

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin)

Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Göen¹, M. Bader², H. Drexler^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

² BASF SE, Corporate Health Management, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen

³ Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

⁴ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 1-Chlor-2,3-epoxypropan; Epichlorhydrin; S-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)mercaptursäure; N-Acetyl-S-(3-chlor-2-hydroxypropyl)cystein; Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe; EKA

Citation Note: Göen T, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin). Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Okt;2(4):1616-1626]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/bb10689d0023_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10689d0023>

Manuskript abgeschlossen: 01 Okt 2015

Erstveröffentlichung (Online): 27 Okt 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).

Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind. Abbildung 1 wurde übernommen aus De Rooij BM, Boogaard PJ, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. 3-Chlor-2-hydroxypropylmercapturic acid and α -chlorhydrin as biomarkers of occupational exposure to epichlorohydrin. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 3: 175–185 mit Genehmigung von Elsevier.



Epichlorohydrin

[1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin)]

BAT Value Documentation in German language

T. Göen¹, M. Bader², H. Drexler^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb10689d0023

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated EKA (exposure equivalents for carcinogenic substances) for epichlorohydrin (CAS-No 106-89-8) in 2017. Available publications are described in detail.

In rodents, epichlorohydrin induces malignant lymphomas, hyperplasias, forestomach papillomas and carcinomas, subcutaneous fibromas and lung and pituitary tumours. Epichlorohydrin was classified in category 2 for carcinogenic substances. The substance can easily pass through the skin, so biological monitoring is indicated for a valid individual risk assessment.

In several biomonitoring studies the mercapturic acids derivatives N-acetyl-S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-L-cysteine (CHPMA) and N-acetyl-S-(2,3-dihydroxypropyl)-L-cysteine (DHPMA) in urine as well as the hemoglobin adducts N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine and N-(2,3-dihydroxypropyl)valine are suggested as biomarkers after epichlorohydrin exposure. Validated analytical procedures for their quantification are available. Data of a correlation of epichlorohydrin in the air and the CHPMA-excretion in urine were considered for the evaluation of exposure equivalents for carcinogenic substances. Sampling time is at the end of exposure or end of shift and after long term exposure at the end of the shift after several shifts.

Keywords

1-Chlor-2,3-epoxypropan; Epichlorhydrin; 2-(Chlormethyl)-oxiran; γ -Chlorpropylenoxid; (D,L)- α -Epichlorhydrin; BAT-Wert; EKA; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; Toxizität

Author Information

¹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

² BASF SE, Occupational Medicine and Health Protection, GUA/CB, 67056 Ludwigshafen

³ Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

⁴ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin)

EKA (2016)

Es ergeben sich folgende Korrelationen zwischen äußerer und innerer Belastung:

Luft		Urin
1-Chlor-2,3-epoxypropan		S-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)merkaptursäure
[mL/m³]	[mg/m³]	[mg/g Kreatinin]
0,06	0,23	0,80
0,13	0,5	1,75
0,26	1	3,5
0,6*	2,3*	8*
2*	8*	28*

* Äquivalenzwerte zur Expositions-Risiko-Beziehung für krebserzeugende Stoffe gemäß TRGS 910

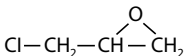
Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

MAK-Wert

Hautresorption (1961)	–
Sensibilisierende Wirkung (2003)	H
Krebserzeugende Wirkung (1979)	Sh
Fruchtschädigende Wirkung	Kategorie 2
Keimzellmutagene Wirkung (2003)	–
	Kategorie 3 B

Synonyma

1-Chlor-2,3-epoxypropan
2-(Chlormethyl)-oxiran
γ-Chlorpropylenoxid
(D,L)-α-Epichlorhydrin

Chemische Bezeichnung	1-Chlor-2,3-epoxypropan
CAS	106-89-8
Formel	C_3H_5ClO 
Molmasse	92,53 g/mol
Schmelzpunkt	-48 °C
Siedepunkt bei 1013 hPa	116 °C
Dichte bei 20 °C	1,183 g/cm ³
Dampfdruck bei 20 °C	17 hPa
Log P _{OW}	0,45

1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorhydrin) ist eine bedeutende Komponente zur Herstellung von Epoxidharzen, die entweder als Werkstoff oder als Nassfestmittel bei der Produktion von Zellstoffprodukten, z. B. Teebeutelpapier und Küchenkrepp, eingesetzt werden (BfR 2015; NTP 2014). Darüber hinaus ist Epichlorhydrin Bestandteil weiterer synthetischer Polymere, wie dem Epoxid-Gummi oder Polyamid-Epichlorhydrin-Polymeren. Der Stoff wird weiterhin als Lösungsmittel für Harze, Gummi, Zellulose, Farben und Lacke eingesetzt (NTP 2014).

Teile der Kapitel „Metabolismus und Toxikokinetik“ sowie „Kritische Toxizität“ von Epichlorhydrin sind der MAK-Begründung (Greim 2003) entnommen.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Aufnahme, Verteilung und Elimination

Epichlorhydrin wird von Ratten sowohl nach inhalativer als auch nach oraler Zufuhr rasch und zu über 90 % resorbiert und verteilt sich im Organismus innerhalb von 2–4 Stunden (CMA 1979; Gingell et al. 1985; Weigel et al. 1978). Die höchsten systemischen Gewebekonzentrationen werden nach Gabe von radioaktiv markiertem Epichlorhydrin in Nieren, Darm, Leber, Tränendrüsen, Pankreas und Milz erreicht. Nach oraler Gabe weisen die Nieren die höchste Radioaktivität auf. Geringere Radioaktivität findet sich auch noch im Blut, in der Lunge, im Gehirn und in den Geschlechtsorganen (Weigel et al. 1978).

Bei unterschiedlicher Dosierung und Applikationsart von ¹⁴C-markiertem Epichlorhydrin werden jeweils 90 % der Aktivität innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden, und zwar 46–54 % renal, 25–40 % pulmonal und höchstens 4 % über die Faeces (CMA 1979; Gingell et al. 1985). Nach oraler Gabe werden im Urin der Ratten in den ersten 12 Stunden 46,3 % der verabreichten Dosis und in den darauf folgenden 12 Stunden weitere 2,3 % der Dosis wiedergefunden (Gingell et al. 1985).

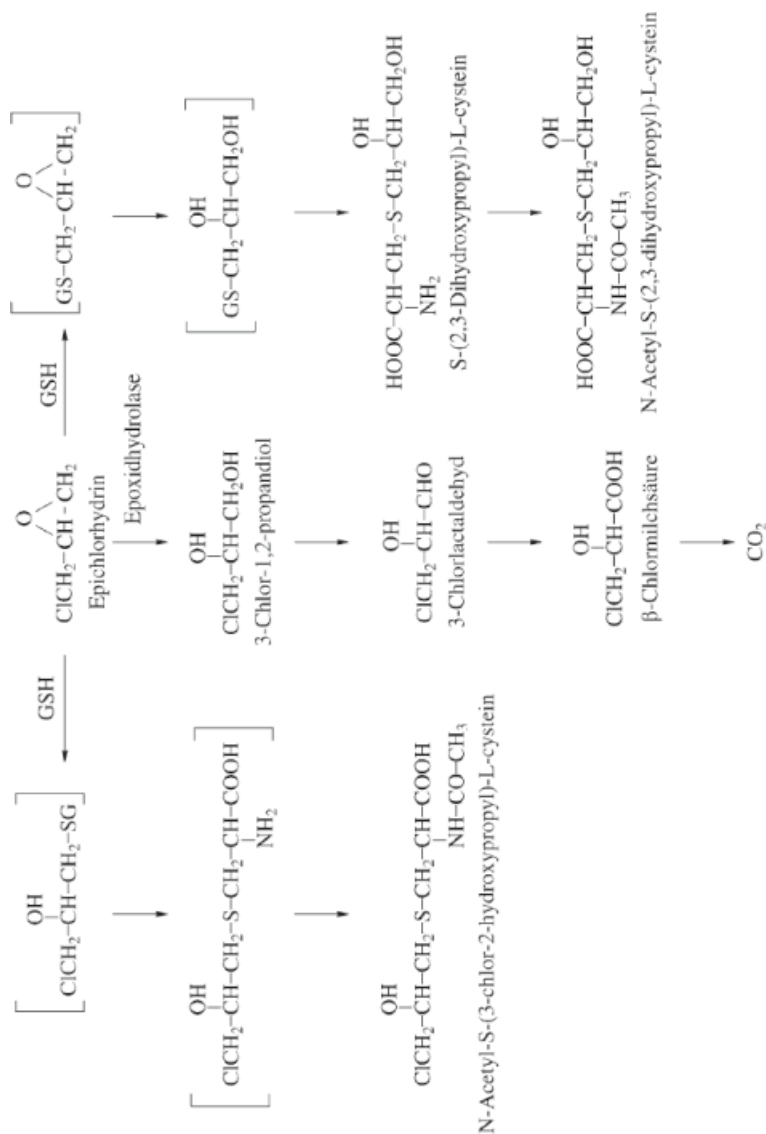


Abb. 1 Metabolismus von Epichlorhydrin in der Ratte (-SG = Glutathionkonjugat) (Greim 2003, modifiziert nach Gingell et al. 1985)

1.2 Metabolismus

Verstoffwechselt wird Epichlorhydrin nach initialer Reaktion mit Glutathion an einem der beiden reaktiven Zentren (s. Abb. 1), was zu ausscheidungsfähigen Metaboliten führt, die im Urin nachweisbar sind. Dabei handelte sich um die Merkaptursäurederivate N-Acetyl-S-(3-chlor-2-hydroxypropyl)-L-cystein (CHPMA), S-(2,3-Dihydroxypropyl)-L-cystein und N-Acetyl-S-(2,3-dihydroxypropyl)-L-cystein (DHPMA). Daneben entsteht aus der Hydrolyse das ebenfalls ausscheidungsfähige 3-Chlor-1,2-propandiol. Im Urin präsentieren sich die CHPMA und das 3-Chlor-1,2-propandiol mit 36 % bzw. 4 % der Dosis als Hauptmetabolite des Epichlorhydrins (Gingell et al. 1985). Nach Fakhouri und Jones (1979) bildet sich aus 3-Chlor-1,2-propandiol in vivo beta-Chlormilchsäure und daraus Oxalsäure. Der letztere Metabolit konnte allerdings in anderen Studien nicht nachgewiesen werden. Die Ausscheidung der Metabolite im Urin zeigt in den Untersuchungen eine zweiphasige Eliminationskinetik, wobei sich in den ersten 12 Stunden nach Exposition eine Eliminationshalbwertszeit von 2,16 Stunden und danach eine Eliminationshalbwertszeit von 17,02 Stunden ergibt (Gingell et al. 1985).

Epichlorhydrin bildet die Hämoglobinaddukte N-(2,3-Dihydroxypropyl)-valin (DHPV) (Hindsø Landin et al. 1996) sowie N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-valin (CHPV) (Bader et al. 2009). Das Kopplungsprodukt DHPV wird bei der Ratte nach intraperitonealer Gabe von 40 mmol/kg Körpergewicht nachgewiesen (Hindsø Landin et al. 1999). Es findet sich vermehrt bei Rauchern (Hindsø Landin et al. 1996). CHPV kann in Humanblut nach akzidenteller Exposition gegenüber Epichlorhydrin nachgewiesen werden (Wollin et al. 2014). Die Inkubation von Epichlorhydrin in Gegenwart menschlicher Zellen des Lungen- und Bronchialparenchyms führt zu einer Abnahme der mutagenen Wirkung (s. u.), als deren Ursache eine rasche Inaktivierung, vielleicht durch Thiolbildung, vermutet wird (De Flora et al. 1984; Petruzzelli et al. 1989).

2 Kritische Toxizität

Epichlorhydrin schädigt bei chronischer und subchronischer Applikation in Versuchen mit Nagern Lunge, Leber, Nieren, Nebennieren und ZNS und führt zur Verminderung des Hämoglobins und der Lymphozyten im peripheren Blut. Epichlorhydrin induziert bei Nagern maligne Lymphome, Hyperplasien, Papillome und Karzinome des Vormagens, subkutane Fibrome sowie Lungen- und Hypophysentumoren. Es erweist sich im Zwei-Stufen-Experiment als Initiator und bindet direkt an die DNA der Zielgewebe, was die tumorigene Wirkung erklärt. Es wirkt ätzend auf Haut, Augen und auf die Schleimhäute des Atemtrakts. Die lokalen Reizwirkungen lassen sich auf die hohe Reaktivität mit Nucleophilen zurückführen. Bei letalen Dosen kommt es zur Lähmung des Atemzentrums. Die Fertilitätsminderung bei männlichen Nagern könnte im Zusammenhang mit einer Verringerung der ATP-Gehalte der Spermien stehen. Der Metabolit 3-Chlorlactaldehyd hemmt Enzyme der Glykolyse (v. a. Glyceraldehyd-3-phosphatdehydrogenase). Auch Proteine, die nötig sind für die Interaktion zwischen Spermium und Eizelle, sind nach Epichlorhydrin-Gabe vermindert. Epichlorhydrin ist lokal krebserzeugend bei Nagern. Bei exponierten Arbeitern werden DNA-Addukte, Schwesterchromatidaustausche und Chromosomenschäden

in den Lymphozyten beobachtet. Zur Frage der krebserzeugenden Wirkung beim Menschen liegen nur wenige verwertbare Studien mit geringen Fallzahlen vor, aus denen jedoch keine gesicherten Schlüsse gezogen werden können (Greim 2003).

3 Belastung und Beanspruchung

Es liegen zwei Studien vor, bei denen ein Biomonitoring bei Personen mit beruflicher Exposition gegenüber Epichlorhydrin durchgeführt wurde.

In den Niederlanden wurde die Epichlorhydrin-Belastung von 19 Arbeitern einer Chemiefabrik untersucht, in der Epichlorhydrin zur Produktion von Glycidylethern eingesetzt wurde (De Rooij et al. 1997). Dabei wurde zum einem die Epichlorhydrin-Konzentration in der Luft über die gesamte Arbeitsschicht personengebunden mittels Passivsammler und GC-FID-Analyse (Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektor) bestimmt. Ferner wurden von den Beschäftigten Urinproben vor Schicht, nach Schicht und vor Beginn der nachfolgenden Schicht gewonnen und auf die Gehalte an CHPMA, DHPMA und α -Chlorhydrin untersucht. Für die Bestimmung der Metabolite in Urin wurden verschiedene GC-MS-Verfahren (Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) eingesetzt. Bei einigen Teilnehmern wurde das Biomonitoring an mehreren Expositionstagen durchgeführt. Allerdings wurden nicht alle der 40 Biomonitoring-Untersuchungen mit Luftmessungen begleitet. Insgesamt wurden 23 Luftmessungen durchgeführt. Diese ergaben Schichtmittelwerte im Bereich von $< 0,03$ – $1,1$ mg Epichlorhydrin/m³. CHPMA konnte in 63 % der Nachschichturinproben nachgewiesen werden. Dabei reichte die CHPMA-Konzentration von $< 0,05$ bis $5,35$ mmol/mol Kreatinin (entspricht $< 0,11$ – $12,1$ mg/g Kreatinin). Im Vorschichturin bzw. im Urin vor der nachfolgenden Schicht war CHPMA nur in 30 % der Proben nachweisbar. Dabei wurde ein Maximalwert von $3,51$ mmol/mol Kreatinin ($7,9$ mg/g Kreatinin) beobachtet. Als mögliche Ursache für die zum Teil deutlichen Vorschichtbelastungen wurde von den Autoren die Hautbelastung der Beschäftigten mit Epichlorhydrin postuliert, welche eine verzögerte Aufnahme des Stoffes erklären würde. Der Vergleich der CHPMA-Konzentration im Nachschichturin mit den Schichtmittelwerten der individuellen Epichlorhydrin-Exposition zeigte eine eindeutige lineare Beziehung zwischen Biomonitoring-Parameter und Epichlorhydrin-Konzentration in der Luft (s. Abb. 2). In der Korrelation wurde in sieben Einzelfällen der Anstieg der CHPMA-Ausscheidung über den Tag dem individuellen Schichtmittelwert gegenüber gestellt. Die CHPMA-Konzentration war in sechs Fällen im Vorschichturin $< 0,05$ mmol/mol Kreatinin und in einem Fall $0,12$ mmol/mol Kreatinin. Aus der Abbildung ist zu entnehmen, dass eine Luftbelastung von 1 mg/m³ (Schichtmittelwert) zu einer CHPMA-Ausscheidung von $1,55$ mmol/mol Kreatinin (entspricht $3,50$ mg/g Kreatinin) führte. In der Publikation der Studie wurde darauf hingewiesen, dass einige Exponierte angaben, ihre Tätigkeiten teilweise unter Atemschutz durchzuführen. Allerdings ergab die differenzierte Auswertung der Assoziationen zwischen der CHPMA-Ausscheidung und der Luftbelastung keinen Unterschied zwischen Beschäftigten, die angaben, Atemschutz zu tragen, und denjenigen, die keinen Atemschutz verwendeten. Die Autoren schlussfolgerten aus diesem Ergebnis, dass der Atemschutz nicht effektiv war. DHPMA

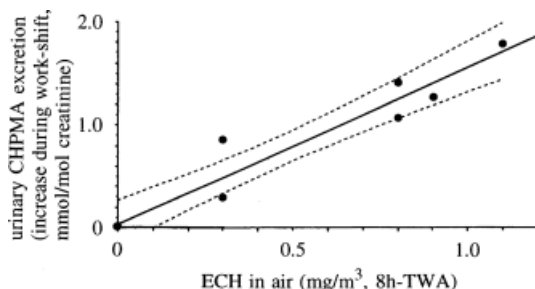


Abb. 2 Korrelation zwischen der CHPMA-Ausscheidung und der Epichlorhydrin-Luftbelastung (Mittelwert über die gesamte Schicht) (aus De Rooij et al. 1997)

und α -Chlorhydrin konnten in den Urinproben nicht quantifiziert werden, da die Methode einen Nachweis dieser Metabolite erst ab einer Konzentration von 1 mg/L (DHPMA) bzw. 0,4 mg/L (α -Chlorhydrin) erlaubt.

In der zweiten Studie an Epichlorhydrin-exponierten Personen wurde das Hämoglobin-Addukt N-(2,3-Dihydroxypropyl)-valin (DHPV) als Biomonitoringparameter verwendet (Hindsø Landin et al. 1997). Dabei wurde dieser Parameter in den Blutproben von 14 beruflich gegen Epichlorhydrin exponierten Personen, 14 Büroangestellten des gleichen Betriebes ohne Epichlorhydrin-Belastung sowie 10 externen Kontrollpersonen ohne Epichlorhydrin-Belastung bestimmt. Die Luftbelastung der beruflich gegen Epichlorhydrin exponierten Personen lag im Bereich 0,4–0,86 mg/m³ (0,11–0,23 mL/m³). Die DHPV-Konzentrationen im Blut der Nichtraucher betrugen im externen Kontrollkollektiv $2,1 \pm 1,1$ pmol/g Globin (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), im innerbetrieblichen Kontrollkollektiv $6,8 \pm 3,2$ pmol/g Globin und bei den Exponierten $7,3 \pm 2,7$ pmol/g Globin. Bei den Rauchern betrugen die DHPV-Konzentrationen bei den externen Kontrollen $9,5 \pm 2,2$ pmol/g Globin (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), bei den innerbetrieblichen Kontrollen $13,1 \pm 2,7$ pmol/g Globin und bei den Epichlorhydrin-Exponierten $21,1 \pm 17,1$ pmol/g Globin. Dabei war der Unterschied zwischen der DHPV-Belastung im Blut der Exponierten und der der innerbetrieblichen Kontrollen statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus wurde in der Studie wie bereits in einer früheren Pilotstudie (Hindsø Landin et al. 1996) ein markanter Einfluss des Rauchverhaltens auf die DHPV-Konzentration im Blut bestätigt.

4 Auswahl der Indikatoren

Der Nachweis einer systemischen Epichlorhydrin-Belastung des Menschen kann zum einen über die Bestimmung der im Urin ausgeschiedenen Mercaptursäuren des Epichlorhydrins und zum anderen durch die Bestimmung der Hämoglobin-Addukte des Epichlorhydrins erfolgen. In tierexperimentellen Untersuchungen werden sowohl die S-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-mercaptursäure (CHPMA) als auch die

S-(2,3-Dihydroxypropyl)-merkaptursäure (DHPMA) gebildet und im Urin ausgeschieden. Beide Verbindungen können somit als mögliche Parameter einer Exposition gegen Epichlorhydrin verwendet werden.

Die chlorhaltige Merkaptursäure CHPMA spiegelt die ursprüngliche Struktur des Epichlorhydrins besser wider und ist damit der spezifischere Parameter als die dihydroxylierte Merkaptursäure DHPMA. Zusätzlich wird für die DHPMA bei einem Kollektiv der Allgemeinbevölkerung eine erhebliche Hintergrundbelastung gezeigt, so dass dieser Parameter offensichtlich auch physiologisch gebildet wird. Dabei zeigt sich eine geringe Schwankungsbreite und ein Bezug zur Kreatininausscheidung (Eckert et al. 2011). Für CHPMA wird keine Hintergrundausscheidung beobachtet (Eckert et al. 2012).

Bei den Hämoglobinaddukten ist Ähnliches zu erwarten, hier liegen jedoch weniger Daten vor. Auch hier finden sich für das N-(2,3-Dihydroxypropyl)-valin (DHPV) relevante Ausscheidungen bei beruflich nicht gegen Epichlorhydrin exponierten Personen (Hindsø Landin et al. 1996). Das chlorierte Addukt N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-valin (CHPV) kann spezifisch nur nach Epichlorhydrinexposition nachgewiesen werden. Nach einem Chemieunfall wurden auch einige Wochen nach dem Ereignis zum Teil noch erhöhte CHPV-Spiegel gemessen, während DHPV nicht nachweisbar war (Wollin et al. 2014).

5 Untersuchungsmethoden

Sowohl für die Merkaptursäuren als auch für die Hämoglobinaddukte des Epichlorhydrins liegen mehrere publizierte Analysemethoden vor.

Für die Bestimmung der Merkaptursäuren CHPMA und DHPMA sind Verfahren mittels GC-MS (De Rooij et al. 1997) und LC-MS/MS (Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie) (Eckert et al. 2010, 2012) publiziert.

Für die beiden Hämoglobinaddukte CHPV und DHPV existieren Verfahren auf Basis des modifizierten Edman-Abbaus mittels GC-MS/MS (Bader et al. 2009) und GC-MS (Müller et al. 2012). Die Bestimmungsgrenzen liegen jeweils bei 25 pmol/g Globin.

Von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ wurden die Verfahren zur Bestimmung der S-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-merkaptursäure (CHPMA) (Eckert et al. 2015) sowie der Addukte N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-valin (CHPV) (Bader et al. 2012) und N-(2,3-Dihydroxypropyl)-valin (DHPV) (Müller et al. 2012) in die Methodensammlung der Kommission aufgenommen.

6 Hintergrundbelastung

Die Epichlorhydrin-spezifischen chlorierten Metabolite CHPMA und CHPV wurden im Urin bzw. im Blut von Personen ohne berufliche Epichlorhydrin-Belastung bisher nicht nachgewiesen. Dabei betrug die Nachweisgrenze für die CHPMA im empfindlichsten Verfahren 2,7 µg/L (Eckert et al. 2012).

Die weniger spezifischen Metabolite zeigten eine große Streubreite und einen unterschiedlichen Einfluss des Rauchverhaltens. Für den nicht chlorierten Metaboliten DHPMA konnte eine Hintergrundausscheidung in allen Urinproben nachgewiesen werden (54 Nichtraucher und 40 Raucher, Bereich 114–369 µg/g Kreatinin) (Eckert et al. 2011). Für Nichtraucher wurde ein Median von 206 µg/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 279 µg/g Kreatinin ermittelt; für Raucher ein Median von 217 µg/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 294 µg/g Kreatinin.

In einer Untersuchung von Hindsø Landin et al. (1997) betrug die DHPV-Konzentration im Blut der Nichtraucher im schwedischen Kollektiv $2,1 \pm 1,1$ pmol/g Globin (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) und im deutschen Kollektiv $6,8 \pm 3,2$ pmol/g Globin. Bei den Rauchern waren die DHPV-Konzentrationen im schwedischen Kollektiv $9,5 \pm 2,2$ pmol/g Globin und im deutschen Kollektiv $13,1 \pm 2,7$ pmol/g Globin.

7 Evaluierung

Als im Tierversuch eindeutig genotoxisches Kanzerogen kann für Epichlorhydrin kein BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert) abgeleitet werden. Eine Ableitung von EKA (Expositionsäquivalenten für krebserzeugende Arbeitsstoffe) ist für den Parameter S-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-merkaptursäure in Urin möglich. In der arbeitsmedizinischen Studie von De Rooij et al. (1997) wird ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der Epichlorhydrin-Luftbelastung und diesem Biomonitoringparameter festgestellt. In der Studie wird über teilweise hohe Vorschichtwerte der CHPMA-Ausscheidung berichtet, die auf eine verzögerte Aufnahme des Stoffes über die Haut zurückgeführt werden. Demzufolge kann eine Akkumulation des Parameters bei mehreren nachfolgenden Schichten mit Epichlorhydrin-Belastung nicht ausgeschlossen werden.

Gemäß der Korrelation aus der Studie von De Rooij et al. (1997) ergeben sich folgende EKA:

Luft		Urin
1-Chlor-2,3-epoxypropan		S-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-merkaptursäure
[mL/m ³]	[mg/m ³]	[mg/g Kreatinin]
0,06	0,23	0,80
0,13	0,5	1,75
0,26	1	3,5
0,6*	2,3*	8*
2*	8*	28*

* Äquivalenzwerte zur Expositions-Risiko-Beziehung für krebserzeugende Stoffe gemäß TRGS 910 („Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“)

Die Probenahme ist am Expositionsende bzw. Schichtende durchzuführen. Bei Langzeitexpositionen sollte die Probenahme am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.

8 Interpretation

Die EKA-Korrelation bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3,0 g/L liegt (WHO 1996). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

9 Literatur

- Bader M, Rosenberger W, Gutzki FM, Tsikas D (2009) Quantification of N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine in human haemoglobin as a biomarker of epichlorohydrin exposure by gas chromatography-tandem mass spectrometry with stable-isotope dilution. *J Chrom B* 877: 1402–1415
- Bader M, Rosenberger W, Tsikas D, Gutzki FM, Göen T, Eckert E, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2012) N-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-valin als Hämoglobinaddukt des Epichlorhydrins. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 20. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2015) Datenbank „BfR-Empfehlungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt“
<https://bfr.ble.de/kse/faces/DBEmpfehlung.jsp> (zuletzt aufgerufen am 22.06.2017)
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1979) Pharmacokinetics of epichlorohydrin (EPI) administered to rats by gavage or inhalation. Final Report. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical USA, Midland, MI
- De Flora S, Bannicelli C, Zanacchi P, Camoirano A, Petruzzelli S, Giuntini C (1984) Metabolic activation and deactivation of mutagens by preparations of human lung parenchyma and bronchial tree. *Mutat Res* 139: 9–14
- De Rooij BM, Boogaard PJ, Commandeur JNM, Vermeulen NPE (1997) 3-Chlor-2-hydroxypropylmercapturic acid and α -chlorhydrin as biomarkers of occupational exposure to epichlorohydrin. *Environ Toxicol Pharmacol* 3: 175–185
- Eckert E, Drexler H, Göen T (2010) Determination of six hydroxyalkyl-mercapturic acids in human urine using hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HILIC-ESI-MS/MS). *J Chrom B* 878: 2 506–2 514
- Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T (2011) Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine sample of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health* 214: 196–204
- Eckert E, Gries W, Leng G, Göen T (2012) A method for the simultaneous determination of mercapturic acids as biomarkers of exposure to 2-chloroprene and epichlorohydrin in human urine. *J Chrom B* 889–890: 69–76

- Eckert E, Göen T, Leng G, Gries W, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2015) Merkaptursäuren des 2-Chlorpropens, des Epichlorohydrins und des 1,3-Butadiens im Urin. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 21. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Fakhouri G, Jones AR (1979) Epichlorohydrin: metabolism and toxicity in the rat. *Aust J Pharm Sci* 8: 11–14
- Gingell G, Mitschke HR, Dzidic I, Beatty PW, Sawin VL, Page AC (1985) Disposition and metabolism of [^{14}C]epichlorohydrin after oral administration to rats. *Drug Metab Dispos* 13: 333–341
- Greim H (Hrsg) (2003) 1-Chlor-2,3-epoxypropan (Epichlorohydrin). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 36. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hindsø Landin H, Osterman-Golka S, Zorcec V, Törnqvist M (1996) Biomonitoring of epichlorohydrin by haemoglobin adducts. *Anal Bioanal* 240: 1–6
- Hindsø Landin H, Grummt T, Laurent C, Bates A (1997) Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin by genetic effects and haemoglobin adducts. *Mutat Res* 381: 217–226
- Hindsø Landin H, Segerbäck D, Damberg C, Osterman-Golkar S (1999) Adducts with haemoglobin and with DNA in epichlorohydrin-exposed rats. *Chem Biol Interact* 117: 49–64
- Müller M, Göen T, Eckert E, Schettgen T, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2012) N-(2,3-Dihydroxypropyl)valin im Blut als Hämoglobin-Addukt des Glycidols. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 20. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- NTP (National Toxicology Program) (2014) Epichlorohydrin. 13th Report on Carcinogens (RoC), National Toxicology Program, Department of Health and Human Services
- Petruzzelli S, De Flora S, Bagnasco M, Hietanen E, Camus A-M, Saracci R, Izzotti A, Bartsch H, Giuntini C (1989) Carcinogen metabolism studies in human bronchial and lung parenchymal tissues. *Am Rev Respir Dis* 140: 417–422
- Weigel WW, Plotnick HB, Conner WL (1978) Tissue distribution and excretion of ^{14}C -epichlorohydrin in male and female rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 20: 275–287
- WHO (World Health Organization) (1996) Biological monitoring of chemical exposure at the workplace, Volume 1, World Health Organization, Genf
- Wollin KM, Bader M, Müller M, Lilienblum W, Csicsaky M (2014) Assessment of long-term health risks after accidental exposure using haemoglobin adducts of epichlorohydrin. *Toxicol Lett* 231: 378–386

Autoren: Th. Göen, M. Bader, H. Drexler*, A. Hartwig*, MAK Commission*
Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 01. Oktober 2015