

Ausgabe: Mai 2009

Stand: Mai 2009

Phosgen**(CAS-Nr.: 75-44-5)****1 AGW**

0,1 ppm

Spitzenbegrenzung: Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2

Gruppe Y

Keine Markierung mit „Sh“ und keine Markierung als hautresorptiv

2 Ableitung des Grenzwertes

Die AGW-Begründung basiert auf der Begründung der DFG-Arbeitsstoffkommission (DFG 2008), in der die verfügbaren Daten ausführlich dargestellt sind. Die für die AGW-Ableitung wesentlichen Aspekte werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Die akute Inhalationstoxizität des Phosgens ist durch eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung geprägt. Letalität wird kausal auf ein akutes Lungenödem infolge Schädigung der Blut-Luft-Schranke zurückgeführt. Die Intensität des Lungenödems hängt von der Expositionsdosis (= Konzentration x Expositionszeit) ab. Bei sehr hohen Expositionsdosen treten Todesfälle in wenigen Stunden nach Exposition auf. Demgegenüber bewirken geringere, aber noch im letalen Bereich liegende Expositionsdosen, eine Verlangsamung der Ödemzunahme. Infolge dieser „Latenzperiode“ treten Todesfälle bis zu einem Tag nach Exposition auf. Hinweise auf verzögert auftretende, nicht reversible adverse Effekte im Sinne einer *Bronchiolitis obliterans* bestehen nicht. Systematische Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass phosgeninduzierte Lungenödeme reversibel sind und keine nachhaltigen Effekte auf die Lunge zur Folge haben. Dieser Befund ist typisch für ein direkt wirksames hydrophobes Reizgas.

Systematische Untersuchungen zur Gültigkeit der Konzentrations- x Zeit ($C \times t = \text{konst.}$) – Beziehung an Ratten haben die Gültigkeit der Haber Regel sowohl für die Letalität (LC_{50}) wie auch für nicht-letale Endpunkte über einen weiten Dosisbereich belegt. Zudem belegt diese Beziehung, dass die Expositionsdosis und nicht die Expositionskonzentration per se als effektbestimmend anzusehen ist. Die eingeatmete alveolare Dosis ist vom Atemminutenvolumen der jeweiligen Testspezies abhängig. Unter Berücksichtigung dieser ‚dosimetrischen Variablen‘ lassen sich keine wesentlichen Speziesunterschiede erkennen (Daten liegen vor an Ratte, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster und Hund sowie Erfahrungen am Menschen). Auch die extrem steile Konzentrations- x Expositionsdauer-

Wirkungsbeziehung wird als typisch für ein lokal, direkt wirkendes pulmonales Reizgas gesehen, welches zunächst mit Surfactantkomponenten abreagiert und bei höheren Expositionsdosen ein Permeabilitäts-Lungenödem zur Folge hat. Diese Befunde stützen die Schlussfolgerung, dass spezies-spezifische toxikokinetische Wirkungen (abgesehen vom höheren Atemminutenvolumen/kg Körpergewicht von Ratte und Maus) oder spezifische toxikodynamische Wirkungen keinen effektbestimmenden Einfluss ausüben.

Im Einklang mit der Alveolarreizung steht der empfindlichste Messparameter bezüglich Lungentoxizität, und zwar die von der Expositionsdosis abhängige Erhöhung des Proteingehalts in der Bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BAL). Die vergleichende Betrachtung der akuten Rattenstudien mit BAL-Protein als wesentlichen Endpunkt („Point of Departure“ 117 mg/m³ x min) mit einer subchronischen 13-Wochen Inhalationsstudie an der Ratte (Basis histopathologische Veränderungen im Bereich der terminalen Bronchiolen) ergab eine Schwellendosis von 148 mg/m³ x min. Damit lässt sich feststellen, dass wiederholte Phosgenexpositionen weder kumulativ-toxische Effekte, noch eine zeitabhängige Wirkungsverstärkung zur Folge haben.

In einer als „Proof-of-Principle“ angelegten akuten Inhalationsstudie an Kopf-Nase exponierten Beagle-Hunden wurden physiologische Endpunkte (arterielle Blutgase, Lungenfunktion) und Ödemfaktoren in der BAL zum Zeitpunkt des Effektmaximum (ca. 1 Tag nach Exposition) ermittelt. Zudem erfolgte eine histopathologische Absicherung der Lungenbefunde. Die Expositionsdosis betrug 270, 495, and 1050 mg/m³ x min (Expositionsdauer: 30 min). Nicht signifikante, leicht erhöhte BAL-Proteingehalte wie auch erste histopathologische Veränderungen wurden im bronchoalveolären Bereich an 495 mg/m³ x min (16,5 mg/m³ 30 Min) erfasst. Bei 270 mg/m³ x min (9 mg/m³ 30 Min) lag bezüglich des empfindlichsten Endpunktes BAL-Protein kein Unterschied zur Kontrollgruppe vor.

Diese Expositionsdosis entspräche einer arbeitstäglichen Konzentration von 0.56 mg/m³ (0.14 ppm) (270 mg/m³ x min / 480 min}. Aufgrund des höheren Atemminutenvolumens/kg Körpergewicht des Hundes, der Gültigkeit der Haber-Regel (Cxt = const) über weite Konzentrationsbereiche und Expositionszeiten wie auch dem Fehlen kumulativ-toxischer Effekte (die Cxt-Effektschwelle aus akuten und subchronischen Untersuchungen ist praktisch identisch) wurde der MAK-Wert deshalb auf 0,4 mg/m³ (0,1 ppm) festgelegt.

Für die AGW-Ableitung lässt sich somit resümieren, dass die Wirkung des Phosgens lokal auf den Retentionsort begrenzt ist und dort ohne weitere Metabolisierung und Ausprägung interindividueller Unterschiede abreagiert. Die tierexperimentellen Befunde an Hund und Ratte belegen empirisch diese lokal begrenzte Wirkung. Es liegt eine extrem steile Dosis-Letalitäts-Beziehung mit wenig ausgeprägter Variabilität bei den nicht-letalen Endpunkten (BAL-Protein) bei Ratte und Hund vor. Hieraus lässt sich das Fazit ziehen, dass zusätzliche Extrapolationsfaktoren bezüglich Intra-/Interspeziesvariabilität als nicht gerechtfertigt erscheinen. Der Vergleich von BAL-Protein aus zahlreichen akuten C x t Versuchen wie auch dem Fehlen einer Wirkungsverstärkung nach subchronischer Inhalation belegt, dass die Inhalationstoxizität des Phosgens durch die akute Wirkung bestimmt wird. Vor diesem Hintergrund erscheint es gerechtfertigt keine weitere Adjustierung bezüglich Zeitextrapolation anzuwenden.

Die Summe aller Daten stützt somit die o.g. Ableitung und der AGW wird auf 0,1 ppm festgelegt. Aufgrund der lokalen Wirkung ist Phosgen der Spitzenbegrenzung Kategorie I zugeordnet; aufgrund der guten Datenlage zur Dosis-Wirkungsbeziehung mit $c \times t$ - Abhängigkeit mit einem Überschreitungsfaktor 2.

Daten zur Reproduktionstoxizität von Phosgen liegen nicht vor. Aufgrund der raschen Hydrolyse und fehlender systemischer Verfügbarkeit erfolgt die Zuordnung zu Gruppe „Y“.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor, daher erfolgt keine Markierung mit „Sh“. Aufgrund der raschen Hydrolyse und fehlender systemischer Verfügbarkeit erfolgt keine Markierung als hautresorptiv.

3 Literatur:

DFG 2008: Phosgen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Deutsche Forschungsgemeinschaft, 45. Lieferung 2008