

## Toxikologische Bewertung von Formaldehyd

Stellungnahme des BfR Nr. 023/2006 vom 30. März 2006

Formaldehyd wird in großen Mengen industriell hergestellt und ist in zahlreichen (verbrauchernahen) Produkten enthalten. Es entsteht darüber hinaus im Zellstoffwechsel von Menschen und anderen Lebewesen. Die Substanz ist derzeit als „möglicherweise krebserregend“ (K 3) eingestuft. Mitte 2004 wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) nach einer Expertenkonsultation mitgeteilt, dass Formaldehyd nach einer Neubewertung als Humankarzinogen (sufficient evidence that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer in humans) angesehen werde. Die Begründung wurde bislang nicht veröffentlicht.

Im Rahmen einer Neubewertung von Formaldehyd hat das BfR nun ein Hazard Assessment erstellt. Es enthält die Daten, die zur Bewertung der Humankarzinogenität von Formaldehyd benötigt werden, und darüber hinaus einen Vorschlag zur Einstufung und Kennzeichnung der Substanz auf europäischer Ebene. Das BfR schlägt vor, Formaldehyd nur im Hinblick auf die Aufnahme über die Atemluft als Humankarzinogen einzustufen.

Auf der Basis des Hazard Assessments hat das BfR eine toxikologische Bewertung vorgenommen. Der Bewertung liegt ein Konzept zugrunde, das eine sogenannte „praktische Schwelle“ postuliert, unterhalb derer ein nennenswertes kanzerogenes Risiko nicht mehr zu befürchten ist. In der Vergangenheit wurde bei der Bewertung von Substanzen, deren krebserzeugende Wirkung über eine Veränderung der Erbinformation ausgelöst wird, ein „vereinfachter Ansatz“ zugrunde gelegt: Jede Menge wurde als schädlich angesehen und kein Schwellenwert abgeleitet. Bei Formaldehyd liegen der Tumorentstehung aber zwei biologische Wirkmechanismen zugrunde, die oberhalb einer bestimmten Konzentration gemeinsam wirksam werden: Die zellschädigende Wirkung, die eine reaktive Zellproliferation auslöst, und die Veränderung der Erbinformation. Auf der Basis von Tierdaten zur Zellproliferation sowie von Humandaten zur sensorischen Irritation des oberen Respirationstraktes wurde deshalb für Formaldehyd eine tolerierbare Luftkonzentration als sogenannter „safe“ level abgeleitet, die bei 0.1 ppm (parts per million) – das sind 0,124 mg/m<sup>3</sup> - liegt.

Derzeit wird geprüft, ob auch für die orale Aufnahme eine tolerable Dosis abgeleitet werden sollte. Mit der Begründung eines Innenraum-Richtwertes beschäftigt sich außerdem die Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes.

### 1 Allgemeine Betrachtungen

Die Risikobewertung von Formaldehyd konzentriert sich auf den bedeutendsten Endpunkt für unerwünschte Wirkungen auf die menschliche Gesundheit: die krebserzeugende Wirkung.

Die vorliegenden Daten wurden in einer Bewertung des karzinogenen Potentials von Formaldehyd durch das BfR ausführlich beschrieben und gründlich bewertet (Schulte, A. et al., 2006). Die epidemiologischen Daten und mechanistischen Überlegungen zeigen zweifelsfrei, dass Formaldehyd Tumore in den oberen Atemwegen beim Menschen induzieren kann. Das BfR bewertet deshalb im Folgenden das Risiko für Tumoren in den oberen Atemwegen.

Über die Belege für eine kausale Beziehung zwischen der Exposition gegenüber Formaldehyd und der Ausbildung von Tumoren der oberen Luftwege hinaus wurde in

epidemiologischen Studien auch eine Assoziation zwischen der Exposition gegenüber Formaldehyd und dem Auftreten von Leukämien beim Menschen beobachtet. Folgende Fakten lassen allerdings Zweifel an einer kausalen Beziehung zu:

- aus der Inhalation von Formaldehyd (1,9 ppm über 40 min beim Menschen, 6 ppm über 6 h bei Affen, 14,4 ppm über 2 h bei Ratten) resultiert kein Anstieg der Formaldehyd-Konzentration im Blut. Es ist davon auszugehen, dass dies in dem relevanten Konzentrationsbereich auch für die Formaldehydgehalte im Knochenmark gilt, dem Zielgewebe für die Auslösung einer Leukämie nach Formaldehydexposition (Casanova et al., 1988, Heck et al., 1985).
- Inhaliertes Formaldehyd führt darüber hinaus zu keiner Zunahme der Proteinaddukte oder DNA-Protein-Crosslinks im Knochenmark von Ratten (bis zu 15 ppm) und Rhesusaffen (bis zu 6 ppm). Es induziert auch keine chromosomalen Aberrationen im Knochenmark von Ratten (bis zu 15 ppm) (Heck und Casanova, 2004). Wirkungen, die auf Formaldehyd zurückgeführt werden können, sind damit im Zielgewebe offenbar nicht nachweisbar.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich ableiten, dass inhaliertes Formaldehyd seine Wirkung offenbar am „Eintrittsort“ entfaltet und die für eine Leukämie relevanten Targetzellen im Knochenmark über die Blutbahn nicht erreicht.

Weiter wurde spekuliert, ob Formaldehyd auf im peripheren Blut zirkulierende Stammzellen wirken könnte, wenn diese die Lunge oder die oberen Atemwegen passieren. Experimentell konnte diese Hypothese aber nicht untermauert werden. Damit fehlen plausible biologische Mechanismen, die die epidemiologischen Hinweise erklären könnten. Das BfR kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass die in den epidemiologischen Studien beobachteten Leukämiefälle zufällig mit der Exposition gegenüber Formaldehyd assoziiert sind. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich – zumindest nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand – nicht belegen. Die Risikobewertung konzentriert sich deshalb – wie bereits ausgeführt – auf die Entstehung von Tumoren in den oberen Atemwegen und bezieht Leukämien nicht in die Bewertung ein.

Für die Bewertung des Risikos existieren im Wesentlichen zwei Ansätze: der Margin of Exposure- und der Safe Level-Ansatz. Beim Margin of Exposure (MOE)-Ansatz wird der relevante NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level – Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung) mit dem Expositionswert verglichen. Der Abstand zwischen beiden Werten wird dann im Hinblick auf die Sicherheit für die menschliche Gesundheit bewertet. Bei dem zweiten Ansatz wird die „sichere Dosis“ („Safe Level“) berechnet, indem der NOAEL (als Ausgangspunkt) durch Sicherheitsfaktoren dividiert wird, welche sowohl die Unterschiede zwischen Tier und Mensch als auch die Variabilität zwischen Menschen berücksichtigen. Wenn der NOAEL aus Humandaten abgeleitet werden kann, können die Sicherheitsfaktoren modifiziert oder es kann völlig auf sie verzichtet werden. Die Höhe der Exposition (ausgedrückt als Konzentration) wird dann mit dem „safe level“ verglichen. Eine Bewertung des Risikos von Expositionskonzentrationen, die höher liegen als der „safe level“ schließt sich an.

Formaldehyd wirkt am Expositionsort, und die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass das Risiko mit der Konzentration korreliert. Weil Formaldehyd als Chemikalie in den unterschiedlichsten Anwendungskategorien und Formen eingesetzt wird, ist der „Safe Level“-Ansatz für die Bewertung besser geeignet als der MOE-Ansatz: Er gestattet den Vergleich der gemessenen Formaldehyd-Konzentration in der Luft (die relevante Messgröße in Bezug auf eine Exposition, die eine lokale Wirkung hervorruft) mit einem definierten „Safe Level“

und ermöglicht so die Erarbeitung von Managementoptionen, die sich für das individuelle Expositionsszenario eignen.

In anderen Bewertungen wurde eine tolerierbare Exposition gegenüber Formaldehyd aus Konzentrationen abgeleitet, bei denen kein Geruch mehr wahrgenommen wird. Da die geruchliche Wahrnehmung als solche aber nicht als Wirkung auf die menschliche Gesundheit anzusehen ist (siehe: European Methodology for producing Acute Exposure Threshold Levels, 2006), kann sie einer gesundheitlichen Risikobewertung nicht als maßgebliches Kriterium zugrunde gelegt werden.

Im Folgenden wird deshalb ein „Safe“ Level abgeleitet, bei dem keine nennenswerte Induktion von Tumoren der oberen Atemwege einschließlich des Rachenbereichs mehr zu erwarten ist. Ausgangspunkte für die Ableitung des „safe levels“ sind

- 1) die Konzentration, bei der in Ratten zytotoxische Wirkungen auftreten und
- 2) die Konzentration, bei der über eine sensorische Reizung als Surrogat für irritative Wirkungen beim Menschen berichtet wird.

Bei der Ableitung werden sowohl die Dosis-Wirkungs-Beziehung für relevante Schritte der Entwicklung von Formaldehyd-induzierten Tumoren des Nasen-Rachenraums herangezogen als auch die dazu vorhandenen mechanistischen Informationen.

## **2 Mechanistische Aspekte**

Das Verständnis der Mechanismen, die der Induktion von Tumoren durch Formaldehyd zugrunde liegen, ist wesentlich für die Entscheidung, ob Risiken, die in Tierversuchen beobachtet werden, als relevant für den Menschen anzusehen sind. Betrachtungen zum Wirkmechanismus können auch genutzt werden, um einen praktischen Schwellenwert festzulegen. Eine Chemikalie kann das Krebsrisiko über eine Schädigung der DNA, über eine erhöhte Zellreplikationsrate oder über beides erhöhen. Die Zellreplikation kann über eine erhöhte Zellteilung (Mitogenese), in Folge einer gehemmten Apoptose oder durch Regenerationsprozesse erhöht werden, die auf zytotoxische Wirkungen folgen. Unabhängig davon, ob die Gentoxizität endogene oder exogene Ursachen hat, bedarf es der DNA-Replikation, um die genetischen Fehler irreversibel zu fixieren. Die DNA-Replikation bietet damit nicht nur mehr Möglichkeiten für Fehler, sie fixiert diese Fehler auch und verändert das Genom damit auf Dauer. Eine erhöhte DNA-Replikationsrate kann damit zu einem erhöhten Krebsrisiko führen. Selbst bei gentoxischen Chemikalien hängt die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Tumorzinzidenz wesentlich von der Zellproliferationsrate ab. Bei nicht gentoxischen Substanzen bildet die gesteigerte Zellproliferation sogar die Basis für die krebsauslösende Wirkung. Diese Substanzen und insbesondere solche, die ihre Wirkung nicht über rezeptorabhängige Mechanismen entfalten, werden meistens oberhalb einer bestimmten Dosis wirksam. Dieses Schwellenphänomen geht häufig mit zytotoxischen Wirkungen einher. Im Hinblick auf die Induktion von Nasentumoren durch Formaldehyd sollte daher berücksichtigt werden, ob

- 1) gentoxische Ereignisse die entscheidende Rolle spielen oder
- 2) ob die erhöhte Tumorzinzidenz ausschließlich aus sich wiederholenden zytotoxischen Ereignissen resultiert oder
- 3) ob möglicherweise eine Kombination aus Beiden vorliegt.

### **2.1 Zellproliferation und histopathologische Wirkungen**

Eine erhöhte Proliferation epithelialer Zellen als Folge zytotoxischer Ereignisse ist ein „Trigger“ für unkontrolliertes Zellwachstum. Formaldehyd führt am Ort der Exposition zu

Reizung und Zellschädigung. Die keimtötenden Eigenschaften von Formaldehyd resultieren vermutlich aus einer Wechselwirkung zwischen dem elektrophilen Carbonylatom mit Aminogruppen in Zellproteinen und Nukleinsäuren. Die gleiche Reaktion könnte Ursache der reizenden und zytotoxischen Wirkungen sein. Toxizität entsteht, wenn die Formaldehyd-Dehydrogenaseaktivität nicht mehr ausreicht, um bei Vorliegen hoher Konzentrationen Formaldehyd umgehend zu metabolisieren (sog. Enzymsättigung). Damit ist der lokale Entgiftungsmechanismus teilweise aufgehoben und das in der Zelle vorhandene, erhöhte Formaldehyd kann Zellmembranen, Zytoplasma, Kernkomponenten oder DNA schädigen. Hohe Konzentrationen an Formaldehyd sind deshalb zytotoxisch. Sie führen zu einer Degenerierung und Nekrose von Epithelzellschichten der Schleimhaut. In Inhalationsstudien werden regelmäßig nicht-neoplastische Läsionen unterschiedlicher Schwere und Häufigkeit beobachtet. In schwacher Ausprägung, aber statistisch signifikant, werden sie noch bei Konzentrationen von 2 ppm beobachtet.

Insgesamt stützen die Ergebnisse die etablierte pathogenetische These, wonach eine Epithelhyperplasie einer Plattenepithelmetaplasie vorangeht, die ihrerseits zu einer Dysplasie werden kann, die als Präkursorläsion von Plattenepithelkarzinomen gilt. In Tierversuchen, in denen Ratten unterschiedlichen Formaldehyd-Konzentrationen über eine unterschiedliche Zeitdauer so ausgesetzt wurden, dass die insgesamt inhalierte Dosis konstant blieb, wurde die Beziehung zwischen Konzentration und Gesamtdosis anhand der Schädigung des respiratorischen Epithels untersucht. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen folgerten die Autoren, dass die Konzentration von Formaldehyd in der Atemluft für die Ausbildung von Plattenepithelkarzinomen entscheidender sein könnte als die Expositionsdauer (Wilmer et al. 1987, 1989). Trotzdem dürfte eine wiederholte und längere Schädigung des Nasenepithels nötig sein, damit sich ein nasales Plattenepithelkarzinom entwickelt. Die einmalige, kurzzeitige Exposition gegenüber hochkonzentriertem Formaldehyd (40 ppm) reicht vermutlich nicht aus, um Plattenepithelkarzinome auszulösen (Bhalla et al., 1991, Monteiro-Riviere und Popp 1986).

Die Wirkung einer Formaldehydexposition auf die Proliferation von Zellen des respiratorischen Epithels von Ratten ist in einer Reihe von Kurz-, Mittel- und Langzeitstudien untersucht worden. Darüber hinaus stehen umfangreiche Datensätze für die F344-Ratte zur Verfügung (Swenberg et al., 1986; Wilmer et al., 1987, 1989; Zwart et al., 1988; Monticello et al., 1991, 1996; Casanova et al., 1994). Die Ratten inhalierten Formaldehyd (0, 0,7, 2,0, 6,0, 10 und 15 ppm) über 6 h/Tag, an 5 Tagen/Woche über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die regenerative Zellproliferation war nicht linear. Die Proliferationsraten von 0,7 und 2 ppm unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollen; einige der Proliferationsraten scheinen sogar unter denen der Kontrolle zu liegen. Bei höheren Konzentrationen (6, 10 oder 15 ppm) wurden höhere Zellproliferationsraten beobachtet (Monticello et al., 1991; Connolly et al. 2002). In einer weiteren Studie lag der No Effect Level in Ratten bei 2 ppm (2.4 mg/m<sup>3</sup>) Formaldehyd, verabreicht an 6 h/Tag über einen Zeitraum von neun Tagen (Swenberg et al., 1983). Der relative Anstieg der proliferativen Reaktion ist vom spezifischen Expositionsort in der Nasenhöhle abhängig und hängt nicht immer unmittelbar mit der Expositionsdauer zusammen. Das Ausmass der karzinogenen Wirkung, die auf eine Exposition gegenüber Formaldehyd folgt, korreliert mit der Größe der Targetzellpopulation innerhalb bestimmter Bereiche der Nasenhöhle (Monticello et al., 1996).

Um die nicht monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung genauer zu beschreiben, haben Gaylor et al. (2004) die Zellproliferationsdaten aus der Studie analysiert, die Monticello (1996) an Fisher 344-Ratten durchgeführt hatte. Die Ratten erhielten – wie bereits beschrieben - Formaldehyd per inhalationem in Konzentrationen von 0, 0,7, 2,0, 6,0, 15 ppm während 6 h

pro Tag an 5 Tagen der Woche über einen Zeitraum von zwei Jahren. Zum Tötungszeitpunkt eines Tieres wurde der Labeling Index an mehreren anatomischen Regionen des nasalen respiratorischen Epithels ermittelt. In der Analyse konnte eine statistisch signifikante Abweichung von einer monotonen Dosiswirkung für zeitgewichtete durchschnittliche Labeling Indizes nachgewiesen werden. Die mit Hilfe dieses Modell errechnete Dosis, die sich nicht von der Kontrolle unterschied, betrug 5,4 ppm Formaldehyd mit einem unteren 95 %-Konfidenzintervall von 2,7 ppm. Im Hinblick auf die Bewertung des kanzerogenen Risikos stützen die Daten die Hypothese, dass die nicht lineare, schwellenwertartige Dosis-Wirkungs-Beziehung für Nasentumorendas Ergebnis einer geringen Gentoxizität bei niedriger Dosierung ist, die von einer nicht linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Zellproliferation bei zytotoxischen Konzentrationen überlagert ist.

Eine erhöhte Proliferation im respiratorischen und olfaktorischen Epithel innerhalb der oberen Atemwege ist auch bei Affen beobachtet worden, die gegenüber Formaldehyd in der Luft exponiert wurden (Monticello et al., 1989; Casanova et al., 1991). Obwohl ausführliche auf den Menschen bezogene Daten nicht vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass es auch beim Menschen zu vergleichbaren Reaktionen im respiratorischen Epithel kommt.

## 2.2 Gentoxizität

Bei Ratten und Affen induziert Formaldehyd am anatomischen Expositionsort DNA-Protein-Crosslinks (DPX). Bei der Ratte lassen sich diese Läsionen nach Inhalation von Formaldehyd in einer Konzentration von 0,3 ppm überwiegend in der Schleimhaut des seitlichen Nasengangs in der Nasenmuschel nachweisen (Casanova et al., 1989). Bei Affen finden sich diese Veränderungen hauptsächlich in den Epithelzellen der Schleimhaut der mittleren Nasenmuschel, wenn die Formaldehydkonzentration der Luft bei 0,7 ppm oder darüber lag. Für Konzentrationen von bis zu 2 ppm Formaldehyd wird eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Bei Konzentrationen oberhalb von 2 ppm (wenn die Sättigung des zellulären Glutathions erreicht ist) beeinflusst auch die Zytotoxizität die Entstehung von DNA-Protein-Crosslinks. Daraus resultiert eine verstärkte DPX-Bildung und daher eine nicht lineare Dosis-Wirkungsbeziehung. Die verfügbaren Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass keine Expositionskonzentration abgeleitet werden kann, unterhalb derer es nicht zur Bildung von DNA-Protein-Crosslinks kommt. Ein NOAEL für die Ausbildung von DPX kann deshalb nicht festgelegt werden.

Da die Ausbildung von DPX nicht in Studien am Menschen gemessen wurde, wurde ein Modell für die Spezies-Extrapolation entwickelt. Danach sind beim Menschen weniger DPX zu erwarten als beim Affen und bei Affen bedeutend weniger als bei Ratten (Casanova et al., 1991). Studien an Menschen, die am Arbeitsplatz gegenüber Formaldehyd exponiert waren, lieferten deutliche Anzeichen für Wirkungen am Expositionsort mit einer erhöhten Inzidenz von Mikrozellkerne. Trotz methodischer Schwächen können diese Ergebnisse so interpretiert werden, dass Formaldehyd seine gentoxische Wirkung in direkt exponierten Zellen entfaltet. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung kann aus diesen Studien aber nicht abgeleitet werden.

Im Hinblick auf ein mechanistisches Modell für die Krebsentstehung ist es wichtig zu prüfen, ob DPX prämutagene Läsionen sind, die Neoplasien erzeugen können (indem sie DNA-Replikationsfehler initiieren, die zu Mutationen führen) oder ob es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Ereignisse handelt, die entweder zum Zelltod führen oder wirkungsvoll repariert werden. Die Induktion von DPX parallel zu Mutationsendpunkten, wie etwa Mikrozellkerne und so genannte kleine Kolonien im Mauslymphomassay, die auf klastogene Wirkungen hinweisen (Merk und Speit 1998; Speit et al. 2000), deutet auf eine enge Beziehung zwischen diesen gentoxischen Endpunkten hin. Diese Interpretation stimmt

mit der Annahme überein, dass Crosslinks als Addukte wirken, die eine DNA-Replikation beeinträchtigen und dadurch zu DNA-Strangbrüchen und chromosomalen Aberrationen führen können. Obwohl die Interpretation, dass durch Formaldehyd induzierte DPX prämutagene Ereignisse darstellen, eine weitergehende Bestätigung erfordert, sollte der mögliche kausale Zusammenhang zwischen DPX und Mutationen gegenwärtig als entscheidender Faktor in der Tumorinduktion durch Formaldehyd gewertet werden.

Die Entstehung von DPX hängt von der Formaldehyd-Konzentration in der Zelle ab, die ihrerseits mit der Konzentration in der Luft und dem Vermögen der Zelle, Formaldehyd zu metabolisieren, und der unspezifischen kovalenten Bindung der Chemikalie in Beziehung steht. Eine toxikokinetische Modellierung zeigt, dass bei Konzentrationen von bis zu 6 ppm etwa 93 % des Formaldehyds in der nasalen respiratorischen Schleimhaut der Ratte über metabolische Wege eliminiert wird, wobei deren Kapazität bei hohen Konzentrationen gesättigt werden kann. 7 % wird über nicht sättigungsfähige und nicht mit der Bildung von DPX einhergehende Wege eliminiert (z. B. kovalente Bindung an Schleimhautproteine) und nur  $7 \times 10^{-6}$  % wird kovalent als DPX gebunden (Heck et al., 1994; Heck und Casanova, 2004). Bei Rhesusaffen wurden entsprechende Ergebnisse an mehreren Stellen in den oberen Atemwegen ermittelt (mittlere Nasenmuschel, laterales Septum und Nasopharynx). Sie waren vergleichbar mit den Ergebnissen aus Untersuchungen an Ratten (Casanova et al., 1991). Darüber hinaus konnte die Bildung von DPX nach Exposition von Rhesusaffen gegenüber 6,0, 2,0 und 0,71 ppm <sup>14</sup>C-Formaldehyd über einen Zeitraum von 6 Stunden und Expositionskonzentrationen von 2 und 6 ppm auch in anderen Geweben des oberen Atemtraktes nachgewiesen werden (Larynx, Trachea, Carina und tiefere Atemwege). Da Formaldehyd über eine GSH-abhängige Oxidation durch Formaldehyd-Dehydrogenase „detoxifiziert“ wird, nimmt die DPX-Bildung deutlich zu, wenn die Formaldehydkonzentration die intrazelluläre Glutathionkapazität übersteigt. Dies führt zu einer nicht linearen Konzentrations-/Wirkungsbeziehung der DPX-Bildung und der nicht proportionalen Zunahme von DNA-protein-crosslinks, wenn die Formaldehydkonzentration in der Luft 2 ppm übersteigt.

### 2.3 Sonstige relevante Wirkungen für die Tumorbildung

Wie bereits erwähnt, haben zytotoxische Effekte eine herausragende Bedeutung für die Zellproliferation und damit für die Tumorbildung. Das zeigen Daten aus Versuchen an Ratten. Während bei der Ratte ein NOAEL für die Zytotoxizität abgeleitet werden kann, fehlen entsprechende Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung beim Menschen für alle Konzentrationen. Beim Menschen können niedrige Formaldehydkonzentrationen eine sensorische Reizung der Schleimhäute von Augen, Nase und Rachens bewirken. Nach Doty et al. (2004) können in der Luft vorhandene Chemikalien eine sensorische Reizung hervorrufen, indem sie freie Nervenendigungen stimulieren, insbesondere die der direkt exponierten Schleimhäute von Auge, Nase und oberen Atemwegen. Sensorische Korrelate sind Empfindungen wie etwa Stechen, Brennen oder Reizung, während physiologische Korrelate die Freisetzung von Mediatoren umfassen, wie etwa Substanz P und das Calcitonin-ge-n-bezogene Peptid oder, wie für Acteton beschrieben, sogar Entzündungsreaktionen (Matshushita et al., 1969; Morgott, 2001). Wegen des Zusammenhangs der sensorischen Reizung mit den genannten physiologischen Reaktionen, erscheint es gerechtfertigt, die sensorische Reizung durch Formaldehyd als einen bereits bei niedrigen Konzentrationen auftretenden Surrogatparameter für Zytotoxizität zu verwenden.

Verschiedene Studien dienen als Quellen für die Ableitung einer Konzentrations/Wirkungs-Beziehungen für sensorische Reizung von Augen, Nase und Rachen beim Menschen. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien weisen eine gewisse Variabilität auf. Dies kann zum

Teil auf die unterschiedlichen individuellen Reaktionen auf Formaldehyd zurückgeführt werden. Selbst in sehr sorgfältig geplanten und durchgeführten Studien dürften die Reaktionen darüber hinaus aber auch durch die Expositionsbedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit, Dauer und gleichzeitige Exposition gegenüber anderen Reizstoffen) beeinflusst werden (Bender, 2002).

Aus mehrere Studien mit kurzer Expositionsdauer ergeben sich Informationen zur Konzentrations-Wirkungsbeziehung für irritative lokale Wirkungen vor (Kulle et al., 1987, 1993). Eine Analyse dieser Studien erlaubt die Ableitung eines LOAEL (lowest observed adverse effect level - niedrigste Dosis, die noch eine schädliche Wirkung hervorruft) von  $1,2 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) für eine schwache und mäßiggradige Augenreizung bei und von  $2,5 \text{ mg/m}^3$  (2 ppm) für eine Nasen-/Rachenreizung. Der NOAEL in den Studien betrug  $0,6 \text{ mg/m}^3$  (0.5 ppm). In ihrer Literaturstudie haben Paustenbach et al. (1997) eine Reihe von Studien analysiert. Etwa 50 % der Personen, die in einem abgeschlossenen Raum gegenüber Formaldehyd exponiert wurden, berichteten bei einer Konzentration von 2 ppm Formaldehyd über Augenreizung, 25 % reagierten noch bei 1 ppm und einige wenige Personen oder – je nach Studie – keine der Befragten bei 0,5 ppm. Die Autoren folgerten, dass bei oder unterhalb von 0,3 ppm selbst bei einer Expositionsdauer von 8 h/Tag nicht mit einer Augenreizung zu rechnen sei. In einer anderen Studie berichteten 3 von 16 Probanden (19 %) über eine Augenreizung, nachdem sie 5 Stunden lang gegenüber 0,24 ppm Formaldehyd exponiert waren (Andersen and Molhave, 1983).

Aus einer Langzeitexpositionsstudie kann ein LOAEL von  $0,26 \text{ mg/m}^3$  (0,21 ppm) und ein NOAEL von  $0,09 \text{ mg/m}^3$  (0,08 ppm) entnommen werden. Die kritischen Wirkungen umfassten Nasen- und Augenreizungen sowie verstopfte Nasenhöhlen (Wilhelmsson and Holmström, 1992). In einer anderen Studie wird über geringfügige Schädigungen des Nasenepithels sowie über eine leichte Irritation der Augen und der oberen Atemwege bei einer Konzentration von  $0,3 \text{ mg/m}^3$  (0,25 ppm) berichtet (Holmström et al. 1989).

#### 2.4 Dosis-Wirkungs-Beziehung der Entstehung von Tumoren der oberen Atemwege

Die meisten Inhalationsstudien an Ratten zeigen, dass Tumorraten bei Expositionskonzentrationen von größer als oder gleich 6 ppm signifikant ansteigen. Es gibt eine eindeutige Korrelation zwischen dem häufigsten Tumortyp (Plattenepithelkarzinom) und dem vorherrschenden Zielepithel in Bezug auf die Exposition und anatomische Lokalisierung in der Nasenhöhle. Die Ergebnisse aus Inhalationsstudien in Mäusen bestätigen, dass Nasenhöhlen und respiratorisches Epithel Zielorte für die Tumorentstehung sind.

Unter Berücksichtigung sämtlicher Humandaten aus Kohortenstudien, einschließlich der neuesten Analyse von Hauptmann et al. (2004), kann ein kausaler Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Formaldehyd und der Bildung von Tumoren im nasopharyngealen Bereich hergestellt werden. Bei Arbeitern, die hohen Spitzen- und kumulativen Gesamtbelastungen an Formaldehyd ausgesetzt waren, war die Mortalitätsrate an nasopharyngealem Krebs fast doppelt so hoch wie bei nicht exponierten Kontrollpersonen. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Tumor bedingten Todesfälle kausal mit der Expositionshöhe verknüpft sind. In den Humanstudien ist die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, die bewertet werden kann, begrenzt auf den verhältnismäßig engen Bereich zwischen 1 und 5 ppm. Es gibt keine Humandaten für Konzentrationen oberhalb von 6 ppm, der Konzentration, bei der die Tumorraten im Tierversuch deutlich ansteigt. Da die Expositionsanalyse retrospektiv angelegt ist und die Expositionsmatrix auf einer kategorischen Expositionsskala aufbaut, ist die Ableitung eines Konzentrations-Wirkungs-Modells auf Basis der vorliegenden Daten kaum möglich. Aus den Kohortenstudien kann

aber geschlossen werden, dass das relative Risiko für nasopharyngealen Krebs signifikant höher war, wenn die Probanden gegenüber Formaldehyd in Konzentrationen gleich oder größer als 4 ppm exponiert waren (wiederholte Spitzenexpositionskategorie).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Bildung von DNA-Protein-Crosslinks und von Tumoren in verschiedenen Spezies einen eindeutigen Dosis-Wirkungs-Bezug hat. Crosslinks sind auch bei niedrigen Expositionskonzentrationen beobachtet worden, mit signifikant ansteigenden Raten bei Konzentrationen über 2 ppm. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wird auch für die Tumorentstehung nachgewiesen, mit einem statistisch signifikanten Anstieg bei Expositionskonzentrationen von mehr als 6 ppm in der Ratte und 4 ppm beim Menschen.

## 2.5 Das mechanistische Modell der Tumorinduktion

### 2.5.1 Gentoxische Mechanismen

Wesentliche Stufen der Mechanismen, die der Ausbildung von Nasentumoren nach Inhalation von Formaldehyd zugrunde liegen, sind klar. Die Induktion von Mutationen, für die DPX als Präkursoren betrachtet werden, ist ein wichtiger Faktor bei der Tumorauslösung. Bei der Diskussion um die Bedeutung der inhalativen Exposition gegenüber Formaldehyd sollte bedacht werden, dass Formaldehyd auch endogen durch den Abbau der Aminosäuren Glycin und Serin gebildet wird. In seiner aktivierten Form ist Formaldehyd physiologisch essentiell, z. B. für die Synthese von Purinbasen. Formaldehydkonzentrationen liegen bei etwa 100 µmol/l im Blut verschiedener Spezies wie etwa Ratten und Affen sowie beim Menschen. Konzentrationen von 200 - 400 µmol/l wurden in der Leber oder Nasenschleimhaut von Ratten ermittelt (Heck et al., 1982). Es gibt somit eine „interne“ Exposition durch endogenes Formaldehyd, denen alle Gewebe im Organismus ausgesetzt sind. Damit stellt sich die Frage, ob bereits durch die physiologische Formaldehydexposition gentoxische Wirkungen induziert werden. Studien an unterschiedlichen Zelllinien zeigen, dass die Formaldehydkonzentrationen in den oben erwähnten Bereichen (100 – 400 µmol/l) DNA-Schäden hervorrufen können (z. B. DNA-Einzelstrangbrüche und Bildung von Mikronuklei). Trotz der Vorbehalte einer Extrapolation dieser in-vitro-Ergebnisse auf die in-vivo-Situation muss man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass endogenes Formaldehyd zum vorhandenen „spontanen“ Hintergrundwert von DPX beitragen kann.

### 2.5.2 Zytotoxizität

Nasentumore sind bei Kontrollratten und -mäusen selten. Ihre Häufigkeit liegt weit unter 1 %, beim Menschen werden Häufigkeiten von etwa  $10^{-6}$  geschätzt. Diese Basaltumorrate könnte auf DNA-Schäden, die unrepariert bleiben, oder auf eine spontane, zufällige, fehlerhafte DNA-Replikation zurückzuführen sein. Normalerweise sind DNA-Synthese- und Mitose-Raten im Nasenepithel von erwachsenen Tieren niedrig und bei Nagern und Menschen ähnlich. Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass einanhaltender Anstieg der regenerativen Proliferation von Epithelzellen - bedingt durch Formaldehyd-induzierte zytotoxische Ereignisse - eine Voraussetzung für die Induktion von Nasentumoren ist. Die regenerative Zellproliferation erhöht die Anzahl der DNA-Replikationen und damit die Wahrscheinlichkeit eines DPX-initiierten DNA-Replikationsfehlers, der zu einer Mutation führt. Dieser mechanistische Ansatz könnte auch die beobachteten Punktmutationen in den GC-Basenpaaren der p53 cDNA-Sequenz in 5 von 11 Plattenepithelkarzinomen bei Ratten erklären, die 15 ppm Formaldehyd über 2 Jahren ausgesetzt waren (Recio et al., 1992). Es ist allerdings nicht klar, ob diese Art der Mutation primär tumorauslösend wirkt oder ob diese



Wirkung erst in einem späteren Stadium, wie etwa in der Progressionsphase der Tumorbildung, induziert wird.

### 2.5.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Vor dem Hintergrund der internen Exposition gegenüber endogenem Formaldehyd und der experimentellen Ergebnisse ist es nicht möglich, eine Expositionskonzentration abzuleiten, bei der kein DPX gebildet wird. Es gibt aber Belege dafür, dass ein relevanter Anstieg der DPX-Bildung bei höheren Expositionskonzentrationen mit einer Erschöpfung der intrazellulären Glutathionvorräte einhergeht. Dabei kommt es zu einem nicht linearen Anstieg der intrazellulären Formaldehydkonzentration und einer anhaltenden Zellproliferation aufgrund zytotoxischer Wirkungen. Der vorgeschlagene Wirkungsmechanismus wird von der Beobachtung abgeleitet, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehungen für alle drei Endpunkte (anhaltende Zellproliferation, Bildung von DPX und Tumorentstehung) übereinstimmend und parallel zueinander verlaufen. Die Annahme eines solchen Wirkungsmechanismus wird weiterhin dadurch gestützt, dass diese Effekte in verschiedenen anatomischen Regionen der Nase bei der Ratte zu beobachten sind. Während die Exposition gegenüber Formaldehyd sowohl zu gentoxischen Wirkungen als auch zu Irritationen/Zytotoxizität führt, kann eine neoplastische Transformation nur dann beobachtet werden, wenn bestimmte Formaldehydkonzentrationen in den Targetzellen erreicht oder überschritten werden und es in der Folge zu einer nicht linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung kommt, die von einer regenerativer Hyperplasie bestimmt ist. Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für eine DPX-Bildung, für zytotoxische Wirkungen, proliferative Reaktionen und Tumorentstehung sind in einem hohem Maß nicht linear, mit einer signifikant höheren Steigung ab Konzentrationen um 4 ppm, einer Konzentration, bei der die Glutathion-abhängige Formaldehydmetabolisierung gesättigt wird (Casanova und Heck 1987). Nach Daten von Swenberg et al. (1983) und Casanova et al. (1994) sind erhöhte Epithelzellproliferationen, histologische Veränderungen und DPX-Bildung eher mit der Expositionskonzentration als mit der kumulativen Gesamtexposition korreliert. Das stimmt mit der Analyse der Expositionsmatrizes in den epidemiologischen Studien überein, in denen die beobachteten Tumore mit der Spitzenexposition korrelierten (Hauptmann et al., 2004).

### 2.5.4 Die „sichere“ Konzentration ("Safe" Level)

Da die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung der Epithelzellproliferation nicht linear ist, würde eine lineare Extrapolation der Tumorzinzidenz von hoher Exposition auf niedrige Exposition das Risiko bei niedriger Exposition eindeutig überschätzen und ist deshalb für Formaldehyd nicht anzuwenden. Wegen der nicht linearen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen und bei Berücksichtigung von vorhandenen „spontan“ auftretenden DNA-Schäden und deren biologische Schwankungen, kann angenommen werden, dass sich die Häufigkeit von Nasen/Rachentumoren bei niedrigeren Formaldehyd-Konzentrationen nicht von der „spontanen“ Häufigkeit unterscheidet. Unter diesen Umständen kann ein „Safe“ Level als die Konzentration festgelegt werden, bei der und unterhalb derer ein erhöhtes Risiko über dem Hintergrundrisiko praktisch nicht mehr zu erwarten ist. Da Formaldehyd die Tumorzinzidenz in den oberen Atemwegen nur bei solchen Konzentrationen erhöht, die auch zytotoxisch wirken, charakterisiert diese Wirkung einen „praktischen“ Schwellenwert. Jegliches Risiko im Konzentrationsbereich des so definierten „sicheren“ Wertes und in niedrigeren Konzentrationen ist äußerst gering, kann nicht vom Hintergrundrisiko unterschieden werden und ist damit „praktisch“ nicht existent.

### 2.5.5 Interspezies-Vergleich

Die diskutierten zugrunde liegenden Mechanismen für die Induktion von Tumoren durch Formaldehyd und die entsprechende biologische Plausibilität werden aus experimentellen Untersuchungen, die hauptsächlich an Ratten durchgeführt wurden, abgeleitet. Es gibt bisher keine Argumente, die belegen würden, dass die Kette dieser biologischen Ereignisse nicht auch beim Menschen abläuft. Interspezies-Vergleiche zeigen, dass Zellen, die die Nase und den oberen Atemtrakt von F344-Ratten oder Rhesusaffen auskleiden, ähnlich sensitiv gegenüber der zytotoxischen Wirkung von inhaliertem Formaldehyd sind. Größere Interspezies-Unterschiede scheint es somit nicht zu geben (Kimbell et al., 2001). Obwohl das alleine als Basis für eine kausale Beziehung sicherlich nicht ausreicht, deuten die histopathologischen Läsionen in der Nase von Menschen, die primär gegenüber Formaldehyd am Arbeitsplatz exponiert waren, doch auf qualitativ ähnliche Reaktion der oberen Atemwege von Menschen und Versuchstieren auf Formaldehyd hin. Bei Ratten, die moderaten Formaldehydkonzentrationen ausgesetzt waren, beschränkten sich die histopathologischen Veränderungen, die erhöhte Epithelzellproliferation und die DPX-Bildung auf die Nasenhöhle, während bei Affen, die Formaldehyd ausgesetzt waren (mit einer anatomischen Situation, die der des Menschen vergleichbar ist) Wirkungen beobachtet wurden, die tiefer in den Atemwegen auftraten. Da die Anatomie der oberen Atemwege von Rhesusaffen der des Menschen ähnelt, kann davon ausgegangen werden, dass auch die humanen Zellen des Atemtrakts ähnlich reagieren wie die von Affen und sich somit eine dem Affen vergleichbare Sensitivität beim Menschen ergibt.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Erkenntnisse folgern, dass die Inhalation von Formaldehyd ein karzinogenes Risiko für den Menschen bei Konzentrationen bedeutet, die reizend oder zytotoxisch wirken. Bei irritativen/zytotoxischen Konzentrationen werden Entzündungsreaktionen und regenerative Prozesse zu entscheidenden Risikofaktoren, Formaldehyd-induzierte gentoxische Ereignisse (DPX) werden induziert, DNA-Schäden häufen sich und die maligne Zelltransformation wird gefördert. Fehlen zytotoxische Wirkungen und regenerative Prozesse ist der Anstieg einer Tumorzinzidenz aufgrund einer Formaldehydexposition dagegen praktisch zu vernachlässigen.

## 3 Ableitung einer "sicheren" Konzentration ("Safe" Level)

### 3.1 Wahl des Endpunktes und des Ausgangspunktes

Die direkte Ableitung einer „sicheren“ Konzentration (Safe Level) aus epidemiologischen Studien ist wegen der nur eingeschränkt zur Verfügung stehenden Daten, insbesondere zur Beschreibung der Expositionsparameter, nicht möglich. Das gilt auch für die Anzahl der Tumorfälle. Die Extrapolation auf niedrige Konzentrationen auf der Grundlage eines statistischen Modells weist einen hohen Grad an Unsicherheit auf, weil das Ergebnis mehr durch die Wahl des Modells als durch die beobachteten Konzentrations-Wirkungs-Daten bestimmt wird (Edler, 2005).

Deshalb wurde auf der Grundlage von den mechanistischen Überlegungen, die unter 2.5 genauer beschrieben sind, ein alternativer Ansatz gewählt. Wie bereits erwähnt, ist die reizende/zytotoxische Wirkung der wichtigste Schritt in der Kette der toxischen Ereignisse. Der NOAEL-Wert für diese Wirkung wurde deshalb als Ausgangspunkt (Point of Departure - POD) für die Ableitung der „sicheren“ Konzentration verwendet. Da die für den Menschen verfügbaren Daten die Ableitung eines NOAEL für Zytotoxizität nicht gestatten, wird die sensorische Reizung als Surrogat zugrunde gelegt (wie unter 2.3 begründet). Die höchste

Konzentration, bei der keine sensorische Reizung mehr beobachtet wird, wird als Ausgangspunkt genommen. In einer weiteren Ableitung werden Daten aus den Tierversuchen herangezogen. Als Ausgangspunkt wird die Konzentration ermittelt, bei der in Tierversuchen keine Zytotoxizität mehr beobachtet wurde (NOAEL bei der Ratte). Die „sichere“ Konzentration wird in dieser Ableitung unter Verwendung von für Formaldehyd spezifischen Sicherheitsfaktoren berechnet.

### 3.2 Humandaten

Aus den Kurzzeitstudien kann ein LOAEL für milde und moderate Augenreizungen von 1 ppm und für Nasen-/Rachenreizungen von 2 ppm abgeleitet werden. Kulle et al. (1987; 1993) berichten einen NOAEL von 0,5 ppm. Ausgehend von der Analyse von Paustenbach et al. (1997) und unter Berücksichtigung zusätzlicher Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Personen nach kurzzeitiger Exposition gegenüber Konzentrationen im Bereich von 0,2 – 0,3 ppm Formaldehyd mit sensorischer Reizung reagieren (LOAEL).

In Langzeitstudien (durchschnittlich 10 Jahre) wurden ebenfalls LOAEL im Bereich von 0,2 – 0,3 ppm beobachtet. Aus den verfügbaren Daten kann aus diesen Studien ein NOAEL von etwa 0,1 ppm abgeleitet werden. Die kritische Wirkung bezieht sich auf Nasen- und Augenreizungen, die in der vorliegenden Bewertung als Surrogat für zytotoxische Wirkungen benutzt wird (Holmström et. al, 1989; Wilhelmsson und Holmström, 1992). Die Ableitung stimmt mit der Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (2002) überein, wonach nur ein sehr kleiner Teil der Bevölkerung auf Expositionen gegenüber 0,1 ppm Formaldehyd mit Reizungen reagiert.

Eine Bewertung vorliegender Daten zur akuten sensorischen Reizung beim Menschen ist vor kurzem durch Arts et al. (2006) erfolgt. Die Angaben der Autoren zu der Konzentration, bei der keine ausgeprägten Wirkungen mehr beobachtet wurden, basiert auf einer Benchmark-Analyse. Das von ihnen verwendete mathematische Modell ist charakterisiert durch die Annahme einer bestimmten Häufigkeit „spontan“ auftretender Reizung ohne Formaldehydexposition und die weitere Annahme, dass biologisch bedeutsam erst das Bemerkens von Reizerscheinungen bei mehr als 10% der Probanden (nach Abzug der Probandenanzahl, welche ohne Formaldehydexposition Reizung angaben) sei.. Aus dem Modellierungsansatz der Autoren resultiert ein Wert von 1 ppm als Konzentration ohne nennenswertes Risiko. Wegen der zugrundegelegten, nicht begründeten Annahmen ist die Interpretation der Ergebnisse als „sichere“ Konzentration nicht überzeugend.

Da der Ausgangspunkt für die Ableitung der „sicheren“ Konzentration auf Humandaten basiert, ist ein Interspezies-Sicherheitsfaktor nicht erforderlich. Der Wert von 0,1 ppm ist um mehr als das 10-fache niedriger als der Schwellenwert für zytotoxische Schäden an der Nasenschleimhaut. Daher halten wir einen Intraspezies-Sicherheitsfaktor für nicht erforderlich.

Unter Berücksichtigung des beschriebenen Wirkmechanismus stellt eine Formaldehydkonzentration von 0,1 ppm eine Expositionskonzentration dar, bei der kein nennenswertes Risiko für exponierte Personen existiert, Tumoren in den oberen Atemwegen zu entwickeln.

### 3.3 Tierdaten

Die Ableitung einer "sicheren" Konzentration von 0,1 ppm wird durch die Analyse relevanter tierexperimenteller Ergebnisse gestützt. Hier werden zytotoxische Wirkungen bei 2 ppm und

eine erhöhte Zellproliferation bei 2,7 ppm beobachtet (Gaylor et al., 2004). Ein steiler Anstieg der DPX-Bildung erfolgt bei Konzentrationen ab etwa 2 ppm (Monticello et al., 1991; Swenberg et al., 1983). Aus der Analyse der Tierdaten durch Arts et al. (2006) ergibt sich 1 ppm als die Konzentration, bei der in Ratten keine Reizung der Nasenschleimhaut mehr beobachtet wird. Sie wurde in der vorliegenden Bewertung der Ableitung der „sicheren“ Konzentration als angemessener NOAEL zugrunde gelegt. Bei der Ableitung der „sicheren“ Konzentration für den Menschen werden Sicherheitsfaktoren auf den NOAEL in Ratten angewandt.

Unter den zuständigen Behörden wurde die Wahl des geeigneten Sicherheitsfaktors erörtert. Die Ergebnisse sind in mehreren wissenschaftlichen Publikationen dargestellt. Zwei neue Veröffentlichungen dokumentieren den internationalen Konsens (IPCS, 2006; ACUTEX Projekt, 2006). Zwei Sicherheitsfaktoren müssen berücksichtigt werden, wenn aus Tierdaten extrapoliert wird: Ein Faktor, der die Differenzen zwischen Tier und Mensch berücksichtigt (Interspezies-Faktor) und ein weiterer Faktor, der die Variabilität innerhalb der menschlichen Population berücksichtigt (Intraspezies-Faktor). Nach internationalem Konsens liegt der Interspezies-Default-Faktor für systemische Wirkungen bei 10 und setzt sich zusammen aus zwei Subfaktoren. Einer berücksichtigt die Unterschiede im systemischen Stoffwechsel (kinetischer Faktor), ein anderer trägt der unterschiedlichen Toxikodynamik Rechnung. Bei der Extrapolation von Ratten auf den Menschen wird der kinetische Subfaktor entsprechend allometrischem Scaling mit 4 angenommen. Weil Formaldehyd lokal wirkt, muss kein systemischer Metabolismus berücksichtigt werden, so dass der Interspezies-Faktor von 10 auf 2,5 verringert werden kann. Wie die experimentellen Studien gezeigt haben, gibt es keinen großen Unterschied in der Empfindlichkeit zwischen den Spezies (Kimbell et al., 2001). Damit kann der Interspezies-Subfaktor zur Berücksichtigung der Toxikodynamik von 2,5 auf 1 weiter reduziert werden. Der resultierende Interspezies-Gesamtsicherheitsfaktor liegt damit bei 1.

Gemäß internationalem Konsens beträgt der Intraspezies-Default-Faktor 10. Er wird unterteilt in einen Subfaktor zur Berücksichtigung der Variabilität im systemischen Metabolismus und weiteren einen Subfaktor zur Berücksichtigung der Unterschiede in der Toxikodynamik. Beide Faktoren werden mit Default-Werten von 3,2 ( $3,2 \times 3,2 = 10$ ) angesetzt. Im Zusammenhang mit Formaldehyd spielt der systemische Stoffwechsel keine Rolle, weil Formaldehyd lokal wirkt. Der Subfaktor braucht deshalb nicht berücksichtigt zu werden. Übrig bleibt ein Intraspezies-Default-Faktor von 3,2, der die Variabilität der Toxikodynamik berücksichtigt. Aus den Kurz- und Langzeitstudien am Menschen kann ein Formaldehyd-spezifischer Intraspezies/intraindividueller Faktor für die toxikodynamischen Unterschiede abgeleitet werden. Entsprechend den vorliegenden Daten der Literatur ergibt sich ein Faktor von 4 für die interindividuelle Variabilität des NOAEL und ein Faktor von 5 für die interindividuelle Variabilität des LOAEL. Die Intraspezies-Variabilität für den Toxikodynamik-Faktor ist damit größer als der Default-Wert von 3,2. Um auf der sicheren Seite zu sein, wurde bei der Ableitung des „sicheren“ Wertes der höhere Intraspezies-Faktor von 5 zugrunde gelegt. Der sich daraus ergebende Intraspezies-Gesamtsicherheitsfaktor beträgt 5. Geht man von einer Konzentration von 1 ppm aus und teilt diese durch einen Sicherheitsfaktor von 5 resultiert eine Konzentration von 0,2 ppm. Bei inhalativer Exposition stellen Kinder und insbesondere Säuglinge eine besondere Subpopulation dar. Die besondere Empfindlichkeit ist durch eine höhere Atemfrequenz und den noch unreifen Stoffwechsel begründet, welches zu einer höheren inneren Exposition führt (Abraham et al., 2005a, Abraham et al., 2005b). Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass auch für lokal wirkende Stoffe am Expositionsort eine höhere Empfindlichkeit besteht, vor allem dann, wenn die Wirkung, wie bei Formaldehyd, konzentrationsabhängig ist. Daher ist eine zusätzlicher „Kinder“-Faktor nicht erforderlich.

In einer Studie von Naya und Nakanishi (2005) zur Bewertung des Risikos von Formaldehyd für die japanische Bevölkerung schlugen die Autoren eine maximale Konzentration von 10 ppb im Freien vor. In den Jahren 1998 bis 2003 waren im Freien (atmosphärische) Konzentrationen an Formaldehyd in Höhe von 2,5 bis 3,2 ppb ermittelt worden.

## 7 Sonstige Ableitungen

Weitere Belege zur Stützung der Aussage, dass eine Konzentration von 0,1 ppm "sicher" ist, stammen aus einer Studie, in der ein mathematischer Modellierungsansatz verwendet wurde, um die experimentellen Daten zu analysieren. Schlüsselemente dieses Ansatzes waren die:

- 1) Verwendung einer dreidimensionalen Computer-Rekonstruktion der nasalen Luftwege der Ratte und eine Modellierung auf der Grundlage einer Computer-Fluiddynamik (CFD) zur Vorhersage der regionalen Dosimetrie von Formaldehyd;
- 2) Assoziierung der Aufnahme von Formaldehyd in die Nasenschleimhaut, wie vom CFD-Modell vorhergesagt, mit der Bildung von DPX und der regenerativen Zellproliferation;
- 3) Verwendung eines zweistufigen klonalen Wachstumsmodells, um die DPX und die Proliferationsraten mit einer Tumorinduktion zu verknüpfen.

Je nach Modellstruktur war die Vorhersage einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zur Tumorinduktion extrem abhängig von der Zellkinetik. Die ursprünglichen tierexperimentellen Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für die Proliferationsraten sind J-förmig. Entsprechend resultierte die Verwendung dieser Daten zu einer J-förmigen Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Tumorentstehung, und zwar ungeachtet der gleichzeitig auftretenden, im niedrigen Dosisbereich linear verlaufenden mutagenen Wirkung von Formaldehyd, vermittelt über DPX (Connolly et al., 2003). Dieser Modellierungsansatz wurde auf den Menschen übertragen. Lokale dosimetrische Vorhersagen für alle Atemwege wurden über ein dreidimensionales CFD-Modell für die menschliche Nase getroffen, das mit einem eindimensionalen typischen Pfadmodell für die unteren Atemwege verknüpft wurde. Damit war das Humanmodell praktisch strukturidentisch mit dem Rattenmodell. Zusätzliche Risiken für Atemwegstumore wurden für Konzentrationen von bis zu etwa 1 ppm Formaldehyd und unter Verwendung der tierexperimentellen Zellproliferationsdaten nicht gesehen. Wurde ein hockey-stick-Modell auf die Zellproliferationsdaten der Ratte angewendet, resultierten daraus positive Schätzungen für die maximale Wahrscheinlichkeit (maximum likelihood estimates, mle) zusätzlicher Risiken. Diese mle-Schätzungen waren niedriger als die mle-Schätzungen aus früheren Bewertungen zum Krebsrisiko durch Formaldehyd - – in einigen Fällen um einen Faktor von fast 1.000. Änderungen der Atemfrequenz als Folge unterschiedlicher körperlicher Aktivität hatten dagegen keinen ausgeprägten Einfluss auf die vorhergesagten zusätzlichen Risiken. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Analyse der experimentellen Daten mittels einer Modellierung zeigt, dass die karzinogene Wirkung von Formaldehyd bei Konzentrationen unter 1 ppm kein gesundheitliches Risiko für den Menschen darstellt - vorausgesetzt die J-förmigen Vorhersagen sind richtig. Das Risiko für die Ausbildung von Tumoren nach Inhalation von Formaldehyd wird bei Konzentrationen unterhalb von 0,2 ppm als unter  $10^{-6}$  angegeben. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Schutz vor der reizenden Wirkung von Formaldehyd auf Augen, Nase und Rachen ausreichen sollte, um den Menschen auch vor karzinogenen Wirkungen zu schützen (Connolly et al., 2004).

## 8 Schlussfolgerung

Nach Analyse aller verfügbaren Daten zeigt, dass eine inhalative Formaldehydexposition beim Menschen Krebs auslösen und zu Tumoren der oberen Atemwege führen kann. Diesen Schluss lassen sowohl epidemiologische Daten als auch verschiedene Untersuchungsergebnisse zu, die einen biologisch plausiblen Wirkmechanismus am lokalen Wirkort begründen.

Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien deuten ausserdem auf eine Assoziation zwischen der Formaldehydexposition durch Inhalation und der Entstehung von Leukämien hin. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch keinen biologisch plausiblen Mechanismus, der einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Formaldehyd und dem Auftreten von Leukämien begründen könnte. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien beschreiben deshalb nach heutigem wissenschaftlichen Kenntnisstand eine Assoziation, aber keine kausale Beziehung.

Die einzelnen Schritte der Tumorentstehung in den oberen Atemwegen sind im Wesentlichen klar. Sie umfassen nicht gentoxische Mechanismen, die im unteren Konzentrationsbereich am relevantesten sind. Die Ableitung einer "sicheren" Konzentration ist damit trotz der Tatsache, dass neben den nicht gentoxischen auch gentoxische Mechanismen eine Rolle in der Tumorentstehung spielen, gut begründet. Die Analysen der verfügbaren Humandaten zeigen, dass eine Konzentration von 0,1 ppm Formaldehyd als sicher angesehen werden kann und das Krebsrisiko für den Menschen nicht nennenswert erhöht. Der vorgeschlagene Wert von 0,1 ppm ist um das Zweifache niedriger als der Wert, der bei Anwendung angemessener Sicherheitsfaktoren aus Tierdaten abgeleitet wird. In der Literatur wird über ein physiologisches Modell berichtet, das auf die Tierdaten angewandt wurde. Aus den Berechnungen und ihrer Extrapolation auf den Menschen ergibt sich aus diesem Modell, dass eine Konzentration von 1 ppm als sicher betrachtet werden kann. Das ist das Zehnfache des Wertes, der in der vorliegenden Bewertung vorgeschlagen wird. Der empfohlene "safe" level von 0,1 ppm stellt damit eher einen konservativen Ansatz dar. Dieser Wert liegt im Übrigen nahe bei dem MAK-Wert von 0,3 ppm, der abgeleitet wurde, um den Menschen am Arbeitsplatz zu schützen (DFG, 2000).

## 9 Literatur

Abraham K, Mielke H, Huisinga W, Gundert-Remy U (2005 a) Elevated internal exposure of children in simulated acute exposure of volatile organic compounds: effect of concentration and duration. Arch Tox 79, 63-73.

Abraham K, Mielke H, Huisinga W, Gundert-Remy U (2005 b) Internal exposure of children by simulated acute inhalation of volatile organic compounds: The influence of chemical properties on the child/adult concentration. Basic Clin Pharmacol Toxicol 96: 242-243. ACUTEX (2006)

Andersen I., Molhave L. (1983) Controlled human studies with formaldehyde. In: Gibson J.E., ed. Formaldehyde toxicity. Washington DC, Hemisphere Publishing, pp. 155-165.

Arts JHE, Rennen MAJ, DeHeer C (2006) Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. Reg Tox Pharmacol published online doi: 10.1016/j.ystph.2005.11.006

Bhalla D.K., Mahavni V., Nguyen T., McClure T. (1991) Effects of acute exposure to formaldehyde on surface morphology of nasal epithelia in rats. *J. Toxicol. and Environm. Health* 33, 171-188.

Bender, J. (2002) The use of noncancer endpoints as a basis for establishing a reference concentration for formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* 35, 23-31.

Casanova, M., Heck, Hd'A. (1987) Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [<sup>3</sup>H]- and [<sup>14</sup>C] formaldehyde in Fischer-344 rats: Effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol* 89, 105-121.

Casanova, M., Dey0, D.F., Heck, Hd'A. (1989) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa Fischer 344 rats: Analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol* 12, 319-417.

Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., et al. (1991) Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of Rhesus monkeys: Pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol* 17, 409-428.

Casanova, M., Morgan, K.T., Gross, E.A., et al. (1994) DNA-protein cross-links and cell replication at specific sites in the nose of F344 rats exposed subchronically to formaldehyde. *Fundam Appl Toxicol* 23, 525-536.

Connolly, R.B., Kimbell, J.S., Janszen, D.B., Miller, F.J. (2002) Dose response for formaldehyde-induced cytotoxicity in the human respiratory tract. *Regul Toxicol Pharmacol* 35, 32-43.

Connolly, R.B., Kimbell, J.S., Janszen, D., Schlosser, P.M. et al. (2003) Biologically motivated computational modeling of formaldehyde carcinogenicity in the F344 rat. *Toxicol Sci* 75, 432-447.

Connolly, R.B., Kimbell, J.S., Janszen, D., Schlosser, P.M. et al. (2004) Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. *Toxicol Sci* 82, 279-296.

DFG (2000) Formaldehyde, in: *Occupational Toxicants*, vol. 17, pp. 163-201.

Doty, R. L., Cometto-Muniz, J.E., Jalowayski, A. A., Dalton, P., Kendal-Reed, M., Hodgson, M. (2004) Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatiöe chemicals in humans. *Crit Rev Toxicol* 34 (2), 85-142.

Edler L. (2005) Expertise: Assessment of New Epidemiological Studies - Concentration Response Relationships for Formaldehyde.

Feinman, S.E. (1988) Formaldehyde, genotoxicity and teratogenicity. In: Feinmann, S.E., ed. *Formaldehyde sensitivity and toxicity*. Boca Raton, Fl: CRC Press, 167-178.

Gaylor, D.W., Lutz, W.K., Conolly, R.B. (2004) Statistical analysis of nonmonotonic dose-response relationships: Research design and analysis of nasal cell proliferation in rats exposed to formaldehyde. *Toxicol Sciences* 77, 158-164.

- Hauptmann;M., Lubin, J.H., Steward, P.A., Hayes, R.B., Blair, A. (2004) Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 159, 1117-1130.
- Heck, H. and Casanova,M. (2004) The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 40, 92-106.
- Heck, Hd'A., White, E.L., Casanova-Schmitz, M. (1982) Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom* 9 347-353.
- Heck, Hd'A , Casanova, M. (1994) Nasal dosimetry of formaldehyde: Modeling site specificity and the effects of preexposure. *Inhal Toxicol* 6, 159-175.
- Holmström, M., Wilhelmsson, B., Hellquist, H. et al. (1989) Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 107, 120-129.
- IPCS (2006) Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Harmonization Project Document No. 2. WHO
- Kimbell, J.S., Subramaniam, R.P., Gross, E.A. et al (2001) Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: comparisons of local flux predictions in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicol Sci* 64, 100-110.
- Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R. et al. (1987) Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *J Air Pollut Control Assoc* 37, 919-924.
- Kulle, T.J. (1993) Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhal Toxicol* 5, 323-332.
- Matsushita, T., Goshima, E., Miyakaki, H., Maeda, K., Takeuchi, Y., Inoue, T. (1969). Experimental studies for determining the MAC value of acetone. 2. Biological reactions in the "six-day exposure" to acetone. *Jpn J Ind Health* 11, 507.
- Merk, O., Speit, G. (1998) Significance of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks for mutagenesis. *Environ Mol Mutagen* 32, 260-268.
- Monteiro-Riviere, N.A., Popp, J.A. (1986) Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundam Appl Toxicol* 6, 251-262.
- Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I., et al. (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of Rhesus monkeys. *Am J Pathol* 134, 515-527.
- Monticello, T.M., Miller, F.J., Morgan, K.T. (1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 111, 409-421.



Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A. et al. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res* 56, 1012-1022.

Morgot, D.A. (2001) Acetone. In *Patty's toxicology*, eds. E. Bingham, B. Cöhrssen and C.H. Powell, 5<sup>th</sup> ed., vol. 6, chap. 74. New York: John Wiley & Sons.

Naja M, Nakanishi J (2005) Risk assesment of formaldehyde for the general population in Japan. *Reg Tox Pharm.* 43, 232-248.

Paustenbach, D., Alarie Y., Kulle T., Schachter N., Smith R., Swenberg J., Witschi H., Horowitz S.B. (1997) A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J. Toxicol. and Environm. Health* 50, 217-263.

Recio, L., Sisk, S., Pluta, L. et al. (1992.) p53 mutations in formaldehyde-induced nasal squamous cell carcinomas in rats. *Cancer Res* 52, 6113-6116.

Schulte, A., Appel, K.E., Bernauer, U., Gundert-Remy, U., Herbst, U., Madle, S., Mielke, H., Richter-Reichhelm, H. (2006) Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde: BfR-Wissenschaft xx/06: In Vorbereitung.

Speit, G., Schutz, P., Merk, O. (2000) Induction and repair of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks in repair-deficient human cell lines. *Mutagenesis* 15, 85-90.

Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J., Popp, J.A. (1983) Mechanism of formaldehyde toxicity. In: ed. *Formaldehyde toxicity*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, 132-147.

Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J., Randall, H.A (1986) Localization and quantitation of cell proliferation following exposure to nasal irritants. In: Barrow, C.S., ed. *Toxicology of the nasal passages*. Washington, DC, Hemisphere Publishing, 291-300.

WHO (2002) Concise International Chemical Assessment Document 40: Formaldehyde. Geneva.

Wilhelmsson, B., Holmström, M. (1992) Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health* 18, 403-407.

Wilmer, J.W.G., Woutersen, R.A., Appelman, L.M. et al. (1987) Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *J Appl Toxicol* 7, 15-16.

Wilmer, J.W., Woutersen, R.A., Appelman, L.M. et al. (1989.) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett* 47, 287-293.

Zwart, A., Woutersen, R.A., Wilmer, J.W.G.M. et al. (1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. *Toxicology* 51, 87-99.