

# Deckblatt zu Trichlorethen

[79-01-6]

## EKA (2001)

Es ergibt sich folgende Korrelation zwischen innerer und äußerer Belastung:

Luft		Urin
Trichlorethen (mL/m <sup>3</sup> )	(mg/m <sup>3</sup> )	Trichloressigsäure (mg/L)
10	55	20
20	109	40
30	164	60
50	273	100

Probenahmezeitpunkt: Expositions- bzw. Schichtende

### Veröffentlichungen in der MAK- und BAT-Werte-Liste:

1981	Festlegung eines BAT-Wertes: 5000 µg unkonjugiertes Trichlorethanol/L Blut
1984	Festlegung eines zusätzlichen BAT-Wertes: 100 mg Trichloressigsäure/L Urin
1997	Aussetzung der BAT-Werte
2001	Festlegung der o. a. EKA-Korrelation

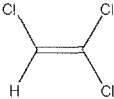
<b>MAK-Wert</b>	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2007)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1996)	Kategorie 1
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2001)	Kategorie 3 B

# Deckblatt zu Trichlorethen

Bd. 1, Seite D 2

Grenzwerte in biologischem Material

---

Synonyma	Äthylentrichlorid Aethylenum trichloratum TRI Trichloräthen
Formel	$C_2HCl_3$ 
Molmasse	131,39 g/mol
Schmelzpunkt	-86 °C
Siedepunkt	87 °C
Dampfdruck bei 20 °C	7,8 kPa
Dichte bei 20 °C	1,462 g/mL
log P <sub>ow</sub>	2,42

# Trichlorethen

BAT

500 µg unkonjugiert Ethanol/dl Blut  
 Probennahme 1. Arbeitswoche,  
 Exposition 1. Arbeitswoche,

**ungültig**

Datum der Festsetzung

1980

BAT

**ungültig**

Datum der Festsetzung

1984

Ergänzung

Parameter Trichloressigsäure im Harn

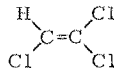
Datum der Festsetzung

1984

Synonyma

Ethylentrichlorid  
 Aethylenum trichloratum  
 „TRI“  
 Trichlorethylen

Formel

C<sub>2</sub>HCl<sub>3</sub>

Molekulargewicht

131,39

Schmelzpunkt

-86 °C

Siedepunkt

87 °C

Dampfdruck bei 20 °C

7730 Pa (58 Torr)

MAK

**ungültig**

## 1 Metabolismus und Kinetik

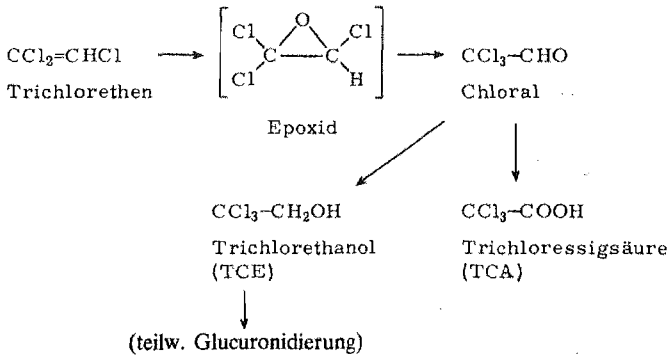
### 1.1 Metabolismus

Die Elimination von Trichlorethen aus dem Organismus geschieht durch Exhalation unveränderten Trichlorethens und durch Metabolisierung. Hauptsächliches

Organ der Metabolisierung ist die Leber (1); kleinere Anteile von Trichlorethen können auch in extrahepatischen Organen (z. B. Lunge) umgesetzt werden (2).

Initialer Schritt der Metabolisierung ist die Oxidation durch mikrosomale Monoxygenasen, wobei intermediär das Epoxid (2,2,3-Trichloroxiran) entsteht; dieses lagert sich wahrscheinlich noch am mikrosomalen Enzymsystem in das isomere Chloral (Trichloracetaldehyd) um. Durch Hemmstoffe mikrosomaler Monoxygenasen (z. B. Disulfiram) kann der Metabolismus von Trichlorethen auch beim Menschen deutlich inhibiert werden (3).

Neuere Übersichten zum Metabolismus von Trichlorethen liegen vor (1, 4, 5). Danach läßt sich der Abbau von Trichlorethen folgendermaßen formulieren:



Ausscheidungsprodukte im Urin sind **Trichlorethanol** (frei und mit Glucuronsäure konjugiert) und **Trichloressigsäure**. Die Einzelheiten des Stoffwechsels von Trichlorethen wurden in der Begründung des MAK-Wertes im Detail zusammengefaßt (1).

## 1.2 Kinetik

Die Prinzipien der Pharmakokinetik von Trichlorethen beim Menschen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen ermittelt (1). Im folgenden sollen die grundlegenden hierbei erzielten Ergebnisse aufgezeigt werden. Bei der Übertragung auf die Verhältnisse am Arbeitsplatz ist jedoch zu beachten, daß dort weiterhin individuell unterschiedliche Randbedingungen die Pharmakokinetik von Trichlorethen beeinflussen. Auch hierauf soll später eingegangen werden.

### 1.2.1 Experimentelle Expositionen

Das Aufnahme- und Verteilungsverhalten von Trichlorethen wird von dessen physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Lipidlöslichkeit, Wasserlöslichkeit und Flüchtigkeit (Dampfdruck) bestimmt. Vergleichende tierexperimentelle Untersu-

# Trichlorethen

*ausgetauscht*

**BAT** 500 µg unkonjugiertes Trichlorethanol/dl Blut  
 Probennahme: Ende der Arbeitswoche,  
 Expositionsende

**Datum der Festsetzung** 1980

**BAT** 100 mg Trichloressigsäure/l Harn  
 Probennahme: letzter Tag der Arbeitswoche/  
 Schichtperiode

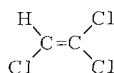
**Datum der Festsetzung** 1984

**Ergänzung** Parameter Trichloressigsäure im Harn

**Datum der Festsetzung** 1984

**Synonyma** Ethylentrichlorid  
 Aethylenum trichloratum  
 „TRI“  
 Trichlorethylen

**Formel**  $C_2HCl_3$



**Molekulargewicht** 131,39

**Schmelzpunkt**  $-86^\circ\text{C}$

**Siedepunkt**  $87^\circ\text{C}$

**Dampfdruck bei  $20^\circ\text{C}$**  7730 Pa (58 Torr)

**MAK** 50 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  
 270 mg/m<sup>3</sup>

## 1 Metabolismus und Kinetik

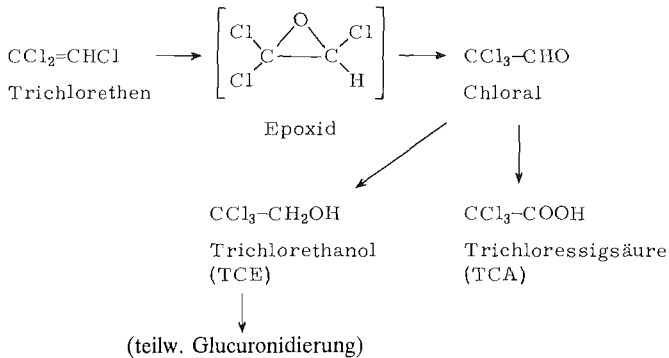
### 1.1 Metabolismus

Die Elimination von Trichlorethen aus dem Organismus geschieht durch Exhalation unveränderten Trichlorethens und durch Metabolisierung. Hauptsächliches

Organ der Metabolisierung ist die Leber (1); kleinere Anteile von Trichlorethen können auch in extrahepatischen Organen (z. B. Lunge) umgesetzt werden (2).

Initialer Schritt der Metabolisierung ist die Oxidation durch mikrosomale Monoxygenasen, wobei intermediär das Epoxid (2,2,3-Trichloroxiran) entsteht; dieses lagert sich wahrscheinlich noch am mikrosomalen Enzymsystem in das isomere Chloral (Trichloracetaldehyd) um. Durch Hemmstoffe mikrosomaler Monoxygenasen (z. B. Disulfiram) kann der Metabolismus von Trichlorethen auch beim Menschen deutlich inhibiert werden (3).

Neuere Übersichten zum Metabolismus von Trichlorethen liegen vor (1, 4, 5). Danach läßt sich der Abbau von Trichlorethen folgendermaßen formulieren:



Ausscheidungsprodukte im Urin sind **Trichlorethanol** (frei und mit Glucuronsäure konjugiert) und **Trichloressigsäure**. Die Einzelheiten des Stoffwechsels von Trichlorethen wurden in der Begründung des MAK-Wertes im Detail zusammengefaßt (1).

## 1.2 Kinetik

Die Prinzipien der Pharmakokinetik von Trichlorethen beim Menschen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen ermittelt (1). Im folgenden sollen die grundlegenden hierbei erzielten Ergebnisse aufgezeigt werden. Bei der Übertragung auf die Verhältnisse am Arbeitsplatz ist jedoch zu beachten, daß dort weiterhin individuell unterschiedliche Randbedingungen die Pharmakokinetik von Trichlorethen beeinflussen. Auch hierauf soll später eingegangen werden.

### 1.2.1 Experimentelle Expositionen

Das Aufnahme- und Verteilungsverhalten von Trichlorethen wird von dessen physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Lipidlöslichkeit, Wasserlöslichkeit und Flüchtigkeit (Dampfdruck) bestimmt. Vergleichende tierexperimentelle Untersu-

chungen (6) haben gezeigt, daß im Vergleich zu den Dichlorethenen und zu Vinylchlorid der Verteilungsprozeß der Äquilibration des Organismus mit Trichlorethen aus der Atmosphäre erheblich länger dauert. Unterschiede in der Ventilationsrate (siehe 1.2.2) wirken sich deshalb auf die Pharmakokinetik von Trichlorethen stark aus. Unter den häufigsten Bedingungen des Arbeitsplatzes ist mit einer durchschnittlichen Retention von 50–60% des inhaliierten Trichlorethen zu rechnen (Literaturzusammenstellung siehe (1)).

Für die Halbwertszeit von Trichlorethen im menschlichen Organismus werden sehr unterschiedliche Werte angegeben. Der Grund hierfür dürfte darin liegen, daß die Kinetik bei kurzdauernder Exposition deutlich anders verläuft als bei chronischer bzw. wiederholter Exposition. Es ist gut belegt (7–11), daß die Elimination von Trichlorethen einer multiphasischen Kinetik folgt; dies wäre durch das Vorhandensein „tiefer Kompartimente“ zu erklären. Unter Bedingungen einer einmaligen, nur kurz dauernden, experimentellen Exposition werden diese tieferen Kompartimente noch nicht aufgefüllt, so daß anschließend z. B. in Analysen der Expirationsluft eine monophasische Kinetik mit relativ kurzer Halbwertszeit gefunden wird (11, 12). Durch die Auffüllung tiefer Kompartimente bei chronischer Einwirkung gehört Trichlorethen zu den im Organismus stark kumulierenden Fremdstoffen.

Ein enger quantitativer Zusammenhang zwischen der Konzentration an (unmetabolisiertem) Trichlorethen im Blut und in der Expirationsluft ist experimentell gut belegt (8, 10, 13).

Sehr unterschiedlich sind die Eliminationshalbwertszeiten für die Metabolite Trichlorethanol und Trichloressigsäure: Während die Halbwertszeit von Trichlorethanol etwa 10 Stunden beträgt (8, 9), beträgt die der Trichloressigsäure wegen einer starken Plasmaproteinbindung (14) etwa 100 Stunden (10). Wegen des entsprechend unterschiedlichen Zeitverlaufes der Ausscheidung von Trichlorethanol und Trichloressigsäure im Urin erscheint es kaum möglich, aus der Ausscheidung beider Metaboliten im Urin („total trichloro compounds“) auf die stattgehabte Trichlorethenexposition mit hinreichender Genauigkeit rückzurechnen (1, 10).

### 1.2.2 Randbedingungen der Exposition

Eine Reihe von Randbedingungen der Exposition wirken sich z. T. sehr stark auf die Pharmakokinetik von Trichlorethen aus. Gut untersucht sind Effekte durch gleichzeitige Einwirkung anderer Fremdstoffe und der Effekt körperlicher Arbeit.

Vereinzelte Literaturangaben (15, 16) zeigen beispielsweise die Möglichkeit auf, daß bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Toluol die Abbaugeschwindigkeit von Trichlorethen verlangsamt sein kann. Einen sehr starken Effekt hat die gleichzeitige Einwirkung von Ethanol auf die Kinetik von Trichlorethen (17). Durch bereits 0,4% Ethanol im Blut wird die Oxidation von Trichlorethen so stark gehemmt, daß

bei gleicher Trichlorethen-Exposition die Konzentrationen an Trichlorethen in Blut und Expirationsluft um das 3–4-fache gesteigert werden.

Über den Einfluß von körperlicher Arbeit auf die Pharmakokinetik von Trichlorethen liegt eine ausführliche theoretische Abhandlung vor (18). Demnach verschieben sich die kinetischen Bedingungen bei einer unter körperlicher Arbeit erhöhten alveolären Ventilationsrate recht deutlich. Durch die bei verstärkter Atemtätigkeit beschleunigte Anflutung von Trichlorethen steht eine vergleichsweise höhere Substratkonzentration für die Metabolisierung zur Verfügung. Die Modellberechnungen (18) ergaben, daß unter schwerer körperlicher Arbeit der Anteil des metabolisch eliminierten Trichlorethen auf das 2–3-fache gegenüber Ruhebedingungen steigen kann. Die Autoren folgern daraus, daß unter Umständen schwerer körperlicher Arbeit die im Laborversuch erarbeiteten kinetischen Daten nur bedingt für Berechnungen der Beziehungen zwischen Exposition und Metabolitausscheidung anwendbar sind.

## 2 Kritische Toxizität

Die Literatur zur Toxikologie von Trichlorethen im Tierversuch und beim Menschen wurde in der Begründung des MAK-Wertes von Trichlorethen (1) zusammengestellt. Inzwischen wurde eine weitere Dokumentation der Literatur publiziert (19). Toxische Wirkungen von Trichlorethen manifestieren sich an verschiedenen Organsystemen. Insbesondere die Effekte auf ZNS, Herz, Leber und Niere sind gut belegt. Hierbei muß nach neueren Untersuchungen davon ausgegangen werden, daß die toxikologischen Mechanismen, die zu den verschiedenen durch Trichlorethen ausgelösten Effekten führen, sehr unterschiedlich sind. Insbesondere werden sie durch verschiedene Metabolite ausgelöst, ein Gesichtspunkt, der bei der Anwendung des Belastungs-Beanspruchungs-Konzeptes (siehe Abschnitt 5) zu beachten ist. Zur Diskussion dieser grundlegenden Mechanismen müssen einschlägige Tierversuche herangezogen werden.

### 2.1 Kardiotoxizität

Trichlorethen sensibilisiert das Herz gegenüber der Wirkung von Katecholaminen (20). So soll bei Trichlorethen-exponierten Arbeitern eine Steigerung des Herzminutenvolumens beobachtet worden sein, wobei allerdings keine Expositionsdaten vorgelegt wurden (21).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung Katecholamin-induzierter Arrhythmien durch Trichlorethen (22) an verschiedenen Spezies zeigten, daß Tri-



chlorethen die Auslösbarkeit von Arrhythmien durch Adrenalin deutlich verstärkt. Dieser Effekt konnte durch Inhibitoren des oxidativen Stoffwechsels von Trichlorethen erhöht und durch Induktoren Trichlorethen-abbauender Enzyme erniedrigt werden. Demgemäß ist der Schluß erlaubt, daß Metabolite von Trichlorethen nur sehr viel weniger kardiotoxisch sein können als (unmetabolisiertes) Trichlorethen selbst.

## 2.2 Leberschädigung

Leberschädigungen nach Trichlorethenexposition wurden beim Menschen vereinzelt beschrieben, jedoch sind die Angaben teilweise widersprüchlich (1, 22). Ähnliches gilt für die vorliegenden tierexperimentellen Daten (1, 19).

Neuere Untersuchungen zeigen, daß die im Tierexperiment beobachtete Hepatotoxizität offenbar sehr stark von den Randbedingungen des jeweiligen Versuches abhängt. Ein wesentlicher Einflußfaktor soll der Glutathiongehalt der Leberzelle sein (23). Außerdem konnte gezeigt werden, daß Pharmaka, die fremdstoffabbauende Enzymsysteme induzieren, eine starke Steigerung der Trichlorethen-Hepatotoxizität verursachen (24). Aus den vorliegenden Daten wurde der Schluß gezogen (25), daß Trichlorethen dann hepatotoxische Wirkungen zeige, wenn reaktive Metabolite nicht adäquat detoxifiziert werden können. Als ein reaktiver und toxischer Trichlorethenmetabolit kommt nach den vorliegenden Untersuchungen das Epoxid (2,2,3-Trichlor-oxiran) in Frage (26–31).

## 2.3 Nephrotoxische Wirkungen

Schwerer evaluierbar ist die Möglichkeit nephrotoxischer Wirkungen von Trichlorethen. Tierversuche ergaben sehr widersprüchliche Aussagen (19); Beobachtungen am Menschen, die für Grenzwertüberlegungen herangezogen werden könnten, liegen nicht vor (1).

## 2.4 Wirkungen auf das ZNS

Für die Festlegung des derzeit gültigen MAK-Wertes von 50 ppm waren die Wirkungen von Trichlorethen auf das ZNS entscheidend (1). Nach allgemeiner Auffassung (1, 19) werden die zentralnervösen Effekte von Trichlorethanol hervorgerufen. Trichlorethanol ist auch der pharmakologisch aktive Metabolit des Hypnotikums Chloralhydrat. Vergleichende Untersuchungen des Trichlorethanol-Blutspiegels nach Trichlorethen-Exposition und Chloralhydrat-Einnahme liegen vor (9).

Für die Festlegung des MAK-Wertes von Trichlorethen auf 50 ppm waren Arbeiten mitbestimmend, die über ein sog. „psychoorganisches Syndrom“ unter Trichlorethenbelastung berichteten (siehe (1)); die Diskussion dieses Themenkomplexes kann jedoch noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden (32).

Bei Trichlorethen-exponierten Arbeitern, die längerfristig Konzentrationen von 50–100 ppm ausgesetzt waren, wurden EEG-Veränderungen (gehäuftes Auftreten von Alpha-Wellen) beschrieben (33–35); Messungen der Trichlorethanolkonzentration im Blut wurden dabei jedoch lediglich vor Schichtbeginn vorgenommen und sind deshalb nur sehr schwer zu interpretieren (35).

Einnahmen von Ethanol und Exposition gegenüber Trichlorethen führt zu pharmakologischen und pharmakokinetischen Interferenzen (1). Zum größten Teil dürfte dies auf pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Ethanol und Trichlorethanol zurückzuführen sein, denn in psychologischen Tests wurde eine Potenzierung der Wirkungen von Ethanol und Chloralhydrat gefunden (36). Andererseits wird die Oxidation und damit der Metabolismus von Trichlorethen durch Ethanol stark gehemmt (siehe Abschnitt 1.2), was zu einer pharmakokinetischen Interferenz zwischen beiden Stoffen führt.

## **2.5 Interaktion mit der Proteinbindung von Arzneimitteln**

Der Trichlorethen-Metabolit Trichloressigsäure wird innerhalb des relevanten Konzentrationsbereiches von 10 bis 100 µg/ml zu 92–94% an Plasmaproteine gebunden (14); hieraus erklärt sich seine lange Halbwertszeit. Bei längerer Exposition gegenüber Trichlorethen im Bereich des derzeit gültigen MAK-Wertes von 50 ppm können zum Ende der Arbeitswoche Blutspiegel von 150 µg Trichloressigsäure/ml erreicht werden (8). Solche Konzentrationen können Pharmaka mit hoher Plasma-proteinbindung von ihrem Bindungsort verdrängen; beschrieben wurde dieser Effekt bei Phenylbutazon und Antikoagulantien (37, 38). Es wurde die Frage aufgeworfen (1), ob solche Befunde bei Grenzwertüberlegungen mit in Betracht zu ziehen seien.

## **3 Auswahl geeigneter Indikatoren**

Zur Kontrolle Trichlorethen-belasteter Personen wurden bisher eine Reihe biologischer Parameter vorgeschlagen. Diese sollen im folgenden kurz diskutiert werden. Für die Auswahl eines Indikators durch die Kommission und die Festsetzung eines BAT-Wertes (Abschnitt 6) waren sowohl methodische Gründe (siehe Abschnitt 4)

als auch insbesondere die konsequente Anwendung des Belastungs-Beanspruchungs-Konzeptes (siehe Abschnitt 5) maßgebend.

### 3.1 Belastungsindikatoren

#### 3.1.1 Trichlorethen-Abatmung

Nach Trichlorethen-Exposition wird die Substanz z. T. unverändert durch Exhalation eliminiert (siehe Abschnitt 1.2). Untersuchungen der Kinetik der Trichlorethen-Exhalation liegen vor (7, 8, 10, 39). Eine Beschreibung der Exhalationskinetik als monophasische e-Funktion (39) wird den biologischen Gegebenheiten nicht in genügendem Maße gerecht, da offenkundig mehrere zeitlich voneinander abgesetzte Phasen mit jeweils unterschiedlicher Geschwindigkeitskonstante durchlaufen werden (7, 8, 10). Hierbei besteht eine enge Beziehung zwischen den Konzentrationen von Trichlorethen in der Ausatemluft und im Blut (40, 41).

Es ist offenkundig (42), daß einer Einzelanalyse der Ausatemluft zur Abschätzung der tatsächlichen Trichlorethen-Aufnahme keine genügende Aussagekraft zukommen kann; erforderlich wäre die Erstellung einer Kinetik mit mehreren Messungen. Durch die nicht monophasische Kinetik im Falle des Trichlorethen wird jedoch die Evaluierung sehr erschwert; ferner macht die verlässliche Gewinnung von Alveolarluft in der Praxis häufig Schwierigkeiten. Ferner muß bedacht werden, daß im Regelfall keine direkten Rückschlüsse auf evtl. gesundheitliche Schäden gezogen werden können, wenn metabolische Umwandlungsprodukte diese Schäden setzen.

#### 3.1.2 Trichlorethen im Blut

Zwischen Trichlorethen-Konzentrationen im Blut und in der Ausatemluft besteht eine enge Korrelation (40, 41). Grenzwert-Vorschläge für den Trichlorethengehalt im Blut liegen vor (43). Die Einschränkungen, die unter 3.1.1 im Hinblick auf die Fixierung von Grenzwerten für die Trichlorethen-Exhalation diskutiert wurden, gelten jedoch wegen der engen Beziehung beider Parameter auch mindestens teilweise für Grenzwertüberlegungen über Trichlorethen im Blut.

#### 3.1.3 Trichlorethanol in Blut und Urin

Wegen der Bedeutung des Trichlorethanol als des auf das ZNS wirksamen Metaboliten von Trichlorethen wurde empfohlen, diesem Parameter bei der Überwachung von Trichlorethenarbeitern erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken (44). Die Beziehung zwischen Trichlorethen-Exposition und Trichlorethanolspiegeln in Blut und Urin wurde von vielen Arbeitsgruppen untersucht (siehe (1)). Grenzwertvorschläge liegen teilweise vor (43, 45, 46), wobei jedoch auf verhältnismäßig große

interindividuelle Unterschiede in der renalen Eliminationsrate von Trichlorethanol (47) hingewiesen wurde (46). Bei der Interpretation von Analyseergebnissen aus Urinproben ergeben sich ferner die bekannten Probleme (46, 48).

Im Hinblick auf den vorgeschlagenen BAT-Wert für Trichlorethanol im Blut (siehe Abschnitt 6) sei erwähnt, daß im Gegensatz zu Angaben der Urinausscheidung von Trichlorethanol und Trichloressigsäure nach Trichlorethen-Exposition (39) kein Unterschied im Blutspiegel von Trichlorethanol zwischen Männern und Frauen nach Trichlorethen-Belastung gefunden wurde (8).

### **3.1.4 Trichloressigsäure in Blut und Urin**

Zur Kontrolle Trichlorethen-exponierter Personen wurde verschiedentlich die Bestimmung der Trichloressigsäure in Blut und/oder Urin vorgeschlagen (1, 43, 45–47). Wegen der sehr langen Halbwertszeit der Trichloressigsäure folgt dieser Parameter jedoch nur sehr stark gedämpft wechselnden Trichlorethen-Expositionsbedingungen (siehe 1.2.1). Da am Arbeitsplatz jedoch stark um einen Mittelwert zeitlich schwankende Konzentrationen die Regel sind, ist die ausschließliche Anwendung von Messungen der Trichloressigsäure im biologischen Material problematisch. Versuche, verschiedene Parameter wie Trichlorethen im Blut, Trichlorethanol und Trichloressigsäure in Blut und Urin mit gemessenen Trichlorethenkonzentrationen am Arbeitsplatz zu korrelieren, ergaben bei ausschließlicher Bestimmung der Trichloressigsäure im Urin die höchste Irrtumswahrscheinlichkeit (49).

### **3.1.5 Trichlorethanol plus Trichloressigsäure („total trichloro-compounds“) im Urin**

Die Gesamtbestimmung von Trichlorethanol plus Trichloressigsäure im Urin hat den vordergründigen Vorteil der leichten labormäßigen Praktikabilität infolge eines geringen analytischen Aufwandes (Gruppen-Farbreaktion). Da jedoch heute verlässliche und gut standardisierte Verfahren zur getrennten Bestimmung von Trichlorethanol und Trichloressigsäure zur Verfügung stehen, kann der Gesamtbestimmung allenfalls eine erste orientierende Rolle zukommen. Für Grenzwertfestsetzungen ist der Parameter Trichlorethanol plus Trichloressigsäure im Urin völlig ungeeignet, da sich die Halbwertszeiten beider Metabolite im Organismus um etwa eine Zehnerpotenz unterscheiden ((42), siehe 1.2.1).

## **3.2 Beanspruchungsindikatoren**

Grundsätzlich wäre es sehr wünschenswert, beruflich mit Trichlorethen belastete Personen auch anhand geeigneter Beanspruchungsindikatoren zu kontrollieren. Die

Entwicklung und Validierung entsprechender Verfahren befindet sich z. Z. meist noch im Vorfeld tierexperimenteller Untersuchungen (50). Jüngst wurde jedoch über Veränderungen leukocytärer Enzyme unter beruflicher Trichlorethenexposition berichtet (51). Es bleibt abzuwarten, ob solche Parameter praktische Anwendbarkeit finden werden. Zur Zeit liegen noch keine Methoden vor, die im Sinne von Beanspruchungsindikatoren bei Trichlorethenexposition angewendet werden könnten. Arbeiten auf diesem Gebiet sollten jedoch zügig in Angriff genommen werden.

## 4 Empfohlene Untersuchungsmethoden

Die Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ der Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe hat eine Methodensammlung herausgegeben (52), in der die Methoden zur Bestimmung von Trichlorethen, Trichlorethanol und Trichloressigsäure im biologischen Material kritisch besprochen wurden.

Für die Überwachung der Blutkonzentration an Trichlorethanol mit Bezug zu dem an dieser Stelle definierten BAT-Wert stehen erprobte gaschromatographische Analysemethoden zur Verfügung (52).

## 5 Belastung und Beanspruchung

Der Festsetzung eines BAT-Wertes für Trichlorethen soll das Konzept der Belastung und Beanspruchung zugrundegelegt werden. Die toxikologischen Grundlagen einer solchen Diskussion wurden bereits im Abschnitt „Kritische Toxizität“ (Abschnitt 2) beschrieben.

### 5.1 Begriffsdefinitionen

**Äußere Belastung:** Bei der Einwirkung von Trichlorethen wäre die Konzentration von Trichlorethen in der Luft am Arbeitsplatz als „äußere Belastung“ zu definieren. Begrenzt wird die zulässige Höhe der äußeren Belastung durch den derzeit gültigen MAK-Wert.

**Innere Belastung:** Die Höhe des derzeit gültigen MAK-Wertes für Trichlorethen von 50 ppm (1) orientiert sich an den zentralnervösen Effekten von Trichlorethen

(siehe 2.4). Diese werden nach dem derzeitigen Kenntnisstand jedoch nicht durch Trichlorethen selbst, sondern durch dessen Metaboliten Trichlorethanol hervorgerufen (1). In diesem Sinne wäre die „innere Belastung“ zu sehen im Gewebsspiegel an Trichlorethanol im Gehirn; dieser steht in einem Verteilungsgleichgewicht mit der Blutkonzentration an Trichlorethanol. Für praktische Belange wäre damit der Trichlorethanol-Blutspiegel ein Indikator der „inneren Belastung“.

Hierbei sei bemerkt, daß im Falle des Trichlorethen unterschiedliche toxikologische Endpunkte zu unterschiedlichen Betrachtungen der „inneren Belastung“ führen. Nach den in 2.4 abgehandelten Grundlagen wäre bei isolierter Betrachtung der Trichlorethen-induzierten Sensibilisierung des Herzens gegenüber Katecholaminwirkungen die „innere Belastung“ zu definieren als Konzentration (Gewebe bzw. Blut) an nicht metabolisiertem Trichlorethen. Bei Betrachtung hepatotoxischer Wirkungen wäre die Menge und evtl. Gewebskonzentration des intermediär entstehenden Epoxids zu berücksichtigen; isolierte Betrachtungen der möglichen Pharmakainteraktionen müßten von der Trichloressigsäure-Konzentration im Blut ausgehen.

**Beanspruchung:** Als Beanspruchung wären im vorliegenden Falle in erster Linie die unter Trichlorethenbelastung auftretenden zentralnervösen Erscheinungen (1) zu definieren.

## 6 Evaluierung des BAT-Wertes

Nach den vorausgegangenen Ausführungen muß sich ein BAT-Wert für Trichlorethen an den zentralnervösen Effekten des Metaboliten Trichlorethanol orientieren. Der Blutspiegel an Trichlorethanol ist ein geeignetes Maß für die „innere Belastung“ des Organismus.

Zur Beantwortung der Frage, bei welchen Konzentrationen an Trichlorethanol Änderungen zentralnervöser Funktionen auftreten, können Vigilanzuntersuchungen nach Gabe von Chloralhydrat (36) und simultane Bestimmungen des Trichlorethanol-Plasmaspiegels (53) von Sellers et al. herangezogen werden. Nach Gabe einer Einzeldosis von 15 mg/kg Chloralhydrat wurden in den ersten 3 Stunden Trichlorethanol-Plasmaspiegel (Mittelwert der Probanden) zwischen etwa 7 und 8,5 µg/ml erreicht (53). Hierbei wurde eine Beeinträchtigung der Vigilanz (36) gefunden, die im weiteren Verlauf des Versuches bei weiterem Abfall des Trichlorethanol-Blutspiegels reversibel war. Eine besonders drastische Herabsetzung der Vigilanz trat dann auf, wenn simultan Ethanol gegeben wurde; hierbei trat eine Potenzierung der isolierten Effekte von Chloralhydrat und Ethanol auf (36). Aus diesen Untersuchungen wäre abzuleiten, daß die dort gemessenen Blutspiegel an Trichlorethanol unter den Bedingungen des Arbeitsplatzes nicht als unbedenklich betrachtet werden können.

Aufgrund der vorliegenden Befunde wird als BAT-Wert für Trichlorethen ein Wert von

### **500 µg unkonjugiertes Trichlorethanol/dl Blut**

festgesetzt. Grundsätzlich ist dieser Wert als sogenannter „ceiling-Wert“ zu verstehen.

Unter Bedingungen des Laborexperimentes an Probanden, die bis zu 5 Tage lang (bis 6 Std. täglich) gegenüber Trichlorethenkonzentrationen in Höhe des derzeit gültigen MAK-Wertes (50 ppm) exponiert wurden, wurden Blutspiegel an Trichlorethanol am Ende der Versuchsphase von 2–3 µg/ml gemessen (8, 9, 14). Unter Berücksichtigung einer Schichtdauer von 8 Stunden/Tag, der Kumulation von Trichlorethanol und des Effektes körperlicher Arbeit auf die Pharmakokinetik von Trichlorethen (18) stehen hiermit die in Feldstudien an chronisch Trichlorethen-belasteten Beschäftigten (43, 46) gewonnenen Daten im Einklang.

In einer ersten Studie an 8 in Höhe des MAK-Wertes von 50 ppm chronisch gegenüber Trichlorethen exponierten Beschäftigten (46) wurden vor Antritt eines Urlaubs Trichlorethanol-Blutspiegel von im Mittel 3,55 µg/ml gemessen (0,95 Quantile: 5,2 µg/ml). Psychologische Testungen an diesem Kollektiv zeigten keine Beeinträchtigung der psychischen Leistungsfähigkeit, welche auf ein „psychoorganisches Syndrom“ hätte hinweisen können. In einer zweiten Studie an 45 ähnlich exponierten Beschäftigten (43) wurden Trichlorethanol-Blutspiegel von im Mittel 3,3 µg/ml (97,5 Perzentile: 9 µg/ml) gemessen. Hier wurden begleitende psychologische Untersuchungen nicht durchgeführt, es wurde jedoch vermerkt, daß ein Teil der belasteten Personen Beschwerden wie starke Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Alkoholintoleranz angab, was wiederum in Einklang stände mit den o. a. Untersuchungen von Sellers et al. (36, 53) nach Gabe von Chloralhydrat.

### **Ergänzung: Parameter Trichloressigsäure im Harn (Datum der Festsetzung: 1984)**

Die im Jahre 1980 vorgelegte BAT-Begründung für Trichlorethen leitet als biologischen Grenzwert eine Konzentration von 500 µg Trichlorethanol/dl Blut ab. Hierbei war die Überlegung maßgebend, daß bei Betrachtung eines für die berufliche Exposition relevanten Dosisbereiches die führende toxische Wirkung des Trichlorethens von seinem Metaboliten Trichlorethanol ausgeht. Bei Anwendung dieses BAT-Wertes ist eine Probennahmezeit zum Schichtende am Schluß einer Arbeitswoche einzuhalten. Wegen der Halbwertszeit des Trichlorethans von ca. 50 Stunden wird die Höhe des ermittelten Trichlorethanol-Blutspiegels in erster Linie durch die Expositionshöhe während der unmittelbar vorangegangenen Schicht bestimmt.

In der industriellen Praxis der biologischen Überwachung Trichlorethen-Exponierter hat sich jedoch gezeigt, daß neben der Bestimmung des Trichlorethanol-

Blutspiegels auch die Erfassung eines biologischen Parameters wünschenswert ist, der eine Aussage über ein weiter zurückliegendes Expositionsintervall gestattet. Eine solche Aussage ist anhand der Ausscheidung der Trichloressigsäure möglich. Bezüglich der kinetischen und metabolischen Grundlagen kann auf die BAT-Begründung für Trichlorethen verwiesen werden. In der vorliegenden BAT-Begründung wurde bereits erwähnt, daß bei einer Exposition gegenüber 30 ppm Trichlorethen (8 h/Tag; 5 Tage/Woche) eine Trichloressigsäureausscheidung in der Größenordnung von 90 mg pro g Kreatinin am Ende der Arbeitswoche resultiert. Monster und Zielhuis (54) haben 1983 die verfügbaren Laboratoriumsstudien in einer Übersicht zusammengefaßt. Aus diesen Studien konnte eine Korrelation mit  $r = 0,97$  für den fünften hintereinander folgenden Expositionstag zwischen der mittleren Ausscheidung von Trichloressigsäure im Harn und der Trichlorethen-Expositionshöhe sowie der Expositionsdauer gefunden werden. Die Korrelation besitzt folgende Form:

$$\text{Trichloressigsäure (mg/24 h)} = 0,27 \cdot c \cdot t \text{ (ppm} \cdot \text{h)} + 20$$

$c$  = Expositionshöhe (ppm)  
 $t$  = Expositionsdauer (h)

Demnach berechnet sich für eine tägliche Exposition (8 h/Tag) in Höhe der MAK für den letzten (fünften) Tag der Arbeitswoche eine Trichloressigsäure-Ausscheidung von rund 130 mg/24 h.

Andere zusammenfassende Publikationen (55, 56) berechnen damit übereinstimmend eine Ausscheidung von Trichloressigsäure am Ende einer Arbeitswoche von 100 mg/g Kreatinin. Dieser Ausscheidungswert wird durch Studien an industriell mit Trichlorethen belasteten Arbeitnehmern (57, 58) bestätigt. Dies führte zum Vorschlag eines biologischen Grenzwertes von 100 mg Trichloressigsäure/g Kreatinin (54). Bei Exposition gegenüber Trichlorethen, die zu einer Trichloressigsäure-Ausscheidung in dieser Größenordnung führt, werden keine funktionellen Beeinträchtigungen oder organische Schäden festgestellt (59, 60).

Dies gibt Veranlassung, einen zusätzlichen BAT-Wert für Trichlorethen (Parameter: Trichloressigsäure-Ausscheidung im Harn) auf

### **100 mg Trichloressigsäure/l Harn**

festzusetzen. Probennahmezeitpunkt ist hierfür der letzte Tag einer Arbeitswoche bzw. Schichtperiode. Dieser Parameter ist insbesondere dann zusätzlich zum Trichlorethanol-Blutspiegel zur Bewertung heranzuziehen, wenn eine zurückliegende Exposition über die jeweilige Arbeitswoche zu beurteilen ist.

Bezüglich der Durchführung des Bezuges der Ausscheidung des Schadstoffmetaboliten auf die Kreatininausscheidung kann auf das allgemeine Kapitel „Kreatinin als Bezugsgröße bei der Angabe von Stoffkonzentrationen im Harn“ der vorliegenden Ringbuchsammlung verwiesen werden. Danach sollte in der



Regel die Bestimmung des spezifischen Gewichtes dem Kreatininbezug vorgezogen werden. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist, daß Harnproben mit spezifischen Gewichten unter 1,010 g/ml und über 1,024 g/ml nicht zur Auswertung gelangen.

## 7 Interpretation von Untersuchungsdaten

Die Höhe der Halbwertszeit von Trichlorethanol von etwa 10 Std. (siehe 1.2.1) bedingt einen deutlichen Kumulationseffekt während der Arbeitswoche. Die Probenentnahme zum Zwecke der Untersuchung des Trichlorethanol-Blutspiegels muß deshalb bei Schichtende zum Schluß der Arbeitswoche erfolgen.

Aus Gründen einer konsequenten Anwendung des Belastungs-Beanspruchungs-Konzeptes wird ein BAT-Wert nur für Trichlorethanol im Blut festgelegt. Für orientierende Untersuchungen im Sinne eines „Screenings“ eventuell mit Trichlorethen belasteter Personen können im Vorfeld der Trichlorethanol-Blutbestimmung jedoch auch Untersuchungen der Urinmetabolite von Trichlorethen in der Praxis hilfreich sein. So wurden in der neueren Literatur „arbeitsmedizinisch tolerierbare Werte“ von 150 mg Trichlorethanol, 90 mg Trichloressigsäure und 250 mg Gesamtmetabolite, jeweils auf g Kreatinin bezogen, angegeben (43). Diese Angaben können als ungefähres Maß für die Größenordnung der Metabolitausscheidung bei Exposition im MAK-Wert-Bereich dienen. In der Praxis kann so vorgegangen werden, daß bei meßbaren Urin-Ausscheidungswerten gezielt Blutentnahmen durchgeführt werden, die dann für Grenzwertbetrachtungen und die Anwendung des BAT-Wertes herangezogen werden. Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen Trichlorethen-exponierter Personen sollten in der Bundesrepublik Deutschland im übrigen entsprechend dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 14 durchgeführt werden. Hier sind auch Zeitspannen für die Nachuntersuchungen angegeben. Bei grenzwertigen Befunden können häufigere Kontrolluntersuchungen angezeigt sein.

## 8 Literatur

1. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Trichlorethen. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim, 8. Lieferung, 1981 (Hrsg.: D. Henschler)
2. Dalby, W. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43, 267 (1978)
3. Bartonicek, V., J. Teisinger: *Brit. J. Industr. Med.* 19, 216 (1962)
4. Bonse, G., D. Henschler: *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 5, 395 (1976)
5. Henschler, D., G. Bonse: *Arch. Toxicol.* 39, 7 (1977)
6. Filser, J. G., H. M. Bolt: *Arch. Toxicol.* 42, 123 (1979)
7. Schäcke, G., H. G. Essing, K. H. Schaller, H. Valentin: *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmedizin* 12, 335 (1972)

8. Kimmerle, G., A. Eben: *Arch. Toxicol.* 30, 127 (1973)
9. Ertle, T., D. Henschler, G. Müller, M. Spassovski: *Arch. Toxicol.* 29, 171 (1972)
10. Müller, G., M. Spassovski, D. Henschler: *Arch. Toxicol.* 32, 283 (1974)
11. Rubino, G. F., G. Scansetti, G. Trompeo: *Med. Lavoro* 50, 733 (1959)
12. Nomiyaama, K., H. Nomiyaama: *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28, 37 (1971)
13. Stewart, R. D., H. C. Dodd, H. H. Gay, D. S. Erley: *Arch. Environ. Health* 20, 64 (1970)
14. Müller, G., M. Spassovski, D. Henschler: *Arch. Toxicol.* 29, 335 (1972)
15. Ikeda, M.: *Int. Arch. Arbeitsmed.* 33, 125 (1974)
16. Konietzko, H., J. Elster, A. Bencsáth, K. Drysch, H. Weichardt: *Arch. Toxicol.* 33, 129 (1975)
17. Müller, G., M. Spassovski, D. Henschler: *Arch. Toxicol.* 33, 173 (1975)
18. Droz, P. O., J. G. Fernandez: *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38, 231 (1977)
19. Waters, E. M., H. B. Gerstner, J. E. Huff: *J. Toxicol. Environ. Health* 2, 671 (1977)
20. Hoschek, R.: *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 19, 319 (1962)
21. Lilis, R., D. Stanescu, N. Muica, A. Roventa: *Med. Lav.* 60, 595 (1969)
22. White, J. F., G. P. Carlson: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47, 515 (1979)
23. Moslen, M. T., E. S. Reynolds, P. J. Boor, K. Bailey, S. Szabo: *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 16, 109 (1977)
24. Moslen, M. T., E. S. Reynolds, S. Szabo: *Biochem. Pharmacol.* 26, 369 (1977)
25. Cooper, P.: *Food Cosmet. Toxicol.* 16, 491 (1978)
26. Uehleke, H., S. Poplawski-Tabarelli: *Arch. Toxicol.* 37, 289 (1977)
27. Bolt, H. M., A. Buchter, L. Wolowski, D. L. Gil, W. Bolt: *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39, 103 (1977)
28. Banerjee, S., B. L. van Duuren: *Cancer Res.* 38, 776 (1978)
29. Allemand, H., D. Pessayre, V. Descatoire, C. Degott, G. Feldmann, J. P. Benhamou: *J. Pharm. Exp. Ther.* 204, 714 (1978)
30. Pessayre, D., H. Allemand, J. C. Wandscheer, V. Descatoire, J. Y. Artigou, J. P. Benhamou: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 355 (1979)
31. Henschler, D., W. R. Hoos, H. Fetz, E. Dallmeier, M. Metzler: *Biochem. Pharmacol.* 28, 543 (1979)
32. Triebig, G., H. G. Essing, K. H. Schaller, H. Valentin: *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B* 163, 383 (1976)
33. Konietzko, H., I. Elster: *Arch. Toxicol.* 31, 1 (1973)
34. Elster, I., H. Konietzko, K. Vetter, H. Weichardt: *Zbl. Arbeitsmed.* 23, 129 (1973)
35. Konietzko, H., I. Elster, P. Schomann, H. Weichardt: *Zbl. Arbeitsmed.* 26, 60 (1976)
36. Sellers, E. M., G. Carr, J. G. Bernstein, S. Sellers, J. Koch-Weser: *Clin. Pharm. Ther.* 13, 50 (1972)
37. Sellers, E. M., J. Koch-Weser: *New. Engl. J. Med.* 283, 827 (1970)
38. Sellers, E. M., J. Koch-Weser: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 179, 213 (1971)
39. Nomiyaama, K., H. Nomiyaama: *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28, 37 (1971)
40. Monster, A. C., G. Boersma: *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 35, 155 (1975)
41. Kylin, B., K. Axell, H. E. Samuel, A. Lindborg: *Arch. Environ. Health* 15, 48 (1967)
42. Henschler, D.: *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.* 18, 35 (1978)
43. Triebig, G., K. H. Schaller, D. Weltle: *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.* 17, 319 (1977)
44. Lindner, J.: *Zbl. Arbeitsmed.* 23, 161 (1973)
45. Weichardt, H., Z. Barodej: *Zbl. Arbeitsmed.* 20, 219 (1970)
46. Triebig, G., K. H. Schaller, H. Erzigkeit, H. Valentin: *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38, 149 (1977)
47. Lauwerys, R.: *Scand. J. Work, Environ. Health* 1, 139 (1975)
48. Schaller, K. H., H. Valentin: *Münch. Med. Wschr.* 118, 1415 (1976)

49. Konietzko, H.: Habilitationsschrift, Universität Tübingen. Zusammenfassung in: H. Konietzko, K. Drysch, H. Weichardt: *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.* 18, 103 (1978)
50. Filser, J. G., H. M. Bolt: *Arch. Toxicol.* 45, 109 (1980)
51. Konietzko, H., G. Reill: *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.* 20, 471–474 (1980)
52. Eben, A.: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2/3, Analysen in biologischem Material. Verlag Chemie, Weinheim, 1. Lieferung, 1975 (Hrsg.: D. Henschler)
53. Sellers, E. M., M. Lang, J. Koch-Weser, H. LeBlanc, Kolant: *Clin. Pharm. Ther.* 13, 37 (1972)
54. Monster, A. C., Zielhuis, R. L. in: *Human Biological Monitoring of Industrial Chemicals Series*. Ed. Commission of the European Communities, Industrial Health and Safety. Joint Research Centre, Ispra Establishment. EUR 8476 EN (1983), S. 45
55. Monster, A. C., Boersma, G., Duba, W. C., *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42 (1979), 283
56. Guberan, E., *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1977), 80
57. Ogata, M., Takatsuka, Y., Tomokuni, K., *Brit. J. Ind. Med.* 28 (1971), 386
58. Ikeda, M., et al., *Brit. J. Ind. Med.* 29 (1972), 328
59. Ettema, J., Zielhuis, R., *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 35 (1975), 117
60. Triebig, G. et al., *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B.* 423 (1976), 383

Autor: H. M. Bolt

Verabschiedet von der Arbeitsgruppe: 22. 9. 1980

Ergänzung: Parameter Trichloressigsäure im Harn

Autor: H. M. Bolt

Verabschiedet von der Arbeitsgruppe: 14. 12. 1984