

Ausgabe: Januar 2006

Stand: Sept. 1995

Chloressigsäure (Monochloressigsäure)**(CAS-Nr.: 79-11-8)**

Chemischer Name: Essigsäure, chlor
ARW: 1 ppm bzw. 4 mg/m³
H (Gefahr der Hautresorption)
Spitzenbegrenzung: I

Zusammenfassende toxikologische Bewertung von Monochloressigsäure

Monochloressigsäure wirkt akut toxisch an der Ratte (LD₅₀ oral: 90,4 mg/kg KG, LD₅₀ dermal: 305 mg/kg KG) [1, 2]. Systemisch kommt es nach akuter oraler Gabe zu Gewichtsverlust, Tremor, Krämpfen, Lähmung der Extremitäten und zu histologisch nachweisbaren Veränderungen im Zentralnervensystem sowie zu Blutungen in Lungen und Herzmuskel.

Bei dynamischer Inhalation einer maximal bei 20°C generierbaren Konzentration von 5 mg/m³ (Monochloressigsäure-Dampf) kam es bei Ratten nicht zu Todesfällen. Um höhere Konzentrationen zu erhalten, wurde die Monochloressigsäure-Lösung auf 95°C erhitzt. Mit dem kondensierten Monochloressigsäure-Aerosol wurde eine LC₅₀ von 180 mg/m³ gefunden, wobei die meisten Todesfälle innerhalb der ersten 24 Stunden auftraten. Angaben über die Expositionsdauer dieser akuten Versuche wurden nicht gemacht [3].

Konzentrierte Monochloressigsäurelösungen wirken ätzend an der Haut und verursachen starke Reizerscheinungen am Auge. Außerdem wird Monochloressigsäure in toxischen Mengen leicht durch die Haut resorbiert. Bei der Untersuchung der Hautverträglichkeit waren 500 mg Monochloressigsäure im Patch-Test für Kaninchen innerhalb der 24stündigen Einwirkzeit letal [4]. In einem weiteren Versuch starben Kaninchen nach Exposition von 3% ihrer Körperoberfläche gegen Monochloressigsäure. Die Mortalitätsrate konnte durch Abwaschen der Haut 1 Minute nach der Exposition nicht gesenkt werden (keine näheren Angaben) [5].

Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung von Monochloressigsäure liegen nicht vor [3].

In subchronischen Versuchen mit oraler Verabreichung per Schlundsonde im Bereich letaler Dosen (Ratte: 15-150 mg/kg KG, Maus: 25-200 mg/kg KG) kam es bei den Ratten (F344, Sprague-Dawley) ab 60 mg/kg KG zu substanzbedingter Mortalität und Effekten auf Leber, Nieren, Herz (Kardiomyopathien) und Milz (bei den Sprague-Dawley-Ratten teilweise schon ab 15 mg/kg KG Hinweise auf Leber- und Nierenschädigung). Bei den Mäusen (B6C3F1) führten 200 mg/kg KG Monochloressigsäure (als Natriumsalz) zu erhöhter Mortalität, reduzierter

Körpergewichtsentwicklung und Effekten auf die Leber. Die NOEL lagen bei der Ratte bei 30 bzw. unter 15 mg/kg KG und bei der Maus bei 100 mg/kg KG [6, 7]. In einer chronischen Fütterungsstudie über 208 Tage (2,5-50 mg/kg KG) traten mit Ausnahme einer deutlich reduzierten Körpergewichtsentwicklung in der höchsten Dosisgruppe keine substanzbedingten Effekte auf, so dass der NOEL auf ca. 25 mg/kg KG festgelegt werden kann [8].

In Inhalationsversuchen an Ratten und Meerschweinchen über etwa 4 Monate wurden Konzentrationen von 20,8 bzw. 5,8 mg/m³ geprüft (Angaben über Versuchsanordnung, tägliche Expositionsdauer etc. fehlen). In der hohen Dosisgruppe wurden im Respirationstrakt histologisch entzündliche Veränderungen nachgewiesen. In der niederen Dosisgruppe war nur vorübergehend eine Reduktion des Chlorid-Gehaltes im Harn nachweisbar [3].

Da im wässrigen Milieu Monochloressigsäuremethylester zu Monochloressigsäure gespalten wird, kann zur Bewertung der inhalativen Toxizität auf die Daten des Esters Bezug genommen werden. Nach wiederholter inhalativer Exposition von Ratten über 28 Tage wurde für den Monochloressigsäuremethylester aufgrund der Reizwirkung ein NOEL von 10 ppm festgelegt. Mit Ausnahme einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung wurde bei 33 und 100 ppm keine systemische Toxizität beobachtet [33].

Bei der Untersuchung auf mutagene Wirkung an Bakterien mit und ohne S9-Mix finden sich keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 22]. Auch bei Verwendung von Säugerzellen deuten die Ergebnisse außer beim Mouse-Lymphoma-Assay nicht auf eine gentoxische Wirkung hin [16, 17, 18, 19, 23, 24, 25].

Im SLRL-Test an *Drosophila* zeigte sich nach Verabreichung von Monochloressigsäure im Futter kein Effekt, während die Wirkung nach Injektion nicht eindeutig war [6].

Nach intraperitonealer Injektion von 12,5, 25 oder 50 mg/kg KG bzw. 5mal 10 mg/kg KG Monochloressigsäure - jedoch nicht nach oraler bzw. subkutaner Gabe von 50 mg/kg KG - konnte bei Swiss-Mäusen ein dosisabhängiger Anstieg an strukturellen Chromosomenaberrationen festgestellt werden. Die Validität dieser Arbeit ist allerdings in Frage zu stellen, da bei den behandelten Tieren nur jeweils 300 Zellen ausgezählt wurden, was zum Teil zu einer relativen hohen Standardabweichung führte. Die unbehandelten Kontrollen wurden dagegen zu einem Wert zusammengefasst, wodurch insgesamt 1000 Zellen erfasst wurden [26].

Monochloressigsäure induzierte außerdem bei männlichen Swiss-Mäusen nach oraler Gabe von 12,5, 25 oder 50 mg/kg KG eine dosisabhängige und ab 25 mg/kg KG signifikante Zunahme an Spermienanomalien [26].

Langzeitversuche unterschiedlicher Qualität mit verschiedenen Mäusestämmen (Swiss, B6C3F1, B6AKF1) ergaben nach dermalen (Swiss: 2 mg pro Tier, 3 x pro Woche, 580 Tage), subkutaner (Swiss: 0,5 mg pro Tier, 1 x pro Woche, 580 Tage; B6C3F1 bzw. B6AKF1: 100 mg/kg KG, einmal im Alter von 28 Tagen, Beobachtung auf Lebenszeit) oder oraler Applikation (46,4 mg/kg KG, 3 Wochen per Schlundsonde, danach im Futter, insgesamt 18 Monate) keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung [27, 28, 29].

Bei einer im Rahmen des NTP durchgeführten 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen (Ratte: 15 oder 30 mg/kg KG, Maus: 50 oder 100 mg/kg KG; oral per Schlundsonde) konnte ebenfalls keine substanzbedingt erhöhte Tumorzinzidenz festgestellt werden. Bei beiden Spezies kam es jedoch in der hohen Dosisgruppe - bei den weiblichen Ratten auch in der niederen Dosierung - zu einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate (Überlebensrate am Versuchsende: Ratte, männl., Kontr. 27/53, nied. Dos. 21/53, hohe Dos. 16/53; weibl. 37/53, 19/53, 26/53; Maus, männl. 46/60, 39/60, 21/60; weibl. 42/60, 40/60, 44/60). Dies zeigt, dass in dieser Studie die MTD überschritten wurde, was eine verkürzte natürliche Lebenserwartung zur Folge hatte. Art und Auftreten von Tumoren war vergleichbar mit den Kontrolltieren und konnte nicht als signifikante Todesursache herangezogen werden. Die Mäuse zeigten außerdem starke Reizerscheinungen der Schleimhäute in Atemtrakt und Magen [6].

Nach oraler Verabreichung von 0, 17, 35, 70 oder 140 mg Monochloressigsäure/kg KG an trächtige Long-Evans-Ratten per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 15 zeigten die Muttertiere bei der höchsten Dosierung eine signifikant reduzierte Körpergewichtsentwicklung. Gleichzeitig kam es in dieser Dosisgruppe bei den Feten zu einer erhöhten Inzidenz an Missbildungen des kardiovaskulären Systems (6,37%, Kontr.: 1,2%). Es wurden keine Skelettmissbildungen beobachtet (die Untersuchung liegt nur als Abstract vor) [30].

Kinetikstudien an Ratten zeigten nach subkutaner Applikation eine überwiegende Verteilung von Monochloressigsäure in Nieren und Leber sowie eine biphasische Elimination, wobei nach ca. 17 Stunden 50 % der applizierten Radioaktivität im Urin nachgewiesen wurden [31].

Erfahrungen beim Menschen

Toxisch bedingte gesundheitliche Langzeit- bzw. Spätschäden infolge einer Exposition gegen Monochloressigsäure am Arbeitsplatz sind nicht bekannt. Im Vordergrund der toxikologischen Bewertung stehen akute Hautverätzungen. In Analogie zu den Tierversuchen ist die Größe des verätzten Hautareals entscheidend für eine letale systemische Wirkung.

5 Vergiftungsfälle mit tödlichem Ausgang (Niederlande, 1949; USA, 1969 und 1980; Japan, 1984; Schweden, 1986) und 2 Vergiftungsfälle mit Wiedererwachen aus dem Koma (USA, 1975; Frankreich, 1985) wurden berichtet. In allen Fällen wurde jeweils ein männlicher Arbeiter durch einen Unfall gegen warme (30-90°C), flüssige oder geschmolzene Monochloressigsäure dermal exponiert (ca. 10 % der Körperoberfläche, in einem Fall 25-30 %; hauptsächlich Beine) und erlitt daraufhin Verätzungen 1. bis 3. Grades. Im allgemeinen wurde die Haut nach kurzer Zeit mindestens 10 min lang mit Wasser abgespült und danach noch einmal für 10-60 min mit Wasser oder Bicarbonatlösung behandelt. Nach 1 bis 3 Stunden setzten die ersten klinischen Symptome ein (Erbrechen, Erregtheit, Krämpfe, danach kardiovaskulärer Schock, Bewusstseinsverlust, Koma). Es wurden biochemische Effekte wie schwere Acidose, Hyperglykämie, Hypokalämie, kaum Harnaustritt und erhöhter Phosphokreatinin-Kinase-Spiegel beobachtet. Der Tod trat gewöhnlich 4 bis 18 Stunden nach Hautkontakt ein (in einem Fall nach 7 Tagen). Pathologisch wurden unspezifische Schädigungen in Leber, Gehirn, Niere, Herz und anderen Organen festgestellt [5, 32].

Empfehlung eines Grenzwertes bei berufsbedingter Exposition

Bei Monochloressigsäure steht die starke Reizwirkung auf Haut und Schleimhäute im Vordergrund. Mehrere Vergiftungsfälle nach dermalen Exposition mit tödlichem Ausgang weisen jedoch auf einen zusätzlichen systemisch toxischen Mechanismus hin.

Bei der Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes werden zur Bewertung der inhalativen Toxizität auch die Daten von Monochloressigsäuremethylester berücksichtigt, der im wässrigen Milieu zu Monochloressigsäure gespalten wird. Für den Methylester wurde im 28-Tage-Versuch aufgrund der Reizwirkung ein NOEL von 10 ppm festgelegt. Selbst nach wiederholter Inhalation von 100 ppm trat keine systemische Toxizität auf.

Basierend auf den genannten toxikologischen Daten wird für Monochloressigsäure ein ARW von 1 ppm bzw. 4 mg/m³ festgelegt. Dieser Wert befindet sich auch im Bereich der vorliegenden MAK-Werte für starke Säuren (Ameisensäure 5 ppm, Salzsäure 5 ppm) und wird auch durch die MAK-Werte von Chlorethanol und Chloracetaldehyd (beide: 1 ppm bzw. 3 mg/m³) unterstützt, da Chlorethanol über Chloracetaldehyd und Monochloressigsäure metabolisiert wird [35]. Bezüglich der Reizwirkung kann jedoch nur Chloracetaldehyd zum Vergleich herangezogen werden, da Chlorethanol im Gegensatz zu Chloracetaldehyd und Monochloressigsäure wesentlich geringere lokale Effekte zur Folge hat. Chloracetaldehyd dagegen wirkte nach chronischer Inhalation von 5 ppm bei Ratten schleimhautreizend, während in einer anderen Studie bei 1,6 ppm (7 h/Tag, 5 Tage/Woche, 6 Monate) keine nachteiligen Effekte auf die eingesetzten Tiere (Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen) beobachtet wurden [36]. Diese Daten sind mit denen aus den obenerwähnten Inhalationsstudien mit 4monatiger Exposition von Ratten und Meerschweinchen gegenüber Monochloressigsäure vergleichbar, da auch dort ein NOAEL von ca. 2 ppm (5,8 mg/m³) festgelegt wurde, während bei 20,8 mg/m³ (ca. 7 ppm) Reizwirkung auftrat.

Bezüglich der systemischen Toxizität zeigen unveröffentlichte Daten zu Vergiftungsfällen beim Menschen nach dermalen Exposition, dass eine Serumkonzentration von " 140 vg/l (extrapolierter Wert) zu Letalität führte, während eine Konzentration von " 14 vg/l keine nachteiligen Effekte zur Folge hatte [34]. Eine Exposition gegenüber 4 mg/m³ über 8 h/Tag würde bei einem Atemvolumen von " 10 m³ zu einer maximalen Dosis von 40 mg führen, was etwa einer berechneten maximalen Serumkonzentration von 2,5 vg/l entsprechen würde (ohne Berücksichtigung von Faktoren wie unvollständige Resorption, Metabolismus und Exkretion) und damit einem Sicherheitsabstand von 5-6 zur Serumkonzentration ohne Effekt.

Da bei Monochloressigsäure die Gefahr der Hautresorption besteht, ist die Kennzeichnung mit "H" erforderlich. Die dermale Exposition muss unter allen Umständen vermieden werden.

Literatur

- [1] Unveröffentlichte Untersuchung der Hoechst AG; Bericht 79.0232 (1979)
- [2] Unveröffentlichte Untersuchung der Hoechst AG; Bericht 79.0234 (1979)
- [3] Maksimov & Dubinina, Gig. Tr. Prof. Zabol. 18(9): 32-35 (1974)
- [4] Unveröffentlichte Untersuchung der Hoechst AG; Bericht 79.0235 (1979)
- [5] Christofano et al., Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 19: 35 (1970)
- [6] NTP-Technical Report No. 396 (1990)
- [7] Daniel et al., Toxicology 67: 171-185 (1991)
- [8] Fuhrman et al., Arch. Int. Pharmacodyn. 102: 113-125 (1955)
- [9] Unveröffentlichte Untersuchung der Hoechst AG; Bericht 79.0474 (1979)
- [10] McCann et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72: 5135-5139 (1975)
- [11] Mortelmans et al., Environ. Mutagen. 8, Suppl. 7: 1-119 (1986)
- [12] Bartsch et al., Mutat. Res. 76: 1-50 (1980)
- [13] Malaveille et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 63: 363-370 (1975)
- [14] Bartsch et al., Int. J. Cancer 15: 429-437 (1975)
- [15] Rannug et al., Chem. Biol. Interact. 12: 251-263 (1976)
- [16] Huberman et al., Int. J. Cancer 16: 639-644 (1975)
- [17] Bartsch & Montesano, Mutat. Res. 32: 93-114 (1975)
- [18] Amacher & Turner, Mutat. Res. 97: 49-65 (1982)
- [19] McGregor et al., Environ. Mutagen. 9: 143-160 (1987)
- [20] Mamber et al., Mutat. Res. 119: 135-144 (1983)
- [21] Szegedi, Environ. Mol. Mutagen. 14, Suppl. 15: 196 (1989)
- [22] Nakamura et al., Mutat. Res. 192: 239-246 (1987)
- [23] Galloway et al., Environ. Mol. Mutagen. 10, Suppl. 10: 1-175 (1987)
- [24] Sawada et al., Mutat. Res. 187: 157-163 (1987)
- [25] Gross et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 64: 557-565 (1982)
- [26] Bhunya & Das, Chromosome Inf. Serv. 42: 28-30 (1987)
- [27] Van Duuren et al., J. Natl. Cancer Inst. 53: 695-700 (1974)
- [28] Innes et al., J. Natl. Cancer Inst. 42: 1101-1114 (1969)
- [29] Bionetics Res. Labs., Rep. No. PB-223 159 (1968)
- [30] Smith et al., Teratology 41: 593 (1990)
- [31] Hayes et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 26: 93-102 (1973)
- [32] Millischer et al., Occup. Health in the CHem. Ind., 22th ICOH-Congress, Sydney 1987, MEDICHEM (1988)

- [33] Unveröffentlichte Untersuchung der Hoechst AG; Bericht 88.0233 (1988)
- [34] Akzo Nobel, persönliche Mitteilung (1995)
- [35] MAK-Begründung „Chlorethanol“ (1983)
- [36] ACGIH, Documentation of the TLV and BEI, 6th Edition (1991)