

Ausgabe. März 2008
Stand: November 2007

Brom

(CAS-Nr.: 7726-95-6)

1 AGW

0,7 mg/m³ 0,1 ppm
Spitzenbegrenzung: Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

2 Stoffcharakterisierung

Summenformel: Br₂
Molekulargewicht: 159.81 g/Mol
CAS-Nr.: 7726-95-6
Schmelzpunkt: -7.2 °C
Siedepunkt: 58.78 °C
Wasserlöslichkeit: 35.5 g/L
Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 1.03 (berechnet)
Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 6.642 mg/m³ 1 mg/m³ = 0.151 ppm

Zu Brom existiert eine MAK-Dokumentation (MAK-Brom 1961, 2000, 2004), sowie eine Betrachtung der American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (ACGIH 2001), die einen Überblick über die Datenlage geben. Außerdem finden sich verfügbare Studien im IUCLID zur Substanz, und ein Vergleich mit Chlor kann herangezogen werden, zu dem eine sehr umfangreiche und valide Datenbasis existiert (MAK-Chlor 1961, 1990, 2000, 2004).

3 Toxikokinetik/Metabolismus

Es liegen keine für die Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwerts relevanten Informationen vor. Weitere Informationen finden sich in den oben genannten Dokumentationen.

4 Akute Toxizität

Erfahrungen am Menschen

Die Erfahrung am Menschen können im Wesentlichen aus zwei Untersuchungen gewonnen werden. Die Auswertung eines Unfalls mit Brom zeigte, dass die Exposition von 25 000 Personen gegenüber 0.2-0.5 ppm Brom (1.3-3.3 mg/m³) über mehrere Stunden zu reversiblen Konjunktividen, Irritationen des oberen Atemtraktes und Husten führt (Moribia et al. 1988). Bei diesem Unfall, der sich in einer Chemiefabrik in Genf im Jahr 1984 ereignete, wurde die Bromkonzentration in der Luft mittels Drägerröhrchen ermittelt; der Messort lag nicht in unmittelbarer Umgebung der Fabrik (k.A. über Messdauer und Messlänge). 91 exponierte Personen begaben sich zur medizinischen Versorgung in Krankenhäuser. Bis auf einen Arbeiter, der akute Bronchitis zeigte, erholten sich die Betroffenen schnell und benötigten nur eine ambulante Behandlung. 89/91 Personen, die Einwohner von Genf waren, wurden zu einer Nachuntersuchung eingeladen. Davon antworteten 62 Personen. Bei dieser Befragung bejahten jeweils 11/51 (Augenreizungen), 10/35 (Reizungen am oberen Atemtrakt), 6/22 (Husten) und 4/10 (Expektoration) Personen mit dem jeweiligen Symptom die Frage nach einer länger als 3 Tage andauernden Symptomatik.

In Probandentests aus den sechziger Jahren wurden Studenten gegenüber definierten Bromkonzentrationen ausgesetzt (Rupp und Henschler, 1967). Dazu wurde in einem kubusförmigen Expositionsraum von 8 m³ die erforderliche Konzentration an Brom eingestellt und analytisch mehrfach überprüft. Die Raumluft wurde 22 mal/h ausgetauscht und durch einen Deckenventilator verwirbelt. Von den 20 Versuchspersonen pro Konzentrationsstufe wurden jeweils 3-4 auf einmal in den Expositionsraum geschleust. Die Versuchspersonen dokumentierten ihre Empfindungen während der 30 min Exposition schriftlich. Insgesamt konnte dadurch ein Konzentrationsbereich von 0-0.9 ppm Brom in 9 Stufen abgedeckt werden. Schon bei 0.005 ppm konnten alle Probanden den Bromgeruch wahrnehmen. Bei 0.05 ppm waren noch keine allgemeinen Reizsymptome feststellbar und ab 0.2 ppm setzte dann deutliche Reizwirkung an Nase, Augen und Rachen ein. Zwischen 0.5 und 0.9 ppm war die Reizwirkung so stark, dass der Aufenthalt trotz einer kurzen Zeitspanne von nur 5 min als sehr unangenehm und zum Teil schwer erträglich beschrieben wurde. Die Autoren führten die gleichen Versuche auch mit Chlor durch und stellten im Vergleich der Reizwirkung fest, dass Brom im Verhältnis zu Chlor eine etwa 5-fach höhere Wirkstärke aufweist.

Aufgrund dieser Erfahrungen kann angenommen werden, dass eine Konzentration von 0.2 ppm Brom dem LOAEL entspricht und 0.05 ppm den NOAEL darstellt.

Tierexperimentelle Daten

Im Tierversuch ergab eine 4.5 h (270 min) Exposition von Mäusen gegenüber Bromdampf eine LC₅₀ von 240 ppm (IUCLID Brom). Erfahrungsgemäß kann die Division einer LC₅₀ durch 1000 bei Stoffen mit lokaler Wirkung auf die Atemwege einen ersten Hinweis auf die Höhe eines Arbeitsplatzgrenzwertes geben. Diese Erfahrung konnte aus dem Vergleich von LC₅₀-Werten und existierenden Arbeitsplatzgrenzwerten für 131 lokal reizende Stoffe gewonnen werden, die einen

Faktor zwischen 2.5 und 44,000 lieferten (BASF 2006). Für Brom ergäbe diese Berechnung demnach einen Wert von ca. 0.2-0.3 ppm.

5 Reizwirkung/Ätzwirkung

Im Tierversuch führt gasförmiges Brom zur Reizung des Atemtrakts und zur Corneatrübung. Am Menschen sind Konjunktivitiden, Irritationen des oberen Atemtraktes und Husten beobachtet worden. Wie im Falle des Chlors steht beim Brom die Reiz- bzw. Ätzwirkung im Vordergrund (MAK-Brom).

Es wird vermutet, dass die Reizwirkung von Brom auf der Tatsache beruht, dass Brom in wässrigem Medium als Hydrat gelöst wird, welches anschließend in hypobromige Säure (OBrH) bzw. Hypobromid und Bromwasserstoff (HBr) bzw. Bromid disproportioniert (Holleman 1995, MAK-Brom 2004). Für die Reizwirkung muss sowohl der Bromwasserstoff als auch die unter physiologischen Bedingungen in der Lunge (pH 7.4) vorliegende hypobromige Säure verantwortlich gemacht werden. Die Schädigung biologischen Materials kommt dabei, analog zu Chlor, vermutlich durch die oxidative Wirkung der hypobromigen Säure zustande, die in Bromwasserstoff und hochreaktiven atomaren Sauerstoff zerfällt (Holleman 1995). Im Vergleich zum Chlor zeigt Brom eine erhöhte Reizwirkung (MAK-Brom, MAK-Chlor), die möglicherweise, angesichts der physiologisch ähnlichen Wirkung, auf eine höhere Wasserlöslichkeit des Broms zurückzuführen ist (35.5 g/L für Brom und 7 g/L für Chlor bei 20 °C). Beim Vergleich des ursprünglichen MAK-Werts für Brom (0.1 ppm) mit dem aktuellen MAK-Wert von Chlor (0.5 ppm) fällt auf, dass sich sowohl die MAK-Werte wie auch die Wasserlöslichkeit der beiden Substanzen um den Faktor fünf unterscheiden. Des weiteren zeigen Erfahrungen am Menschen, dass ab einer Chlorgaskonzentration von 1 ppm mit einem vorübergehenden schädlichen Effekt auf die Lungenfunktion zu rechnen ist bzw. Reizwirkung eintritt, nicht jedoch bei 0.5 ppm (MAK-Chlor 2004). Somit könnte 1 ppm als LOAEL für Chlor angesehen werden, der ebenfalls um den Faktor fünf über dem LOAEL für Brom liegt (0.2 ppm, s.7.).

6 Sensibilisierung

Studien zur Sensibilisierung liegen nicht vor.

7 Toxizität nach wiederholter Belastung

Aus einer älteren russischen Inhalationsstudie über vier Monate, die lediglich als Abstract vorliegt, und in der Ratten, Mäuse und Kaninchen kontinuierlich gegenüber Bromdämpfen inhalativ exponiert wurden, konnte ein NOAEL von 0.02 ppm abgeleitet werden (Ivanov 1976); 0.2 ppm Brom führte zu schädlichen Effekten auf die Atemwege. Somit ergibt sich aus den Tierversuchen ein ähnlicher NOAEL wie in der o.g. Probandenstudie beim Menschen (0.05 ppm, s.4.); außerdem kann möglicherweise von einem LOAEL von 0.2 ppm Brom ausgegangen werden.

In einem Vergleich der physiologischen Wirkung verschiedener Brom Konzentrationen wurde für die Langzeitexpositionen von Menschen eine Maximalkonzentration von 0.1-0.15 ppm vorgeschlagen, für Kurzzeitexpositionen (0.5-1 h) maximal 4 ppm; als gefährlich wurden 40-60 ppm und 1000 ppm als tödlich genannt (Henderson 1943, Sayers 1934, ACGIH 2001).

8 Fertilitätsminderung

Studien zur Fertilitätsminderung liegen nicht vor.

9 Fruchtschädigung

Studien zur Fruchtschädigung liegen nicht vor.

10 Mutagenität

Studien zur Mutagenität liegen nicht vor. Chlor ist jedoch in vitro nicht mutagen und vermutlich nicht genotoxisch (MAK-Chlor 2004).

11 Kanzerogenität

Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor. Im Falle von Chlor gab es keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential (MAK-Chlor 2004).

12 Sonstige Daten

Beim Menschen ist ein Krankheitsbild unter dem Namen „Bromismus“ beschrieben worden, welches auf eine chronische Vergiftung durch Akkumulation von Bromidionen zurückzuführen ist und bei Serumkonzentrationen von über 200 mg/dL (ca. 1.7 g/kg Körpergewicht bei kompletter Aufnahme ins Blutserum) auftritt (Roche 2003). Symptome sind u.a. Konzentrationsschwäche, Halluzinationen und Schlaflosigkeit. Ein ähnliches Krankheitsbild ist auch im Tierversuch beobachtet worden. In sub-akuten und sub-chronischen Studien an der Ratte sind Symptome wie unterdrückte Fellpflege und Motorkoordinationsprobleme der Hinterpfoten beschrieben worden, die auf Effekte von Bromid auf das Zentralnervensystem zurückgeführt wurden. Der NOAEL aus einer 4-Wochen oralen Rattenstudie für diese Effekte lag bei 4800 mg/kg Körpergewicht (IUCLID NaBr). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Halbwertszeit von Bromid in Ratten stark durch Chloridaufnahme beeinflusst wird, wobei die Toxizität von Bromid bei chloridarmer Ernährung um den Faktor 10 erhöht war (IUCLID NaBr), was für eine signifikante Ausscheidung von Bromid unter normalen Bedingungen spricht. Des Weiteren werden Bromismus-relevante Dosen durch Inhalation von Brom aufgrund des hohen Reizpotentials nicht erreicht.

13 Ableitung des Grenzwertes

Die inhalative Exposition verschiedener Tierspezies gegenüber Bromdampf wie auch die Erfahrungen am Menschen zeigen, dass eine reversible Reizwirkung bei einer Konzentration von etwa 0.2 ppm Brom eintritt; diese Zahl ließe sich als LOAEL für Brom ansehen. Die Probandenstudie am Menschen zeigt einen NOAEL bei 0.05 ppm, ähnlich wie ein NOAEL aus einer russischen 4-Monatsstudie (0.02 ppm). Des Weiteren fällt im Vergleich mit Chlor auf, dass sich sowohl Wasserlöslichkeit wie auch LOAEL um den Faktor fünf unterscheiden und damit eine Korrelation nahe liegt. Außerdem konnten Rupp und Henschler im direkten Vergleich der Reizwirkung von Brom und Chlor ebenfalls ein Verhältnis von 5:1 in der Wirkstärke ermitteln (Rupp und Henschler, 1967). Unter diesen Voraussetzungen kann man den NOAEL von Chlor (0.5 ppm) zum Querlesen verwenden und es ergäbe sich für Brom ein Arbeitsplatzgrenzwert von 0.1 ppm. Dafür spricht ebenfalls, dass aufgrund der physiologischen Wirkung von Brom bereits eine Empfehlung für eine maximale Langzeitkonzentration von 0.1-0.15 ppm gegeben wurde (Henderson 1943, Sayers 1934) und der TLV-TWA ebenfalls 0.1 ppm ist. Daher wird ein Arbeitsplatzgrenzwert von 0.1 ppm vorgeschlagen, der dem über 40 Jahre gültigen, ehemaligen MAK-Wert entspricht.

Ein solcher Arbeitsplatzgrenzwert entspräche bei einem Menschen von 70 kg und einem Atemvolumen von 10 m³ während der Arbeitszeit von acht Stunden einer täglichen Aufnahme von ca. 130 µg Bromid/kg Körpergewicht. Damit läge die tägliche Bromidaufnahme um den Faktor 13 000 niedriger als zur Auslösung von Bromismus (ca. 1.7 g/kg Körpergewicht) notwendig wäre.

14 Literatur

- [1] DFG (1961, 2000, 2004): MAK-Dokumentation Brom
- [2] DFG (1961, 1990, 2000, 2004) MAK-Dokumentation Chlor
- [3] ACGIH (2001): Dokumentation Brom
- [4] IUCLID zu Brom [231-778-1] (11.02.2000)
- [5] Roche Lexikon Medizin (2003), 5. Ed., Urban&Fischer, München; Jena
- [6] IUCLID zu Natriumbromid (NaBr) [7647-15-6] (17.10.1995)
- [7] Ivanov NG, Lyachkina AM (1976). Experimental Data for Hygienic Standardization of Bromine and Hydrogen Bromide Content in the Air of Working Areas. Gig Tr Prof Zabol 3: 36-39.
- [8] Holleman AF, Wiberg N (1995). Lehrbuch der anorganischen Chemie, 34. Ed., de Gruyter, Berlin
- [9] Moribia A, Sellegger C, Landry JC, Conne P, Urban P, Fabre J (1988). Accidental bromine exposure in an urban population: an acute epidemiological assessment. Int J Epidemiol 17:148-152
- [10] BASF AG (2006). Comparison of rat LC₅₀ values and occupational exposure limits for 180 chemicals. Department of Product Safety, 03 Nov 2006

- [11] Sayers RR and Dalla Valle JM (1934). Industrial Hygiene and Sanitation Surveys in Chemical Establishments. Ind Eng Chem 26(12): 1251-1255
- [12] Henderson Y and Haggard HW (1943). Noxious Gases. Reinhold Publishing Co., New York, 133
- [13] Rupp H und Henschler D (1967). Wirkungen geringer Chlor- und Bromkonzentrationen auf den Menschen. Int Arch Gewerbepath Gewerbehyg 23: 79-90