

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: 1,4-Dioxan (Status: „interim“, Stand: 12/2006)

1,4-Dioxan ist eine farblose, brennbare Flüssigkeit mit charakteristischem, unangenehmen Geruch. Hellman und Small (1974) berichteten Geruchsschwellenwerte für die Wahrnehmung und Erkennung von 1,8 ppm bzw. 5,6 ppm. Zahlreiche Studien stellten fest, dass die anfänglich starke geruchliche Wahrnehmung bei anhaltender Exposition schnell zurückging. In einer toxikokinetischen Humanstudie führte die 6-stündige Exposition gegenüber 50 ppm zu Augenreizungen (Young et al., 1977). In anderen experimentellen Untersuchungen führte die 15-minütige Exposition gegenüber 300 ppm zu Reizungen der Augen, Nase und des Rachens. Bei Exposition über nicht spezifizierte Zeiträume waren die Reizungen bei 1400 ppm recht ausgeprägt und bei 2800 ppm beschwerten sich die exponierten Personen über sehr starke anfängliche Reizungen und leichtes Druckgefühl in der Brust (Wirth und Klimmer, 1936). Yant et al. (1983) berichteten Augenreizungen, die zu Augenblinzeln, Schielen und Tränenfluss führten, sowie Brennen in Nase und Rachen und leichte Schwindelgefühle in Personen, die gegenüber 5500 ppm 1,4-Dioxan für 1 Minute exponiert waren. Die 10-minütige Exposition gegenüber 1600 ppm führte unmittelbar zu leichtem Brennen der Augen, begleitet von Tränenfluss und Nasenreizungen. Einige wenige Todesfälle wurden nach wiederholter beruflicher Exposition berichtet, ohne dass jedoch die Konzentrationen von 1,4-Dioxan bekannt sind. Anfängliche Symptome umfassten Übelkeit und Erbrechen, von den Arbeitern als "Magenbeschwerden" beschrieben, 2-3 Tage später gefolgt von verminderter Urinabgabe (Oligurie) und Anurie. Koma und anschließender Tod folgten etwa 3-7 Tage nach Auftreten der ersten Symptome. Die mikroskopische Untersuchungen offenbarten zentrolobuläre Lebernekrosen, nahezu symmetrische Nekrosen der äußeren Nierenrinde und Blutungen im Bereich der Glomeruli. Untersuchungen an exponierten Arbeitern erbrachten keine Hinweise auf eine gentoxische oder kanzerogene Wirkung von 1,4-Dioxan.

Die akuten toxischen Effekte in Versuchstieren umfassen hauptsächlich ZNS-Depression, Nieren- und Leberschädigungen sowie Reizwirkungen. Bei letalen Konzentrationen wurden in Ratten und Meerschweinchen narkotische Wirkungen beobachtet. Pozzani et al. (1959) berichteten für 1,4-Dioxan eine 4-Stunden LC_{50} von 14300 ppm bei Ratten. Eine ähnliche LC_{50} in Höhe von 12800 ppm über 4 Stunden wurde auch von Pilipyuk et al. (1977) genannt. Bei zweimaliger, jeweils 1,5-stündiger Exposition pro Tag gegenüber 5000 ppm starben Ratten nach 3-5 aufeinander folgenden Expositionstagen (Fairley et al., 1934). Die Nekropsiebefunde beinhalteten Hinweise auf schwere Nieren- und Leberschäden, wie beispielsweise uneinheitliche Degeneration kortikaler Tubulizellen, inter- und intratubuläre Blutungen und Degeneration von Leberzellen, die von trüben Anschwellungen bis zu großen Arealen vollständiger Nekrose reichten. Für Mäuse wurde ein LC_{50} -Wert von 18000 ppm für 2 Stunden berichtet (Pilipyuk et al., 1977). Goldberg et al. (1964) untersuchten die Wirkungen von 1,4-Dioxan auf das Vermeidungsverhalten (konditionierte Reaktion) und auf das Fluchtverhalten (unkonditionierte Reaktion) von Ratten in einem Kletterstangentest. Nach der Trainingsphase wurden die Ratten 4 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 2 Wochen exponiert und Verhaltensmessungen wurden nach jeder Exposition durchgeführt. Bei 6000 ppm zeigten 6/8 Ratten eine verlangsamte konditionierte Reaktion bereits nach der ersten Exposition und 3-8 von 8 Ratten waren im Laufe der folgenden Expositionen beeinträchtigt. Effekte auf das Fluchtverhalten wurden nicht beobachtet. Drew et al. (1978) berichteten signifikant erhöhte Serumaktivitäten von Leberenzymen (Ornithincarbamyl-Transferase, Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase) in Ratten nach einmaliger 4-stündiger Exposition gegenüber 1000 oder 2000 ppm 1,4-Dioxan. Frantik et al. (1994) untersuchten die Inhibition der Ausbreitung und Aufrechterhaltung einer elektrisch hervorgerufenen Hinterlaufstreckung in Ratten und Mäusen. Von den sechs verschiedenen, aufgezeichneten Zeitcharakteristika waren die Dauer der tonischen Streckung der

hinteren Gliedmaßen in Ratten und die Geschwindigkeit der tonischen Streckung in Mäusen die sensitivsten und am besten zu reproduzierenden Messgrößen. Die Autoren schlugen die EC_{10} als Effektschwellenwert vor, die bei Ratten 1200 ppm über 4 Stunden und bei Mäusen 580 ppm über 2 Stunden betrug. Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Effekte wurden bei Ratten, die bis zu 517 mg/kg/d per Schlundsonde an den Gestationstagen 6-15 erhielten, nicht gefunden. 1,4-Dioxan induzierte weder Genmutationen in *Salmonella typhimurium* noch TK Genmutationen in Maus-Lymphomazellen L5178 tk^{+/+} oder HGPRT Genmutationen sowie Chromosomenaberrationen in Ovarzellen des Chinesischen Hamsters. Allerdings induzierte es ohne metabolische Aktivierung einen leichten Anstieg von Schwesterchromatidaustauschen sowie morphologische Transformation in der 3T3-Zelllinie von BALB/c Mäusen. Die orale Verabreichung hoher Dosen an Ratten verursachte DNA-Strangbrüche und die Bildung von Mikronuklei in Leberzellen. Eine Induktion unplanmäßiger DNA-Synthese in Hepatozyten wurde nach Verabreichung von bis zu 2% 1,4-Dioxan im Trinkwasser an Ratten nicht beobachtet. Von 6 Studien zur Induktion von Mikronuklei im Knochenmark waren 5 negativ und 1 positiv. Bei Verabreichung von 0,5% oder darüber mit dem Trinkwasser (entsprechend etwa 500 mg/kg/d) verursachte 1,4-Dioxan maligne Tumoren des Nasenraums und der Leber bei Ratten sowie Tumoren der Leber und der Gallenblase bei Meerschweinchen. In einer 2-Phasen-Kanzerogenitätsstudie mit dermalen Applikation in Mäusen zeigte es zudem promovierende Wirkung. Eine Inhalationsstudie an Ratten erbrachte bei Exposition gegenüber 111 ppm an 7 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über Lebenszeit keine Hinweise auf kanzerogene Effekte.

Für die Ableitung der AEGL-1-Werte wurde die Reizwirkung als relevantester Endpunkt erachtet. Als Basisstudie wurde die pharmakokinetische Studie von Young et al. (1977) gewählt, da diese die einzige verfügbare Studie mit adäquater Berichterstattung und kontrollierter Analytik für diesen Endpunkt darstellte. Vier gesunde Männer berichteten Augenreizungen bei 50 ppm während der gesamten 6-stündigen Expositionsdauer. Da es sich hierbei um eine pharmakokinetische Studie handelte, wurde dem Berichten der Symptome keine besondere Bedeutung beigemessen und der Schweregrad der Augenreizungen wurde von den Autoren nicht definiert. Nichtsdestotrotz wurden die Reizwirkungen als unterhalb des in der AEGL-1-Definition beschriebenen Niveaus des spürbaren Unwohlseins angesehen, da die Autoren (Young et al., 1977) die Konzentration von 50 ppm als adäquaten Arbeitsplatzrichtwert erachteten und ein solcher in der Vergangenheit auch als Arbeitsplatzrichtwert verwendet wurde. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 kam zur Anwendung, da für lokale Wirkungen die toxikokinetischen Unterschiede innerhalb einer Spezies und zwischen den Spezies nicht stark ausgeprägt sind. Da in der Studie von Young et al. (1977) Augenreizungen während der gesamten Expositionsdauer von 6 Stunden berichtet wurde und eine Zunahme der Effekte mit der Expositionsdauer nicht berichtet wurde, kam die gleiche Expositionskonzentration für alle Zeitpunkte zur Anwendung. Die Verwendung eines konstanten Wertes für AEGL-1 wird auch durch die Beobachtungen von Yant et al. (1930) unterstützt, die keine Augenreizungen, Blinzeln oder Tränenfluss bei Meerschweinchen berichteten, die bis zu 6 Stunden lang gegenüber 1000 ppm exponiert waren. Bei 2000 ppm oder darüber hingegen wurden diese Effekte innerhalb von 8 Minuten oder darunter beobachtet.

Eine deutliche, bewusste Geruchswahrnehmung (level of distinct odor awareness; LOA) wurde für eine 1,4-Dioxankonzentration von 1,7 ppm abgeleitet. Dieser Wert basiert auf dem Schwellenwert für die geruchliche Wahrnehmung aus der Studie von Hellman und Small (1974). Der LOA stellt die Konzentration dar, oberhalb derer für mehr als die Hälfte der exponierten Population die Wahrnehmung einer mindestens deutlichen Geruchsintensität und für etwa 10 % der Population die Wahrnehmung einer starken Geruchsintensität vorhergesagt wird. Der LOA soll den mit Chemikalienstörungen befassten Personen helfen, das öffentliche Bewusstsein einer Exposition aufgrund einer geruchlichen Wahrnehmung zu bewerten.

Für die AEGL-2-Werte wurden zwei unabhängige Ableitungen basierend auf ZNS- bzw. Lebereffekten erarbeitet, die zu identischen Werten führen und sich gegenseitig unterstützen. Bezüglich der ZNS-Effekte berichteten Goldberg et al. (1964), dass eine Exposition gegenüber 6000 ppm über 4 Stunden das Verhalten von Ratten in einem Test auf konditionierte Reaktion (Kletterstangentest; Reaktion auf Summton zum Vermeiden eines elektrischen Schlags), nicht jedoch die Fluchtreaktion als Antwort auf einen elektrischen Schlag beeinträchtigte. Diese Beobachtung wurde sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Exposition gemacht. Die Expositionskonzentration von 6000 ppm wurde als NOEL für zentralnervöse Depression betrachtet. Höhere Expositionskonzentrationen verursachten Narkose in Mäusen (8300 ppm über 3,5 Stunden; Wirth und Klimmer, 1936) und Meerschweinchen (30000 über 1-2 Stunden; Yant et al., 1930). Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 30 kam zur Anwendung. Der Interspeziesfaktor auf 3 verringert, da toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies für ZNS-Depression als begrenzt erachtet wurden und da die Anwendung des Standardfaktors die AEGL-2-Werte auf ein Niveau reduziert hätte, dass Menschen bekanntermaßen ohne adverse Effekte tolerieren (Young et al., 1977). Ein Intraspeziesfaktor von 10 wurde verwendet. Die anderen expositionszeitspezifischen Werte wurden mittels Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung für die Dosis-Wirkungsbeziehung $C^n \cdot t = k$ abgeleitet. Aufgrund mangelnder experimenteller Daten, die für die Ableitung des Konzentrationsexponenten geeignet waren, wurden die Standardannahmen von $n=3$ für kürzere und $n=1$ für längere Expositionszeiten angewendet. Die Zeitextrapolation wurde bis zur Expositionsdauer von 10 Minuten fortgesetzt, weil Freiwillige selbst bei beträchtlich höheren Konzentrationen von 1600 ppm über 10 Minuten (Yant et al., 1930) keine schwereren Effekte als mäßige Reizungen der Augen, Nase und Rachen zeigten.

Bezüglich der Lebereffekte berichtete die Untersuchung von Drew et al. (1978) erhöhte Serumaktivitäten von Leberenzymen nach einmaliger Exposition von Ratten gegenüber 2000 ppm für 4 Stunden. Angesichts der Tatsache, dass Chemikalien, Viren oder Tumore Aminotransferaseaktivitäten in Ratten und Menschen leicht um das 10-100-fache erhöhen können, wurde die berichtete 2-3-fache Erhöhung der Leberenzyme einerseits als schwache, reversible Leberschädigung angesehen. Da jedoch andererseits die Exposition gegenüber 5000 ppm über 2x1,5 Stunden/Tag nach einigen Tagen zum Tod aller Ratten aufgrund von schweren Leber- und Nierenschäden führte (Fairley et al., 1934), wurde die Konzentration von 2000 ppm über 4 Stunden als geeignete Basis für die AEGL-2-Ableitung angesehen. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 kam zur Anwendung. Ein Interspeziesfaktor von 1 wurde verwendet, weil der Metabolismus in Menschen und Ratten mit gleichen metabolischen Schritten und Zwischenprodukten sehr ähnlich ist und weil die Anwendung eines Gesamt-Unsicherheitsfaktors von 30 die AEGL-2-Werte auf eine Expositionskonzentration von 17 ppm über 8 Stunden und von 33 ppm über 4 Stunden herabgesetzt hätte, die von Menschen bekanntermaßen ohne adverse Effekte toleriert werden (pharmakokinetische Studie, in der Personen 6 Stunden lang gegenüber 50 ppm exponiert wurden; Young et al., 1977). Ein Intraspeziesfaktor von 10 wurde verwendet. Die anderen expositionszeitspezifischen Werte wurden mittels Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung für die Dosis-Wirkungsbeziehung $C^n \cdot t = k$ abgeleitet. Aufgrund mangelnder experimenteller Daten, die für die Ableitung des Konzentrationsexponenten geeignet waren, wurden die Standardannahmen von $n=3$ für kürzere und $n=1$ für längere Expositionszeiten angewendet. Die Zeitextrapolation wurde bis zur Expositionsdauer von 10 Minuten fortgesetzt, weil exponierte Personen selbst bei beträchtlich höheren Konzentrationen von 1600 ppm über 10 Minuten (Yant et al., 1930) keine schwereren Effekte als mäßige Reizungen der Augen, Nase und Rachen zeigten.

Die AEGL-3-Werte wurden auf einer 4-Stunden LC_{50} von 14300 ppm 1,4-Dioxan in Ratten (Pozzani et al., 1959) basiert, da es sich hierbei um die einzige hinlänglich detailliert beschriebene akute Inhalationsstudie handelte. Diese Untersuchung wurde durch die Studie von Pilipyuk et al. (1977)

unterstützt, die jedoch nicht ausreichend referiert wurde, um als Basisstudie dienen zu können. Zur Extrapolation von der LC_{50} zu einem Schwellenwert für letale Effekte wurde ein Divisor von 3 angewendet, der als adäquat angesehen wurde, da die verfügbaren Daten auf eine sehr steile Dosis-Wirkungskurve bei Letalität nach inhalativer Exposition hinwiesen (Pilipyuk et al., 1977; Yant et al., 1930). Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 kam zur Anwendung. Ein Interspeziesfaktor von 1 wurde verwendet, weil der Metabolismus in Menschen und Ratten mit gleichen metabolischen Schritten und Zwischenprodukten sehr ähnlich ist und weil die Anwendung eines höheren Unsicherheitsfaktors AEGL-3-Werte von 480 ppm über 10 und 30 Minuten zur Folge gehabt hätte, die im Widerspruch zu der Beobachtung stehen, dass die Exposition von Personen gegenüber 1600 ppm über 10 Minuten zu mäßigen Reizungen, nicht jedoch zu schwereren Effekten führte (Yant et al., 1930). Ein Intraspeziesfaktor von 10 wurde verwendet. Die anderen expositionszeitspezifischen Werte wurden mittels Zeitskalierung nach der Regressionsgleichung für die Dosis-Wirkungsbeziehung $C^n \cdot t = k$ abgeleitet. Aufgrund mangelnder experimenteller Daten, die für die Ableitung des Konzentrationsexponenten geeignet waren, wurden die Standardannahmen von $n=3$ für kürzere und $n=1$ für längere Expositionszeiten angewendet. Für den 10-Minuten-AEGL-3 wurde der 30-Minuten-Wert verwendet, da die Ableitung der AEGL-Werte auf einer langen experimentellen Expositionsdauer basierte und keine unterstützenden Studien mit kurzer Expositionsdauer zur Verfügung standen, um die Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung zu charakterisieren.

Die berechneten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR 1,4-DIOXAN^a						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	17 ppm (60 mg/m ³)	17 ppm (60 mg/m ³)	17 ppm (60 mg/m ³)	17 ppm (60 mg/m ³)	17 ppm (60 mg/m ³)	Reizwirkungen beim Menschen (Young et al., 1977)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	580ppm (2100 mg/m ³)	400 ppm (1400 mg/m ³)	320 ppm (1200 mg/m ³)	200 ppm (720 mg/m ³)	100 ppm (360 mg/m ³)	ZNS-Effekte in Ratten (keine Narkose) (Goldberg et al., 1964); Leberenzym erhöhungen in Ratten (keine schwere Nekrose) (Drew et al., 1978)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	950 ppm (3400 mg/m ³)	950 ppm (3400 mg/m ³)	760 ppm (2700 mg/m ³)	480 ppm (1700 mg/m ³)	240 ppm (860 mg/m ³)	Extrapolierter NOEL für akute Letalität in Ratten (Pozzani et al., 1959; Pilipyuk et al., 1977)

^a Dermale Absorption kann vorkommen; direkter Hautkontakt mit der Flüssigkeit sollte vermieden werden.

Literatur

Drew, R.T., J.M. Patel and F.-N. Lin, 1978. Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45, 809-819.

Fairley, A., E.C. Linton and A.H. Ford-Moore, 1934. The toxicity to animals of 1,4-dioxane. *Journal of Hygiene*, 34, 486-501.

Frantik, E., M. Hornychova and M. Horvath, 1994. Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environmental Research*, 66, 173-185.

Goldberg, M.E., H.E. Johnson, U.C. Pozzani and H.F. Smyth, 1964. Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. I. Evaluation of nine solvent vapors on pole-climb performance in rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 25, 369-375.

Hellman, T.M. and F.H. Small, 1974. Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *Journal of the Air Pollution Control Association* 24, 979-982.

Pilipyuk, Z.I., G.M. Gorban, G.I. Solomin and A.I. Gorshunova, 1977. Toxicology of 1,4-dioxane [in Russian]. *Kosmicheskaja Biologiya i Aviakosmicheskaya Medicina*, 11, 53-57.

Pozzani, U.C., C.S. Weil and C.P. Carpenter, 1959. The toxicological basis of threshold limit values. 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 20, 364-369.

Wirth, W. and O. Klimmer, 1936. On the toxicology of organic solvents. 1,4-Dioxane (Diethylene Dioxide). *Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 17, 192-206.

Yant, W.P., H.H. Schrenk, F.A. Patty and C. P. Waite, 1930. Acute response of Guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds - VI. Dioxane. Division of Industrial Hygiene, National Institute of Health, U.S. Public Health Service, Washington, DC, U.S. Treasury Department. Reprint No. 1407 from Public Health Reports, No. 35, 45, 2023-2032.

Young, J.D., W.H. Braun, L.W. Rampy, M.B. Chenoweth and G.E. Blau, 1977. Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3, 507-520.

Young, D.J., W.H. Braun and P.J. Gehring, 1978a. The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2, 263-282.

Young, J.D., W.H. Braun and P. J. Gehring, 1978b. Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4, 709-726.