

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Naled

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ 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

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Keywords: Naled; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; erhöhtes Atemvolumen

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Naled. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):793-799]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb30076d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb30076d0065>

Addendum abgeschlossen: 07 Dez 2016

Erstveröffentlichung (Online): 24 Apr 2018

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



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Naled / (1,2-Dibromo-2,2-dichloro-ethyl) dimethyl phosphate

[Naled]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb30076d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the work place (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of naled [300-76-5].

Naled is a cholinesterase inhibitor. In an 13-week study in rats at 1 mg/m³ there was a 18 % inhibition of the cholinesterase activity in erythrocytes. The calculated lower 95 % confidence limit of the benchmark dose (BMDL) for a 30 % inhibition, which is regarded as not adverse, was 2 mg/m³. A MAK value of 1 mg/m³ was established for the inhalable fraction. It is now lowered to 0.5 mg/m³ taking into account the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT values, chapters I b and I c). Since a systemic effect is the critical effect, Peak limitation Category II is retained and the default excursion factor of 2 confirmed.

For rats, the NOAEL for developmental toxicity was 8 mg/kg body weight and day. Naled was assigned to Pregnancy Risk Group C because the difference between the MAK value and the NOAEL scaled to a concentration in the workplace air was sufficient. There are no new data on developmental toxicity. This classification is retained since now the difference to the MAK value is twice as high.

Keywords

Naled; Dimethyl-1,2-dibrom-2,2-dichlorethylphosphat; Phosphorsäure-1,2-dibrom-2,2-dichlorethylmethylester; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauererring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Naled

[300-76-5]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	0,5 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2006)	H
Sensibilisierende Wirkung (2006)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2006)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert (1985)	Reduktion der Cholinesterase-Aktivität auf 70 % des Bezugswertes in Erythrozyten

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste Abschnitt I b und I c). Naled ist als Aerosol getestet worden, somit ist das erhöhte Atemvolumen zu berücksichtigen. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Naled geändert werden müssen.

Bewertung

Naled zeigt sowohl bei Menschen als auch bei Tieren eine direkte Hemmung der Cholinesterase-Aktivität.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Bei einer inhalativen 13-Wochen-Studie ergab sich bei 1 mg/m³ eine 16- bzw. 18%ige Hemmung der Cholinesterase-Aktivität im Plasma bzw. in den Erythrozyten der exponierten Ratten, jedoch keine Hemmung

der Cholinesterase im Gehirn. Dem BAT-Wert von Acetylcholinesterase-Hemmern liegt als Maß eine 30%ige Hemmung der Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten zugrunde. In Anbetracht des BAT-Wertes von Cholinesterase-Hemmern und der nicht zu erwartenden und unerwünschten Effekte bei einer 30%igen Hemmung der Cholinesterase-Aktivität wurde ein MAK-Wert von 1 mg/m^3 festgelegt (Begründung 2007).

Zur genaueren Festlegung der NAEC wurde mit den Daten der 13-Wochen-Studie eine Benchmarkdosis-Berechnung für eine 30- bzw. 20%ige Hemmung der Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten und im Gehirn durchgeführt. Für die Cholinesterase-Aktivität im Gehirn wurde eine geringere Hemmung als tolerabel gewählt, weil die Hemmung im Gehirn toxikologisch relevanter ist als die in den Erythrozyten. Für beide Effekte betrug die untere 95 %-Vertrauensgrenze der Benchmarkdosis (BMDL) jeweils etwa 2 mg/m^3 und es wurde gezeigt, dass sich die Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität mit zunehmender Expositionsdauer nicht verstärkt. Bei der Hemmung der Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten wurden jeweils die Werte für männliche und weibliche Tiere, von denen jeweils die Hälfte ($n = 6$) am 90. und am 91. Tag untersucht wurden, getrennt berechnet.

Hemmung der Acetylcholinesterase in den Erythrozyten, Benchmark-Response: 70 % der Kontrollaktivität (Abbildungen 1–4):

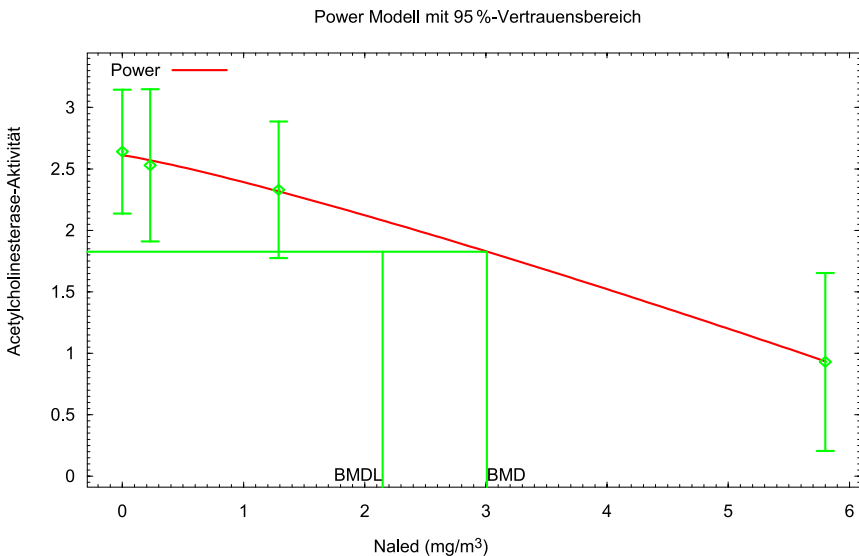


Abb. 1 Männliche Tiere, 90. Tag, BMDL: $2,15 \text{ mg/m}^3$

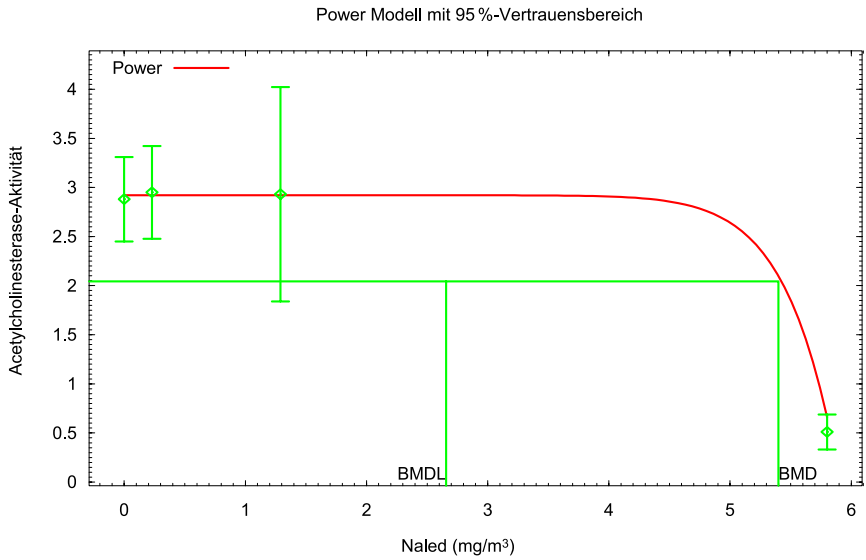


Abb. 2 Männliche Tiere, 91. Tag, BMDL: 2,65 mg/m³

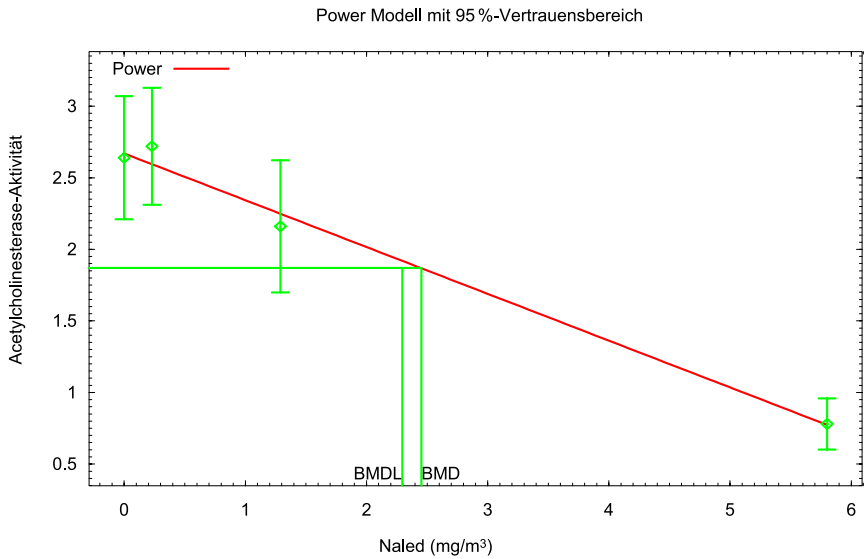


Abb. 3 Weibliche Tiere, 90. Tag, BMDL: 2,3 mg/m³

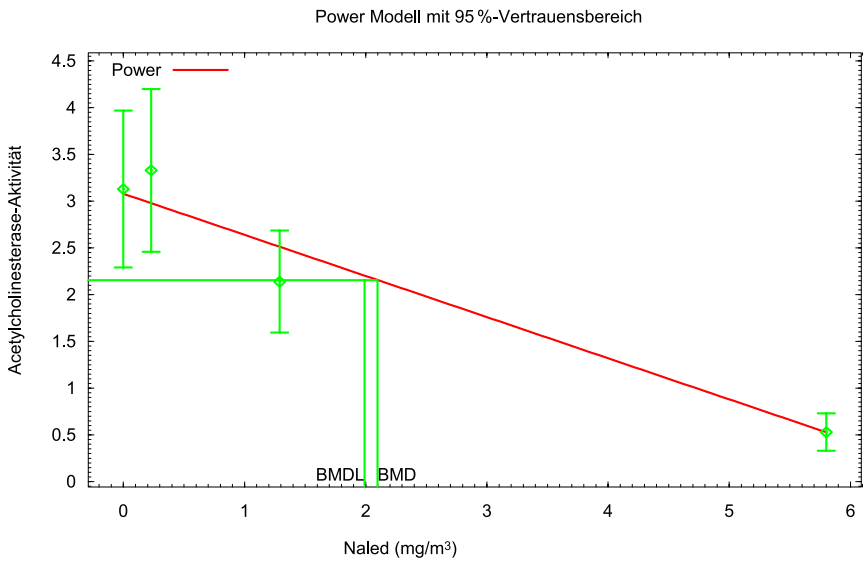


Abb. 4 Weibliche Tiere, 91. Tag, BMDL: 2,0 mg/m³

Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn, Benchmark-Response: 80 % der Kontrollaktivität (Abbildung 5 und 6):

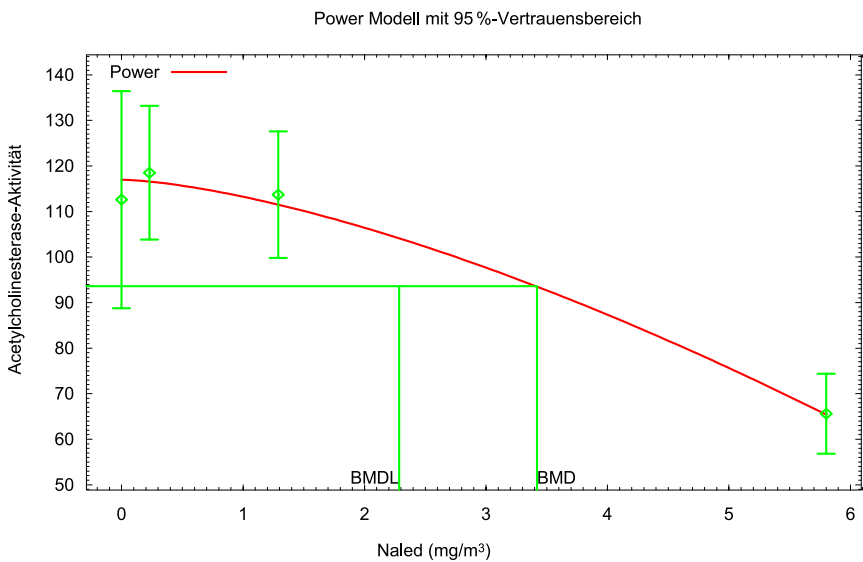


Abb. 5 Männliche Tiere, BMDL: 2,3 mg/m³

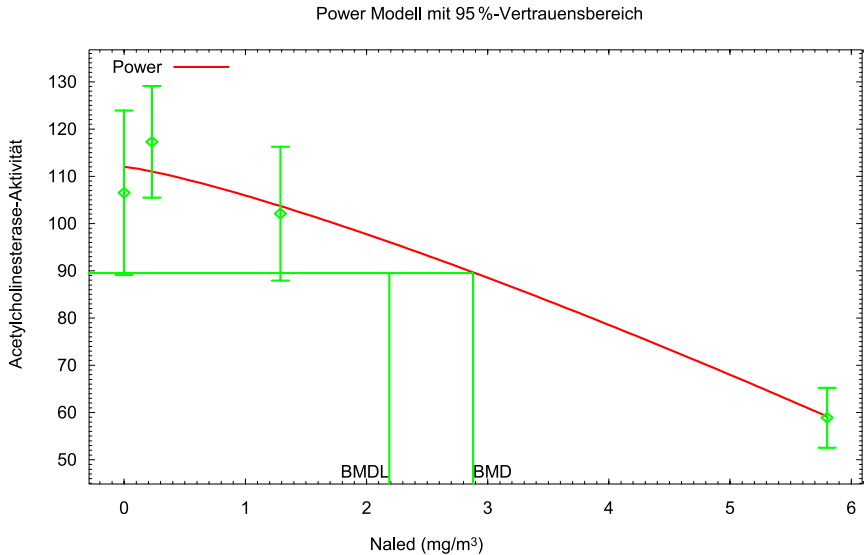


Abb. 6 Weibliche Tiere, BMDL: 2,2 mg/m³

Zur Inter- und Intraspeziesvariabilität für die Hemmung der Acetylcholinesterase liegt keine Untersuchung mit Naled vor. Mit Chlorpyrifos wurde die Hemmung der Plasma-Butylcholinesteraseaktivität an Hunden und am Menschen untersucht. Daraus ergibt sich, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Mensch und Hund weitgehend identisch verläuft und auch die Intraspeziesvariabilität gering ist (Zhao et al. 2006). Daraus lässt sich schließen, dass auch im Fall von Naled für die Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen der übliche Abstand (1:2) hinreichend ist.

Ausgehend von der BMDL von 2 mg/m³, sowohl für die Hemmung der Cholinesterase in Erythrozyten wie auch im Gehirn von exponierten Ratten, wird der MAK-Wert nach Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und bei Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz im Vergleich zum Tierversuch auf 0,5 mg/m³ E herabgesetzt.

Die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II mit dem Überschreitungsfaktor 2 wird beibehalten, wegen der überwiegend systemischen Wirkung und den fehlenden Daten zur Halbwertszeit.

Fruchtschädigende Wirkung. Für Naled wurde 2011 aufgrund des ausreichend großen 23-fachen Abstands zwischen der aus dem NOAEL für Entwicklungstoxizität von 8 mg/kg KG und Tag errechneten Luftkonzentration und dem MAK-Wert von 1 mg/m³ E und der nicht höheren Empfindlichkeit der Nachkommen hinsichtlich der Cholinesterase-Hemmung die Schwangerschaftsgruppe C bestätigt (Nachtrag 2012). Durch die Absenkung des MAK-Wertes auf 0,5 mg/m³ E aufgrund der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) verdoppelt sich der Abstand zum MAK-Wert, so dass die Schwangerschaftsgruppe C beibehalten wird.

Literatur

Zhao Q, Dourson M, Gadagbui B (2006) A review of the reference dose for chlorpyrifos. Regul Toxicol Pharmacol 44: 111–124

abgeschlossen am 07.12.2016