



IFA

Institut für Arbeitsschutz der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Toxikologische Bewertung und Einstufung von z. B. Formaldehyd

Eberhard Nies und Marco Steinhausen

DGUV-Fachgespräch „Reduzierung der Formaldehydbelastung“

13.10.2016

Postmortaler Verfall

- Autolyse
 - Zersetzung der Zellbestandteile durch körpereigene Enzyme
- Fäulnis
 - Abbau von Eiweißen, u. a. organischen Substanzen durch Fäulnisbakterien unter Sauerstoffabschluss
 - oft übelriechende Produkte (H_2S , Buttersäure, Skatol)
- Verwesung
 - Abbau durch aerobe Bakterien
 - Produkte: z. B. Kohlendioxid, Harnstoff, Mineralien
- weitere Einflüsse
 - Feuchtigkeit, Luftsauerstoff
 - Schimmelpilze, Insekten, Säugetierfraß

Konservierung von Körperspenden

- Anforderungen
 - langfristige strukturelle Konservierung von Organen und Geweben
 - möglichst Erhaltung der Farben sowie der haptischen Eigenschaften
- Einsatz von Chemikalien
 - Fixierung
 - stoppt Stoffwechselfvorgänge, stabilisiert Zellbestandteile
 - Konservierung
 - Desinfektion: Hemmung/Abtötung von Mikroorganismen
 - Farberhaltung
 - Schutz vor Austrocknung

Wichtige Stoffe (nach Brenner 2014)

Konservierungsmittel und Fixierer	Alkohole	Methanol, Ethanol , Isopropanol, Phenoxyethanol
	Aldehyde	Formaldehyd , Glutaraldehyd, Glyoxal
	andere	Natriumnitrat, Natriumborat, Natriumchlorid
Desinfektionsmittel	Phenole	Phenol , Thymol , Natriumpentachlorphenolat, 4-Chlor-3-methylphenol, Salicylsäure
	andere	quartäre Ammoniumverbindungen (z. B. Benzalkoniumchlorid)
Modifizierende Agenzien	Puffer	Natriumborat, Carbonate
	Feuchthalte-/ Benetzungsmittel	Glycerin, Chloralhydrat, Mono-, Di- und Polyethylenglycol, Sorbitol
	Antikoagulanzen	Citrate und Oxalate
	Salze	Na-Salze von Trichloracetat, Thiocyanat, Perchlorat und Iodid

Anatomie-Praktikum: Arbeitsschritte

- Ansetzen der verschiedenen Lösungen
 - Konservierungs-, Eingeweide-, Lager-Lösungen
- Fixierung und Konservierung
 - Einführen der Lösungen über Arterien oder Einspritzen in Körperhöhlräume
 - Konservierung in Wannen oder Anlagen (z. B. „Thalheimer Wand“)
- Lagerung
- Verwendung im Praktikum
 - Abdeckung mit Tüchern; Befeuchten mit Lösungen
- Entsorgung



© snyGGG / Fotolia

Biozid-Verordnung (EU) Nr. 528/2012



- Anwendungsbereich
 - Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten
 - Verwendung: alle mit einem Biozidprodukt durchgeführten Maßnahmen, einschließlich Lagerung, Handhabung, **Mischung** und Anwendung
- der Ausdruck „Biozidprodukt“ bezeichnet „jeglichen **Stoff** oder jegliches **Gemisch**, der/das aus Stoffen oder Gemischen erzeugt wird [...] und der/das dazu bestimmt ist, auf andere Art als durch bloße physikalische oder mechanische Einwirkung **Schadorganismen** zu zerstören, abzuschrecken, unschädlich zu machen, ihre Wirkung zu verhindern oder sie in anderer Weise **zu bekämpfen**.“
- gilt auch für **in situ** generierte und **vor Ort hergestellte** Biozidprodukte

Biozid-Verordnung (EU) Nr. 528/2012

- Verwendungen durch **22 Biozidproduktarten** festgeschrieben
- Biozidproduktarten (Anhang V)
 - Hauptgruppe 1: Desinfektionsmittel
 - Hauptgruppe 2: Schutzmittel
 - Hauptgruppe 3: Schädlingsbekämpfungsmittel
 - **Hauptgruppe 4: sonstige Biozidprodukte**
 - **Produktart 22:**
Flüssigkeiten für Einbalsamierung und Taxidermie



© Margo Harrison / Fotolia

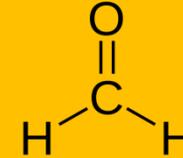


© Jose Ignacio Soto / Fotolia

Biozid-Verordnung (EU) Nr. 528/2012

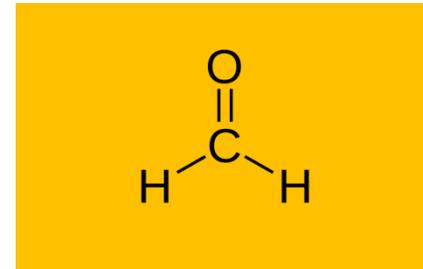
- Biozidprodukte (BP)
 - 2-stufiger Prozess
 - Wirkstoffverfahren: Genehmigung der Wirkstoffe (für Produktarten)
 - Aufnahme auf Positivliste (Unionsliste) o. in Anhang I VO (EU) Nr. 528/2012
 - Produktzulassungsverfahren: Zulassungsverfahren für Biozidprodukte
 - Vermarktung nur durch registrierte Lieferanten (außer in situ hergestellte BP)
- Ausschlusskriterien
 - KMR-, PBT-, vPvB-Stoffe,
Stoffe mit endokrin schädigenden Eigenschaften (Ausnahmen möglich)
- Übergangsfristen für Altwirkstoffe (z. B. Formaldehyd!)

Formaldehyd



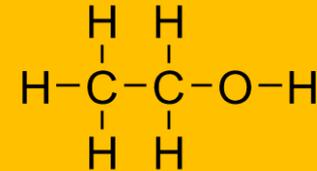
- Dämpfe: Reizwirkung (Augen/Schleimhäute)
 - empfindlichster Endpunkt: sensorische Reizwirkung am Auge
- Genotoxizität: Bildung von DNA-Protein-Crosslinks (DPX) in vitro u. in vivo
- Kanzerogenität
 - Tierversuche
 - Epithelschädigungen besonders in der vorderen Nasenregion (Mäuse, Ratten, Affen)
 - Plattenepithelkarzinome im respiratorischen Epithel ab 6 ppm
 - Mensch: Epidemiologie
 - Hinweise auf Nasopharynxkrebs, myeloische Leukämie

Formaldehyd



- Entgiftung bei **niedrigen** Konzentrationen
 - endogenes Stoffwechselprodukt => schneller Abbau (Entgiftung)
 - DPX: Gleichgewicht zwischen Bildung und Reparatur
- vermehrt adverse Effekte bei **höheren** Konzentrationen
 - Zytotoxizität, vermehrte Bildung von DNA-Addukten, Zellproliferation
- Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwerts (AGW)
 - Annahme: zytotoxische und zellproliferative Wirkungen erst bei Überschreitung eines Schwellenwerts
 - AGW (0,3 ppm/0,37 mg/m³) bietet Schutz vor allen adversen Wirkungen
 - hautsensibilisierend

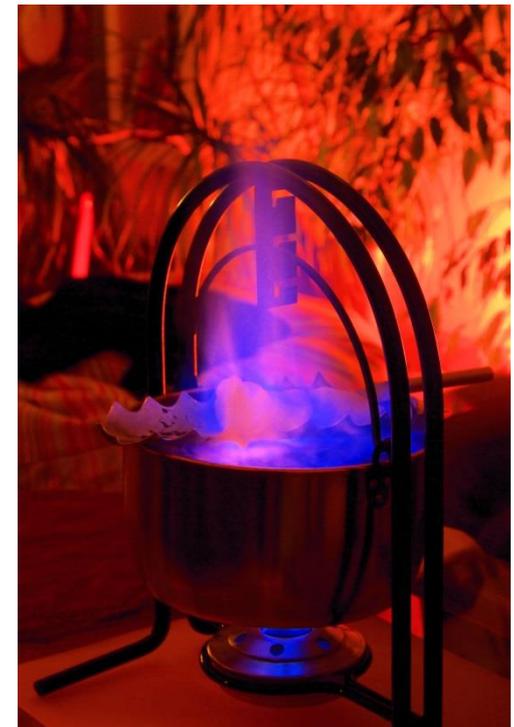
Ethanol



- Aufnahme
 - oral: vollständige Resorption im Magen-Darm-Trakt
 - inhalativ: Retention ca. 60%
 - nicht-okklusive dermale Aufnahme gering

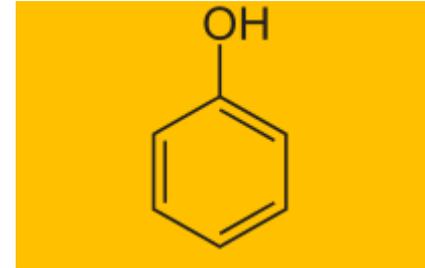
- Erfahrungen beim Menschen
 - geringe Reizwirkung auf Haut und Auge
 - geringe akute Toxizität bei inhalativer Exposition
keine Information zu chronischer inhalativer Exposition
 - chron. orale Exposition: Effekte am Zentralnervensystem, Leberschäden bis hin zur Tumorbildung u. a.
 - geringe Genotoxizität durch metabolische Aktivierung

- DNEL, General Population, oral 😊
 - 87 mg/kg KG/Tag



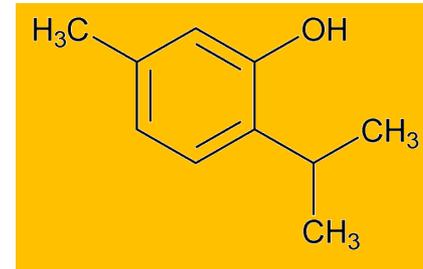
© LianeM / Fotolia

Phenol



- Aufnahme
 - gute Resorption (dermal, oral, inhalativ), schnelle Verteilung über das Blut
- Erfahrungen beim Menschen
 - nicht sensibilisierend
 - Reizwirkung auf Augen und Haut
 - chronische Exposition: u. a. Verdauungsstörungen, Schädigung von Leber, Milz, Nieren bzw. Zentralnervensystem
- Wirkmechanismus
 - Oxidation zu reaktiven (Hydro-)Chinonen
 - DNA-Addukte, Hemmung der Topoisomerase II
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Kanzerogen Kat. 3B!

Thymol

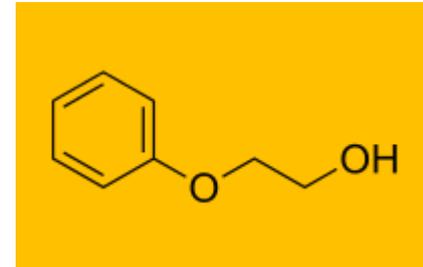


- Aufnahme
 - oral: gute Resorption über den Magen-Darm-Trakt
 - dermal: gute Resorption anderer Alkylphenole bekannt
- Erfahrungen beim Menschen
 - Hautreizungen/-sensibilisierungen nur in Einzelfällen
- Tierversuche: schwache Datenlage
 - LD₅₀ oral: 980 mg/kg KG Ratte, 1300 mg/kg KG Maus
 - NOAEL/LOAEL (nach ECHA) „repeated dose toxicity“
 - 8/40 mg/kg KG/Tag oral (Studie zur Reproduktionstoxizität mit Ratten)
 - Verdickungen des Vormagens, Auswirkungen auf Nebennieren und Thymus



© Dmitriy Syechin/ Fotolia

2-Phenoxyethanol (= EGPhE)



- Aufnahme
 - gute Resorption über Magen-Darm-Trakt und Haut
 - keine Informationen zur inhalativen Aufnahme
- Erfahrungen beim Menschen
 - Reizwirkung auf die Augen
 - keine bis sehr geringe sensibilisierende Wirkung
- Tierversuche
 - kritischer Effekt: Reizwirkung im respiratorischen Epithel
NOAEC (Ratte, 14 d): 48,2 mg/m³
 - daneben: Hämolyse, Effekte auf die Nieren

Grenzwerte und Einstufungen

	FA	Ethanol	EGPhE	Thymol	Phenol
AGW [mg/m³]	0,37	960	110	–	8
Akute Toxizität	Kat. 3 (oral, derm., inhal.)		Kat. 4 (oral)	Kat. 4 (oral)	Kat. 3 (oral, derm., inhal.)
Ätz-/ Reizwirkung	Kat. 1B			Kat. 1B	Kat. 1B
Augenreizung	*	Kat. 2	Kat. 2	*	*
Sensibilisierung	Kat. 1				
K.-Mutagenität	Kat. 2	(DFG: 5)			Kat. 2
Kanzerogenität	Kat. 1B	(DFG: 5)			(DFG: 3B)
Zielorgan- toxizität	STOT Kat. 3 einmalige Exposition				
Bemerkungen	Sh, Y, X	Y	H, Y		H

* wegen Ätz-/Reizwirkung Kat. 1B keine Einstufung nötig