

Ausgabe: März 2008

Stand: November 2007

Naled**(CAS-Nr.:300-76-5)****1 AGW**1 mg/m³ E

Spitzenbegrenzung: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

"Sh"

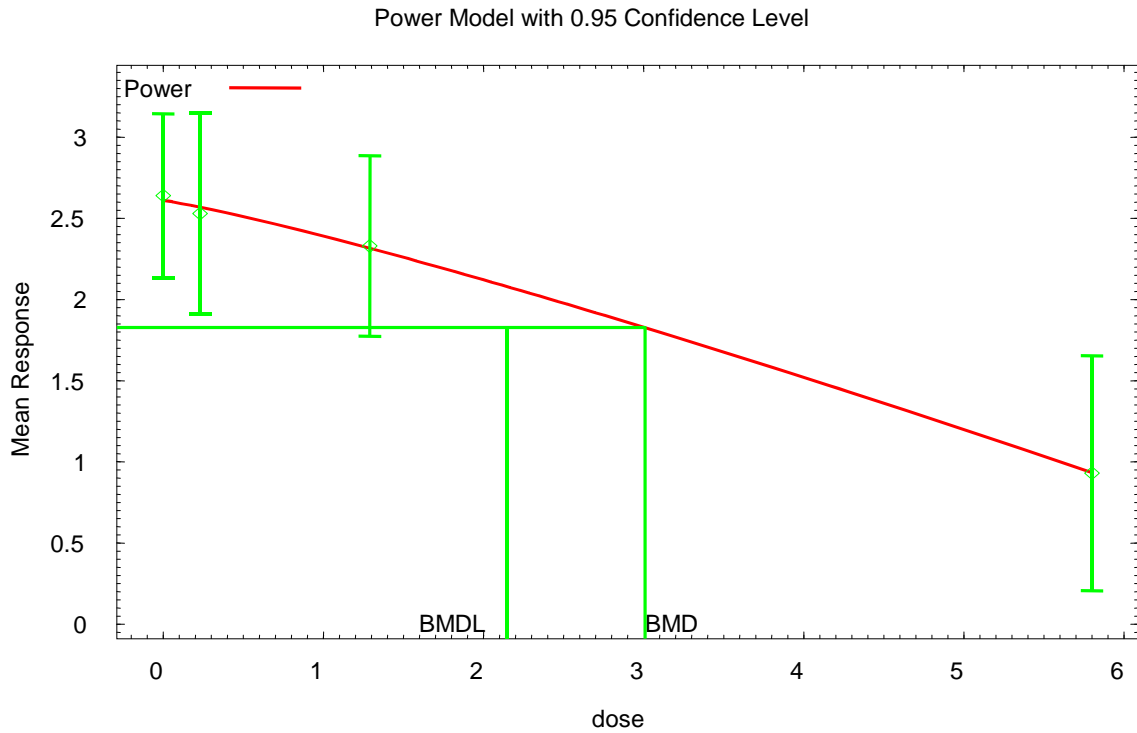
Gruppe Y

DFG: 1 mg/m³ E, II(2), Sh, C**2 Ableitung des Grenzwertes**

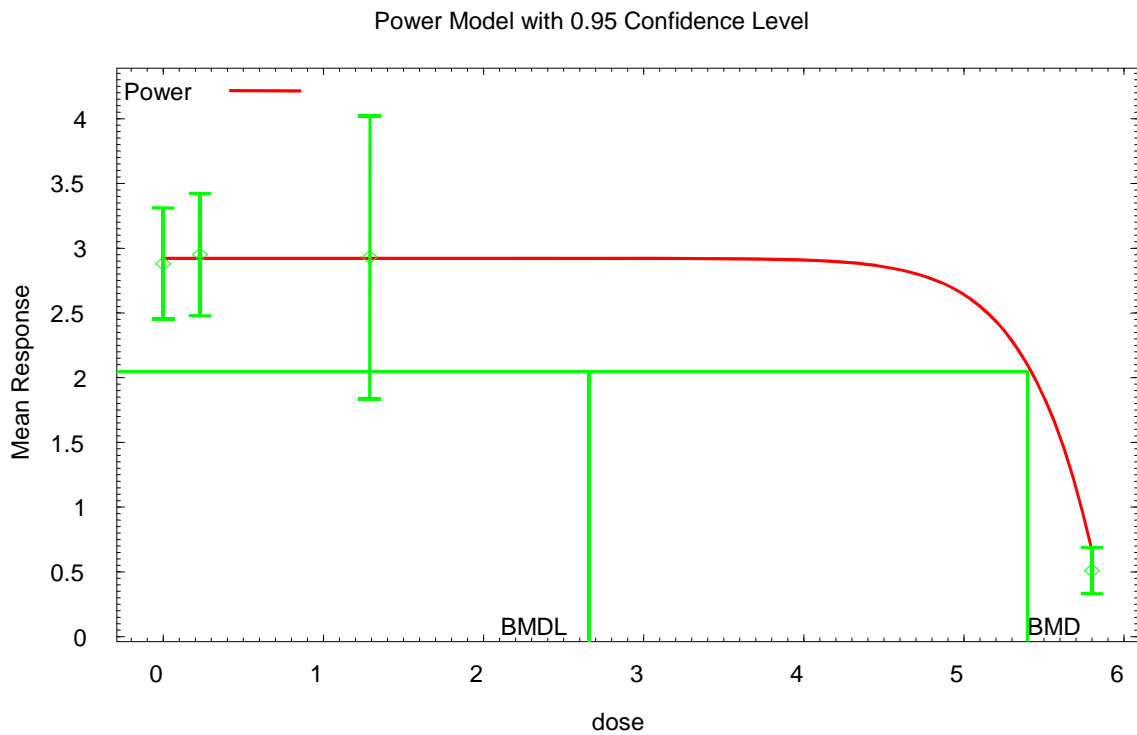
Der kritische toxische Effekt von Naled, welches zur Klasse der organischen Phosphorsäureester gehört, ist die Hemmung der Cholinesteraseaktivität. Geeignete Daten am Menschen zur Ableitung des MAK-Wertes liegen nicht vor. Es liegen verschiedene orale tierexperimentelle Studien unterschiedlicher Expositionsdauer (Ratte: subakut, subchronisch und chronisch; Hund: 1-Jahresstudie) und eine subchronische Inhalationsstudie mit Ratten vor.

Aus der 13-wöchigen Inhalationsstudie mit Ratten (0, 0,2, 1 bzw. 6 mg/m³; 6h/d) wurde eine NOAEC von 1 mg/m³ ermittelt. Bei 6 mg/m³ trat eine deutliche Hemmung der Acetylcholinesterase in den Erythrozyten und im Gehirn auf (> 30%) (DFG 2007). Die Hemmung der erythrozytären Acetylcholinesterase per se ist kein adverser Effekt, dient aber als Surrogat für die Hemmung der peripheren Acetylcholinesterase. Eine Hemmung um mehr als 30% bezogen auf die Aktivität vor der Exposition ist als advers anzusehen (WHO 1986). Um die NAEC genauer einzugrenzen wird eine Benchmarkberechnung (BMDL, untere Grenze des 95-Konfidenzbereichs) durchgeführt und als BMR eine 30% Hemmung der erythrozytären Acetylcholinesterase-Aktivität gewählt. Analog werden auch BMDLs für die Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn berechnet. Hier wurde jedoch eine 20%ige Hemmung als BMR gewählt, da die Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn toxikologisch relevanter ist und daher nur eine geringere Hemmung toleriert werden kann. (In der Studie wurde auch die Plasmabutylcholinesterase-Aktivität bestimmt, die mit einer Hemmung von 50-60% in der Hochdosisgruppe am wenigsten empfindlich war und daher hier nicht weiter betrachtet wird). Es 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.

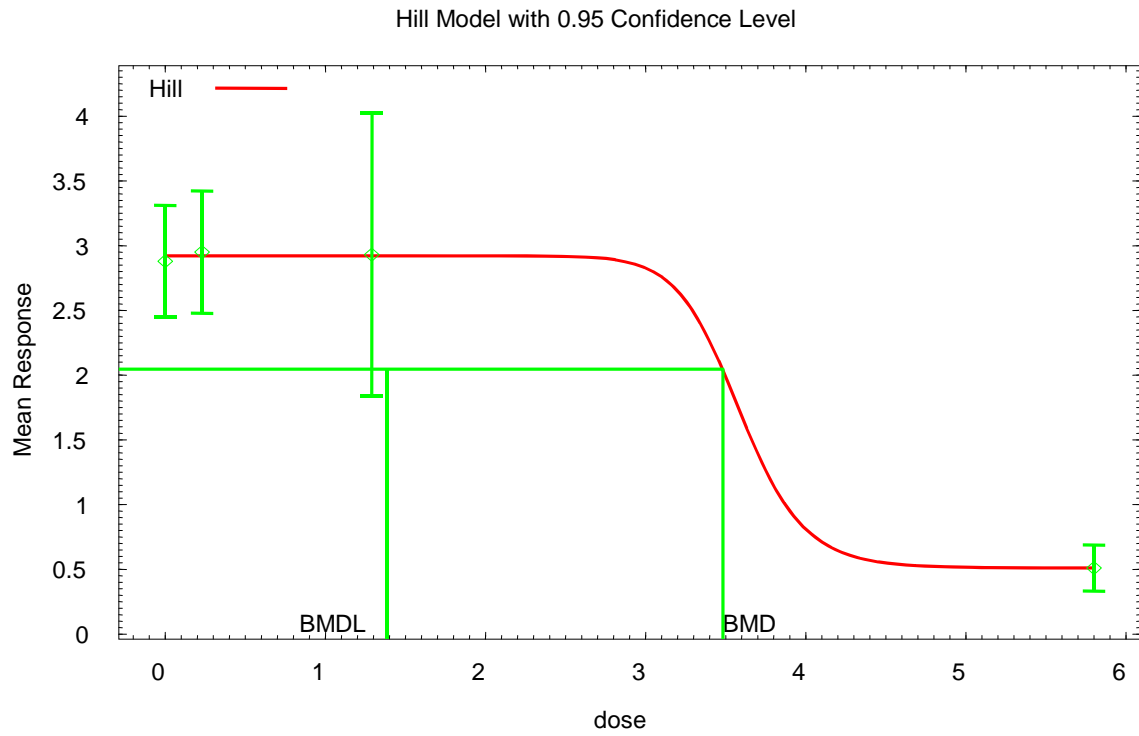
Hemmung der Acetylcholinesterase in den Erythrozyten, BMR: 70% der Kontrollaktivität



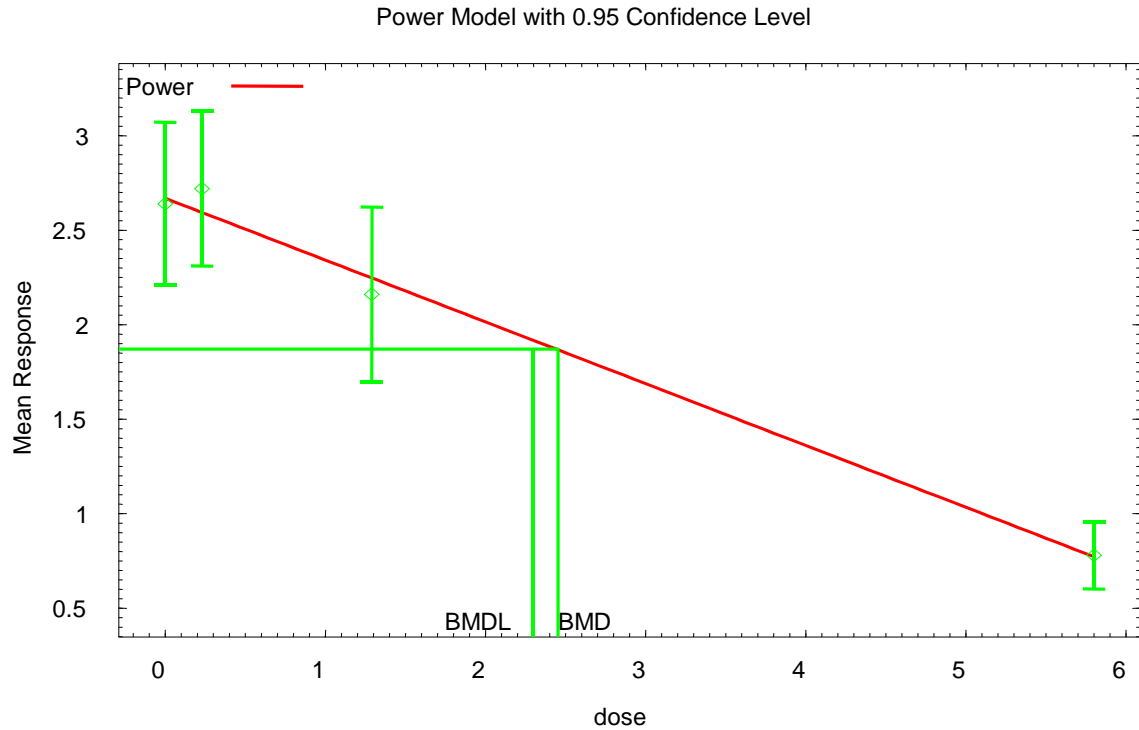
Männchen 90. Tag, BMDL: 2,15 mg/m³



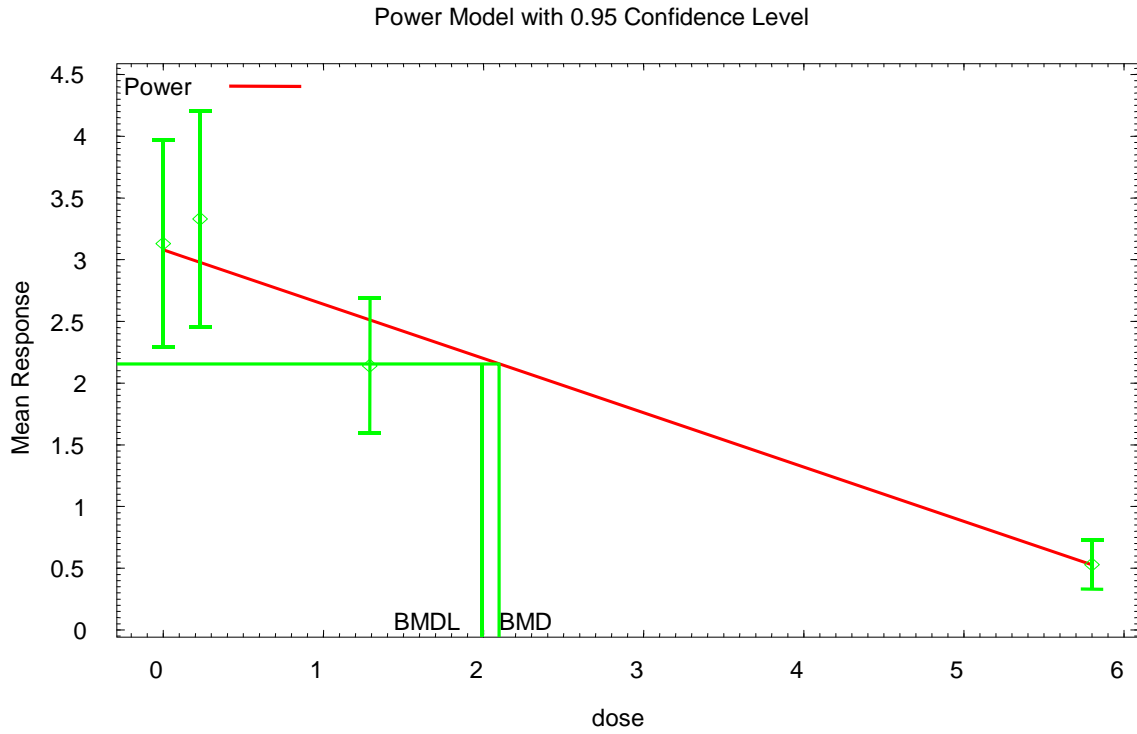
Männchen 91. Tag, BMDL 2,65 mg/m³



Männchen 91. Tag BMDL 1,4 mg/m³

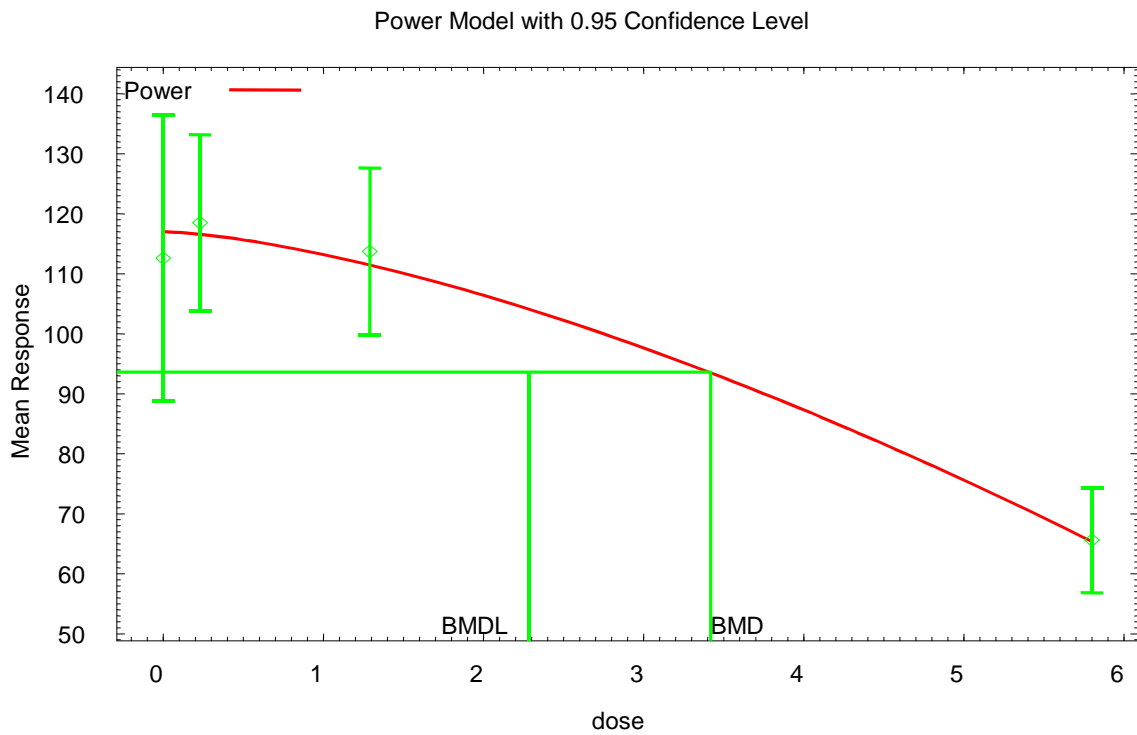


Weibchen, 90. Tag BMDL: 2,3 mg/m³

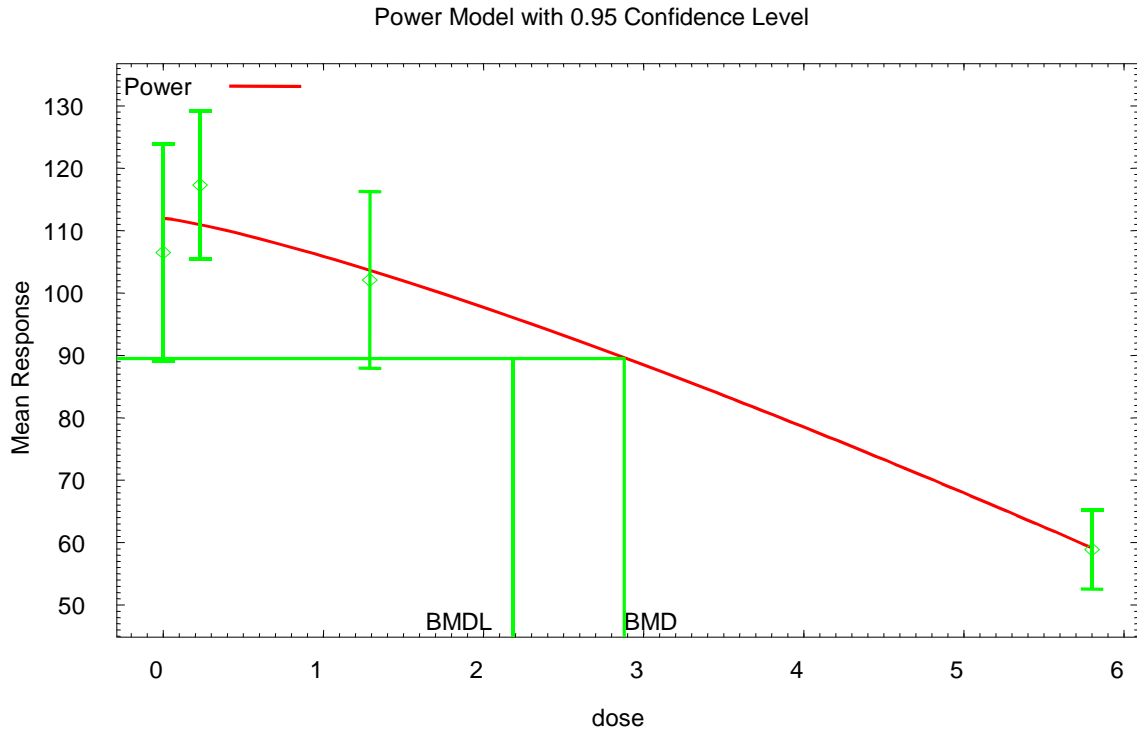


Weibchen, 91. Tag BMDL: 2,0 mg/m³

Gehirn: Acetylcholinesterase BMR: 80% Kontrollaktivität



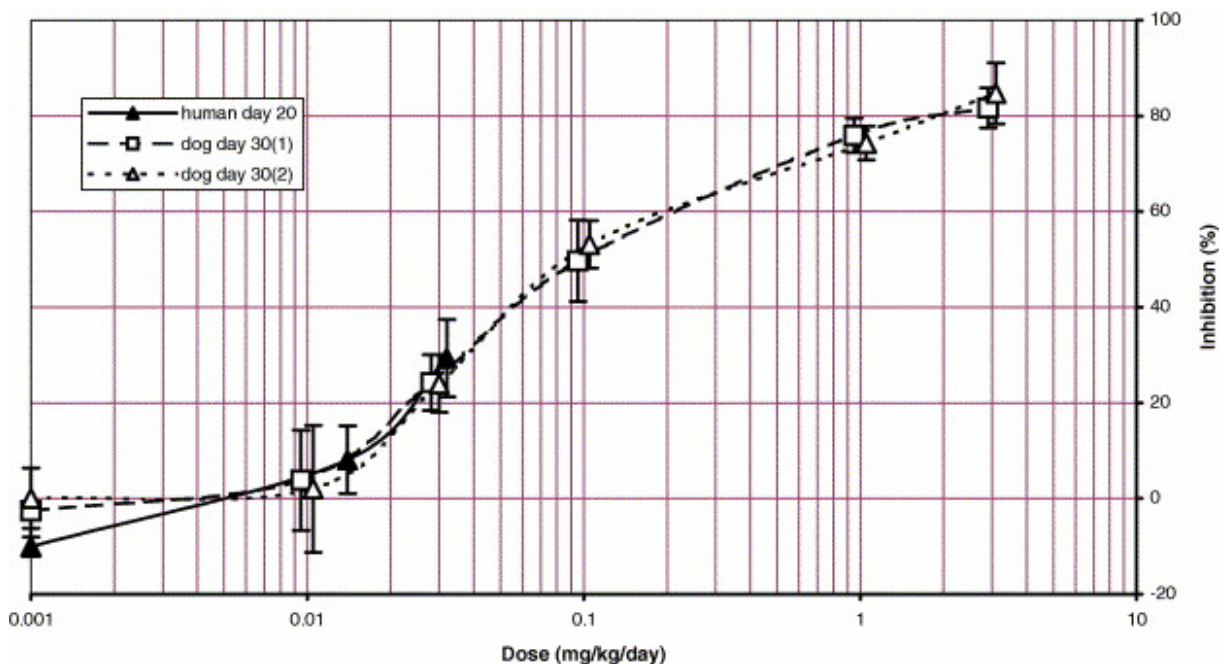
Männchen, BMDL 2,3 mg/m³



Weibchen, BMDL 2,2 mg/m³

Für beide Endpunkte ergeben sich BMDLs um 2 mg/m³. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass eine Hemmung der Acetylcholinesterase im Gehirn um etwa 40% durch Chlorpyrifos, einem anderen Organophosphat, keine Verhaltensauffälligkeiten verursachte (Zhao et al. 2006).

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. Die Daten wurden vergleichend graphisch dargestellt (Zhao et al. 2006).



Die Graphik lässt erkennen, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung weitgehend identisch verläuft und daher, obwohl nur Daten zum Mensch und zum Hund vorliegen, die Interspeziesvariabilität vermutlich gering ist. Außerdem lässt sich der Grafik entnehmen, dass auch die Intraspeziesvariabilität gering ist. Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass ein Faktor von 2 für die Inter- und Intraspeziesvariabilität auch im Fall von Naled hinreichend ist.

Ein zusätzlicher Faktor für die Zeitextrapolation wird nicht verwendet, da in oralen Studien (Schlundsondenapplikation) mit Ratten bezüglich neurotoxischer Effekte keine Verminderung des NOAEL mit zunehmender Expositionsdauer erkennbar ist.

Extrapolationsschritte:

Interspeziesextrapolation	1 (Inhalation)
Zeitextrapolation	1
Intra- und Interspeziesvariabilität	1/2

Dies ergibt ausgehend von der NAEC von 2 mg/m^3 einen AGW von 1 mg/m^3 .

Wegen der überwiegend systemischen Wirkung erfolgt die Einstufung in die Kurzzeitwertkategorie II. Da keine Daten zur Halbwertszeit vorliegen, wird für Naled der Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt (DFG 2007).

Einzelne positive Befunde aus Untersuchungen an beruflich Exponierten lassen eine kontaktsensibilisierende Wirkung von Naled erkennen, obwohl die Zahl der nachgewiesenen Sensibilisierungen eher gering ist. Positive Ergebnisse aus einer tierexperimentellen Untersuchung mit Verwendung von Adjuvans ergeben ebenfalls Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung (DFG 2007). Naled wird daher mit "Sh" markiert.

In einer 2-Generationenstudie an Ratten wurden bei der niedrigsten Dosierung von 2 mg/kg KG vereinzelt verringerte Körpergewichtszunahmen bei den Jungtieren während der Laktation und durchgehend verringerte Körpergewichtszunahmen bei den männlichen adulten Tieren der F_1 -Generation beobachtet. Dagegen ließen orale Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen bis zu den jeweils höchsten getesteten Dosierungen von 100 bzw. 8 mg/kg KG keine entwicklungstoxischen Effekte erkennen (DFG 2007). Die Dosis beim Kaninchen entspricht allometrisch umgerechnet (Faktor 2,5) etwa $3,2 \text{ mg/kg KG}$ beim Menschen. Auf eine Luftkonzentration bei 10 m^3 Atemvolumen und 70 kg KG berechnet sind dies $22,4 \text{ mg/m}^3$. Der Abstand zum AGW ist $>$ Faktor 20, somit kann Naled der Schwangerschaftsgruppe Y zugeordnet werden.

Allerdings besitzt Naled wie andere Organophosphate eine neurotoxische Wirkung. Gezielte Untersuchungen zur Entwicklungsneurotoxizität liegen zwar nicht vor, jedoch zeigten sich in der 2-Generationsstudie nach oraler Verabreichung bis zur höchsten Dosierung (16 mg/kg KG) weder bei den Eltern noch bei den Jungtieren klinische Symptome, die für eine Hemmung der Cholinesterase-Aktivität typisch sind.

3 Literatur

- [1] DFG (2007) MAK-Begründung Naled
- [2] WHO (1986) Environmental Health Criteria 63,
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc63.htm>
- [3] Zhao Q, Dourson M, Gadagbui B (2006) A review of the reference dose for chlorpyrifos. Regul Toxicol Pharmacol. 2006 44:111-124