von Lympho-zyten beruhte und über die weitere Ex-positionszeit andauerte. Am Expositions-ende wiesen die Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren ein verringertes Kör-pergewicht sowie eine höhere Sterblich-keit auf: männliche Tiere: 62 % (Kontroll-gruppe: 48 %); weibliche Tiere: 42 % (Kontrollgruppe: 28 %). Als Ursache da-

Tabelle 9

Histopathologische Veränderungen in der Nasenhöhle bei Fischer 344-Ratten nach 24-monatiger inhalativer Exposition gegenüber Siloxan D₅ [41]

Konzentration [mg D ₅ /m ³]			0	150	600	2400
Hyaline Einschlüsse Nasenepithel (Grad 3)	olfakt.	w	20/60	31/60*	31/60*	46/60**
		m	2/60	2/59	2/60	8/60*
	respirat.	m	3/60	4/59	0/60	13/60**
		w	45/60	43/49	49/59	48/60**
Hyaline Einschlüsse Nasenepithel (Grad 4)	respirat./	w	45/60	43/49	49/59	48/60**
	olfakt.	m	6/60	13/59*	12/60	42/60**
Hyaline Einschlüsse Nasenepithel (Grad 5)	olfakt.	w	28/60	36/60	44/60*	58/60**
		m	27/60	20/59	19/60	41/60**
Hyaline Einschlüsse Nasenepithel	zusammen- gefasst	W	50/60	49/60	55/60*	59/50**
		m	29/60	25/59	25/60	50/60**

* signifikant ($p < 0,05$) zur Kontrolle im Jonckheere-Terpstra-Test; ** signifikant ($p < 0,01$) zur Kontrolle im Jonckheere-Terpstra-Test

Tabelle 10

Lungenveränderungen in einer Zweigenerationen-Reproduktionsstudie an Sprague-Dawley-Ratten nach einer täglich sechsstündigen Ganzkörper-exposition gegenüber Siloxan D₅ [43]

Konzentration [mg D ₅ /m ³]			0	450	1050	2400
Alveoläre Histiozytose (Grad 1)	F ₀ , m		5/30	5/29	7/30	6/28
	F ₀ , w		0/30	5/29	4/29	10/29*
	F ₁ , m		2/30	4/30	6/30	7/30
	F ₁ , w		3/30	10/30	8/30	13/30*
Vaskuläre Mineralisation (Grad 1)	F ₀ , m		13/30	17/29	23/30*	4/28
	F ₀ , w		7/30	20/29*	22/29**	10/29
	F ₁ , m		6/30	28/30*	27/30*	16/30*
	F ₁ , w		13/30	22/30	24/30*	4/30

* signifikant ($p < 0,05$) im einseitigen Kolmogorov-Smirnov-test; ** Grad 2

für wurde der frühzeitige Beginn einer mononukleären Zelleukämie (MNCL) in dieser Expositionsgruppe angesehen. Die Inzidenz der MNCL war in der höchsten Dosisgruppe und der Kontrollgruppe gleich; allerdings war die Häufigkeit in der Kontrollgruppe deutlich höher als in historischen Kontrollen. Bei den weiblichen Ratten der höchsten Expositionsgruppe nahm das Gewicht ihrer Gebär-mutter zu; histopathologisch traten in dieser Dosisgruppe vermehrt zystische endometriale Hyperplasien auf (78 %, Kontrollgruppe: 19 %), in vier von 35 (11 %) der exponierten Tiere wurden en-dometriale Adenome am Ende der Ex-positionszeit gefunden.

In der zweiten chronischen Inhalationsstudie an männlichen und weibli-chen Fischer 344-Ratten, die gegenüber 0,

150, 600 oder 2400 mg D₅/m³ (0, 10, 40 oder 160 ppm) über 24 Monate an sechs Stunden/Tag und fünf Tagen/Woche exponiert waren, zeigte sich am Ende der Expositionszeit ein erhöhtes Vorkommen von Adenokarzinomen in der Gebärmutter (1/60 bei 150 mg D₅/m³, signifikant mit 5/60 bei 2400 mg D₅/m³), ohne dass eine Zunahme endometrialer Hyperplasien beobachtet wurde [40, 41]. In einer Untergruppe (zwölf Monate Exposition und zwölf Monate Erholung) traten je-weils ein endometriales Adenokarzinom in der Kontrollgruppe und in der untersten Dosisgruppe sowie zwei in der höch-sten Dosisgruppe auf. Adenomatöse Poly-pen wurden in einer Ratte der Kontroll-gruppe und in drei Ratten bei mittlerer Exposition nach zwei Jahren gesehen. Eine Ratte der untersten Dosisgruppe

wies nach zwei Jahren ein Adenom der Gebärmutter auf.

In üblichen mikrobiellen Tests auf Genotoxizität erwiesen sich D₄ und D₅ mit und ohne Aktivierung als nicht mutagen. Verschiedene Chromosomenaberrationstests in vitro und in vivo wurden entweder wegen fehlender Dosisabhängigkeit oder fehlender Signifikanz als negativ gewertet. Insgesamt ergaben sich aus den In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential von D₄ oder D₅ [5, 7, 8].

5 Gesundheitliche Bewertung

Die gesundheitlichen Wirkungen von eingeatmetem D₄ und D₅ sind in mehreren Studien, allerdings fast ausschließlich tierexperimentell und im Wesentlichen nur von einer Arbeitsgruppe, untersucht worden. Als kritische Effekte werden Veränderungen in den Atemwegen, der Leber, eine beeinträchtigte Fertilität sowie eine Tumorbildung angesehen [5, 7, 8]. Untersuchungen zur gesundheitlichen Wirkung einer inhalativen Exposition gegenüber den Siloxanen D₃ oder D₆ wurden nicht gefunden.

Subakute, subchronische oder chronische Inhalation der Siloxane D₄ oder D₅ führte in tierexperimentellen Untersuchungen zu entzündlichen Veränderungen in den Atemwegen. Betroffen war vor allem die Lunge: hier fanden sich vielfach eine alveoläre Histiozytose und eine interstitielle Entzündung. In den Nasenhöhlen traten teilweise hyaline Einschlüsse im respiratorischen und olfaktorischen Epithel sowie teilweise eine verstärkte Proliferation Schleim produzierender Becherzellen auf. Der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Verbraucherprodukte wie auch die kanadische Umwelt- und Gesundheitsbehörde sehen 420 mg D₄/m³ als niedrigste beobachtete Wirkungskonzentration (lowest observed effect level, LOEL) für Lungenläsionen [39] an [5, 7]. Für D₅ werden als niedrigste beobachtete Wirkungskonzentrationen im Atemtrakt genannt [8]: 150 mg D₅/m³ in einer subakuten (28-Tage-)Studie (Endpunkt: Zunahme der Häufigkeit und Schwere der nasalen Goblet-Zellproliferation bei männlichen und weiblichen Ratten) [38], 450 mg D₅/m³ in einer Studie zur Repro-

duktionstoxizität (Endpunkt: signifikante Zunahme der vaskulären Mineralisation in der Lunge als Zeichen einer chronischen Entzündung) [43] und 600 mg D₅/m³ in einer chronischen Studie (Endpunkt: signifikant erhöhtes Vorkommen hyaliner Einschlüsse im respiratorischen und olfaktorischen Epithel der Nase) [40, 41].

D₄ und in geringerem Maße D₅ führen zu adaptiven Prozessen in der Leber. Diese zeigen sich bei niedrigen Konzentrationen als Induktion von Leberenzymen, gefolgt von einer zentrilobulären Hypertrophie der Leberzellen und einer Lebergewichtszunahme bei relativ hohen Konzentrationen (8400 mg D₄/m³). Der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Verbraucherprodukte sieht für diesen Endpunkt 1800 mg D₄/m³ als NOAEL an [5]. Auch nach Ansicht der kanadischen Umwelt- und Gesundheitsbehörde sollte die Induktion von Leberenzymen nicht als adverse Wirkung angesehen werden; ob die Zunahme des Lebergewichts als advers gelten kann, erscheint ihr unsicher [7].

Eine hohe inhalative Exposition gegenüber Siloxan D₄ bewirkt eine hormonelle Dysregulation in weiblichen Ratten, die ihre Fertilität verringert und nach Langzeitexposition von Hyperplasien und neoplastischen Veränderungen (Adenomen) in der Gebärmutter begleitet ist. Belegt ist eine Wirkung von D₄ auf den Spiegel des luteotropen Hormons. Nach Ansicht des europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses für Verbraucherprodukte ist ein verzögerter Anstieg des luteotropen Hormons im Proestrus in dieser zeitlichen Ausprägung beim Menschen wahrscheinlich ohne Bedeutung, weil der Mensch aufgrund der längeren Zyklusdauer (Ratte: 4 d, Mensch: 28 d) auf eine Verzögerung des LH-Anstiegs weniger empfindlich reagiert als die Ratte [5]. Die kanadische Umwelt- und Gesundheitsbehörde sieht 3600 mg D₄/m³ (Endpunkt: signifikante Abnahme der Anzahl der Gelbkörper) [45] als kritische Wirkungskonzentration der inhalativen Reproduktionstoxizität von D₄ an [7]. Reproduktionstoxische Wirkungen durch D₅ wurden bis zur höchsten untersuchten Konzentration von 2400 mg/m³ nicht gesehen.

In der Langzeitstudie mit D₄ an F₃₄₄-Ratten trat frühzeitig (nach drei Monaten) eine mononukleäre Zelleukämie (MNCL) in der höchsten Dosisgruppe (8400 mg D₄/m³) auf. Diese Leukämieart gilt als speziesspezifisch für F₃₄₄-Ratten und trat auch bei der Kontrollgruppe auf. Die Bedeutung dieses Tumortyps für den Menschen ist unbekannt [7].

In der chronischen Inhalationsstudie gegenüber D₅ bei Fischer 344-Ratten vermehrt aufgetretene Adenokarzinome in der Gebärmutter werden seitens des Herstellerverbandes dahin interpretiert, dass D₅ als Dopamin-Agonist agiere [47]. Hierdurch verzögere sich die Prolactin-Freisetzung und der Ovulationszyklus der Ratte werde beeinflusst. Nach Ansicht des Herstellerverbandes ist dieser Effekt für den Menschen kaum relevant. Zudem seien Adenokarzinome auch in der Kontrollgruppe aufgetreten. Wegen noch offener Fragen zum Wirkungsmechanismus von D₄ und D₅ hinsichtlich dieses Endpunktes ist diese Interpretation bislang nicht ausreichend wissenschaftlich abgesichert [7, 8].

5.1 Einstufungen

Nach der europäischen Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen ist von den Siloxanen bisher nur D₄ als fruchtbarkeitsgefährdend in Kategorie Repr. 2 („vermutlich reproduktionstoxischer Stoff“) eingestuft [48].

Rechtlich verbindliche Arbeitsplatzgrenzwerte liegen nicht vor. Herstellerseitig wird an Arbeitsplätzen ein hygienisch begründeter Leitwert von 120 mg D₄/m³ bzw. 150 mg/D₅ m³ empfohlen [38, 49].

5.2 Richtwerte für Siloxane in der Innenraumluft

Die Innenraumluft stellt den Hauptpfad für die Aufnahme von Siloxanen dar. Insbesondere die Anwendung von siloxanhaltigen Körperpflegeprodukten in wenig belüfteten Innenräumen wie zum Beispiel innen liegenden Badezimmern dürfte zu einer erheblichen inhalativen Exposition beitragen. Auf der Haut aufgetragene Siloxane werden in nur geringem Maße resorbiert und dampfen fast vollständig in

die Luft ab. In einer bayrischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit von Jugendlichen in einem Klassenraum im Vergleich zu Grundschulkindern zu einer 5fach höheren D₅-Konzentration in der Innenraumluft führt.

Epidemiologische oder andere Humanstudien zur gesundheitlichen Wirkung von flüchtigen Siloxanen wurden nicht gefunden. In zwei Humanstudien zum kinetischen Verhalten von Siloxanen traten am Ende einer jeweils einstündigen Exposition gegenüber 120 mg D₄/m³ beziehungsweise 150 mg/D₅ m³ und am folgenden Tag keine klinisch relevanten Wirkungen auf. Untersuchungen der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV₁ waren unauffällig. Zur Ableitung von Richtwerten für Siloxane in der Innenraumluft greift die Ad-hoc-Arbeitsgruppe deshalb auf Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zurück. Da von allen Siloxanen D₅ in der Innenraumluft am häufigsten und in den höchsten Konzentrationen vorkommt, wird D₅ vorrangig bewertet.

Gemäß Basisschema [50] geht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Festsetzung von Richtwerten für die Innenraumluft von der niedrigsten beobachteten nachteiligen Wirkungskonzentration (lowest observed adverse effect level, LOAEL) aus. In der chronischen Studie mit D₅ an Ratten trat nach einer 6stündigen Exposition pro Tag an fünf von sieben Tagen ab 600 mg/m³ eine erhöhte Inzidenz entzündungsbedingter Gewebeschäden mittleren Grades in den Nasenhöhlen auf [40, 41]. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe sieht diese histopathologischen Veränderungen als advers an, da sie sich auch bei einjähriger Exposition und einer anschließenden zwölfmonatigen expositionsfreien Nachbeobachtungszeit nicht vollständig zurückgebildet hatten, und stuft 600 mg D₅/m³ als LOAEL für den Endpunkt entzündliche Reaktionen der Atemwege (irritative Wirkung) ein. Lungenveränderungen traten nach subchronischer Exposition gegenüber 1300 mg D₅/m³ auf, allerdings wurde nicht untersucht, ob diese Lungenveränderungen reversibel waren.

Zur Extrapolation auf eine kontinuierliche Exposition verwendet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen Faktor von $6/24 \cdot 5/7 = 5,6$. Damit ergibt sich ein LAEL für eine

kontinuierliche Exposition von 107 mg D₅/m³. Dieser Wert wird unterstützt durch die Ergebnisse der Zwei-Generationen-Reproduktionsstudie, in der ab 450 mg D₅/m³ an 6 Stunden pro Tag (umgerechnet auf eine kontinuierliche Exposition: 113 mg D₅/m³) die vaskuläre Mineralisation in der Lunge sowohl in der Elterngruppe als auch in der F₁-Generation signifikant zunahm [43]. In der subakuten Inhalationsstudie an Ratten stiegen zwar schon ab 150 mg D₅/m³ Häufigkeit und Ausmaß der Proliferation von Goblet-Zellen in der Nasenhöhle an [38]. Nach Ansicht der kanadischen Umwelt- und Gesundheitsbehörde handelt es sich hierbei nicht um eine kritische Konzentration, da adverse nasale Effekte erst ab 600 mg D₅/m³ in der chronischen Inhalationsstudie gesehen wurden [8].

Im weiteren Ablauf der Richtwertfestsetzung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe für den interspeziesfaktor einen Wert von 2,5 [51] an. Für die interindividuelle Variabilität der inhalativen Irritation verwendet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen Standardfaktor von 5 [51]. Ob Kinder gegenüber Reizstoffen besonders empfindlich sind, ist nicht bekannt. Zur Abbildung dieser Unkenntnis der Altersabhängigkeit der Reizwirkung wurde ein Unsicherheitsfaktor von 2 als ausreichend angesehen [52]. Bei Anwendung dieser Faktoren ergeben sich ein Gefahrenrichtwert (Richtwert II) von $107/2,5/5/2 =$ (gerundet) 4 mg D₅/m³ und ein Vorsorgerichtwert (Richtwert I) von 0,4 mg D₅/m³.

Hinsichtlich D₄ sah die kanadische Umwelt- und Gesundheitsbehörde 3600 mg/m³ (Endpunkt: signifikante Abnahme der Anzahl der Gelbkörper) [45] als kritische Wirkungskonzentration der inhalativen Reproduktionstoxizität von D₄ an [7]. Nach dem Verständnis der Ad-hoc-Arbeitsgruppe handelt es sich dabei um einen LOAEL. Ausgehend von diesem LOAEL und unter Berücksichtigung der Extrapolation von subchronische auf chronische Exposition mit einem Faktor 2 [53] gelangt man bei Verwendung der oben genannten Faktoren [51] zu etwas höheren Richtwerten für D₄ im Vergleich zu D₅.

Zur gesundheitlichen Bewertung der Siloxane D₃ und D₆ in der Innenraumluft liegen keine Daten vor. Da sowohl D₃ als

auch D₆ in der Innenraumluft nachweisbar sind, hält es die Ad-hoc-Arbeitsgruppe für notwendig, diese beiden Siloxane in ihre Bewertung mit einzuschließen. Bis zum Vorliegen bewertbarer Daten zu D₃ und D₆ schlägt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe vor, die für D₅ abgeleiteten Richtwerte auf die gesamte Summe der Siloxane D₃ bis D₆ zu beziehen, zumal der Richtwert für D₅ den Endpunkt Reproduktionstoxizität von D₄ einschließt:

Summenrichtwert II = 4 mg Siloxane D₃–D₆/m³,

Summenrichtwert I = 0,4 mg Siloxane D₃–D₆/m³.

Anmerkungen

Der Text dieser Empfehlung wurde federführend von Dr. Jutta Witten und Dr. Helmut Sagunski mit Beiträgen von Christoph Baudisch, Dr. Hermann Fromme, Dr. Wolfgang Heger, Dr. Birger Heinzow, Dr. Eva Katharina Kopp, Thomas Lahrz, Dr. Inge Mangelsdorf und Sarah Weiss erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im September 2010 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Mai 2009 abgeschlossen.

Literatur

1. CES (2010) World silicones consumption. Facts & figures. Centre Européen des Silicoes. http://www.silicoes-europe.com/ab_facts.html
2. Horii Y, Kannan K (2008) Survey of organosilicone compounds, including cyclic and linear siloxanes, in personal-care and household products. Arch Environ Contam Toxicol 55:701–710
3. De Bortoli M, Knöppel H, Pecchio E et al. (1986) Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in Northern Italy. Environ Int 12:343–350
4. Weschler CJ (1988) Polydimethylsiloxanes associated with indoor and outdoor airborne particles. Sci Tot Environ 73:53–63
5. EU-SCCP (2005) Opinion on Octamethylcyclotetrasiloxane (D4). European Commission. Scientific Committee on Consumer Products. SCCP/0893/05. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_035.pdf
6. Shields HC, Fleischer DM, Weschler CJ (1996) Comparisons among VOCs measured in three types of U.S. commercial buildings with different occupant densities. Indoor Air 6:2–17
7. ECHC (2008a) Screening assessment for the challenge. Octamethylcyclotetrasiloxane (D4). Environment Canada / Health Canada. http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_556-67-2_en.pdf

8. ECHC (2008b) Screening assessment for the challenge. Decamethylcyclotetrasiloxane (D5). Environment Canada / Health Canada. http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_541-02-6_en.pdf
9. Jovanovic ML, McMahon JM, McNett DA et al. (2008) In vitro and in vivo percutaneous absorption of 14C-octamethylcyclotetrasiloxane (14C-D4) and 14C-decamethylcyclotetrasiloxane (14C-D5). *Regul Toxicol Pharmacol* 50:239–248
10. Schleibinger H, Hott U, Marchl D et al. (2001) VOC-Konzentrationen in Innenräumen des Großraums Berlin im Zeitraum 1988–1999. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 61:26–38
11. Scholz H (1998) Vorkommen ausgewählter VOC in Innenräumen und deren Bewertung. In: AGÖF – Arbeitsgemeinschaft Ökologischer Forschungsinstitute (Hrsg.) *Gebäudestandard 2000: Energie & Raumluftqualität*. AGÖF, Springe-Eldagsen, S. 205–214
12. Eis D, Helm D, Laußmann D et al. (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Robert-Koch-Institut, Berlin
13. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Forschungsprojekt im Auftrag des Umweltbundesamtes. Forschungsbericht 205 61 234. Umweltbundesamt, Berlin
14. Conrad A, Brenske K-R (2010). Auswertung der Daten des Kinder-Umwelt-Survey des Umweltbundesamtes. Persönliche Mitteilung, Januar 2010
15. Hippelein M (2004) Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. *J Environ Monit* 6:745–752
16. Kaj L, Andersson J, Cousins AP et al. (2005) Results from the Swedish National Screening Programme 2004, Subreport 4: Siloxanes. Swedish Environmental Research Institute (IVL), 2005. http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/B1643_siloxaner.pdf
17. NYEQC (2005) **Indoor environmental quality assessing and mitigating the impact of exposure to multiple indoor contaminants**. Final report. New York Indoor Environmental Quality Center. Syracuse, New York. <http://www.syracusecoec.org/documents/2007/2002/2013/R828605-828601%828620Final%828620Report.pdf>.
18. Kopp E, Fromme H (2010) Vorkommen und gesundheitliche Bewertung von Siloxanen. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Materialien zur Umweltmedizin, Band 21, München
19. Hofmann H, Plieninger P (2010) Siloxane in der Innenraumluft im Rahmen einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Innenraumluft. Sonderauswertung im Auftrag des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München, unveröffentlicht
20. Fromme H, Lahrz T, Piloty M et al. (2002) Schwerpunktprogramm – Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Bericht des Instituts für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen (ILAT), Fachbereich Umwelt und Gesundheitsschutz, Berlin
21. Lahrz T, Piloty M, Oddoy A, Fromme H (2003) Gesundheitlich bedenkliche Substanzen in öffentlichen Einrichtungen in Berlin. Untersuchungen zur Innenraumluftqualität in Berliner Schulen. Bericht des Instituts für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen (ILAT), Fachbereich Umwelt und Gesundheitsschutz, Berlin
22. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed Forsch* 4:135–152
23. Fromme H, Heitmann D, Dietrich S et al. (2008) Raumluftqualität in Schulen – Belastung von Klassenräumen mit Kohlendioxid (CO₂), flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), Aldehyden, Endotoxinen und Katzenallergenen. *Gesundheitswesen* 70:88–97
24. Baudisch C (2010) Ergebnisse anlassbezogener Untersuchungen in Bürogebäuden. Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LAGuS), Schwerin, unveröffentlicht
25. Lahrz T, Piloty M, Pfeiler P, Honigmann I (2002) Messungen von Schadstoffen an Berliner Büroarbeitsplätzen, Bericht des Institutes für Lebensmittel, Arzneimittel und Tierseuchen (ILAT), Fachbereich Umwelt- und Gesundheitsschutz, Berlin
26. Heitmann D (2009) Siloxane in Diskotheken. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München, persönliche Mitteilung
27. Stiehl T, Pfordt J, Ende M et al. (2008) **Globale Destillation. II. Anreicherung von „persistenten, bioakkumulierenden, toxischen Substanzen“ und von „sehr persistenten, bioakkumulierenden Substanzen“ in Heringen aus dem Nordatlantik, der Nordsee bzw. der Ostsee**. *J Verbr Lebensm* 3:1661–1751
28. Wang R, Moody RP, Koniecki D, Zhu J (2009) Low molecular weight cyclic volatile methylsiloxanes in cosmetic products sold in Canada: implication for dermal exposure. *Environ Int* 35:900–904
29. Utell MJ, Gelein R, Yu CP et al. (1998) **Quantitative exposure of humans to an octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) vapour**. *Toxicol Sci* 44:206–213
30. Reddy MB, Andersen ME, Morrow PE et al. (2003) Physiological modeling of inhalation kinetics of octamethylcyclotetrasiloxane in humans during rest and exercise. *Toxicol Sci* 72:3–18
31. Reddy MB, Dobrev ID, McNett DA et al. (2008) **Inhalation dosimetry modelling with decamethylcyclotetrasiloxane in rats and humans**. *Toxicol Sci* 105:275–285
32. Flassbeck D, Pfeleiderer B, Grümping R, Himer AV (2001) Determination of low molecular weight siloxanes in plasma and blood of women after exposure to silicone breast implants by GC/MS. *Anal Chem* 73:606–611
33. Plotzke KP, Crofoot SD, Ferdinandi ES et al. (2000) Disposition of radioactivity in Fischer 344 rats after single and multiple inhalation exposure to ¹⁴C-octamethylcyclotetrasiloxane (¹⁴C-D₄). *Drug Metabol Dispos* 28:192–204
34. Tobin JM, McNett DA, Durham JA, Plotzke KP (2008) Disposition of decamethylcyclotetrasiloxane in Fischer 344 rats following single or repeated inhalation exposure to ¹⁴C-decamethylcyclotetrasiloxane (¹⁴C-D₅). *Inhal Toxicol* 20:513–531
35. Reddy MB, Looney RJ, Utell MJ et al. (2007) Modeling of human dermal absorption of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) and decamethylcyclotetrasiloxane (D₅). *Toxicol Sci* 99:422–431
36. Varaparth S, Salyers KL, Plotzke KP, Nanavati S (1999) Identification of metabolites of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) in rat urine. *Drug Metab Dispos* 27:1267–1273
37. Meeks RG, Thevanaz Ph, Mast RW (1995) 1-Month repeated dose inhalation toxicity study with octamethylcyclotetrasiloxane in rats. *Toxicologist* 15:182
38. Burns-Naas LA, Mast RW, Meeks RG et al. (1998) Inhalation toxicology of decamethylcyclotetrasiloxane (D₅) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 43:230–240
39. Burns-Naas LA, Meeks RG, Kolesar GB et al. (2002) Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *Int J Toxicol* 21:39–53
40. Crofoot SD, Jovanovic ML, Crissmann JW et al. (2005) Chronic toxicity and oncogenicity study of decamethylcyclotetrasiloxane (D₅) in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 84:S1:308. Abstr 1509
41. US-EPA (2006) Decamethylcyclotetrasiloxane. A 24-month combined chronic toxicity and oncogenicity whole body vapor inhalation study in Fischer-344 rats. TSCA Section 8(e) notification of substantial risk: Submission Dow Chemical Corporation. January 11, 2006. http://www.epa.gov/oppt/tsca8e/pubs/8ehq/2006/jan06/8ehq-0106-15273b_8906000174.pdf
42. Plotzke KP, Jean PA, Crissmann JW et al. (2005) Chronic toxicity and oncogenicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 84:S1:307–308. Abstr 1507
43. Siddiqui WH, Stump DG, Reynolds VL et al. (2007) A two-generation reproductive toxicity study of decamethylcyclotetrasiloxane (D₅) in rats exposed by whole-body vapour inhalation. *Reprod Toxicol* 23:216–225
44. Siddiqui WH, Stump DG, Plotzke KP et al. (2007) A two-generation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) in rats exposed by whole-body vapour inhalation. *Reprod Toxicol* 23:202–215
45. Meeks RG, Stump DG, Siddiqui WH et al. (2007) An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) in female rats using multiple and single day exposure regimens. *Reprod Toxicol* 23:192–201
46. Quinn AL, Dalu A, Meeker LS et al. (2007) Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D₄) on the luteinising hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 23:532–540
47. SEHSC (2007) Research on the safety of D5. Fact sheet. February 2008. Silicones Environmental Health and Safety Council of North America. Unter: www.siltechpersonalcare.com/pdfs/brochures/Fact_Sheet_D5.pdf
48. EU (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006
49. Looney RJM, Frampton W, Byram J et al. (1998) Acute respiratory exposure of human volunteers to octamethylcyclotetrasiloxane (D₄): Absence of immunological effects. *Toxicol Sci* 44:214–220
50. Ad-hoc-AG IRK/AOLG (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. **Bundesgesundheitsblatt** 39:422–426
51. ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Europäische Chemikalienagentur. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf?vers=20_08_08
52. Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG (2009) Richtwerte für gesättigte azyklische aliphatische C₄- bis C₁₁-Aldehyde in der Innenraumluft. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz** 52:650–659
53. AGS (2010) Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. Bekanntmachung von Gefahrstoffen. **BekGS 901**. Ausschuss für Gefahrstoffe. **GMBI** 32:691–696

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

