

Addendum zu Brommethan (Methylbromid)

BLW (2002, 2014)

12 mg Bromid/L Plasma bzw. Serum

Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

EKA (1998, 2014)

nicht festgelegt

Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung

MAK-Wert (2010)

1 mL/m³ \triangleq 3,9 mg/m³

Hautresorption (2010)

–

Krebserzeugende Wirkung (1992)

Kategorie 3 B

10 Reevaluierung

Im Jahr 1998 wurde Brommethan evaluiert. Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) für den Parameter S-Methylcystein-Albumin konnten nicht aufgestellt werden.

Im Jahr 2010 wurde für Brommethan ein MAK-Wert von 1 mL/m³ (1 ppm) und eine Spitzenbegrenzung Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2 festgelegt. Die Einstufung in die Kategorie 3 B für die krebserzeugende Wirkung aus dem Jahr 1992 wurde bestätigt. Brommethan wurde in die Gruppe D für fruchtschädigende Wirkungen eingeordnet (2010). Die Markierung mit „H“ entfiel (Hartwig 2011). Deshalb erfolgte auch eine Überprüfung des Biologischen Leitwertes (BLW) von 12 mg Bromid/L Plasma bzw. Serum, der anhand neurotoxischer Effekte abgeleitet wurde.

Brommethan soll nach dem Montrealer Protokoll über Ozon-depletierende Substanzen in den Industriestaaten seit 2005 nicht mehr angewandt werden, für Entwicklungsländer gilt eine Übergangsfrist bis 2015. Da alternative und ähnlich kostengünstige Begasungsmittel fehlen, werden besonders in der Landwirtschaft (Norman 2005) und im Transportwesen (Budnik et al. 2012) zahlreiche Ausnahmen beantragt.

Die Daten zur Epidemiologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Toxikokinematik von Brommethan finden sich in der Begründung des MAK-Wertes (Hartwig 2011; Henschler 1992). Die Daten zum Metabolismus und zur Kinetik, zu den Untersuchungsmethoden, zur Hintergrundbelastung und zur Interpretation der Untersuchungsergebnisse sind in der Begründung des BLW dargestellt (s. BAT-

2076 BAT Value Documentations

Begründung 2002). Seither wurden neue Daten zur chronischen Toxizität, zur äußeren Belastung und zur Auswahl der Indikatoren publiziert.

10.1 Chronische Toxizität

Zu den chronischen Wirkungen von Brommethan sei auf die MAK- und BAT-Begründungen verwiesen (s. BAT-Begründung 2002; Hartwig 2011). Weiterhin wurden Kasuistiken beschrieben, in denen über erektile Dysfunktionen und Potenzstörungen geklagt wurde (Magnavita 2009; Park et al. 2005).

10.2 Äußere Belastung

Seit 2010 entfällt die Markierung von Brommethan mit „H“ (Hartwig 2011). Aufgrund einer Fallstudie (Zwaveling et al. 1987) und von Modellrechnungen ist bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht mit einem toxikologisch relevanten Beitrag der Hautresorption zu rechnen. Spitzenexpositionen und Vergiftungen durch unsachgemäße Handhabung des Begasungsmittels, oft einhergehend mit fehlender oder mangelhafter persönlicher Schutzausrüstung, sind häufig. Zunehmend sind auch unerwartete Expositionen im Bereich des Transportwesens, z. B. beim Umschlag von Transportcontainern, zu verzeichnen (Breeman 2009; Budnik et al. 2012).

10.3 Auswahl der Indikatoren

In der klinischen und arbeitsmedizinischen Praxis hat sich die Bestimmung der Bromidkonzentration in Blut oder Urin als Indikator für eine Brommethanexposition im Vergleich zu anderen Parametern bewährt. Der Parameter Bromid ist jedoch nicht spezifisch für eine Exposition gegen Brommethan, was bei einer Koexposition gegen andere Stoffe zu berücksichtigen ist.

Tabelle 1 und Tabelle 2 geben einen Überblick über gemessene Bromidkonzentrationen bei akuten Vergiftungen und in arbeitsmedizinischen Studien zum Nachweis einer chronischen Exposition.

Die Bestimmung von Reaktionsprodukten (Addukten) mit Makromolekülen im Blut, insbesondere Serumalbumin und Hämoglobin, erscheint weiterhin als prinzipiell geeigneter Biomonitoringparameter. Eine Grenzwertableitung für diese Parameter ist jedoch nicht möglich, da derzeit keine belastbaren Daten vorliegen.

Tab. 1 Bromidkonzentration bei akuten Vergiftungen und in arbeitsmedizinischen Studien zum Nachweis einer chronischen Exposition

n	Bromidkonzentration (Matrix)	Literatur
Akute Vergiftungen		
3	67,8–91,5 mg/L (Plasma)	Yamano et al. 2001
1	43,7 mg/L (Serum)	Ichikawa et al. 2001
1	202 mg/L (Plasma)	Hoizey et al. 2002
1	11,2 mg/L (Serum) 37,1 mg/L (Urin)	Park et al. 2005
3	87,4–164,9 mg/L (Serum) 75,3–122,4 mg/g Kreatinin (Urin)	Yamano und Nakadate 2006
2	39,1 mg/L (Serum, ein Betroffener)	Kang et al. 2006
1	81,8 mg/L (Serum)	Suwanlaong und Phanthumchinda 2008
9	37–220 mg/L (Blut)	Hewitt und Gandy 2009
10	11,7–39,6 mg/L (Serum) 7,6–94,6 mg/L (Urin)	Kim und Kang 2010
2	15–44 mg/L (Serum)	CDC 2011
Arbeitsmedizinische Studien		
6	0,8–6,0 mg/L (Serum)	Magnavita 2009
20	3,4–20,6 mg/L (Serum)	Akca et al. 2009
124	2,5–51,8 mg/g Kreatinin [Synthese] 3,1–34,8 mg/g Kreatinin [Abfüllung] 1,7–14,6 mg/g Kreatinin [andere Produktion, Aushilfe]	Yamano et al. 2011

10.4 Evaluierung

Seit der Evaluierung des BLW im Jahr 2002 liegen drei neuere arbeitsmedizinische Studien vor (Akca et al. 2009; Magnavita 2009; Yamano et al. 2011). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Insgesamt erweist sich der Parameter Bromid in Urin für die Überwachung exponierter Kollektive als praktikabel. Neue Erkenntnisse zur Ableitung eines Grenzwertes liegen jedoch nicht vor. Deshalb basiert der BLW weiterhin auf den Untersuchungen von Verberk et al. (1979) (s. BAT-Begründung 2002). Diese Studie beschreibt Auffälligkeiten im EEG von gegen Methylbromid exponierten Arbeitern im Verhältnis zu den Bromidspiegeln im Blut. Dabei finden sich bei 60% der Arbeiter

2078 BAT Value Documentations

Tab. 2 Luftanalysen, Bromidkonzentrationen und beobachtete klinische Symptome nach Ereignissen mit erhöhter Exposition (Yamano et al. 2011)

Anzahl der Betroffenen	Luftkonzentration [mL/m ³]	Bromidkonzentration (Matrix)	Klinische Symptome
3	39,8	36,2–52,3 mg/L (Serum) 34,2–68,7 mg/g Kreatinin (Urin)	keine
4	25,5	20,7–68,5 mg/L (Serum) 22,6–83,4 mg/g Kreatinin (Urin)	keine
keine Angabe	14	3,0–22,3 mg/g Kreatinin (Urin)	keine
1	keine Angabe	56,2 mg/g Kreatinin (Urin)	Verbrennungen der Hände* ¹
1	keine Angabe	11,5 mg/g Kreatinin (Urin)	Verbrennung am Kopf* ¹
1	keine Angabe	39,5 mg/g Kreatinin (Urin)	Schwindel* ²

*¹ nach Kontakt mit flüssigem Brommethan

*² nach Inhalation von Brommethan

mit Bromidspiegeln über 12 mg/L Auffälligkeiten im EEG. Unterhalb eines Bromidspiegels von 12 mg/L unterscheidet sich die Häufigkeit auffälliger EEG-Befunde (17%) kaum von derjenigen von nicht gegen Methylbromid exponierten gesunden Kontrollpersonen (10%). Die Autoren der Studie schlagen daher 12 mg Bromid/L Plasma bzw. Serum als „cut-off value“ für das Vorliegen auffälliger EEG-Befunde vor. Vor diesem Hintergrund wird der **BLW** von

12 mg Bromid/L Plasma bzw. Serum

bestätigt.

Bei Langzeitexposition sollte die Probenahme am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.

Die Evaluierung einer EKA-Korrelation für Brommethan in der Luft und S-Methylcystein-Albumin-Addukte im Blut ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Literatur

- Akca ET, Serpil S, Sezer U, Ozlem E, Ayşe G, Canan C, Hakan B, Ozgur K, Banu O, Hulya G (2009) Health profiles of methyl bromide applicators in greenhouses in Turkey. *Ann Acad Med Singapore* 38: 707–713
- Breeman W (2009) Methylbromide intoxication. A clinical case study. *Adv Emerg Nurs J* 31: 153–160

- Budnik LT, Kloth S, Velasco-Garrido M, Baur X (2012) Prostate cancer and toxicity from critical use exemptions of methyl bromide: environmental protection helps protect against human health risks. *Environ Health* 11: 5
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2011) Illness associated with exposure to methyl bromide-fumigated produce - California, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60: 923–926
- Hartwig A (Hrsg) (2011) Brommethan. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 50. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Henschler D (Hrsg) (1992) Brommethan. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 18. Lieferung, VCH, Weinheim
- Hewitt DJ, Gandy J (2009) Characterization of a fatal methyl bromide exposure by analysis of the water cooler. *Am J Ind Med* 52: 579–586
- Hoizey G, Souchon PF, Trenque T, Frances C, Lamiable D, Nicolas A, Grossenbacher F, Sabouraud P, Bednarek N, Motte J, Millart H (2002) An unusual case of methyl bromide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 40: 817–821
- Ichikawa H, Sakai T, Horibe Y, Kaga E, Kawamura M (2001) A case of chronic methyl bromide intoxication showing symmetrical lesions in the basal ganglia and brain stem on magnetic resonance imaging. *Rinsho Shinkeigaku* 41: 423–427
- Kang K, Song YM, Jo KD, Roh JK (2006) Diffuse lesion in the splenium of the corpus callosum in patients with methyl bromide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 703–704
- Kim EA, Kang SK (2010) Occupational neurological disorders in Korea. *J Korean Med Sci* 25 (Suppl): S26–S35
- Magnavita N (2009) A cluster of neurological signs and symptoms in soil fumigators. *J Occup Health* 51: 159–163
- Norman CS (2005) Potential impacts of imposing methyl bromide phaseout on US strawberry growers: a case study of a nomination for a critical use exemption under the Montreal Protocol. *J Environ Manage* 75: 167–176
- Park HJ, Lee KM, Nam JK, Park NC (2005) A case of erectile dysfunction associated with chronic methyl bromide intoxication. *Int J Impot Res* 17: 207–208
- Suwanlaong K, Phanthumchinda K (2008) Neurological manifestation of methyl bromide intoxication. *J Med Assoc Thai* 91: 421–426
- Verberk MM, Rooyackers-Beemster T, de Vlioger M, van Vliet AG (1979) Bromine in blood, EEG and transaminases in methyl bromide workers. *Br J Ind Med* 36: 59–62
- Yamano Y, Nakadate T (2006) Three occupationally exposed cases of severe methyl bromide poisoning: accident caused by a gas leak during the fumigation of a folklore museum. *J Occup Health* 48: 129–133
- Yamano Y, Kagawa J, Ishizu S, Harayama O (2001) Three cases of acute methyl bromide poisoning in a seedling farm family. *Ind Health* 39: 353–358
- Yamano Y, Tokutake T, Ishizu S, Nakadate T (2011) Occupational exposure in methyl bromide manufacturing workers: 17-year follow-up study of urinary bromide ion concentration for biological monitoring. *Ind Health* 49: 133–138
- Zwaveling JH, de Kort WL, Meulenbelt J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA, Sangster B (1987) Exposure of the skin to methyl bromide: a study of six cases occupationally exposed to high concentrations during fumigation. *Hum Exp Toxicol* 6: 491–495

Autoren: E. Hallier, M. Müller

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 02. Februar 2016