

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Dimethylsulfat (Status: „interim“, Stand: 11/2006)

Dimethylsulfat ist eine farblose, ölige Flüssigkeit von leichtem zwiebelähnlichem Geruch. Ein unterer Geruchsschwellenwert konnte nicht abgeleitet werden.

Dimethylsulfat ist mit organischen Lösemitteln mischbar und weist eine mittlere Wasserlöslichkeit auf wobei es im Kontakt mit Wasser oder feuchten Oberflächen leicht unter Bildung von Monomethylsulfat, Methanol und Schwefelsäure hydrolysiert.

Die Substanz findet als alkylierendes Agens in der Herstellung von Farbstoffen, landwirtschaftlich eingesetzten Substanzen, Pharmazeutika, Tensiden und Parfümen Verwendung. Eine Exposition erfolgt ausschließlich in industriellen Prozessen und hier vor allem über den inhalativen Pfad.

Als primäre Effekte nach inhalativer Exposition gegenüber Dimethylsulfat werden Reizzungen sowie andere adverse Effekte an den oberen Atemwegen und Augen beobachtet, gefolgt von Schädigungen der Bronchien und Lungen. Fallstudien berichten Latenzzeiten zwischen Exposition und Einsetzen dieser lokalen Effekte von für gewöhnlich 4 bis 12 Stunden. Aus Tierstudien wurden nach Verabreichung hoher Dosen über verschiedene Pfade Latenzzeiten von wenigen Minuten angegeben. Bei systemischen Effekten wird keine solche Latenz beobachtet.

Deutliche Hinweise auf entwicklungsschädigende Wirkungen liegen nicht vor. Nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 75 mg/kg wurden in einer einzelnen Studie leichte Effekte auf die Reproduktion bei Mäusen berichtet, die jedoch nicht in Studien mit inhalativer Exposition gefunden wurden. Aus Tierstudien liegen ausreichende Hinweise auf kanzerogene Effekte nach längerer inhalativer Exposition vor. Gentoxische Effekte wurden sowohl *in vitro* als auch *in vivo* beobachtet.

Angaben zur Toxizität beim Menschen liegen aus Fallstudien ohne validierte Daten zur Dimethylsulfatexposition vor.

Die AEGL-1-Werte basieren auf einer Studie an Ratten mit wiederholter Exposition (6 h/d, 5 d/w, 10 Expositionen) (Frame et al. 1993; abstract-Publikation). Bei 0,1 ppm wurde eine veränderte Proliferation von Nasenzellen, allerdings ohne histopathologische Befunde, beobachtet. Ausgeprägte Effekte oberhalb der AEGL-1-Schwelle, beispielsweise Atembeschwerden und asthmaähnliches Atemverhalten, wurden von Schlägel (1972) bei 0,5 ppm nach der ersten von mehreren jeweils 6-stündigen Expositionen berichtet. Daher wird der Wert von 0,1 ppm als Basis zur Ableitung von AEGL-1-Werten herangezogen. Da Hinweise auf nur wenig ausgeprägte Speziesunterschiede in Toxikokinetik und Toxikodynamik vorliegen, kommt ein Interspeziesfaktor von 3 zur Anwendung. Dieser ist auch deshalb berechtigt, weil eine Basisstudie mit wiederholter Exposition (Frame et al., 1993) verwendet wurde. Für unspezifische Reizwirkungen sind keine ausgeprägten interindividuellen Empfindlichkeitsunterschiede zu erwarten, so dass ein Intraspeziesfaktor von 3 gewählt wird. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 wird auf die Konzentration von 0,1 ppm aus der Basisstudie angewandt. Für die Ableitung eines substanzspezifischen Exponenten zur Zeitextrapolation nach der Gleichung $k = C^n \times t$ liegen geeignete Daten vor und ein Wert von n=2 in der Exponentialfunktion wurde zur Extrapolation von der 6-stündigen Exposition auf alle anderen Zeiten außer 10 Minuten verwendet. Da eine Extrapolation von 6 Stunden auf sehr kurze Expositionsdauern mit einer überaus großen Unsicherheit verbunden ist, werden die 10-Minuten-Werte den 30-Minuten-Werten gleichgesetzt.

Die AEGL-2-Werte basieren auf der von Schlägel (1972) untersuchten Effektkonzentration von 0,5 ppm nach 6-stündiger Exposition von Ratten, Mäusen und Goldhamstern. Diese Konzentra-

tion führte zu Atemproblemen und einem asthmaähnlichen Atemverhalten. Wie von Frame et al (1993) berichtet, führte die wiederholte Exposition (6 h/d, 5 d/w, 2 w) von Ratten gegenüber 0,7 ppm zu Schädigungen des respiratorischen und olfaktorischen Epithels. Da Hinweise auf nur wenig ausgeprägte Speziesunterschiede in Toxikokinetik und Toxikodynamik vorliegen, kommt ein Interspeziesfaktor von 3 zur Anwendung. Für unspezifische Reizwirkungen sind keine ausgeprägten interindividuellen Empfindlichkeitsunterschiede zu erwarten, so dass ein Intraspeziesfaktor von 3 gewählt wird. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 wird auf die Konzentration von 0,5 ppm aus der Basisstudie angewandt. Für die Ableitung eines substanzspezifischen Exponenten zur Zeitextrapolation nach der Gleichung $k = C^n \times t$ liegen geeignete Daten vor und ein Wert von n=2 in der Exponentialfunktion wurde zur Extrapolation von der 6-stündigen Exposition auf alle anderen Zeiten außer 10 Minuten verwendet. Da eine Extrapolation von 6 Stunden auf sehr kurze Expositions dauern mit einer überaus großen Unsicherheit verbunden ist, werden die 10-Minuten-Werte den 30-Minuten-Werten gleichgesetzt.

Die AEGL-3-Werte basieren auf einer Studie zur akuten Toxizität an Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Hamstern, in der Hein (1969) LC₀ und LC₅₀-Werte ableitete. Die an der Ratte ermittelte LC₀ in Höhe von 49 ppm wurde als Ableitungsbasis für die AEGL-3-Werte gewählt, die zudem durch andere Wirkungsdaten gestützt wurde. Bei dieser Konzentration wurden Dyspnoe mit inspiratorischem Stridor und Tränenfluss während der Exposition festgestellt. Die Nekropsie zeigte schwere Aufblähungen von Magen und Dünndarm sowie gelegentlich Emphyseme und Ödeme der Lungen. Da die abgeleiteten AEGL-Werte nicht auf Effektkonzentrationen in der empfindlichsten Spezies basieren, welche das Meerschweinchen wäre, kommt ein Interspeziesfaktor von 10 zur Anwendung. Für unspezifische Reizwirkungen sind keine ausgeprägten interindividuellen Empfindlichkeitsunterschiede zu erwarten, so dass ein Intraspeziesfaktor von 3 gewählt wird. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 30 wird auf die Konzentration von 49 ppm aus der Basisstudie angewandt. Für die Ableitung eines substanzspezifischen Exponenten zur Zeitextrapolation nach der Gleichung $k = C^n \times t$ liegen geeignete Daten vor und ein Wert von n=2 in der Exponentialfunktion wurde zur Extrapolation von der einstündigen Exposition auf alle anderen Zeiten verwendet.

Die kanzerogene Aktivität für die lebenslange Exposition wird mittels $I_{conc} = 2.2 \text{ mg/m}^3$ (ECB 2002) berechnet. Die Konzentration, die zu einem theoretischen zusätzlichen Krebsrisiko ("excess cancer risk") von 10⁻⁴ führen würde, wurde zu 411 µg/m³ (8 Stunden) berechnet.

Die berechneten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

ZUSAMMENFASENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR DIMETHYLSULFAT*						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	0,035 ppm (0,18 mg/m ³)	0,035 ppm (0,18 mg/m ³)	0,024 ppm (0,12 mg/m ³)	0,012 ppm (0,062 mg/m ³)	0,0087 ppm (0,045 mg/m ³)	Proliferation von Nasenzellen bei Ratten (Frame et al., 1993)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	0,17 ppm (0,88 mg/m ³)	0,17 ppm (0,88 mg/m ³)	0,12 ppm (0,62 mg/m ³)	0,061 ppm (0,32 mg/m ³)	0,043 ppm (0,22 mg/m ³)	Atemprobleme bei Ratten, Mäusen und Hamstern (Schlögel, 1972)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	4 ppm (21 mg/m ³)	2,3 ppm (12 mg/m ³)	1,6 ppm (8,3 mg/m ³)	0,82 ppm (4,3 mg/m ³)	0,58 ppm (3,0 mg/m ³)	Letalität aufgrund von Emphysemen und Ödemen bei Ratten (Hein, 1969)

*) Eine relevante Aufnahme über die Haut und sensibilisierende Eigenschaften von Dimethylsulfat können nicht ausgeschlossen werden. Dimethylsulfat ist eine methylierende und mutagene Substanz und als Humankanzerogen eingestuft (A2: ACGIH, 1991; 2A: IARC, 1999; Carc. Cat. 2, R45: BAuA, 2001).

Literatur

ACGIH, American Conference of Government and Industrial Hygienists, 1991. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices: 1,2-dichloroethylene. Sixth ed., ACGIH, Cincinnati, OH.

BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2001. Bekanntmachung der Liste der gefährlichen Stoffe und Zubereitungen nach § 4a der Gefahrstoffverordnung. RW 23. Diskettenversion, Version 9/01, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven.

ECB, European Chemicals Bureau, 2002. European Union Risk Assessment Report: Dimethyl Sulphate. 2nd Priority List, Vol. 12. EUR 19838 EN. European Commission. Joint Research Centre.

Frame, S.R., A.S. Panepinto, and M. Bogdanffy, 1993. Effects of inhalation exposure to dimethyl sulfate on nasal epithelial cell proliferation. *Toxicologist* 13: 389.

Hein, N., 1969. Zur Toxicität von Dimethylsulfat. Med. Inaug.-Dissertation, Universität Würzburg.

IARC, International Agency for Research on Cancer, 1999. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71. Re-Evaluation of some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part 1-3). WHO, World Health Organization, Geneva.

Schlögel, F.A., 1972. Cancerogenität und chronische Toxizität inhalierter Dimethylsulfats. Med. Inaug.-Dissertation, Universität Würzburg.