

Richtwerte für die Innenraumluft*: Dichlormethan

Von J. Witten, H. Sagunski und B. Wildeboer

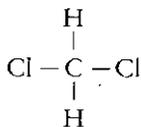
Stoffidentifizierung

Systematischer Name: Dichlormethan
Synonyme: Methylenchlorid, Methan-
dichlorid

CAS-Nummer: 75-09-2

Summenformel: CH_2Cl_2

Strukturformel:



Physikalische und chemische Eigenschaften

Rel. Molekulargewicht: 84,93

Schmelzpunkt: $-95\text{ }^\circ\text{C}$

Siedetemperatur: $40,7\text{ }^\circ\text{C}$

Dichte: 1,33 g/ml bei $20\text{ }^\circ\text{C}$

Dampfdruck: 475 hPa bei $20\text{ }^\circ\text{C}$

Rel. Gasdichte (Luft = 1): 2,9

Verteilungskoeffizient, $\log K_{\text{Octanol/Wasser}}$: 1,3

Wasserlöslichkeit 13 g/l bei $20\text{ }^\circ\text{C}$

Umrechnung:

1 $\text{mg}/\text{m}^3 = 0,29\text{ ppm}$ bei $25\text{ }^\circ\text{C}$

1 ppm = 3,48 mg/m^3 bei $25\text{ }^\circ\text{C}$

Dichlormethan ist eine farblose, leichtflüchtige und nichtbrennbare, wasserlösliche Flüssigkeit, die vor allem als Abbeizmittel zur Entfernung von Farben, als Lösungsmittel u. a. zur Metallentfettung sowie als Extraktionsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wurde [1]; Berichte zu den derzeitigen Anwendungsfeldern liegen nicht vor. In Deutschland wurden 1994 etwa 71 000 Tonnen hergestellt [2]. Das technische Produkt enthält bis zu 0,2 g/kg chlorierte C_1 - und C_2 -Kohlenwasserstoffe und bis zu 2 g/kg Stabilisatoren (Methanol, Ethanol, Cyclohexan, 2-Methylbuten-2 oder *t*-Butylamin) [3].

Exposition

Etwa 85 % der eingesetzten Dichlormethan-Menge wird bei der Verwendung in die Umgebung freigesetzt; dabei

stammen etwa zwei Drittel der Gesamtemission aus Verbraucherprodukten und ein Drittel aus der industriellen Anwendung [3].

Messungen im Umgebungsbereich von Dichlormethan-Emittenten im Rahmen des Luftreinhalteplans Ruhrgebiet West im Jahr 1993 ergaben Jahresmittelwerte unterhalb von 1 μg Dichlormethan/ m^3 [4]. In älteren Untersuchungen Ende der siebziger und Anfang der achtziger Jahre wurden in ländlichen und städtischen Gebieten 2–10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen [5].

Untersuchungen der Innenraumluft von 157 Kinderzimmern im Jahr 1987/88 in Hessen ergaben für etwa die Hälfte der Proben eine Dichlormethan-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; der Mittelwert lag bei 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, der Maximalwert bei 94 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [6]. Die Verwendung Dichlormethan-haltiger Produkte kann bei unzureichender Lüftung zu hohen Konzentrationen in der Innenraumluft führen; bei der Anwendung Dichlormethan-haltiger Farbabbieger wurden in Einzelfällen mehrere Hundert Milligramm Dichlormethan pro Kubikmeter in der Raumluft gemessen [7, 8]. In unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Gewerbebetrieb, in dem Motorenteile mit Dichlormethan gereinigt wurden, fanden sich in Büroräumen 0,8–1,1 mg/m^3 [9].

Offene Flammen oder heiße Oberflächen können Dichlormethan zersetzen; hierbei bilden sich u. a. Chlorwasserstoff und Phosgen. Drei Fälle mit Phosgenbildung wurden bei der Verwendung Dichlormethan-haltiger Farbentferner in Gegenwart offener Flammen beschrieben [10, 11]. Angaben zu Konzentrationen derartiger Zersetzungsprodukte in der Innenraumluft liegen nicht vor.

Neben der Luft können auch Lebensmittel und Trinkwasser durch Dichlormethan kontaminiert sein. Bis zu 0,3 μg Dichlormethan-Rückstände pro g fanden sich in Abhängigkeit vom Behandlungsverfahren in Lebensmitteln wie Margarine, Käse oder entkoffeiniertem Kaffee. Trinkwasser wies in Einzelfällen bis zu 5 μg Dichlormethan/l auf [3, 5].

Toxikokinetik

Aufnahme und Verteilung

Dichlormethan gelangt rasch über die Lungenalveolen in den Blutkreislauf. Bei Exposition bis zu 710 mg/m^3 betrug die Retention unter Ruhebedingungen etwa 70–75 % des inhalativ aufgenommenen Dichlormethans [12]. Erhöhte körperliche Aktivität führt wegen des gesteigerten Blutflusses und der verstärkten Ventilation zu einer erhöhten Resorptionsrate, während gleichzeitig die Retention abnimmt [13, 14]. Mit zunehmendem Körperfett bzw. Körpergewicht wird vermehrt Dichlormethan aufgenommen [15].

Dichlormethan wird auch über die Haut aufgenommen; nach halbstündigem Eintauchen eines Daumens in Dichlormethan bei Ausschluß einer inhalativen Aufnahme betrug die Dichlormethan-Konzentration in der Ausatemluft 11 mg/m^3 [16]. Die tierexperimentell an Ratten und Mäusen ermittelte orale Resorptionsrate beträgt 25–60 % [17].

Nach inhalativer oder dermalen Exposition verteilt sich Dichlormethan zunächst in das Blut und gutdurchblutete Organe, bevor es in fettreiche Körpergewebe übergeht. Erst nach längerer Expositionsdauer sind die Konzentrationen im Körperfett und Blut vergleichbar [13]. Etwa 8–35 % des insgesamt aufgenommenen Dichlormethans finden sich bei Nadelbiopsien im Fettgewebe [15]. Für den Menschen wurde nach wiederholter täglicher Exposition keine Akkumulation von Dichlormethan beobachtet [3]. Dichlormethan ist plazentagängig; bei einer geschätzten fünf- bis siebenstündigen Exposition gegenüber 86 mg/m^3 betrug die mittlere Dichlormethan-Konzentration in fötalem Gewebe 1 mg/kg und in der Frauenmilch 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ [1].

Metabolismus

Etwa 95 % des resorbierten Dichlormethans wird metabolisiert, der Rest unverändert abgeatmet [12]. Für den Abbau von Dichlormethan sind zwei Hauptstoffwechselwege bekannt. Beim Menschen (wie auch bei zahlreichen Labortieren) erfolgt ein oxidativer Abbau von Dichlormethan in der Leber mit

* Das Basisschema zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft wurde im Bundesgesundhbl. 39, 11 (1996) 422–426, veröffentlicht.

Hilfe mikrosomaler Cytochrom P 450-abhängiger Monooxygenasen (insbesondere Cytochrom P 450 2E1) zum intermediären Dichlormethanol und weiter zum Formylchlorid-Intermediat, das durch schrittweise Dehalogenierung im wesentlichen in Kohlenmonoxid und Chlorid zerfällt [18–21]; in einem Nebenweg kann das reaktive Formylchlorid-Intermediat mit Nucleophilen unter Freisetzung von Kohlendioxid reagieren. Die Aktivität dieser Isoenzyme war bei In-vitro-Untersuchungen in Lebermikrosomen fünf- bis sechsfach höher als in Lungenmikrosomen und dreißigfach höher als in Nierenmikrosomen [18, 20, 22]. Bei hoher Exposition erfolgt eine Enzymsättigung, beim Menschen nach Gleichgewichtseinstellung ab etwa einer sechsständigen Exposition gegenüber 1200 mg Dichlormethan/m³ [23].

Das gebildete Kohlenmonoxid wird überwiegend als Carboxyhämoglobin (CO-Hb) gebunden [19]. Untersuchungen an nichtrauchenden Probanden ergaben eine lineare Abhängigkeit zwischen der Dichlormethan-Exposition und dem CO-Hb-Blutspiegel, wobei eine 7,5stündige Exposition pro Tag über fünf Tage gegenüber 180 mg/m³, 350 mg/m³, 530 mg/m³ bzw. 710 mg/m³ zu CO-Hb-Spiegeln von 1,9 %, 3,4 %, 5,3 % bzw. 6,8 % im Blut führten [12]. Hinsichtlich des resultierenden CO-Hb-Spiegels entspricht eine achtstündige Exposition gegenüber 530 mg Dichlormethan pro m³ einer achtstündigen Exposition gegenüber 124 mg Kohlenmonoxid pro m³ [3]. Ohne bekannte Dichlormethan- oder Kohlenmonoxidquellen schwankt der CO-Hb-Spiegel im Blut zwischen 0,5 und 2 % [1].

Die bei sehr hoher Dosierung oberhalb von 1700 mg/m³, d. h. bei Sättigung des Cytochrom P 450-abhängigen Abbaugeschwindigkeits von Dichlormethan, tierexperimentell bei der Maus und Ratte beobachtete Bildung von Kohlendioxid weist auf einen zweiten Stoffwechselweg hin [24]. Hierbei wird Dichlormethan mit Hilfe cytosolischer Glutathion-S-Transferasen (vor allem der δ -Klasse) über S-Chlormethylglutathion zu Formaldehyd abgebaut, das annähernd quantitativ zu Methansäure (Ameisensäure) und schließlich zu Kohlendioxid oxidiert wird [24, 25]. Dieser Stoffwechselweg ist bei der Maus besonders ausgeprägt: nach einer sechsständigen Exposition gegenüber 14 000 mg Dichlormethan/m³ ist die Aktivität der Glutathion-S-Transferase bei Mäusen

im Vergleich zu Ratten etwa zehn- bis zwölffach größer [26].

Die Bedeutung dieses Stoffwechselwegs für den Menschen ist nicht bekannt. Bei In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Leberproben fand sich ein Polymorphismus für die Aktivität der Glutathion-S-Transferase: in drei Proben lag die Aktivität unter 0,05, in elf Proben bei 0,2–0,4 und in acht Proben bei 0,8–1,2 nmol/min pro mg Protein; die über alle Proben gemittelte Aktivität war dabei lediglich um einen Faktor 1,4 geringer als die im Rattenlebercytosol, die jedoch etwa zehnfach geringer als bei der Maus war [26, 27]. In Proben von menschlichem Lungengewebe ist die Aktivität dieses Enzyms mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht nachweisbar [28].

Der Glutathion-S-Transferase-Polymorphismus zeigte sich auch bei In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Erythrozyten [29]. Allerdings wurde in einer anderen Studie, in der sich Glutathion durch L-Cystein ersetzen ließ, die Bedeutung der Glutathion-S-Transferase in Erythrozyten in Frage gestellt [30].

Elimination

Dichlormethan wird in Form der flüchtigen Metabolite bzw. zu einem geringen Anteil unverändert abgeatmet. Sieben Stunden nach Beendigung einer 7,5stündigen Dichlormethan-Exposition gegenüber bis zu 710 mg/m³ enthielt die Atemluft weniger als 3,5 mg Dichlormethan/m³ [12]. Die Abnahme der Ausatemluftkonzentration läßt sich über eine Folge von Exponentialfunktionen beschreiben, wobei die Halbwertszeit unmittelbar nach Expositionsende etwa eine halbe Stunde beträgt und 15 bis 20 Stunden nach Expositionsende auf etwa fünf Stunden ansteigt [31]. Demgegenüber ist die Ausscheidung von Dichlormethan über Urin und Faeces unbedeutend; nach einer zweistündigen Exposition gegenüber 350–710 mg/m³ fanden sich lediglich 0,02–0,08 mg im 24-Stunden-Urin [13].

Die Abnahme des CO-Hb-Spiegels im Blut nach Expositionsende erfolgt wesentlich langsamer. Ein bis zwei Stunden nach einer 7,5stündigen Exposition gegenüber 350 mg Dichlormethan/m³ steigt der CO-Hb-Spiegel zunächst weiterhin an und fällt erst anschließend wieder ab [13, 31]. Die Halbwertszeit des CO-Hb-Spiegels nach Dichlormethan-Exposition wird mit sieben bis

zehn bzw. 13 Stunden angegeben und liegt damit etwa doppelt bis dreifach so hoch wie die Halbwertszeit von CO-Hb nach Kohlenmonoxid-Exposition [31, 32]. Als Ursache ist eine Neubildung von CO-Hb aus noch im Organismus enthaltenem Dichlormethan anzunehmen.

Wirkungen

Die wesentlichen Wirkungen einer Exposition gegenüber Dichlormethan stellen die Neurotoxizität und die Kardiotoxizität dar. Eine vereinzelt beschriebene nierenschädigende Wirkung von Dichlormethan trat nur bei Vergiftungen auf und wird deshalb in diesem Zusammenhang nicht weiter betrachtet. Dies gilt auch für einzelne im Zusammenhang mit einer Dichlormethan-Exposition beobachtete Leberentzündungen, bei denen zudem eine virale Genese nicht sicher ausgeschlossen wurde [3].

Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Dichlormethan dämpft das menschliche Zentralnervensystem. Bei vierstündiger Exposition gegenüber 690 mg Dichlormethan/m³ fielen bei freiwilligen Probanden eine verringerte Aufmerksamkeit und Leistungsminderungen auf; im visuellen Leistungstest zeigten sich signifikante Unterschiede bereits nach 1,5stündiger Exposition. Die CO-Hb-Konzentration lag am Ende dieser Kurzzeituntersuchung an sechs männlichen und sechs weiblichen nichtrauchenden Probanden bei 5,1 % [33]. Vergleichbare neurotoxische Effekte traten bei Probanden mit ausschließlicher CO-Exposition bei gleichen CO-Hb-Spiegeln entweder nicht [34] oder in abgeschwächter Form auf [33]. Unterhalb dieser Expositionshöhe fanden sich entweder keine oder keine signifikanten Effekte [13, 35].

Bei 1,5stündigem Einatmen von 1040 mg Dichlormethan/m³ verschlechterte sich bei freiwilligen Personen die Sehfunktion [36]. Visuell evozierte Potentiale als Marker für die Sehfunktion veränderten sich nach einstündiger Exposition gegenüber 2400 mg Dichlormethan/m³ [19].

Konzentrationen von 1400–18 000 mg Dichlormethan/m³ verursachten bei 14 Fußbodenverlegern EEG-Veränderungen, unspezifische vegetative Störungen sowie neurasthenische Beschwerden [8]. In zwei Einzelfällen traten irreversible

Hirnschäden mit massiver klinischer Symptomatik nach drei- bis fünfjähriger Dichlormethan-Exposition gegenüber 1740–3470 bzw. 2290–12 500 mg/m³ auf [37, 38].

Nach über zehnjähriger Exposition gegenüber 100–600 mg Dichlormethan/m³ sowie etwa 20 mg/m³ Methanol berichteten 29 Arbeitnehmer im Vergleich zu einer altersadjustierten Kontrollgruppe häufiger über neurologische Symptome, wiesen aber in neurologischen Untersuchungen nach einer Exposition gegenüber 260–350 mg Dichlormethan/m³ und 10 mg/m³ Methanol keine signifikanten zentralen oder peripheren neurotoxischen Effekte auf [39]. In einer Folgestudie zeigten 58 Arbeitnehmer bei dieser Exposition morgens Leistungsminderungen bei der Reaktionszeit, deren Signifikanz jedoch über die Schicht nicht anhielt [40]. Bleibende neurologische Schäden wurden mehrere Jahre nach Expositionsende nicht festgestellt [41, 42].

Die beim Menschen beschriebene Neurotoxizität von Dichlormethan wird durch Befunde an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen gestützt [3]. Bei Ratten ergaben sich oberhalb von 7100 mg/m³ über 13 Wochen (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) Hinweise auf neurotoxische Schäden durch Dichlormethan [43]. Nach dreimonatigem Einatmen von 740 mg Dichlormethan/m³ sank in der Vorderhirnrinde mongolischer Wüstenrennmäuse der Spiegel der Neurotransmitter Glutamat, γ -Aminobutansäure (γ -Aminobuttersäure) und Phosphoethanolamin [44].

Kardiotoxische Effekte

Akute kardiale Wirkungen wurden im Einzelfall bei sehr hoher Dichlormethan-Exposition beobachtet [31]. Bei 1271 Beschäftigten konnte nach einer bis zu 23jährigen Exposition gegenüber 490–1680 mg Dichlormethan/m³ keine signifikant erhöhte Erkrankungsrate für kardiale Ischämien beobachtet werden [42, 44, 45]. 24 beruflich gegenüber 1650 mg Dichlormethan/m³ exponierte Arbeitnehmer zeigten im Rahmen einer 24stündigen EKG-Überwachung bis auf drei Personen mit einer bekannten Herzerkrankung keine ventrikulären oder supraventrikulären Ektopien oder andere Zeichen einer kardiotoxischen Wirkung [45]. Bei Arbeitnehmern mit einer mittleren Dichlormethan-Exposition von 110 mg Dichlormethan/m³ ergaben sich weder klinisch-chemische

noch elektrokardiographische Auffälligkeiten [12].

Tierexperimentell traten kardiale Symptome wie Arrhythmien oder Tachykardien bei Affen, Hunden oder Kaninchen nach einmaliger kurzzeitiger Exposition (einige Minuten) oberhalb von 35 000 mg Dichlormethan/m³ auf [44–49].

Reproduktionstoxizität

Eine grenzwertig signifikant erhöhte Spontanabortrate fand sich in einer Studie an elf Arbeitnehmerinnen einer pharmazeutischen Fabrik, die gegenüber Dichlormethan und anderen Lösungsmitteln exponiert waren [50].

Tierexperimentelle Untersuchungen an trächtigen Mäusen oder Ratten, die gegenüber einer Konzentration von 4400 mg/m³ über sieben Stunden/Tag an den Gestationstagen sechs bis 15 bzw. von 16 250 mg/m³ über sechs Stunden/Tag exponiert waren, ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Dichlormethan [41, 42]. In einer Zweigenerationen-Studie an Ratten zeigten sich gegenüber Konzentrationen bis 5300 mg/m³ über sechs Stunden/Tag und fünf Tage/Woche keine adversen reproduktionstoxischen Effekte bei den F₀- und F₁-Generationen [53].

Kanzerogenität und Gentoxizität

Bei 1013 in der Filmmaterialproduktion Beschäftigten, die ein bis 23 Jahre lang gegenüber durchschnittlich 90 mg Dichlormethan/m³ (8-Stundenmittel/Tag mit Einzelwerten von 35 bis 400 mg/m³) exponiert waren, fiel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Sterblichkeit an Bauchspeicheldrüsenkrebs, jedoch nicht an Lungen- oder Leberkrebs auf [54]; das größte relative Risiko wiesen Arbeitnehmer aus der höchsten Expositionsgruppe (2648 mg/m³) und bei einer Latenzzeit von über dreißig Jahren auf [55]. In Folgestudien ließ sich dieses erhöhte Krebsrisiko nicht bestätigen [56].

Die Sterblichkeit an sieben ausgewählten Krebsarten war bei 1271 männlichen und weiblichen in der Triacetatfaser-Produktion Beschäftigten, die 0,25 bis 23 Jahre lang durchschnittlich gegenüber 8-Stundenmittelwerten von 490–1680 mg Dichlormethan/m³ exponiert waren, nicht erhöht [45]. In Folgestudien ergab sich eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei der Zusammenfassung

von malignen Tumoren des galleabführenden Systems (Cholangiosarkome) und der Leber [46, 57]. Die Sterblichkeitsrate an Lungenkrebs lag niedriger als statistisch erwartet wurde; in diesem Betrieb herrschte am Arbeitsplatz ein allgemeines Rauchverbot [46, 57].

Eine weitere retrospektive Studie wurde an 3211 Beschäftigten in der Celluloseacetatfaser-Produktion durchgeführt. Eine signifikant erhöhte Sterblichkeit an Prostata-Krebs zeigte sich bei Exposition oberhalb von 1235 mg Dichlormethan/m³ und bei langer Latenz. Bei den weiblichen Beschäftigten fiel eine signifikant erhöhte Sterblichkeit an Gebärmutterhalskrebs in der Expositionsgruppe 180–350 mg/m³, jedoch nicht bei höherer Exposition auf [3]. Die Sterblichkeitsrate an Lungenkrebs war niedriger als statistisch erwartet; zu berücksichtigen ist, daß in dem Produktionsbetrieb ein Rauchverbot am Arbeitsplatz bestand [3].

In einer Fallkontrollstudie an 119 beruflich gegenüber Dichlormethan exponierten Personen war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 108 Personen das Risiko, an einem astrozytären Hirntumor zu erkranken, nicht signifikant erhöht [58].

Tierexperimentell traten bei Mäusen nach zweijähriger Dichlormethan-Inhalation von 7100 oder 14 100 mg/m³ an sechs Stunden/Tag und fünf Tagen/Woche dosisabhängig Adenome und Karzinome der Lunge und der Leber auf [59, 60]. Bei weiblichen Ratten wurde in Inhalationsstudien ab 1770 mg/m³ über zwei Jahre (sechs Stunden/Tag und fünf Tage/Woche) eine erhöhte Anzahl benigner Mammatumore beobachtet; als NOAEL wurden 700 mg Dichlormethan/m³ angesehen [61, 62]. Im zweijährigen Inhalationsversuch an Hamstern fand sich keine erhöhte Tumorzinzidenz bis zu einer Exposition von 12 400 mg Dichlormethan/m³ (sechs Stunden/Tag, fünf Tage/Woche) [61].

Dichlormethan weist im Ames-Test sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung mutagene Eigenschaften auf [3]. In-vitro-Untersuchungen an Säugetierzellen ergaben keine Hinweise auf Genmutationen durch Dichlormethan [61, 63, 64]. Untersuchungen zur DNA-Reparatur sowie zu DNA-Bindungseigenschaften in Säugerzellen zeigten überwiegend negative Befunde [63, 64]. Chromosomale Veränderungen wurden bei In-vitro-Untersuchungen an menschlichen wie auch an Maus- und Hamsterzellen beobachtet [64, 65]. Bei

der Inkubation menschlichen Blutes mit Dichlormethan zeigte sich vermehrt Schwester-Chromatid-Austausch in Lymphozyten von Personen, deren Erythrozyten eine geringe Glutathion-S-Transferase-Aktivität aufwiesen [29, 66].

Schäden an der DNA (Einzelstrangbrüche, DNA-Protein-Vernetzungen) wurden nach einer zwei- bis sechsstündigen Dichlormethan-Exposition gegenüber 14 100 mg/m³ nur bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten oder Hamstern beobachtet [3, 67]. Aus der überwiegenden Zahl der In-vivo-Studien ergab sich jedoch kein Hinweis auf ein gentoxisches Potential von Dichlormethan [3].

Geruchswahrnehmung

Dichlormethan kann ab 740 mg/m³ geruchlich erkannt werden [68].

Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Durch Induktoren der Cytochrom P 450 2E1-Isoenzyme wie Methanol, Ethanol, Benzol, Toluol, Xylol sowie Isoniazid oder Pyrazol kann der Abbau von Dichlormethan verstärkt werden; bei gleichzeitiger Gabe von Dichlormethan und einer dieser Substanzen wurde weniger Dichlormethan verstoffwechselt [18, 22]. Die Bildung von Kohlenmonoxid aus Dichlormethan ist auch bei Gabe von Tetrachlormethan verringert [69]. Dichlormethan verstärkt die Neurotoxizität von Styrol [70].

Bewertung

Dichlormethan zeichnet sich durch seine neurotoxische Wirkung auf das Zentralnervensystem bei akuter und chronischer Exposition aus. Der genaue Wirkungsmechanismus von Dichlormethan ist nicht bekannt; dies gilt auch für den Beitrag des Dichlormethan-Stoffwechselproduktes Kohlenmonoxid zur Neurotoxizität. Die in Einzelfällen berichtete kardiotoxische Wirkung trat in dem hier zu betrachtenden Expositionsbereich nicht auf.

Das fruchtschädigende Potential von Dichlormethan wie auch die Frage neurotoxischer Effekte bei Exposition gegenüber Dichlormethan in der Reproduktionsphase ist unzureichend untersucht. Tierexperimentell liegen keine Hinweise auf teratogene oder sonstige reproduktionstoxische Eigenschaften von Dichlormethan vor.

Ausreichende Hinweise für eine krebs-erzeugende Wirkung des Dichlormethans beim Menschen sind nicht vorhanden. Die Ergebnisse der Mortalitätsstudien sind hinsichtlich eines Krebsrisikos durch Dichlormethan widersprüchlich, da die in jeweils einer Studie gefundenen Tumorklassifikationen durch die anderen Studien nicht bestätigt wurden. Die in zwei Untersuchungskohorten beobachtete Untersterblichkeit an Lungenkrebs oder kardiovaskulären Erkrankungen könnte durch das in beiden Betrieben bestehende Rauchverbot bedingt sein [3]. Abschätzungen des Krebsrisikos von Dichlormethan auf der Basis einer dieser Humanstudien sind nicht bekannt.

Tierexperimentell wurden Karzinome bei Mäusen, aber nicht bei Ratten oder Hamstern beobachtet. Hierfür wie auch für die in vitro in prokaryontischen Systemen und in vivo bei Mäusen beobachteten gentoxischen Eigenschaften von Dichlormethan werden die metabolischen Aktivitäten eines bestimmten Isoenzym der Glutathion-S-Transferase verantwortlich gemacht. Angesichts der Dosisabhängigkeit für die Glutathion-S-Transferase-katalysierte Reaktion und der beim Menschen im Vergleich zur Maus wesentlich niedrigeren Enzymaktivität wird dieser Stoffwechselweg in dem hier zu betrachtenden Expositionsbereich als nicht bedeutsam für den Menschen angesehen [3]. Eine Abschätzung des Krebsrisikos von Dichlormethan für den Menschen auf der Basis der Ergebnisse der Langzeitstudie an der Maus, die die nichtlineare Dosisabhängigkeit der krebs-erzeugenden Wirkung im Tierversuch sowie die zwischen Maus und Mensch unterschiedliche Aktivität der Glutathion-S-Transferase einbezieht, ergab ein Krebsrisiko von 4×10^{-6} bei lebenslanger Exposition gegenüber 1 µg Dichlormethan/m³ Luft [71, 72]. Angesichts der zahlreichen Annahmen bei dieser Risikoabschätzung lassen sich keine sicheren Aussagen zum Krebsrisiko treffen.

Bestehende Regelungen

Die Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) wurde für Dichlormethan bei 350 mg/m³ (100 ppm) entsprechend einem CO-Hb von etwa 4 % nach 7,5stündiger Dichlormethan-Exposition festgesetzt [73]; der BAT-Wert am Ende einer Arbeitsschicht liegt bei 1 mg Dichlormethan/l Blut bzw. 5 % CO-Hb [74]. Der MAK-Wert darf zweimal pro Schicht für eine halbe Stunde bis zu

einer Konzentration von 1800 mg Dichlormethan/m³ überschritten werden [74]. Dichlormethan wird nicht als schwangerschaftsgefährdend angesehen [74].

Nach Gefahrstoffverordnung (TRGS 900) ist der Grenzwert in der Luft am Arbeitsplatz auf 360 mg/m³ (100 ppm) festgelegt, dieser Wert darf pro Schicht für insgesamt eine Stunde bis zu einer Konzentration von 1440 mg Dichlormethan/m³ überschritten werden [75]. Eine Einstufung als schwangerschaftsgefährdend liegt nicht vor [75].

Der derzeit gültige Luftqualitätsleitwert der Weltgesundheitsorganisation für Dichlormethan beträgt 3 mg/m³ (24-Stundenmittel) auf der Basis einer als zulässig angesehenen Zunahme des CO-Hb-Blutspiegels um 0,1 %; dabei wurde angenommen, daß eine 24stündige Exposition gegenüber 28 mg Dichlormethan/m³ den CO-Hb-Spiegel um 1 % erhöht [1]. Eine Überprüfung des Leitwertes erfolgt zur Zeit.

Hinsichtlich eines krebs-erzeugenden Potentials ist Dichlormethan von der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe in die Gruppe III B (Verdacht auf krebs-erzeugendes Potential) eingestuft [74].

Nach Gefahrstoffverordnung (TRGS 905) ist Dichlormethan der Kategorie K 3 (Stoffe, die wegen möglicher krebs-erzeugender Wirkung beim Menschen Anlaß zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen. Aus geeigneten Tierversuchen liegen einige Anhaltspunkte vor, die jedoch nicht ausreichen, um einen Stoff in die Kategorie 2 einzustufen) zugeordnet [76]. Eine Einstufung als erbgutverändernd, fortpflanzungsgefährdend oder fruchtschädigend liegt nicht vor [76].

Der Meßzeitraum sollte ein Mehrfaches der Halbwertszeit, also mindestens zwei bis drei Tage, betragen. Wegen der in Bodennähe höheren Dichlormethan-Konzentration [7] sollte in der Atemzone von (Klein-)Kindern gemessen werden.

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Angesichts der dargestellten Datenbasis stellt die Neurotoxizität den kritischen Effekt von Dichlormethan dar, der für die Ableitung von Richtwerten herange-

zogen werden kann. Für die Festsetzung eines LOAEL eignet sich vor allem die Humanstudie von Putz et al. [33], deren Ergebnisse durch weitere Studien [35, 36, 40] prinzipiell gestützt werden. Eine Abhängigkeit der Wirkung des Dichlormethans von der kumulierten Dosis wurde nicht beobachtet [41, 42], so daß eine Unterscheidung in Kurzzeit- und Langzeitwert wenig sinnvoll erscheint.

Richtwert II

Die Basis der Ableitung des Richtwerts II bildet der LOAEL von 690 mg Dichlormethan/m³ für Leistungsminde-rungen nach 1,5stündiger Exposition [33]. Bei Berücksichtigung toxikokinetischer Aspekte – insbesondere einer linearen Beziehung zwischen der Exposition gegenüber Dichlormethan im niedrigen Dosisbereich und dem CO-Hb-Spiegel im Blut [1,12] – entspräche diese 1,5stündige Exposition einem CO-Hb-Wert von 1,9 %. Wenn eine vergleichbare CO-Hb-Konzentration aufgrund einer inhalatorischen Exposition gegenüber Kohlenmonoxid auftritt, sind neurotoxische Wirkungen nicht eindeutig nachweisbar [33, 34]; dies belegt, daß die Wirkung von Dichlormethan nicht allein auf einen CO-Hb-Effekt zurückgeführt werden kann.

Bei linearer Umrechnung ergibt sich aus dem LOAEL von 690 mg Dichlormethan/m³ nach 1,5stündiger Exposition ein 24-Stunden-LOAEL von 43 mg/m³. Hinsichtlich der interindividuellen Variabilität wird, da keine Informationen vorliegen, die einen anderen Faktor begründen könnten, konventionsgemäß ein Faktor 10 angenommen. Daß Kleinkinder in den Studien zur Ableitung des LOAEL nicht untersucht wurden, wird mit einem Faktor von 2 berücksichtigt [77]. Damit ergibt sich ein Richtwert II von 2,15 mg/m³, gerundet 2 mg Dichlormethan/m³, als 24-Stunden-Wert.

Hinweis: Ein Langzeitwert [77] ist für Dichlormethan auch aus folgendem Grunde nicht erforderlich (siehe oben »Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft«): Würde ein Richtwert II für Langzeitexposition auf der Basis der Untersuchung von Cherry [37] abgeleitet, so läge dieser Langzeitwert oberhalb des für 24 Stunden abgeleiteten RW-II-Wertes.

Unter Berücksichtigung des Ansatzes der WHO [1], daß eine 24stündige Exposition gegenüber 28 mg Dichlormethan/m³ den CO-Hb-Spiegel um 1 % erhöht, zeigt sich, daß der als 24-Stunden-Wert abgeleitete RW II Wirkungen

von Dichlormethan über eine CO-Hb-Bildung abdeckt.

Richtwert I

Wie bereits dargestellt, sind mögliche Auswirkungen einer prä- oder postnatalen Dichlormethan-Exposition auf die Entwicklung des Zentralnervensystems unzureichend untersucht. Da hierzu keine weiteren Daten vorliegen, wird der Richtwert I konventionsgemäß mit einem Faktor 10 aus dem Richtwert II abgeleitet. Der Richtwert I beträgt somit 0,2 mg Dichlormethan /m³.

Literatur:

[1] World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen: Air Quality Guidelines for Europe. Dichloromethane. WHO Regional Publications, European Series No 23 (1987) 81–90.
 [2] Mitteilung des Verbandes der Chemischen Industrie e.V., Frankfurt. Daten aus Angaben des Statistischen Bundesamtes 1996.
 [3] IPCS: Environmental Health Criteria 164. Methylene Chloride (Second Edition). World Health Organization Genf (1996).
 [4] Dichlormethan. Unterausschuß für Wirkungsfragen des Länderausschusses für Immissionschutz. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) 1995.
 [5] Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe: Dichlormethan. Weinheim: VCH Verlag 1986.
 [6] Beck, E. G., et al.: Leichtflüchtige organische Verbindungen in der Luft von Innenräumen. Hygiene-Institut, Medizinisches Zentrum für Ökotoxikologie der Justus-Liebig-Universität Gießen (1992).
 [7] Otson, R., Williams, D. T., and Bothwell, P. D.: Dichloromethane levels in air after application of paint removers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42 (1981) 56.
 [8] Arlien-Søborg, P.: Solvent neurotoxicity. Methylenechlorid. CRC Press, USA. (1992) 227–246.
 [9] Gesundheits- und Umweltamt Eimsbüttel: Schreiben an die Gesundheitsbehörde vom 23. 2. 1989.
 [10] Gerritsen, W. B., and Buschmann, C. H.: Phosgene poisoning caused by use of chemical paint removers containing methylene chloride in ill-ventilated rooms heated by kerosene stoves. *Br. J. Ind. Med.* 17 (1960) 187–189.
 [11] English, J. M.: A case of probable phosgene poisoning. *Br. Med. J.* 1 (1964) 38.
 [12] Di Vincenzo, G. D., and Kaplan, C. J.: Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59 (1981) 130–140.
 [13] Di Vincenzo, G. D., Yanno, F. J., and Astill, B. D.: Human and canine exposure to methylene chloride vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 33 (1972) 125–135.
 [14] Åstrand, I., Övrum, P., and Carlsson, A.: 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 (1975) 78–94.

[15] Engström, J., and Bjurström, R.: Exposure to methylene chloride: Content in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1977) 215–224.
 [16] Stewart, R. D., and Dodd, H. C.: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25 (1964) 439–446.
 [17] Angelo, M. J., Pritchard, A. B., Hawkins, D. R., Waller, A. R., and Roberts, A.: The pharmacokinetics of dichloromethane. II. Disposition in Fischer 344 rats following intravenous and oral administration. *Food Chem. Toxicol.* 24 (1986) 975–980.
 [18] Pankow, D., and Jagielki, F.: Effects of methanol or modifications of the hepatic glutathione concentration on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 12, 3 (1992) 227–231.
 [19] Stewart, R. D., Fisher, T. N., Hosko, M. J., Peterson, J. E., Baretta, E. D., and Dodd, H. C.: Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch. Environ. Health* 25 (1972) 342–348.
 [20] Guengerich, F. P., Shimada, T., Raney, K. D., Yun, C. H., Meyer, D. J., Ketterer, B., Harris, T. M., Groopman, J. D., and Kadlubar, F. F.: Elucidation of catalytic specificities of human cytochrome P450 and glutathione-S-transferase enzymes and relevance to molecular epidemiology. *Environ. Health Perspect.* 98 (1992) 75–80.
 [21] Kubic, V. L., and Anders, M. W.: Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. II. In vitro studies. *Drug Metab. Dispos.* 3 (1975) 104–112.
 [22] Pankow, D., Dretschner, S., and Weise, M.: Effect of pyrazole on dichloromethane metabolism to carbon monoxide. Recent Developments in Toxicology: Trends, Methods and Problems. *Arch. Toxicol.* 14 (Suppl.) (1991) 246–248.
 [23] McKenna, M. J., Saunders, J. H., and Boecker, W. H.: The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol. Abstr.* 59 (1980); zitiert in [3].
 [24] Ahmed, A. E., and Anders, M. W.: Metabolism of dihalomethanes to formaldehyde and inorganic chloride II. Studies on the mechanism of the reaction. *Biochem. Pharmacol.* 27 (1978) 2021–2025.
 [25] Meyer, D. J., Coles, B., Pemble, S. E., Gilmore, K. S., Fraser, G. M., and Kitterer, B.: Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem. J.* 274 (1991) 409–414.
 [26] Green, T., Provan, W. M., Collinge, D. C., and Guest, A. E.: Molecular interactions of inhaled methylene chloride in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 93 (1988) 1–10.
 [27] Bogaards, J. J. P., Van Ommen, B., and Bladeren, P. J.: Individual differences in the in vitro conjugation of methylene chloride with glutathione by cytosolic glutathione-S-transferase in 22 human liver samples. *Biochem. Pharmacol.* 45 (1993) 2166–2169.
 [28] Reitz, R. H., Mendrela, A. L., and Guengerich, F. P.: In vitro metabolism of methylene chloride in human and animal tissues: use of physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97 (1989) 230–246.
 [29] Hallier, E., Laughof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schröder, K., Goergeus, H.

- W., Müller, A., and Bolt, H. M.: Polymorphism of glutathione conjugation of methylbromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: Influence of the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch. Toxicol.* **67** (1993) 173-178.
- [30] Schröder, K. R., Hallier, E., Peter, N., and Bolt, H. M.: Dissociation of a new glutathione-S-transferase activity in human erythrocytes. *Biochem. Pharmacol.* **43** (1992) 1671-1674.
- [31] Stewart, R. D., and Hake, C. L.: Paint-remover hazard. *J. Am. Med. Assoc.* **235** (1976) 398-401.
- [32] Ratney, R. S., Wegman, D. H., and Elkins, H. B.: In vivo conversion of methylene chloride to carbon monoxide. *Arch. Environ. Health* **28** (1974) 223.
- [33] Putz, V. R., Johnson, B. L., and Setzer, J. V.: A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **2** (1976) 97-112.
- [34] Winneke, G.: Acute behavioural effects of exposure to some organic solvents - psychophysiological aspects. *Acta Neurol. Scand.* **66** Suppl. **92** (1982) 117.
- [35] Gamberale, F., Annwall, G., and Hultengren, M.: Exposure to methylene chloride. II. Psychological functions. *Scand. J. Work Environ. Health* **1** (1975) 95.
- [36] Fodor, G. R., and Winneke, G.: Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors. In: England, H. M. (ed.): *Proceedings of the 2nd International Clean Air Congress*. New York, Academic Press (1971) 238-243.
- [37] Barrowcliff, D. F., and Knell, A. J.: Cerebral damage due to endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. *J. Soc. Occup. Med.* **29** (1979) 12-14.
- [38] Weiss, G.: Toxic encephalosis in occupational contact with methylene chloride. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* **17** (1967) 282-285.
- [39] Cherry, N., Venables, H., Waldron, H. A., and Wells, G. G.: Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br. J. Ind. Med.* **38** (1981) 351-355.
- [40] Cherry, N., Venables, H., and Waldron, H. A.: The acute behavioural effects of solvent exposure. *J. Soc. Occup. Med.* **33** (1983) 13.
- [41] Lash, A. A., Becker, C. E., So, Y., and Shore, M.: Neurotoxic effects of methylene chloride. *Br. J. Ind. Med.* **48** (1991) 418-426.
- [42] Soden, K. J.: An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J. Occup. Med.* **35** (1993) 282-286.
- [43] Mattsson, J. L., Albee, R. R., and Eisenbrandt, D. L.: Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **36** (1990) 671-681.
- [44] Briving, C., Hamberger, A., Kjellstrand, P., Rosengren, L., Karlsson, J. E., and Haglid, K. G.: Chronic effects of dichloromethane on amino acids, glutathione and phosphoethanolamine in gerbil brain. *Scand. J. Work Environ. Health* **12** (1986) 216-220.
- [45] Ott, M. G., Skory, L. K., Holder, B. B., Bronson, J. M., and Williams, P. R.: Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. *Scand. J. Work Environ. Health* **9** (Suppl 1) (1983) 1-38.
- [46] Lanes, S. F., Cohen, A., Rothman, K. J., Dreyer, N. A., and Soden, K. J.: Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work Environ. Health* **16** (1990) 247-251.
- [47] Belej, M. A., Smith, G. A., and Aviado, D. M.: Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory system. IV. Cardio-toxicity in the monkey. *Toxicology* **2** (1980) 381-395.
- [48] Taylor, G. J., Drew, R. J., Lores, E. M., and Clemmer, T. A.: Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents, and inhalation anesthetics in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **38** (1976) 379-387.
- [49] Aviado, D. M.: Effects of fluorocarbons, chlorinated solvents and inosine on the cardiopulmonary system. *Environ. Health Perspect.* **26** (1978) 207-215.
- [50] Taskinen, H., Lindbohm, M.-L., and Hemminki, K.: Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br. J. Ind. Med.* **43** (1986) 199-205.
- [51] Schwetz, B. A., Leong, B. K. J., and Gehring, P. J.: The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **32** (1975) 84-96.
- [52] Bornschein, R. L., Hastings, L., and Manson, J. M.: Behavioural toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **52** (1980) 29-37.
- [53] Nitschke, K. D., Eisenbrandt, D. L., Lomax, L. G., and Rao, K. S.: Methylene chloride: Two generation inhalation reproductive study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* **11** (1988) 60-67.
- [54] Hearne, F. T., Grose, F., Pifer, W. J., Friedlander, B. R., and Raleigh, R. L.: Methylene chloride mortality study: Dose-response characterization and animal model comparison. *J. Occup. Med.* **29** (1987) 217-228.
- [55] Mirer, F. E., Silverstein, M., and Park, R.: Methylene chloride and cancer of the pancreas [letter]. *J. Occup. Med.* **30** (1988) 475-476.
- [56] Hearne, F. T., Pifer, J. W., and Grose, F.: Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride. An update. *J. Occup. Med.* **32** (1988) 234-240.
- [57] Lanes, S. F., Rothman, K. G., Dreyer, N. A., and Soden, K. J.: Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work Environ. Health* **19** (6) (1988) 426-428.
- [58] Heineman, E. F., Cocco, P., Gomez, M. R., Dosemeci, M., Stewart, P. A., Hayes, R. B., Zahim, S. H., Thomas, T. L., and Balir, A.: Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.* **26** (2) (1994) 155-169.
- [59] Mennear, J. H., McConnell, E. E., Huff, J. E., Renne, R. A., and Giddens, E.: Inhalation toxicology and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Ann. NY Acad. Sci.* **534** (1988) 343-351.
- [60] Kari, F. W., Foley, J. F., Seilkop, S. K., Maronpot, R. R., and Anderson, M. W.: Effect of varying exposure regimens on methylene chloride induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* **14** (5) (1993) 819-826.
- [61] Burek, J. D., Nitschke, K. D., Bell, T. J., Wackerle, D. L., Childs, R. C., Beyer, J. E., Dittenber, D. A., Rampy, L. W., and McKenna, M. J.: Methylene chloride: A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam. Appl. Toxicol.* **4** (1984) 30-47.
- [62] Nitschke, K. D., Burek, J. D., Bell, T. J., Kociba, R. J., Rampy, L. W., and McKenna, M. J.: Methylene chloride: A 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* **11** (1988) 48-59.
- [63] Andrae, U., and Wolff, T.: Dichloromethane is not genotoxic in isolated rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.* **52** (1983) 287-290.
- [64] Thilagar, A. K., Back, A. M., Kirby, P. E., Kumaroo, P. V., Pant, K. J., Clarke, J. J., Knight, R., and Haworth, S. R.: Evaluation of dichloromethane in short-term in vitro genetic toxicity assays. *Environ. Mutagen.* **6** (1984) 418-419.
- [65] Anderson, B. E., Zeiger, E., Shelby, M. D., Resnick, M. A., Gulati, D. K., Ivett, J. L., and Lovrday, K. S.: Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* **16** (1990) 55-137.
- [66] Pemble, S., Schröder, K. R., Spencer, S. R., Meyer, D. J., Hallier, E., Bolt, H. M., Ketterer, B., and Taylor, J. B.: Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem. J.* **300** (1994) 271-276.
- [67] Casanova, M., Deyo, D. F., and Heck, H.: Dichloromethane (methylene chloride): Metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein cross-links in B6C3F1 mice and Syrian golden hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **114** (1992) 162-165.
- [68] Leonardos, G. L., Kendall, D., and Barnard, J.: Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. *J. Air Poll. Control Assoc.* **19** (1969) 91-95.
- [69] Roth, R. P., Drew, R. T., Lo, R. J., and Foets, J. R.: Dichloromethane inhalation, carboxyhaemoglobin concentrations and drug metabolizing enzymes in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **33** (1975) 427-437.
- [70] Tham, R., Bunnfors, I., Eriksson, B., Larsby, B., Lindgren, S., and Ödkvist, L. M.: Vestibular-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. *Act. Pharmacol. Toxicol.* **54** (1984) 54-63.
- [71] Andersen, M. E., and Krishnan, K.: Physiologically based pharmacokinetics and cancer risk assessment. *Environ. Health Persp.* **102** Suppl. **1** (1994) 103-108.
- [72] Reitz, R. H., Mendrel, A. L., Park, C. N., Andersen, M. E., and Guengerich, F. P.: Incorporation of in vitro enzyme data into the physiologically based pharmacokinetic model for methylene chloride: implications for risk assessment. *Toxicol. Lett.* **43** (1988) 97-116.
- [73] Dichlormethan. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte. Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Weinheim: VCH Verlag, 1990.
- [74] Deutsche Forschungsgemeinschaft - Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK- und BAT-

Werte-Liste 1996. Mitteilung 32. Weinheim: VCH Verlag, 1990.

- [75] Technische Regeln für Gefahrstoffe – TRGS 900. BArbBl. 10/1996 S. 106–128.
- [76] Technische Regeln für Gefahrstoffe – TRGS 905. BArbBl. 4/1995 S. 70; BArbBl. 10/1995 S. 46.
- [77] Richtwerte für die Innenraumluft: Basischema. Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitglie-

dern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der AGLMB. Bundesgesundhbl. 39 (1996) 422–426.

Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medi-

zinalbeamtinnen und -beamten der Länder (AGLMB).

Anschrift der Verfasser:

Dr. Jutta Witten, Hessisches Ministerium für Umwelt, Energie, Jugend, Familie und Gesundheit, Mainzer Str. 80, 65189 Wiesbaden; Dr. Helmut Sagunski, Dr. Barbara Wildeboer, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Referat Toxikologische Bewertungen, Tesdorpfstr. 8, 20148 Hamburg.

Nationales Referenzzentrum für Meningokokken – Jahresbericht 1996

Nach den Zahlen des Robert Koch-Instituts wurden im Berichtsjahr 693 Fälle von Meningokokken-Meningitis gemeldet (1995: 651 Meldungen). Dies entspricht einer Inzidenz von 0,85 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner.

Im Jahre 1996 erhielt das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) 476 Einsendungen. Die Zahl der eingesandten *Neisseria meningitidis*-Stämme betrug 438. Gegenüber dem Vorjahr (350 Einsendungen, davon 324 Meningokokken-Isolate) ergab sich somit sowohl eine Steigerung der Gesamteinsendungszahlen als auch der übersandten Meningokokken-Stämme um etwa 35 %. Die Zahl der beim Eingang nicht mehr subkultivierbaren *N. meningitidis*-Stämme ist 1996 auf 5,9 % (26 Stämme), verglichen mit 11 % (39 Stämme) im Vorjahr, zurückgegangen. Die 412 rekultivierbaren *N. meningitidis*-Stämme wurden in 80 verschiedenen mikrobiologischen Laboratorien Deutschlands isoliert.

Neben den *N. meningitidis*-Stämmen und elf Isolaten anderer *Neisseria*-species (2 *N. cinerea*, 2 *N. elongata*, 1 *N. gonorrhoeae*, 1 *N. lactamica*, 1 *N. mucosa*, 2 *N. perflava*, 1 *N. sicca*, 1 *Neisseria*-spp.) gingen dem NRZM noch sieben weitere Stämme gramnegativer Keime (1 *Acinetobacter lwoffii*, 1 *Oligella urethralis*, 3 *Moraxella* spp., 2 *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*) zur Identifizierung zu.

267 der 412 rekultivierbaren Meningokokken-Stämme wurden bei systemischen Erkrankungen (Meningitis, Sep-

sis, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom WFS) isoliert (in den Abbildungen als Liquor-, Blutisolate bezeichnet). 143 Isolate stammten von Keimträgern und aus nicht-systemischen Infektionen (z.B. Konjunktivitis, Otitis usw., in den Abbildungen pauschal als Isolate von Keimträgern bezeichnet), bei zwei der Stämme ist die Herkunft nicht bekannt. Unter der Annahme, daß es sich bei den gemeldeten Fällen nicht nur um Meningitis-, sondern auch Sepsis-Erkrankungen handelt, läßt sich für 1996 eine Übersendungsrate an das NRZM von 42 % (35 % im Jahre 1995) aller systemischen Meningokokken-Isolate errechnen. Dies ist bei der Interpretation der im folgenden dargestellten Ergebnisse zu beachten.

Die Verteilung der gemeldeten Fälle von Meningokokken-Meningitis auf die vier Quartale zeigt Tabelle 1. Der Erkrankungsgipfel lag 1996 in den Monaten Januar bis März, was sich auch in der Zahl der Einsendungen widerspiegelte. Im ersten Quartal 1996 (252 Meldungen) war gegenüber demselben Zeitraum 1995 (189 Meldungen) eine Zunahme der Meningokokkenerkrankungen um etwa 33 % zu verzeichnen.

Die Materialien, aus denen die dem NRZM 1996 zugegangenen Meningokokken-Stämme angezüchtet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Aufgrund der Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide können zwölf Serogruppen unterschieden werden (A, B, C = »klassische« Serogruppen; X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K, L). Auch 1996 be-

stätigte sich die seit Jahren gemachte Erfahrung, daß bis zu 95 % der Isolate aus Liquores und/oder Blutkulturen den beiden Serogruppen B und C angehören (Abb. 1, Tab. 2). Der Anteil der Serogruppe B-Stämme lag im Berichtsjahr bei 69,7 %, derjenige der Serogruppe C-Isolate bei 23,2 %. Dies entspricht weitgehend den Durchschnittswerten der Serogruppen-Verteilung (im Zeitraum 1990–1995 Serogruppe B = 75 %, Serogruppe C = 20 %). Neun (3,4 %) der Liquor-, Blutisolate waren der Serogruppe W135 und fünf (1,9 %) der Serogruppe Y zuzuordnen. Zwei (0,7 %) der systemischen Isolate erwiesen sich als polyagglutinabel. Darüber hinaus wurden jeweils eine (0,4 %) invasive Serogruppe X- und ein (0,4 %) nicht gruppierbarer Stamm isoliert. Auch die Serogruppe A, die insbesondere im Meningitisgürtel Afrikas immer wieder für Epidemien verantwortlich ist, fand sich in Deutschland nur bei einem Patienten (0,4 %) mit Meningitis. Die 49 Fälle von Waterhouse-Friderichsen-Syndrom waren

Tabelle 1: Gemeldete Fälle an Meningokokken-Meningitis 1996 nach Quartalen

Quartal	Zahl der Fälle
I	252
II	159
III	134
IV	148
1996	693