

**Ausgabe: Januar 2010**  
**geändert und ergänzt: Mai 2010**  
Stand. Nov. 2009

**Glutaral [Glutaraldehyd]**  
**(CAS-Nr.: 111-30-8)**

0,2 mg<sup>3</sup> (0,05 ml/m<sup>3</sup>) Sah

Spitzenbegrenzung: Kategorie I,2

## 1 Stoffcharakterisierung

Summenformel:	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Synonyma:	Glutardialdehyd, Glutaral, 1,5-Pentadial
Molekulargewicht:	100.13 g/Mol
CAS-Nr.:	111-30-8
Schmelzpunkt:	-6 °C
Siedepunkt:	187 - 189 °C
Dampfdruck:	2.3 kPa (20°C) (Quelle: ICSC)
Wasserlöslichkeit:	0.02 mg/L bei 20 °C
Umrechnungsfaktoren:	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) = 4.16 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.24 mg/m <sup>3</sup> (ppm)

Zu Glutaraldehyd existieren MAK Begründungen aus den Jahren 1981, 1994, 1998, 2002, 2006. Der abgeleitete MAK-Wert beträgt 0.05 ppm Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2.

## 2 Erfahrung am Menschen

Epidemiologische Untersuchungen an Medizinalpersonen berichten von vermehrtem Auftreten von irritativen Augen- und Nasensymptomen am Arbeitsplatz nach Spitzenexpositionen bis zu 0.26 ppm beim Verschütten von Lösungen (MAK, 2002). Bei 5-30 sekundiger Exposition von 40 Personen gegenüber Glutaraldehyd wurde eine Schwelle von 0.00025 ppm für die Geruchswahrnehmung und eine Schwelle für die Augenreizung bei 0.384 ppm und für die nasale Irritation von 0.432 ppm gefunden (MAK, 2002).

50 Probandinnen derselben Altersgruppe sollten die Wahrnehmungsschwelle und die chemische Empfindlichkeit einer 15 minütigen Glutaraldehyd Exposition einschätzen. Die Probandinnen wurden in einer 6.2 m<sup>3</sup> großen Expositions-kammer dem Glutaraldehyd in Konzentrationen von 0.035, 0.05, 0.075 und 0.1 ppm in

aufsteigender oder absteigender Reihenfolge während 15 Minuten ausgesetzt.. Sie beurteilten, ob sie etwas in der Nase, an den Augen oder im Rachen spürten. Die Schwelle für die Wahrnehmung am Auge lag bei 0.390 ppm und die Schwelle für die nasale Irritation bei 0.470 ppm (Cain, 2007). Die Geruchsschwelle lag bei 0.0003 ppm (Cain, 2007). Unabhängig von der Geruchsschwelle bestätigten die Untersuchungen mit fünfzehnminütiger Exposition somit die Resultate der Kurzzeitanwendung (MAK, 2002), wonach sensorische/irritative Effekte von Glutaraldehyd erst deutlich oberhalb von 0.1 ppm zu erwarten sind.

In einer Querschnittsstudie im Hospitalbereich wird kein Zusammenhang zwischen Glutaraldehyd-Exposition am Arbeitsplatz bis zu 0.15 ppm und Symptomen der Atemwege erkannt. Die Expositionswerte in dieser Studie beziehen sich auf Expositionereignisse mit einer Dauer von weniger als 3 Minuten bei einer Messdauer pro Teilnehmerin zwischen 95 und 385 Minuten (MAK, 2006).

Es liegen mehrere Fallberichte aus verschiedenen Zeiträumen über eine spezifische Überempfindlichkeit der Atemwege gegen Glutaraldehyd vor. Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen Humanuntersuchungen vor (siehe MAK 1994, 1998, 2002).

### **3 Toxikokinetik/Metabolismus**

Systematisch verfügbarer Glutaraldehyd wird rasch und umfassend zu CO<sub>2</sub> metabolisiert und abgeatmet. Wesentlich sind die initiale Oxidation in Leber und Niere zu Glutarsäurealdehyd und Glutarsäure durch Aldehyd-Dehydrogenase und nachfolgende Bildung von Glutaryl-CoA, das nach Oxidation zu Crotonyl-CoA decarboxyliert wird. Nach Hydratisierung zu  $\beta$ -Hydroxybutyryl-CoA erfolgt die Bildung von Acetoacetat bzw. ein Abbau zu Essigsäure und CO<sub>2</sub> (Beauchamp et al., 1992 zitiert in MAK, 1994). Es gibt eine weitere Studie, in der einmalig 5 und 75 mg Glutaraldehyd/kg KG verabreicht wurde (Dow Chemical, BASF 2004 zitiert in MAK, 2006). Die Bioverfügbarkeit war in der niedrigen Dosis höher. Die hohe Dosis von 75 mg/kg KG, die als 1%ige wässrige Lösung verabreicht wurde, entspricht allerdings nahezu der oralen LD<sub>50</sub> (Ballantyne und Jordan, 2001 zitiert in MAK, 2006) und führte zu gastrointestinalen Läsionen. Einmalige Bolusgaben führen erfahrungsgemäß häufiger zu geringeren Bioverfügbarkeiten im Vergleich zu physiologischen Aufnahmen kleinerer Dosen.

### **4 Akute Toxizität**

Glutaraldehyd ist akut toxisch nach einmaliger oraler und inhalativer Exposition. Es ist korrosiv und haut- und atemwegssensibilisierend (MAK, 1994, 2002, ECB, NTP, 1999).

## 5 Toxizität nach wiederholter Belastung

In subchronischen Inhalationsversuchen mit Glutardialdehyd-Dampf (Ganzkörperexposition) fanden sich bei Ratten und Mäusen konzentrationsabhängig irritative Schleimhautveränderungen der vorderen Nasenabschnitte bei 0.5 ppm. Der NOAEL lag bei 0.125 ppm bei der Ratte. Art und Lokalisation der morphologischen Befunde an der Nasenschleimhaut sind entzündlich-irritativer Natur; Hinweise auf präkanzeröse Veränderungen fehlen (MAK 1994). Die in den parallelen NTP-Studien verwendeten B6C3F1 Mäuse erwiesen sich –möglicherweise infolge des engeren Nasenraums, als empfindlicher als die Ratten (MAK 1994, NTP 1993 in NTP 1999): Die beiden oberen Konzentrationen (1 und 0.500 ppm) waren bei Mäusen letal und es fanden sich noch geringfügige entzündliche Infiltrate nach Exposition gegenüber 0.0625 und 0.125 ppm, wobei auch in Kontrolltieren neutrophile Infiltrate nachgewiesen wurden. Die höhere Empfindlichkeit der Maus ist in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

**Tabelle 1**

Vergleich 13 Wochen Inhalationsstudien mit Glutaraldehyd in Ratte und Maus (MAK, 1994)

Spezies Studie	Endpunkt	Konzentration (ppm)				
		0.0625	0.125	0.25	0.5	1
F344 Ratte 13 Wochen (NTP, 1993 in NTP, 1999)	Mortalität Histologie	0/20 -	0/20 -	0/20 +/-	0/20 +	0/20 +
B6C3F1 Maus 13 Wochen (NTP, 1993 in NTP, 1999)	Mortalität Histologie	0/20 +/-	0/20 +/-	0/20 +	2/20 +	20/20 +

- keine histopathologischen Veränderungen
- +/- minimale histopathologische Veränderungen
- + leichte bis schwere histopathologische Veränderungen

Die Zellproliferationsrate im Nasenraum von F344 Ratten und B6C3F1 Mäusen wurde nach Exposition gegenüber Glutaraldehyd Konzentrationen von 0.0625 – 1 ppm bestimmt. Im Nasenvorhof und hauptsächlich in dieser Lokalisation war die Proliferationsrate des Plattenepithels in Abhängigkeit von Konzentration und Zeit erhöht. Bei Ratten wurde eine erhöhte Zellproliferation ab 0.250 ppm beschrieben, die sich jedoch nach 6 und 13 Wochen Exposition tendenziell verringerte. Bei Mäusen fand sich eine gesteigerte Proliferationsrate nach 13 Wochen Exposition gegenüber allen Konzentrationen. Persistente Plattenepithelmetaplasien des respiratorischen bzw. Übergangsepithel wurden bei Ratte und Maus noch ab 0.5 ppm registriert. Derartige Plattenepithelmetaplasien können als adaptive Plattenepithelverschiebungen interpretiert werden. Im respiratorischen Epithel der dorsalen Atrioturbinalia fand sich eine Steigerung der Zellproliferation bei Ratten und Mäusen nach Exposition gegenüber 0.5 und 1 ppm (Van Birgelen et al, 2000, NTP, 1999, MAK, 2002).

Nach 90-tägiger oraler Verabreichung über das Futter (bis 5%) oder Trinkwasser (0.25% führte Glutaraldehyd bei Ratten zu keinen systemischen Schädigungen (MAK, 1994).

## **6 Fertilitätsminderung**

2-Generationenstudie verfügbar mit Dosierung von 0, 50, 250, 1000 mg Glutaraldehyd/l Trinkwasser. In der höchsten Dosisgruppe traten bei den weiblichen Tieren der F<sub>1</sub>-Generation erosive Gastritis auf. Die Dosis von 250 mg Glutaraldehyd (ca. 29 mg/kg KG und Tag) erwies sich als NOAEL bezüglich maternaler Toxizität und Fertilität (BASF 2001 zitiert in MAK, 2002).

## **7 Fruchtschädigung**

Emryo- und fetotoxische Befunde wurden ausschließlich im maternal-toxischen Bereich beschreiben. Anzeichen für eine teratogene Wirkung von Glutaraldehyd fanden sich nicht (MAK, 2002).

## **8 Mutagenität**

In vitro Tests an Bakterien zur Genotoxizität von Glutaraldehyd lieferten keine einheitlichen Resultate. In Säugetierzellen wurden nur im zytotoxischen Konzentrationsbereich Mutationen, Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch gemessen. In vivo war Glutaraldehyd im Dominant-Letal-Test, Drosophila melanogaster, Mikronukleustest und im UDS-Test negativ. Untersuchungen zur lokalen Genotoxizität in der Nase liegen nicht vor. Aufgrund der vorliegenden Daten kann ein mutagenes Potential von Glutaraldehyd in vivo nicht gefolgert werden (MAK, 2002).

## **DPX**

Als bifunktionaler Aldehyd kann Glutaraldehyd in vitro DNA-Protein-Crosslinks (DPX) erzeugen. Es besteht jedoch kein Hinweis auf die Bildung stabiler DNA-Addukte oder die Entstehung von Einzelstrangbrüchen. Im menschlichen promyelozytären Leukämiezellen (HL60) führte 100 µM Glutaraldehyd nicht zur Bildung von DPX. In kultivierten menschlichen Lungenepithelzellen (A549) konnten mit Glutaraldehyd Doppelstrangbrüche nur unter zytotoxischen Bedingungen nachgewiesen werden. Es scheint beim Glutaraldehyd kein genereller Zusammenhang zwischen DPX Bildung und klastogener Aktivität zu bestehen (MAK, 2002).

## 9 Kanzerogenität

Im 2-Jahres-Inhalationsversuch wurden F344 Ratten und B6C3F1 Mäuse 6 h/Tag, 5 Tage/Woche gegen 0, 0.25, 0.5, 0.75 ppm Glutaraldehyd (Ratte) bzw. 0, 0.0625, 0.125, 0.25 ppm (Mäuse) exponiert. Bei Ratten führte die Ganzkörper-Dampf-Exposition ab 0.25 ppm Glutaraldehyd zu Hyperplasien und Entzündungen des Plattenepithels. Ab 0.5 ppm traten zusätzlich Hyperplasien und Entzündungen des respiratorischen Epithels, Plattenepithelmetaplasien und Becherzell-Hyperplasien auf. Bei Mäusen wurden nach 0.125 ppm vermehrte Plattenepithelmetaplasien und nach 0.25 ppm geringfügig vermehrte entzündliche Veränderungen, die im Wesentlichen auf die Turbinalia beschränkt waren, beobachtet. Der NOAEL in der Mausstudie war 0.0625 ppm (Van Birgelen et al., 2000, NTP, 1999, MAK, 2002).

Es wurden keine behandlungsbedingten Tumorbildungen weder lokal noch systemisch festgestellt. Insbesondere fehlten Neoplasien oder Dysplasien in der systematisch untersuchten Nasenhöhle. Die nach Glutaraldehyd aufgetretenen Epithelmetaplasien sind keine obligaten Vorstufen eines Tumors. (Van Birgelen et al., 2000, NTP, 1999, MAK, 2002).

In einer weiteren 2-Jahresstudie wurden 100 F344-Ratten 0, 50, 250 oder 1000 mg Glutaraldehyd/l mit dem Trinkwasser verabreicht (4, 17, 64 mg/kg KG männliche Tiere; 6, 25, 86 mg/kg KG weibliche Tiere). Es wurden Magenirritationen erhöhte Nierengewichte und erhöhte Inzidenzen von lymphatischer Granularzell-Leukämie in der Milz und der Leber beobachtet. Nach Auswertung historischer Kontrolldaten für lymphatische Granularzell-Leukämie (LGLL) in diesem Labor in diesem Rattenstamm, sind die beobachteten Tumorinzidenzen nicht statistisch signifikant. Die Spontaninzidenz für LGLL in F344 Ratten ist im Bereich von 24 – 54%. Das histologische Schnittmaterial von Milz, Leber und Lunge aller weiblichen Tiere wurde einer erneuten Bewertung durch eine Pathology-Working-Group (PWG) unterzogen. Die PWG bestätigte die erhöhte Inzidenz für die Entstehung der LGLL in den verschiedenen Versuchsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach Ansicht der PWG ist ein Zusammenhang zwischen der Behandlung und der Inzidenz einer spezifischen Leukämieform, bei einem Rattenstamm, bei einem Geschlecht und nach einer Applikationsart, nicht gesichert (MAK, 2006).

Eine weitere Trinkwasser Kanzerogenitätsstudie an Wistar-Ratten (deren Spontaninzidenz für LGLL bei 0.3%; 0-8% liegt) mit den gleichen Konzentration bestätigte diese Bewertung. Es fanden sich keine Unterschiede in der Tumorfrequenz zwischen den behandelten Wistar-Ratten und den Kontrollgruppen. Insbesondere wurden keine Leukämien festgestellt und Tumore des lymphoretikulären Systems (maligne Lymphome, histiocytäre Sarkome) waren mit niedriger Inzidenz auf alle Gruppen verteilt (BASF 2003 zitiert in MAK, 2006).

## 10 Ableitung des Grenzwertes

Es liegen Erfahrungen am Menschen bezüglich der sensibilisierenden Wirkung und bezüglich der irritativen Wirkung nach Kurzzeitexposition vor. Deshalb wird ein AGW-Wert mithilfe der Tierstudien abgeleitet. Der relevante NOAEL aus den Tierexperimenten ist 0.0625 ppm aus der 2-Jahres-Inhalationsstudie an der Maus. Die aufgetretenen Effekte bei 0.125 ppm sind irritative Effekte an der

Nasenschleimhaut. Die Studien an weiblichen Probanden lassen nach 15 minütiger Exposition gegenüber Glutaraldehyd auf eine Wahrnehmungsschwelle am Auge bei 0.394 ppm und eine Schwelle für die nasale Irritation bei 0.472 ppm schließen. In einer Querschnittsstudie wurde kein Zusammenhang zwischen Glutaraldehydexpositionen bis 0.15 ppm und Symptomen der Atemwege erkannt.

### **Zeitextrapolation: 1**

- NOAEL aus Lebenszeitstudie

### **Inter/Intraspeziesextrapolation: 1**

- lokaler Effekt
- die Ratte stellt als obligater Nasenatmer und durch die speziesspezifische Nasenanatomie ein besonders empfindliches Modell dar.
- Im Vergleich der parallel durchgeführten 13-Wochen NTP Studie ist die Maus empfindlicher als die Ratte.

AGW-Wert: 0.05 ppm (gerundet)

Kurzzeitwertkategorie I, Überschreitungsfaktor von 2

Sensibilisierende Wirkung: Sah

## **11 Literatur**

- [1] Cain WS, Schmidt R, Jalowayski AA (2007) Odor and chemesthesis from exposures to glutaraldehyde vapor, Int Arch Occup Environ Health, 80: 721-31
- [2] ECB, 29. ATP, Einstufung und Kennzeichnung: T R23/25, 34, 42/43, 50
- [3] ICSC - International Chemical Safety Card von Glutaraldehyd 50%ige Lösung, erstellt in Kooperation mit dem International Programme of Chemical Safety der WHO und dem BGIA, Deutsche Fassung, 2009
- [4] MAK Begründungen 1994, 1998, 2002, 2006
- [5] NTP (1999) (National Toxicology Program) Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (Cas No.: 111-30-8) in F344/N and B6C3F1 Mice (Inhalation studies), Technical Report Series No. 490, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- [6] Van Birgelen APJM, Chou BJ, Renne RA, Grumbein SL, Roycroft JH, Hailey JR, Bucher JR (2000) Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. Toxicol Sci 55: 195-205

Stand: November 2009

Begründung für eine Einstufung in die Schwangerschaftskategorie Y für

**Glutaraldehyd****(CAS-Nr.: 111-30-8)**

AGW-Wert	0.05 ppm = 0.208 mg/m <sup>3</sup>
Spitzenbegrenzung	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Sensibilisierende Wirkung	Sah
Krebserzeugende Wirkung	--
Schwangerschaftskategorie	Y

Die Datenlage zur Reproduktionstoxizität von Glutaraldehyd ist gut und erlaubt eine umfassende Bewertung. Es liegen zahlreiche Studien zur Entwicklungstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen, die in der MAK-Begründung von 1994 dargestellt sind, vor. Es wurden embryo- und fetotoxische Effekte ausschließlich im maternal-toxischen Bereich beschrieben. Es fanden sich keine Anzeichen für eine Teratogenität von Glutaraldehyd. Die empfindlichste Spezies ist das Kaninchen, der höchste NOAEL lag bei 15 mg/kg KG (MAK, 1994, MAK, 2002).

Der NOAEL für die Entwicklungstoxizität der empfindlichsten Spezies (Kaninchen) beträgt 15 mg/kg KG. Rechnet man unter Berücksichtigung des allometrischen Verfahrens diese orale Dosis auf Luftkonzentrationen um (70 kg Körpergewicht, 10 m<sup>3</sup> eingeatmete Luft in 8 Stunden), so erhält man eine Konzentration von ca. 50 mg/m<sup>3</sup>. Der Abstand zum AGW-Wert beträgt Faktor 240 und ist somit ausreichend groß.