

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 02/05

(redaktionell überarbeitet 04/06)

Chlorameisen- säuremethyl- ester

Nr. 36

CAS-Nr. 79-22-1



BG Chemie

Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

Chlorameisensäuremethylester

Chloroformic acid methyl ester

Neben Chlorameisensäuremethylester (Nr. 36) existieren noch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu den Chlorameisensäureestern Chlorameisensäureethylester (Nr. 77), Chlorameisensäurepropylester (Nr. 159) und Chlorameisensäurebutylester (Nr. 160), die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Chlorameisensäuremethylester ist bei oraler Aufnahme giftig (LD_{50} Ratte oral 40 bis 313 mg/kg Körpergewicht). Bei inhalativer Aufnahme wirkt Chlorameisensäuremethylester sehr giftig. Als LC_{50} -Werte für die Ratte bei einer 4-stündigen Exposition sind Konzentrationen von ca. 60, ca. 200 bzw. ca. 208 und 450 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ und bei einer 1-stündigen Exposition von ca. 345 bis ca. 480 mg/m³ ermittelt worden. Für die Maus ist eine LC_{50} von 185 mg/m³ bei 2-stündiger Exposition berichtet worden. Besonders augenfällig hat sich die hohe akute inhalative Toxizität von Chlorameisensäuremethylester, die durch die stark ätzende Wirkung in Verbindung mit der hohen Flüchtigkeit des Stoffes bedingt ist, in Inhalations-Risiko-Testen gezeigt, in denen bereits die nur 3-minütige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampfatmosfera zum Tod aller bzw. der Mehrzahl der eingesetzten Ratten geführt hat. Bei dermalen Applikation wirkt Chlorameisensäuremethylester systemisch gesundheitsschädlich bis wenig giftig (LD_{50} Kaninchen dermal 7120 bzw. > 3038 mg/kg Körpergewicht, Ratte dermal 894 bzw. ca. 1230 mg/kg Körpergewicht und Maus dermal 1750 bzw. 2200 mg/kg Körpergewicht), führt aber im Applikationsbereich zu lederartigen Nekrosen. Dyspnoe, Apathie, Taumeln, Zittern, anormale Lage, struppiges Fell, Speichelfluss sowie schlechter Allgemeinzustand sind als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben worden. Bei inhalativer Exposition wird die Symptomatik mit u. a. Schleimhautreizungen, geschlossenen Augen, rötlicher Augen- und Nasensekretion, Verkrustungen an Augen und Nasen, Fluchtverhalten und ausgeprägten Atemstörungen durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt. Daneben treten auch bei inhalativer Applikation allgemeine

Symptome einer starken Intoxikation, in etwa wie bei der oralen Applikation, auf. Auch bei den Sektionsbefunden sind insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt worden: nach inhalativer Aufnahme in den Lungen u. a. Hämorrhagien, Emphysem sowie Ödem mit stark erhöhten Lungengewichten und Hydrothorax, nach oraler Aufnahme Blut im Magen, verschorfende hämorrhagische Ätzgastritis und diffus gerötete Magen- und Darmschleimhaut und nach intraperitonealer Applikation intraabdominale Verklebungen. Weiterhin sind bei den Sektionen häufig eine akute Dilatation und Stauungshyperämie des Herzens und in wenigen Studien Leberveränderungen festgestellt worden. Histologische Untersuchungen nach inhalativer Intoxikation haben starke Degenerationen des nasalen und des trachealen Schleimhautepithels, alveoläre Hämorrhagien, Erosionen des bronchialen und des bronchiolären Schleimhautepithels und Permeabilitätssteigerungen im Bereich der Alveolarsepten gezeigt. Diese histopathologischen Veränderungen sind bei nicht verendeten Tieren, die gegenüber Chlorameisensäuremethylester-Konzentrationen im Bereich der LC_{50} exponiert worden waren, binnen 9 bzw. 10 Tagen überwiegend reversibel gewesen.

Die toxische Wirkung von Chlorameisensäuremethylester nach wiederholter inhalativer Ganzkörperexposition gegenüber Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 0,4, 2, 4 oder 8 ppm (ca. 0 (Kontrolle), 1,6, 7,8, 15,7 oder 31 mg/m^3) ist ausführlich in einer subchronischen Inhalationsstudie mit Zwischensektionen nach 0,5, 2 und 4 Wochen (insgesamt 3, 10, 20 bzw. 63 Expositionen) an der Wistar-Ratte untersucht worden. Die Inhalation von Chlorameisensäuremethylester induziert ausgeprägte Schädigungen im gesamten Respirationstrakt. Geschädigt werden besonders das respiratorische Flimmerepithel und das Übergangsepithel der Nase sowie das Flimmerepithel der Epiglottisbasis und der Bronchiolen. Weniger intensiv ausgeprägt sind die histopathologischen Veränderungen des Plattenepithels und des kubischen Epithels des Larynx und des respiratorischen Flimmerepithels der Trachea. Das olfaktorische Epithel bleibt ohne Befund. Die Epithelien werden vorwiegend hyperplastisch verdickt und plattenepithel-metaplastisch verändert und mit zunehmender Expositionshäufigkeit zum Teil auch keratinisiert. Die Schleimproduktion ist anfänglich stark erhöht; die Schleim produzierenden Goblet-Zellen werden hypertrophisch, werden mit zunehmender Expositionshäufigkeit aber durch das dann dominierende Plattenepithel verdrängt. Im Bereich der Nasenhöhle und des Larynx ent-

wickelt sich eine purulente Entzündung, im Bereich der Alveolen und peribronchial eine ausgeprägte granulomatöse Entzündung. In den tiefen Lungenbereichen kommt es zum Schwund der eine Schutzfunktion ausübenden Clara-Zellen. Infolge der Entzündung der tiefen Atemwege erhöht sich das absolute und das relative Lungengewicht. Die lokale Manifestation der Schädigungen und ihre Intensität sind stärker von der Höhe der applizierten Einzelkonzentration als von der Häufigkeit der Expositionen, also der kumulativen Dosis, abhängig. Konzentrationen von 4 und von 8 ppm (ca. 15,7 bzw. 31 mg/m³) verursachen bereits nach 3-maliger Exposition histopathologische Veränderungen im gesamten Atemtrakt, während 2 ppm (ca. 7,8 mg/m³) selbst nach 63 Expositionen ausschließlich Schädigungen in der Nasenhöhle und im Larynx induzieren. Dies weist auf eine effektive Elimination der Testsubstanz aus der Atemluft im oberen Respirationstrakt bis zu einer Konzentration von ca. 2 ppm hin. Neben den beschriebenen histopathologischen Veränderungen kommt es bei den ≥ 24 -mal gegenüber 8 ppm exponierten Tieren zu einzelnen Todesfällen und bei den gegenüber ≥ 4 ppm exponierten Tieren zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung. Die Konzentration von 8 ppm induziert klinische Symptome, die auf eine substanzbedingte irritative Atemwegsreizung hindeuten; es sind Schnauzenwischen, Niesen, Verkrustungen an den Nasen und bei den später verendeten Tieren veränderte Atemmuster und eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens beobachtet worden. Substanzbedingte makroskopische Veränderungen sind auf die subchronisch gegenüber 8 ppm exponierten Tiere beschränkt gewesen, die fokale rote Verfärbungen der Lungen aufgewiesen haben. Die Ergebnisse der Messungen der DNA-Replikation in der Nasenhöhle und im Larynx haben im Wesentlichen die histopathologischen Veränderungen widerspiegelt. Bei der Befundung minimaler Schädigungen ist jedoch die histologische Untersuchung sensibler als die Messung der DNA-Replikation gewesen. Behandlungsbedingte toxiologische Veränderungen anderer Organe, außer am Respirationstrakt, sind nicht beobachtet worden. Unabhängig von der Applikationshäufigkeit hat für die 3-, die 10-, die 20- und die 65-malige Exposition die no observed adverse effect concentration (NOAEC) 0,4 ppm (ca. 1,6 mg/m³) betragen.

Weitestgehend im Einklang mit dem oben geschilderten Ergebnis der subchronischen Inhalationsstudie an der Wistar-Ratte mit Zwischensektionen nach 3, 10 bzw. 20 Expositionen stehen die Befunde einer an der Sprague-Dawley-Ratte durchgeführten 28-Tage-Inhalationsstudie, deren no obser-

ved effect concentration (NOEC) bei 1,5 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ (ca. 0,4 ppm) gelegen hat. Nach Exposition gegenüber der nächst höheren geprüften Konzentration von 4 mg/m³ (ca. 1 ppm) wurde noch bei 1/10 Tieren eine minimale lokal begrenzte Plattenepithelmetaplasie des laryngealen Epithels befundet, die aber auch bei 1/10 der Kontrolltiere festgestellt worden ist. Betrachtet man die Mortalitätsdaten der beiden Studien, fällt ein steiler Anstieg der Mortalität mit steigender Konzentration auf. Während in der subchronischen Studie mit Satellitengruppen die Exposition gegenüber 8 ppm über ≥ 4 Wochen nur zum Tod von 4/40 (10 %) Tieren geführt hat, sind nach Exposition gegenüber ca. 9 ppm (35 mg/m³) in der subakuten Studie in der 4. Versuchswoche bereits 3/10 (30 %) Tiere verendet.

An der Haut und an den Augen von Kaninchen wirkt Chlorameisensäuremethylester ätzend. Eine nur 1-minütige Applikation führt an der Haut bereits zu starken Nekrosen.

Im als Präinkubationstest oder Standard-Platten-Inkorporationstest durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1538 zeigt sich weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ein mutagenes Potenzial von Chlorameisensäuremethylester. Im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des chinesischen Hamsters hat Chlorameisensäuremethylester nach metabolischer Aktivierung mit S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber Chromosomenschäden induziert. Ohne metabolische Aktivierung ist die Aberrationsrate der mit Chlorameisensäuremethylester behandelten Zellen nicht erhöht gewesen.

Beim Menschen kommt es nach inhalativer Chlorameisensäuremethylester-Vergiftung zu starken Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der Augen und des Respirationstraktes. Abhängig von der Konzentration kann sich, häufig nach einem symptomfreien Intervall, ähnlich wie bei einer Phosgen-Vergiftung, ein Lungenödem entwickeln, das unter Umständen tödlich verlaufen kann.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat auf Anregung der BG Chemie für Chlorameisensäuremethylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf 0,2 ml/m³ (ppm, entsprechend 0,78 mg/m³) festgesetzt. Außerdem hat die MAK-Kom-

mission Chlorameisensäuremethylester in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt.

2 Stoffname

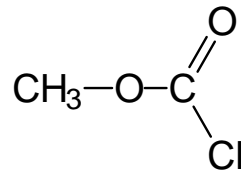
2.1	Gebrauchsname	Chlorameisensäuremethylester
2.2	IUPAC-Name	Chlorameisensäuremethylester
2.3	CAS-Nr.	79-22-1
2.4	EINECS-Nr.	201-187-3

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Carbonochloridic acid, methyl ester
Carbonochloridsäuremethylester
Chlorkohlensäuremethylester
Chlorocarbonic acid methyl ester
Chloroformic acid methyl ester
Formic acid, chloro-, methyl ester
MCF
Methoxycarbonyl chloride
Methyl carbonochloridate
Methylchlorameisensäureester
Methylchlorcarbonat
Methylchlorformiat
Methylchlorkohlensäureester
Methylchlormethanat
Methyl chlorocarbonate
Methyl chloroformate

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{Cl}$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	94,50	
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 61	(BASF, 1997; Bayer, 1998; Hoechst, 1982 a)
5.3	Siedepunkt, °C	70,5 71 (bei 1013 hPa)	(Lide und Frederikse, 1997)
		71,4 71,4 (bei 1013 hPa)	(Böhm, 2001; Damle, 1992) (Hawley, 1995; Sax, 1995)
		71 - 72	(Hoechst, 1982 a) (BASF, 1997)
5.4	Dampfdruck, hPa	137 (bei 20 °C) 500 (bei 50 °C)	(BASF, 1997; Bayer, 1998; Hoechst, 1982 a) (BASF, 1997)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,23 (bei 15 °C) 1,237 (bei 15 °C) ca. 1,22 (bei 20 °C) 1,223 (bei 20 °C) 1,2231 (bei 20 °C)	(Hawley, 1995) (BASF, 1997) (BASF, 1981 a) (Sax, 1995) (Lide und Frederikse, 1997)
		1,228 (bei 20 °C) 1,2298 (bei 20 °C) ca. 1,23 (bei 20 °C) 1,250 (bei 20 °C)	(Hoechst, 1982 a) (Böhm, 2001) (Bayer, 1998) (Damle, 1992)

5.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich (Zersetzung durch Hydrolyse) (Bayer, 1998; Damle, 1992) gering (langsame Hydrolyse) (Sax, 1995; BASF, 1988 a) ca. 5 g/l (bei 20 °C) Hydrolyse zu Methanol, Salzsäure und Kohlendioxid mit $t_{1/2}$ von ca. 15 Minuten (BASF, 1992) Hydrolysekonstante: $14,1 \times 10^{-4}$ (bei 35 °C); $5,6 \times 10^{-4}$ (bei 25 °C) (Wardenbach, 1984)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit bzw. löslich in Methanol, Ethanol, Ethylether, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff (Hawley, 1995; Lide und Frederikse, 1997; Sax, 1995) mischbar mit fast allen gebräuchlichen aprotischen Lösemitteln (BASF, 1981 a)
5.8	Löslichkeit in Fett	löslich (Gurova et al., 1977)
5.9	pH-Wert	< 7 (BASF, 1988 a)
5.10	Umrechnungsfaktor	$1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 3,92 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,255 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$ (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Phosgen und wasserfreiem Methanol (Böhm, 2001; Damle, 1992).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Vielseitiges Zwischenprodukt zur Herstellung von z. B. Farbstoffkomponenten, Peroxid-Verbindungen, Herbiziden, Insektiziden sowie Pharmazeutika (Böhm, 2001; Damle, 1992; BASF, 1981 a). Lösemittel in der Fotoindustrie (Böhm, 2001).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester nach oraler, inhalativer, dermaler und intraperitonealer Applikation sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Albino	oral	40	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Industrial Bio-Test, 1975
Ratte	oral	< 50	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Eastman Kodak, ohne Jahreszahl
Ratte	oral	60, in Öl formuliert appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; motorische Unruhe, Depression, Krämpfe, Seitenlage	k.A.	Gurova et al., 1977
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	oral	110	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	oral	190	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte	oral	ca. 308 (ca. 250 µl)	k.A.	LD ₅₀ , Dyspnoe, Apathie, Bauchlage, Taumeln, vereinzelt spastischer Gang, Diarrhö, schlechter Allgemeinzustand; Sektion: akute Herzdilatation und Stauungshyperämie, deutliche Zeichnung der Magengefäße, Drüsenmagen diffus gerötet und mehrfach mit Ätzschorfbildung, dünnflüssiger Darminhalt	14 Tage	BASF, 1975

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	313, als Emulsion in Olivenöl appliziert	ca. 99 %	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Röcheln, Apathie, anormale Lage, Taumeln, Zittern, struppiges Fell, Speichelfluss, schlechter Allgemeinzustand; Sektion der verendeten Tiere: Herz: akute Dilatation und Stauungshyperämie, Magen: blutige Areale, verschorfende hämorrhagische Gastritis, Darm: diffus gerötete Darmschleimhaut, Leber: vereinzelt periphere Läppchenzeichnung; Sektion bei Versuchsende: Wandverdickung des Vormagens, intraabdominale Verklebung	14 Tage	BASF, 1981 b
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	oral	25 - 200, in Aqua dest. formuliert appliziert	k.A.	Mortalität: bei 25 mg/kg Körpergewicht 0/6, bei 200 mg/kg Körpergewicht 2/3, woraus sich eine Klassifizierung als giftig ergab; Piloarreaktion, Apathie, Dyspnoe, Hockstellung, Taumeln; Sektion der verendeten Tiere: allgemeine Stauungshyperämie, Magen, Drüsenmagen, Dünn- und Blinddarm stark gerötet, Magen stark flüssigkeitsgefüllt; Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	BASF, 1990
Maus, männlich	oral	40	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Pizak und Doull, 1969
Maus	oral	67, in Öl formuliert appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; motorische Unruhe, Depression, Krämpfe, Seitenlage	k.A.	Gurova et al., 1977
Meerschweinchen	oral	140, in Öl formuliert appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; motorische Unruhe, Depression, Krämpfe, Seitenlage	k.A.	Gurova et al., 1977

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	inhalativ	60 (15 ppm), 4 Stunden Dampf-Exposition, dynamische Inhalationsmethode, Ganzkörperexposition mit analytischer Konzentrationsbestimmung	ca. 99 %	LC ₅₀ ; Dyspnoe, Schnappatmung, Blasenbildung vor der Nase, Lidschluss, rötliche Augen- und Nasensekretion; später auftretende Verkrustungen an Augen und Nasen, struppig verklebtes Fell, teilweise gelblich verfärbt, Taumeln, Blähung des Bauches, schlechter Allgemeinzustand, Fluchtverhalten, Koordinationsstörungen, Speichelfluss, Kauerstellung, Körpergewichtsretardierung; Sektion der verendeten Tiere: Herz: akute Dilatation und Stauungshyperämie, Lunge: infarktoide Blutfülle, teilweise nass-fleischig, ödematös, Randemphysem, mehrfach Hydrothorax, Leber: vereinzelte leichte, zum Teil nur herdförmige periphere Leberzellverfettung; Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	BASF, 1980
Ratte, Wistar/SPF, männlich	inhalativ	ca. 200 (51 ppm), 4 Stunden Ganzkörperexposition	≥ 96 %	LC ₅₀ ; Atemstörungen sowie Störungen der Motorik und der autonomen Reaktionen, Körpergewichtsretardierung; Sektion der verendeten Tiere: dunkelrot bis schwarz gefärbte Lungen, Lungenödem, hämorrhagischer Hydrothorax; Sektion bei Versuchsende: vereinzelt Lungen mit dunkelroten Herden; histologische Befundung: Schädigung des Bronchialepithels, Permeabilitätssteigerung im Bereich der Alveolarsepten	14 Tage	Hoechst, 1986 a
Test unter Berücksichtigung der OECD-Richtlinie Nr. 403.						
Ratte, Wistar/SPF, weiblich	inhalativ	ca. 208 (53 ppm), 4 Stunden Ganzkörperexposition	≥ 96 %	LC ₅₀ ; übrige Befunde mit denen der parallel geprüften Männchen (siehe oben) identisch	14 Tage	Hoechst, 1986 a
Test unter Berücksichtigung der OECD-Richtlinie Nr. 403						

**Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von
Chlorameisensäuremethylester**

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhr- weg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Rein- heit	Effekt	Nachbe- obach- tung	Literatur
Ratte	inhalativ	450 (115 ppm), 4 Stunden	k.A.	LC ₅₀ ; Erregung, Dyspnoe, Schleimfluss aus der Nase, Krämpfe, Seitenlage; Sektion: Lungen: hämorrhagisches Exudat in den Alveolen, erweiterte Alveolen, Herde lymphoider Infiltration, Leber: geringfügige Schwellung und schwache Vakuolisierung des Zytoplasmas, Nieren: Zerstörung einzelner Gefäßglomerula und Lumenerweiterung der Sammelrohre	k.A.	Gurova et al., 1977
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	inhalativ	ca. 345 (88 ppm), eine Stunde	k.A.	LC ₅₀	k.A.	Vernot et al., 1977
Ratte, Fischer 344, männlich	inhalativ	360 - 480 (92 -122 ppm), eine Stunde	k.A.	LC ₅₀ ; Körpergewichtsretardierung, Dyspnoe, Lethargie, Schwäche, klarer oder roter Augen- und Nasenausfluss; Sektion: Veränderungen der Lungenfarbe, Erhöhung des Lungengewichts; histologische Befundung der gegenüber 430 oder 520 mg/m ³ exponierten Tiere (Satellitengruppen): 4 und 24 Stunden nach der Exposition: starke Degeneration des nasalen und trachealen Schleimhautepithels, alveoläre Hämorrhagien, Erosion des bronchialen und bronchiolären Schleimhautepithels, 9 bzw. 10 Tage nach der Exposition waren bis auf eine unvollständige Regeneration des Nasenschleimhautepithels die histopathologischen Veränderungen des Atemtrakts reversibel	14 Tage	Battelle, 1981
Ratte, Fischer 344, weiblich	inhalativ	390 (99 ppm), eine Stunde	k.A.	LC ₅₀ ; übrige Befunde mit denen der parallel geprüften Männchen (siehe oben) identisch	14 Tage	Battelle, 1981
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	inhalativ	ca. 404 (103 ppm), eine Stunde	k.A.	LC ₅₀	k.A.	Vernot et al., 1977

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	inhalativ	ca. 287 (73 ppm), 4 Stunden	k.A.	Mortalität: 9/10, Niesen, stoßweise Atmung, Schnappatmung, fiepende und knackende Atemgeräusche, gestäubtes Fell, verengte bzw. geschlossene Lidspalten, Hockstellung, Bauchlage, Benommenheit, taumelnde Bewegungen, unkoordinierter Gang, abgeschwächte Reflexe, Körpergewichtsretardierung; Sektion: dunkelrote Herde auf den Lungen und dunkelrot verfärbte Lungen, beim Anschneiden der Lungen Austritt von wässriger schaumiger Flüssigkeit, im Bauchraum rötlich-wässrige Flüssigkeit; Sektion des überlebenden Tieres bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Hoechst, 1986 b
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Dampfatmosfera (geschätzte Konzentration: 1460 g/m ³), 3 Minuten	ca. 99 %	Mortalität: 12/12; heftiges Fluchtverhalten, starke Schleimhautreizungen, Schnappatmung; Sektion: Lungen: akute Blähung mit fleckförmigen Blutungen, Herz: akute Dilatation rechts und akute Stauungshyperämie	14 Tage	BASF, 1981 c
Ratte, Wistar/SPF, männlich, weiblich	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Dampfatmosfera, 3 Minuten	≥ 96 %	Mortalität: 10/10; Eintritt des Todes sämtlicher Tiere binnen 3 Minuten, stoßweise Atmung, Erregung, Hornhauttrübung; Sektion: braune Herde am Rand der Lungenflügel; histologische Befundung: kapillare Parenchym- und Pleurablutungen	k.A.	Hoechst, 1985
Zeitsättigungstest unter Berücksichtigung der OECD-Richtlinie Nr. 403						
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Dampfatmosfera, 3, 10 bzw. 30 Minuten	k.A.	Mortalität: 11/12, 5/6 bzw. 6/6; heftiges Fluchtverhalten, extrem starke Schleimhautreizungen, getrübe Cornea, Dyspnoe, Krämpfe; Sektion: akute beidseitige Herzdilatation, Stauungshyperämie, Lunge mit Blutfülle, stark ödematös und akuter Blähung mittleren Grades	k.A.	BASF, 1975

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Maus	inhalativ	185 (47 ppm), 2 Stunden	k.A.	LC ₅₀ ; Erregung, Dyspnoe, Schleimfluss aus der Nase, Krämpfe, Seitenlage; Sektion: Lungen: hämorrhagisches Exsudat in den Alveolen, erweiterte Alveolen, Herde lymphoider Infiltration, Leber: geringfügige Schwellung und schwache Vakuolisierung des Zytoplasmas, Nieren: Zerstörung einzelner Gefäßglomerula und Lumenerweiterung der Sammelrohre	14 Tage	Gurova et al., 1977
Katze	inhalativ	1500 (383 ppm), 30 Minuten	k.A.	letal binnen 3 Tagen	k.A.	Lazarev, 1963
k.A.	inhalativ	450 (115 ppm), eine Stunde	k.A.	LC ₅₀	k.A.	Damle, 1992
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	dermal	894, 24 Stunden unverdünnt okklusiv auf die enthaarte Rumpfhaut appliziert	ca. 99 %	LD ₅₀ ; Atemnot, Apathie, Taumeln, Zyanose, tonische Krämpfe, spastischer Gang, struppiges Fell, im Applikationsbereich nach 24 Stunden deutliche primäre Reizerscheinungen und nach 4 Tagen lederartige Nekrosen; Sektion der verendeten Tiere: Herz: akute Dilatation rechts und akute Stauungshyperämie, Lunge: teilweise starke flächenhafte Blutungen (nass-fleischige Areale); Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	BASF, 1981 d
Ratte	dermal	ca. 1230, als 10- - 50-prozentige wässrige Emulsion bzw. unverdünnt appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; Dyspnoe, leichte Apathie; Sektion: akute Herzdilatation, Stauungshyperämie	14 Tage	BASF, 1975
Maus	dermal	1750, unverdünnt appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; in der hohen Dosisgruppe Tod wenige Sekunden nach der Applikation	k.A.	Gurova et al., 1977
Maus	dermal	2200, in Öl formuliert appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; in der hohen Dosisgruppe Tod wenige Sekunden nach der Applikation	k.A.	Gurova et al., 1977
Kaninchen, Albino	dermal	> 3038	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Industrial Bio-Test, 1975
Kaninchen, Neuseeland	dermal	7120, 24 Stunden appliziert	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Vernot et al., 1977
Maus	intra-peritoneal	40	k.A.	LD ₅₀	k.A.	RTECS, 2001

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Maus	intraperitoneal	ca. 11 (ca. 9 µl), als 0,0681- - 3,16-prozentige wässrige Lösung appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Apathie, zum Teil Taumeln, zum Teil Zuckungen, schlechter Allgemeinzustand; Sektion: vereinzelt intra-abdominale Verklebungen	14 Tage	BASF, 1975

¹ soweit angegeben

k.A. keine Angaben

Ende Tabelle 1

Bei oraler Applikation erwies sich Chlorameisensäuremethylester mit den in Studien an der Ratte ermittelten LD₅₀-Werten von 40 bis 313 mg/kg Körpergewicht als giftig (BASF, 1975, 1981 b; Gurova et al., 1977; Industrial Bio-Test, 1975; Vernot et al., 1977). Als orale LD₅₀ für die Maus wurden 40 bzw. 67 mg/kg Körpergewicht und für das Meerschweinchen 140 mg/kg Körpergewicht publiziert (Plzak und Doull, 1969; Gurova et al., 1977). Bei inhalativer Aufnahme war Chlorameisensäuremethylester sehr giftig. Als LC₅₀-Werte bei einer 4-stündigen Exposition wurden für die Ratte Konzentrationen von 60, ca. 200 bzw. ca. 208 und 450 mg/m³ ermittelt (BASF, 1980; Hoechst, 1986 a; Gurova et al., 1977), bei einer 1-stündigen Exposition von ca. 345 bis 480 mg/m³ (Vernot et al., 1977; Battelle, 1981). Besonders augenfällig wurde die hohe akute inhalative Toxizität von Chlorameisensäuremethylester, bedingt durch eine hohe Flüchtigkeit, in Inhalations-Risiko-Testen, in denen bereits die nur 3-minütige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampfatosphäre zum Tod aller bzw. der Mehrzahl der eingesetzten Ratten geführt hat (BASF, 1975, 1981 c; Hoechst, 1985). Für die Maus ist eine LC₅₀ von 185 mg/m³ bei 2-stündiger Exposition berichtet worden (Gurova et al., 1977). Bei dermalen Applikation war Chlorameisensäuremethylester systemisch geringer toxisch (LD₅₀ Kaninchen dermal 7120 bzw. > 3038 mg/kg Körpergewicht, Ratte dermal 894 bzw. ca. 1230 mg/kg Körpergewicht und Maus dermal 1750 bzw. 2200 mg/kg Körpergewicht), führte aber, soweit berichtet, im Applikationsbereich zu lederartigen Nekrosen (BASF, 1975, 1981 d; Industrial Bio-Test, 1975; Gurova et al. 1977; Vernot et al., 1977). Als LD₅₀ bei intraperitonealer Applikation wurden für die Maus ca. 11 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Allerdings wurde der entsprechende Versuch mit einer wässrigen Lösung des Stoffes, in der der Chlorameisensäuremethylester mit großer Wahrscheinlichkeit hydrolysiert worden ist (siehe auch Kapitel

5.6), durchgeführt. Dyspnoe, Apathie, Taumeln, Zittern, anormale Lage, struppiges Fell, Speichelfluss sowie schlechter Allgemeinzustand wurden u. a. als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben (BASF, 1975, 1981 b, 1990). Bei inhalativer Exposition war die Symptomatik mit Schleimhautreizungen, geschlossenen Augen, rötlicher Augen- und Nasensekretion, Verkrustungen an Augen und Nasen, Fluchtverhalten und ausgeprägten Atemstörungen durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt. Daneben traten aber auch bei inhalativer Applikation allgemeine Symptome einer starken Intoxikation, wie Körpergewichtsretardierung, schlechter Allgemeinzustand, Störungen der Motorik und der autonomen Reaktionen, auf (BASF, 1980, 1981 c; Hoechst, 1985, 1986 a; Battelle, 1981; Gurova et al., 1977). Auch bei den Sektionsbefunden wurden insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt: nach inhalativer Aufnahme in den Lungen Hämorrhagien, Emphysem sowie Ödem mit stark erhöhten Lungengewichten und Hydrothorax, nach oraler Aufnahme Blut im Magen, verschorfende hämorrhagische Ätzgastritis und diffus gerötete Magen- und Darmschleimhaut und nach intraperitonealer Applikation intraabdominale Verklebungen. Weiterhin wurden bei den Sektionen häufig eine akute Dilatation und Stauungshyperämie des Herzens und in wenigen Studien Leberveränderungen festgestellt (BASF, 1975, 1980, 1981 b, c, 1990; Hoechst, 1985, 1986 a; Battelle, 1981; Gurova et al., 1977). Histologische Untersuchungen nach akuter inhalativer Intoxikation zeigten starke Degenerationen des nasalen und des trachealen Schleimhautepithels, alveoläre Hämorrhagien, Erosionen des bronchialen und des bronchiolären Schleimhautepithels und Permeabilitätssteigerungen im Bereich der Alveolarsepten (Hoechst, 1986 a; Battelle, 1981). Diese histopathologischen Veränderungen waren bei nicht verendeten Tieren, die gegenüber Chlorameisensäuremethylester-Konzentrationen im Bereich der LC_{50} exponiert worden waren, binnen 9 bzw. 10 Tagen überwiegend reversibel (Battelle, 1981).

Die ausschließlich aus Sekundärquellen verfügbaren Daten zur akuten Toxizität (ohne Angaben zur Spezies LC_{50} bei 1-stündiger Exposition 450 mg/m^3 (Damle, 1992), LD_{50} Maus intraperitoneal 40 mg/kg Körpergewicht (RTECS, 2001) und Mortalität bei der Katze 3/3 nach 30-minütiger Exposition gegenüber 1500 mg/m^3 (Lazarev, 1963)) sind zur Beurteilung der akuten Toxizität von Chlorameisensäuremethylester nur bedingt geeignet, da die wesentlichen Angaben zu Versuchsdurchführung, Spezies und Auswer-

tung in den Sekundärquellen nicht oder nur unvollständig wiedergegeben worden sind.

Subakute Toxizität

Zur toxischen Wirkung von Chlorameisensäuremethylester (Reinheit 99,2 %) bei subakuter Applikation wurde eine Inhalationsstudie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412 an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Je 5 Tiere/Konzentration und Geschlecht wurden 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 4 Wochen gegenüber nominal 0 (Kontrolle), 0,5, 1,5, 4,0, 12,0 bzw. 35,0 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ exponiert (Ganzkörper-Dampfexposition). Die analytisch ermittelten Konzentrationen betragen 0 (Kontrolle), 0,52, 1,48, 3,94, 12,14 bzw. 34,46 mg/m³. Es verendeten behandlungsbedingt 2 Männchen und ein Weibchen der obersten Konzentrationsgruppe in der letzten Versuchswoche, nachdem sie vorher einen deutlichen Körpergewichtsverlust aufgewiesen hatten. In der obersten Konzentrationsgruppe wurden klinische Symptome beobachtet, die nach Interpretation der Autoren auf die Reizwirkung des Stoffes zurückzuführen waren: Hockstellung, Blinzeln, geräuschvolle nasale Atmung und während der dritten Versuchswoche stark beschleunigte Atmung. Bei zeitweise verminderter Futteraufnahme wiesen die Tiere eine Körpergewichtsretardierung, einige Tiere im späteren Versuchsverlauf auch Körpergewichtsverlust, auf. Signifikant und toxikologisch relevant waren von den befundeten hämatologischen Parametern als Zeichen einer Bluteindickung der Hämatokritwert, die Hämoglobinkonzentration und die Erythrozytenzahl sowie als Folge der entzündlichen Veränderungen im Respirationstrakt die Zahl der neutrophilen Granulozyten erhöht. Außerdem waren die Gesamtproteinmenge (nur bei den Männchen), die Menge der Globuline und der Cholesterinwert erhöht sowie die Albuminmenge und der Albumin/Globulin-Quotient reduziert. Bei der Sektion kollabierten bei 3/3 Männchen und 4/4 Weibchen die Lungen nicht, wurden Blutfülle in den Lungen bei 1/4 Weibchen und 1/3 Männchen und vergrößerte mediastinale und tracheobronchiale Lymphknoten bei 3/3 Männchen und 3/4 Weibchen festgestellt. Die Lungengewichte waren bei beiden Geschlechtern erhöht. Bei der histologischen Befundung wurden bei 4/5 Männchen und 5/5 Weibchen Veränderungen der Nasenschleimhaut (akute exsudative Sinusitis), bei 3/5 Männchen und 4/4 Weibchen eine minimale Plattenepithelmetapla-

sie mit vereinzelten epithelialen Erosionen und Entzündungsherden des Larynx, bei 1/5 Männchen entzündliche Veränderungen und minimale epitheliale Hyperplasie der Trachea und bei allen Männchen und allen Weibchen eine Pneumonie mit intraalveolärer Exsudation und Aggregation alveolärer Makrophagen sowie bei einigen Tieren zusätzlich auch Ödem, Blutfülle, Bronchiolitis, Plattenepithelmetaplasie des terminalen bronchiolären Epithels mit vereinzelten fokalen Nekrosen und bei 1/5 Weibchen granulomatösen Läsionen festgestellt. In der zweithöchsten Konzentrationsgruppe, die gegenüber 12,14 mg/m³ exponiert worden war, zeigte nur 1/5 Männchen während der zweiten Versuchswoche eine geräuschvolle nasale Atmung. Alle weiteren Tiere dieser Konzentrationsgruppe waren frei von klinischen Symptomen. Die Körpergewichtsentwicklung, der Futterverbrauch, die hämatologischen und die klinisch-chemischen Parameter sowie die Sektion der Tiere dieser zweithöchsten Konzentrationsgruppe waren unauffällig. Histopathologische Veränderungen in Form einer exsudativen Sinusitis wurden bei 1/5 Weibchen und in Form einer minimalen lokal begrenzten Plattenepithelmetaplasie des laryngealen Epithels bei 2/5 Männchen und 1/5 Weibchen befundet. Eine entsprechende Veränderung des laryngealen Epithels wurde auch bei einem männlichen Tier der mittleren Konzentrationsgruppe und einem weiblichen Tier der Kontrollgruppe festgestellt. Die Konzentrationen von nominal 0,5 und 1,5 mg/m³ (analytisch 0,52 und 1,48 mg/m³) blieben ohne Befund (HRC, 1992).

Die geprüften Konzentrationen der oben beschriebenen 28-Tage-Inhalationsstudie (HRC, 1992) wurden anhand der Ergebnisse einer 5-Tage-Konzentrationsfindungsstudie, in der je 5 Sprague-Dawley-Ratten/Konzentration und Geschlecht gegenüber nominal 0 (Kontrolle), 7,5, 24 bzw. 75 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ (analytisch 0 (Kontrolle), 7,5, 24 bzw. 74 mg/m³) exponiert worden waren und 7,5 mg/m³ von den Tieren ohne Befund vertragen worden sind, festgelegt. An klinischen Symptomen wurden während der Expositionen in der oberen und der mittleren Konzentrationsgruppe Blinzeln, Lecken der Innenseiten der Schnauze, gesträubtes Fell, Niesen sowie nur in der obersten Konzentrationsgruppe unregelmäßige Atmung beobachtet. Zwischen den Expositionen niesten die männlichen Tiere der oberen Konzentrationsgruppe und hatten eine geräuschvolle nasale Atmung. Bei reduzierter Futter- und Wasseraufnahme verloren die Tiere der oberen Konzentrationsgruppe an Gewicht. Bei der Sektion 3 Tage nach Expositionsende kollabierten die Lungen von 1/5 Männchen der

mittleren und von 3/5 Männchen sowie 5/5 Weibchen der oberen Konzentrationsgruppe nicht. Die Lungen von 1/5 Männchen der mittleren Konzentrationsgruppe sowie 5/5 Männchen und 1/5 Weibchen der oberen Konzentrationsgruppe wiesen petechiale Blutungen auf. Alle Weibchen der oberen Konzentrationsgruppe hatten erhöhte Lungengewichte. Die Organgewichte der Männchen konnten aufgrund eines Fehlers während der Sektion nicht ausgewertet werden. Die histologische Befundung ergab entzündliche und erosive Veränderungen der Schleimhäute der Nase, des Larynx, der Trachea und der Lungen (Bronchiolitis, Pneumonie) bei den Tieren der oberen Konzentrationsgruppen sowie eine fokale epitheliale Hyperplasie der Nasenschleimhaut bei den Tieren der mittleren und den der oberen Konzentrationsgruppe. Gegenüber den histopathologischen Befunden einer Satellitengruppe, die direkt nach Expositionsende befundet worden war, wiesen 3 Tage nach Expositionsende befundete Tiere deutliche Anzeichen einer Regeneration und Reparatur der epithelialen Schäden auf. Ohne Befund blieb die unterste geprüfte Konzentration von 7,5 mg/m³ (HRC, 1992).

Neben 108 weiteren Stoffen wurde Chlorameisensäuremethylester in einer orientierenden subakuten Inhalationsstudie geprüft. Je 4 männliche und je 4 weibliche ca. 200 g schwere Alderly-Park-SPF-Ratten wurden 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 3 Wochen gegenüber 20, 5 oder 1 ppm (ca. 78,4, 19,6 oder 3,92 mg/m³) Chlorameisensäuremethylester ganzkörperexponiert. Kontrollgruppen wurden nicht mitgeführt. Die Befundung umfasste klinische Symptome, Körpergewichtsentwicklung, Sektion und die histologische Untersuchung von mindestens Lungen, Leber, Nieren, Milz und Nebennieren. Klinisch-chemische oder hämatologische Untersuchungen wurden bei den mit Chlorameisensäuremethylester behandelten Tieren vermutlich nicht durchgeführt. Die Exposition gegenüber 20 ppm Chlorameisensäuremethylester bewirkte Reizungen im Bereich der Nase, Atemstörungen, Lethargie, schlechten Allgemeinzustand sowie Körpergewichtsverlust. Bei der Sektion waren die Lungen gebläht und hämorrhagisch. Die histologische Befundung der Lungen ergab verdichtete und kollabierte Bezirke, Ödeme und Hämorrhagien und die der Nieren eine vermehrte Blutfülle. Die Exposition gegenüber 5 ppm führte nur zu Reizerscheinungen und Lethargie und die Exposition gegenüber 1 ppm wurde von den Ratten ohne Befund vertragen (keine weiteren Angaben; Gage, 1970).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die akute Hautreizwirkung von unverdünntem Chlorameisensäuremethylester (keine Angabe zur Reinheit) wurde an Kaninchen geprüft. Der Stoff wurde auf die Rückenhaut für 1, 5 bzw. 15 Minuten sowie für 20 Stunden und auf die Ohrhaut für 20 Stunden appliziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 8 Tage. Wie in der unten stehenden Tabelle 2 dargestellt, führte bereits die 1-minütige Applikation von Chlorameisensäuremethylester zu einer starken übergreifenden Rötung sowie einem sehr starken Ödem und in der Folge zu starken, lederartigen, übergreifenden Nekrosen. Chlorameisensäuremethylester wurde von den Autoren als ätzend bewertet (BASF, 1975).

Tabelle 2. Reizwirkung von Chlorameisensäuremethylester an der Kaninchenhaut in Abhängigkeit von der Applikationsdauer (nach BASF, 1975)			
Applikationsort	Einwirkzeit	Befund nach 24 Stunden	Befund nach 8 Tagen
Rücken	1 Minute	starke übergreifende Rötung, sehr starkes Ödem	starke Nekrosen, lederartig übergreifend
Rücken	5 Minuten	starke übergreifende Rötung, zum Teil livid, sehr starkes Ödem	starke Nekrosen, lederartig übergreifend
Rücken	15 Minuten	leichte Nekrose, umgeben von leichter Rötung und sehr starkem Ödem	starke Nekrosen, lederartig übergreifend
Rücken	20 Stunden	leichte Nekrose, umgeben von starker Rötung und starkem Ödem	starke Nekrosen, lederartig übergreifend
Ohr	20 Stunden	zum Teil leichte Nekrose, zum Teil starke Rötung und starkes Ödem	zum Teil leichte Nekrose, anämisch, zum Teil oberflächliche Krusten

Zur Validierung einer Testmethode mit der eine differenzierte Einstufung eines Stoffes als ätzend bzw. reizend an der Haut möglich ist, wurde in einer Reihenprüfung auch Chlorameisensäuremethylester getestet. Je 6 weißen Neuseeland-Kaninchen wurden mit 0,5 ml unverdünntem Chlorameisensäuremethylester (keine Angabe zur Reinheit) getränkte Zellstoffauflagen auf die enthaarte unverletzte Flankenhaut für 1 oder 4 Stunden sowohl semiokklusiv als auch okklusiv einmalig appliziert. An jedem Tier wurden die 4 Applikationsvarianten parallel geprüft. Die Befundungen nach 1, 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 Tagen erfolgten gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404. Bei allen 4 Applikationsvarianten kam es zu großflächigen Verfärbungen (grau-weiß, gelblich braun), Nekrosen sowie Verkrustungen und Verhärtungen der Haut im Bereich der Applikationsstellen. Insbesondere nach okklusiver Applikation traten auch Rötungen über die Applikationsstellen hinaus

auf. Chlorameisensäuremethylester wurde in allen 4 Teilversuchen, also bei 1- und bei 4-stündiger semiokklusiver sowie okklusiver Applikation als ätzend an der Haut bewertet (Hoechst, 1982 b; Potokar et al., 1985).

Ferner wurde mit Chlorameisensäuremethylester ein Hautreiztest an 3 weißen Neuseeland-Kaninchen mit 3-minütiger okklusiver sowie semiokklusiver Applikation der Testsubstanz auf die enthaarte intakte Flankenhaut durchgeführt. Die Befundungen erfolgten nach der OECD-Richtlinie Nr. 404. Die Haut der Kaninchen wurde bis in die Tiefe geschädigt. Die Applikationsstellen wiesen weiß-graue und/oder braune Verfärbungen, die von Nekrosen und/oder deutlich ausgeprägten oder schweren Ödemen sowie Erythemen mit Schorfbildungen und Verkrustungen begleitet waren, auf. Die behandelten Flanken waren bei den okklusiv behandelten Tieren über den Applikationsbereich hinaus gerötet. Im Allgemeinen waren die Befunde der semiokklusiv behandelten Tiere etwas weniger stark ausgeprägt als die der okklusiv behandelten Tiere. Chlorameisensäuremethylester wurde als stark reizend bis ätzend bewertet (Hoechst, 1982 b).

In einem weiteren Hautreiztest am Albino-Kaninchen wurde ein Hautreizindex von 110 bei einem maximal möglichen Index von 110 ermittelt und Chlorameisensäuremethylester als extrem reizend und als ätzend bewertet (keine weiteren Angaben; Industrial Bio-Test, 1975).

Im Widerspruch zu den oben genannten Befunden (BASF, 1975; Industrial Bio-Test, 1975; Potokar et al., 1985), nach denen Chlorameisensäuremethylester ätzend an der Haut wirkt, wurde ohne weitere Angaben berichtet, dass die einmalige Applikation von unverdünntem oder von in Öl formuliertem Chlorameisensäuremethylester auf die Haut von Mäusen, Ratten und Kaninchen zu keinerlei Reizerscheinungen geführt haben soll. Nach 3- bis 4-maliger Applikation soll lediglich eine leichte Hyperämie der Haut mit nachfolgender schwacher Pigmentierung aufgetreten sein (Gurova et al., 1977). Da wesentliche Angaben zum Versuchsaufbau und zur Befundung fehlen (u. a. Einwirkdauer, Art der Applikation, Umfang und Zeitpunkt der Befundungen), ist dieser Versuch zur Beurteilung der Hautreizwirkung von Chlorameisensäuremethylester nicht geeignet.

Chlorameisensäuremethylester zeigte in einer Prüfung am Kaninchen eine stark ätzende Wirkung am Auge. Eine Stunde nach der Applikation von 50 µl Chlorameisensäuremethylester (keine Angabe zur Reinheit) in das Ka-

ninchenauge wurden leichte Rötung, starkes Ödem, starke Trübung des Auges, weiße Färbung der Nick- und der Schleimhaut sowie Sekretion und 24 Stunden nach der Applikation zusätzlich Injektion und schmierige Auflagen befundet. Nach 8 Tagen hatte sich die stark ätzende Wirkung weiter manifestiert; es wurden starkes Ödem und starke Trübung, Verätzung, Iritis, Staphylom, Eiterung, Narben und krustige Lidränder festgestellt. Die als Negativkontrolle mit Natriumchlorid behandelten Tiere waren zu allen Untersuchungszeitpunkten ohne Befund (BASF, 1975).

In einem weiteren Test zur schleimhautreizenden Wirkung am Albino-Kaninchen wurde Chlorameisensäuremethylester als extrem reizend und als ätzend bewertet. Es wurde ein Reizindex von 8,0 bei einem maximal möglichen Index von 8,0 ermittelt (keine weiteren Angaben; Industrial Bio-Test, 1975).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, dass das einmalige Einbringen einer öligen Chlorameisensäuremethylester-Formulierung in das Auge von Kaninchen eine starke Entzündung, Eiterabsonderungen und eine allgemeine Intoxikation hervorgerufen haben soll (Gurova et al., 1977). Da wesentliche Angaben zum Versuchsaufbau und zur Befundung fehlen (u. a. Konzentration des Chlorameisensäuremethylesters in der Formulierung, Einwirkdauer, Umfang und Zeitpunkt der Befundungen), ist dieser Versuch zur Beurteilung der Schleimhautreizwirkung von Chlorameisensäuremethylester nicht geeignet.

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Zur toxischen Wirkung von Chlorameisensäuremethylester bei subchronischer Aufnahme wurde eine Inhalationsstudie an Wistar-Ratten gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 413, der EPA/TSCA-Richtlinie 40 CFR § 798.2450 sowie der Richtlinie 87/302/EWG durchgeführt. Je 10 Tiere/Konzentration und Geschlecht wurden gegenüber nominal 0 (Kontrolle), 0,4, 2, 4 bzw. 8 ppm Chlorameisensäuremethylester (ca. 0 (Kontrolle), 1,6, 7,8, 15,7 bzw. 31 mg/m³) ganzkörperexponiert. Die Festlegung der geprüften Konzentra-

tionen erfolgte unter Berücksichtigung der Befunde der oben geschilderten subakuten Inhalationsstudie an der Sprague-Dawley-Ratte (HRC, 1992; siehe Kapitel 7.2). Die mittleren analytisch gemessenen Konzentrationen betragen 0 (Kontrolle), 0,40, 2,15, 3,98 bzw. 7,83 ppm (ca. 0 (Kontrolle), 1,6, 8,4, 15,6 bzw. 30,7 mg/m³). Der verwendete Chlorameisensäuremethylester hatte zu Versuchsbeginn eine Reinheit von > 99,4 %; die Reanalyse bei Versuchsende ergab eine Reinheit von 98,5 %. Neben den über die Gesamtversuchsdauer von 92 Tagen an 6 Stunden/Arbeitstag insgesamt 65-mal exponierten Tieren wurden zusätzlich als Satellitengruppen für Zwischensektionen nach 3, 10 bzw. 20 Expositionen je 10 Tiere/Befundungszeitpunkt, Konzentration und Geschlecht unter identischen Bedingungen behandelt. In der Nasenhöhle und dem Larynx wurden an 4 weiblichen Tieren/Gruppe nach Vorbehandlung mit 5-Brom-2'-desoxyuridin Messungen der DNA-Replikation als Maß der Zellproliferation vorgenommen. Hämatologische oder klinisch-chemische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. 4 der gegenüber 8 ppm exponierten männlichen Ratten starben nach 24, 32, 36 bzw. 41 Expositionen. Klinische Symptome traten ausschließlich in der obersten Konzentrationsgruppe auf und deuteten auf eine substanzbedingte irritative Atemwegsreizung hin; es wurden Schnauzenwischen, Niesen, Verkrustungen an den Nasen und bei den später verendeten Tieren veränderte Atemmuster und eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung der männlichen Tiere der mittleren und der oberen Konzentrationsgruppe war leicht retardiert. Eine leichte, aber signifikante Reduzierung des absoluten Körpergewichts wurde nur bei den nach 3 Expositionen und den am Versuche getöteten Männchen der oberen Konzentrationsgruppe gemessen. Substanzbedingte makroskopische Veränderungen waren auf die über die gesamte Versuchszeit gegenüber 8 ppm exponierten Tiere beschränkt, die fokale rote Verfärbungen der Lungen aufwiesen. Die verendeten Tiere dieser Konzentrationsgruppe hatten ein Emphysem und/oder multifokale Verfärbungen der Lungen. Außer bei der ersten Zwischensektion nach 3 Expositionen waren bei den Tieren der obersten Konzentrationsgruppe die relativen und die absoluten Lungengewichte erhöht. Alle weiteren Organgewichte wiesen keine behandlungsbedingten und toxikologisch relevanten Abweichungen gegenüber den Kontrollen auf. Histopathologische Veränderungen waren auf den Atemtrakt beschränkt. Einen Überblick über Auftreten und Intensität der in den verschiedenen Bereichen des Atemtraktes festgestellten Veränderungen gibt die folgende Tabelle 3.

Tabelle 3. Histopathologische Befunde und erhöhte Zellproliferationsraten¹ bei der Wistar-Ratte nach 3-, 10-, 20- bzw. 65-maliger Ganzkörperexposition gegenüber Chlorameisensäuremethylester (subchronische Inhalationsstudie mit Zwischensektionen nach 0,5, 2 und 4 Wochen) nach BASF (1999)

Konzentration	Zahl der Expositionen	Befundung	Nase	Larynx	Trachea	Lunge
0,4 ppm	3	Histopathologie	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund
		Zellproliferation	ohne Befund	ohne Befund	--	--
	10	Histopathologie	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund
		Zellproliferation	ohne Befund	ohne Befund	--	--
	20	Histopathologie	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund
		Zellproliferation	ohne Befund	ohne Befund	--	--
63	Histopathologie	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	
	Zellproliferation	ohne Befund	ohne Befund	--	--	
2 ppm	3	Histopathologie	+	+	ohne Befund	ohne Befund
		Zellproliferation	ohne Befund	ohne Befund	--	--
	10	Histopathologie	+	+	ohne Befund	ohne Befund
		Zellproliferation	ohne Befund	ohne Befund	--	--
	20	Histopathologie	+	++	ohne Befund	ohne Befund
		Zellproliferation	+	+	--	--
65	Histopathologie	++	+	ohne Befund	ohne Befund	
	Zellproliferation	++	+	--	--	
4 ppm	3	Histopathologie	+	+	+	ohne Befund
		Zellproliferation	ohne Befund	+	--	--
	10	Histopathologie	++	++	++	ohne Befund
		Zellproliferation	+	+	--	--
	20	Histopathologie	++	++	++	+
		Zellproliferation	+	+	--	--
63	Histopathologie	++	++	+	+	
	Zellproliferation	+++	++	--	--	
8 ppm	3	Histopathologie	++	+++	++	+
		Zellproliferation	ohne Befund	++	--	--
	10	Histopathologie	++	+++	+++	++
		Zellproliferation	++	++	--	--
	20	Histopathologie	+++	+++	+++	++
		Zellproliferation	++	++	--	--
65	Histopathologie	+++	+++	+++	++	
	Zellproliferation	+++	+++	--	--	

¹ Messung nach Vorbehandlung 5-Brom-2'-desoxyuridin-Replikation

+ leicht
 ++ mäßig
 +++ stark
 -- nicht untersucht

Histopathologische Veränderungen des Atemtraktes wurden bereits nach nur drei Expositionen gegenüber ≥ 2 ppm Chlorameisensäuremethylester festgestellt. **Veränderungen in der Nasenhöhle** bestanden aus Plattenepithelmetaplasien sowie fokalen oder diffusen Hyperplasien des respiratorischen Flimmerepithels und des Übergangsepithels. Verbunden mit einer erhöhten Schleimproduktion waren die Schleim produzierenden Goblet-

Zellen hypertrophisch, wurden mit Fortdauer der Applikation aber durch das dann dominierende Plattenepithel verdrängt. Zu Versuchsende war das plattenepithelartig veränderte und stark verdickte Übergangsepithel außerdem oberflächlich deutlich keratinisiert. Ausgehend vom Übergangsepithel und zu Versuchsende auch das respiratorische Epithel betreffend, bestand eine purulente Entzündung mit Abschilferung nekrotischer Zellen. Die DNA-Replikation der mit 8 ppm behandelten Tiere war gegenüber der Kontrolle in Abhängigkeit der Applikationsdauer im respiratorischen Epithel nach 3-maliger Exposition leicht, nach 10- bzw. 20-maliger Exposition 2,5- bzw. 4,5fach und bei Versuchsende 33fach erhöht. Bei den mit 2 bzw. 4 ppm behandelten Tieren war eine signifikant erhöhte DNA-Replikation ab der dritten Zwischensektion feststellbar und erreichte zu Versuchsende den 7,9- bzw. 17,6fachen Wert der Kontrolle. Diese enorm gesteigerte DNA-Replikation erklärten die Autoren mit den stark gesteigerten Zellerneuerungsraten eines plattenepithelartig veränderten Epithels. Im Übergangsepithel war die DNA-Replikation in den mit 8 bzw. 4 ppm behandelten Konzentrationsgruppen ab der 3-maligen und der mit 2 ppm behandelten Konzentrationsgruppe ab der 20-maligen Exposition erhöht. Auffallend war ein Abfall der Proliferationsrate des Übergangsepithels im vorderen Bereich der Nasenhöhle zu Versuchsende, der von den Autoren mit der zunehmenden Keratinisierung des Gewebes erklärt wurde. Plattenepithel und olfaktorisches Epithel der Nasenhöhle waren ohne signifikanten Befund. Die **Veränderungen des Larynx** bestanden im Bereich des Flimmerepithels an der Epiglottisbasis aus einer Plattenepithelmetaplasie mit minimaler bis mäßiger Hyperplasie und teilweise purulenter Entzündung der Submucosa und waren konzentrationsabhängig ab der ersten Zwischensektion in den drei oberen Konzentrationsgruppen festzustellen. Nach 3 Behandlungstagen hatte die Plattenepithelmetaplasie eine fokale und nach 10 Tagen eine diffuse Ausbreitung. Mit Fortdauer der Studie wurde die obere Zellschicht des Flimmerepithels zunehmend abgeflacht und zeigte Anzeichen einer Keratinisierung. Nekrotische Zellen, die nach 10- und 20-maliger Exposition festgestellt wurden, fehlten bei der Endsektion nach 63 Expositionen, was die Autoren mit der Schutzwirkung der Plattenepithelzellschichten erklärten. Das normal nicht keratinisierte Plattenepithel des Larynx war in den drei oberen Konzentrationsgruppen zu Versuchsende entzündet, hyperplastisch, keratinisiert und wies einzelne nekrotische Zellen auf. Diese Veränderungen wurden in der oberen Konzentrationsgruppe auch nach 3-maliger Exposition festgestellt. In der oberen Konzentrations-

gruppe war zu allen Befundungszeitpunkten das kubische Epithel des Larynx minimal bis mäßig hyperplastisch verdickt. Das Ausmaß der DNA-Replikation des Flimmerepithels nahm gegenüber den Kontrollen bis zur dritten Zwischensektion in den drei oberen Konzentrationsgruppen auf 2,3- bis 31,1fache Werte und das des Plattenepithels bis zur Endsektion auf 5- bzw. 8,3fache Werte in den beiden oberen Konzentrationsgruppen zu. Eine leichte signifikante Erhöhung der DNA-Replikation des kuboidalen Epithels der mit 8 ppm behandelten Tiere wurde nach 3 Behandlungstagen und zu Versuchsende festgestellt. Die **Veränderungen der Trachea** waren auf die zwei oberen Konzentrationsgruppen beschränkt, traten konzentrationsabhängig bereits ab der 3-maligen Exposition auf und bestanden aus einer Plattenepithelmetaplasie und einer mit erhöhter Schleimproduktion verbundenen Hypertrophie der Goblet-Zellen sowie in der oberen Konzentrationsgruppe auch fokalen epithelialen Hyperplasie. Wie auch die histopathologischen Veränderungen der Trachea waren histopathologische **Veränderungen der Lungen** auf die zwei oberen Konzentrationsgruppen beschränkt. Nach 3-maliger Exposition in den terminalen Bronchiolen, besonders im Bereich der Übergänge in die Alveolargänge, und bis zum Versuchsende in den gesamten Bronchiolen einschließlich der Segmentbronchiolen war das Lungenepithel der mit 8 ppm behandelten Tiere hyperplastisch und metaplastisch verändert. Die eine Schutzfunktion ausübenden Clara-Zellen waren verschwunden. Das respiratorische Epithel war entweder extrem abgeflacht oder hyperplastisch. Im Bereich der Alveolen und peribronchial bestand eine ausgeprägte granulomatöse Entzündung, die sich zum Teil auch fokal ins Parenchym ausgebreitet hatte. Einige der Tiere wiesen große Schleimansammlungen in den Alveolargängen und den Bronchiolen auf. Bei den mit 4 ppm behandelten Tieren wurden ausgeprägte histopathologische Veränderungen der Lunge erst bei der Endsektion nach 65 Expositionen festgestellt. **Zusammenfassend** verursachte die Inhalation von Chlorameisensäuremethylester bei Ratten ausgeprägte morphologische Veränderungen des respiratorischen Flimmerepithels und des Übergangsepithels der Nase sowie des Flimmerepithels der Epiglottisbasis und der Bronchiolen. Weniger intensiv ausgeprägt waren die histopathologischen Veränderungen des Plattenepithels und des kuboidalen Epithels des Larynx und des respiratorischen Flimmerepithels der Trachea. Die Epithelien waren vorwiegend hyperplastisch verdickt und plattenepithelmetaplastisch verändert. Die in der Nasenhöhle und dem Larynx gemessene DNA-Replikation spiegelte im Wesentlichen die histopathologischen Veränderungen

wider. Bei der Befundung minimaler Schädigungen schien jedoch die histologische Untersuchung sensibler als die Messung der DNA-Replikation zu sein. Die Konzentrationen von 8 und von 4 ppm verursachten Schädigungen im gesamten Atemtrakt, während 2 ppm unabhängig von der Expositionshäufigkeit ausschließlich Schädigungen in der Nasenhöhle und im Larynx induzierten. Dies weist auf eine effektive Elimination der Testsubstanz aus der Atemluft im oberen Respirationstrakt bis zu einer Konzentration von ca. 2 ppm hin. Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wurde mehr durch die Höhe der applizierten Einzelkonzentration als durch die kumulative Dosis bestimmt. Unabhängig von der Applikationshäufigkeit betrug für die 3-, die 10-, die 20- und die 65-malige Exposition die no observed adverse effect concentration (NOAEC) 0,4 ppm (1,6 mg/m³; BASF, 1999).

Bis zu 4 Monate wurden männliche Mäuse gegenüber 0 (Kontrolle), 0,185, 0,64 bzw. 2,06 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ und männliche Ratten gegenüber 0 (Kontrolle), 0,197, 0,72 bzw. 2,15 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ exponiert. Wesentliche Angaben zum Versuchsaufbau und zum Untersuchungsumfang, u. a. Angaben zu Tierstämmen, Anzahl/Gruppe, Konzentrationsmessungen, Art und Dauer der Exposition, fehlen. Die histologische Untersuchung der gestorbenen bzw. bei Versuchsende getöteten Tiere war in den unteren Konzentrationsgruppen ohne Befund. In den mittleren Versuchsgruppen kam es zu einer Schwellung des Bronchialepithels; Leber und Nieren waren ohne Befund. Als histologische Befunde der oberen Versuchsgruppen wurden Verdickung der Alveolarwände, lymphoide Infiltrationen in den Bronchien, Vakuolisierung der Leberzellen und Schädigung des Epithels der proximalen Nierenkanälchen genannt. Angaben, ob die Befunde jeweils bei beiden Spezies erhoben wurden sowie zur Inzidenz und zur Schwere der Befunde fehlen. Ohne Angaben zu Art und Umfang und ohne Zuordnung zu den Expositionskonzentrationen wurden als weitere Befunde noch Veränderungen der Nerv-Muskel-Erregung, der Körpertemperatur, der Atemfrequenz, der Zahl und osmotischen Stabilität der Erythrozyten, der Retikulozytenzahl, der Bromsulfthalein-Proben und der Organgewichte von Lungen, Herz, Leber, Nieren, Milz und Nebennieren sowie des Vitamin C-Gehaltes einzelner Organe genannt (Gurova et al., 1977). Da wesentliche Angaben zum Versuchsaufbau und zur Befundung fehlen und die Dokumentation des Versuches insgesamt ungenügend ist, ist der Versuch zur Beurteilung der chronischen Toxizität von Chlorameisensäuremethylester nicht geeignet.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test gemäß OECD-Richtlinie Nr. 471 wirkte Chlorameisensäuremethylester (Reinheit 99,2 %) weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) mutagen. In der als Präinkubationstest durchgeführten Prüfung wurden die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100 sowie TA 1537 mit 0,0005 bis 1,0 µl Chlorameisensäuremethylester/Platte und der Salmonella typhimurium-Stamm TA 1535 mit 0,0005 bis 5,0 µl Chlorameisensäuremethylester/Platte inkubiert. Als Formulierungsmittel wurde Ethanol verwendet. Bei Zusatz von S9-Mix wirkten Konzentrationen von $\geq 0,5$ µl/Platte und ohne metabolische Aktivierung bereits Konzentrationen von $\geq 0,01$ µl/Platte bakteriotoxisch. Die Inkubation der Salmonella typhimurium-Stämme mit Chlorameisensäuremethylester führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Revertanzahlen. Die Prüfungen mit den Positivkontrollen 2-Aminoanthracen, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin, 4-Nitro-o-phenylendiamin, 9-Aminoacridinchlorid Monohydrat und Dimethylcarbamylochlorid ergaben die erwarteten Ergebnisse (BASF, 1988 b).

Auch in einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test, in dem die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) mit Konzentrationen von 1 bis 100 µg Chlorameisensäuremethylester/Platte inkubiert worden waren, ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung der Verbindung. Der Test wurde als Standard-Platten-Inkorporationstest mit jeweils 3 Platten/Konzentration durchgeführt. Bis zur obersten geprüften Konzentration von 100 µg/Platte waren die Revertanzahlen nicht erhöht. In einer Vorstudie hatten 333 µg/Platte sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung bakteriotoxisch gewirkt. Mit den Positivkontrollen Natriumazid, 4-Nitro-o-phenylendiamin und 2-Aminoanthracen und der Negativkontrolle Methanol (Formulierungsmittel) wurden die erwarteten Ergebnisse erzielt (LMP, 1985).

Damit wurden die Befunde eines älteren Salmonella/Mikrosomen-Testes, der ebenfalls als Standard-Platten-Inkorporationstest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzier-

ten Rattenlebern) durchgeführt wurde, bestätigt. Es wurden jeweils 2 Platten/Konzentration mit 0 (Negativkontrolle Ethanol), 0,25, 0,1, 0,02 bzw. 0,004 µl Chlorameisensäuremethylester/Platte inkubiert. Angaben zur Reinheit der Testsubstanz und zur Bakteriotoxizität der geprüften Konzentrationen wurden nicht mitgeteilt. Chlorameisensäuremethylester erhöhte die Revertanzahlen nicht. Die Positivkontrollen 2-Acetylaminofluoren, Benzo(a)pyren, β -Naphthylamin, Neutralrot, 4-Nitro-o-phenylendiamin und Streptozotizin induzierten erwartungsgemäß eine deutliche Erhöhung der Revertanzahlen (Hoechst, 1977).

Im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des chinesischen Hamsters induzierte Chlorameisensäuremethylester nach metabolischer Aktivierung mit S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber Chromosomenschäden. Sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung wurden Konzentrationen von 0,1, 1,0 und 2,5 µl Chlorameisensäuremethylester/ml geprüft. Die Präparation der Zellen erfolgte nach 7 (nur oberste Konzentration), 18 bzw. 28 (ebenfalls nur oberste Konzentration) Stunden. Es wurden jeweils 400 Metaphasen/Befundungszeitpunkt und Konzentration ausgewertet. Ohne metabolische Aktivierung war die Aberrationsrate der mit Chlorameisensäuremethylester behandelten Zellen nicht erhöht. Mit metabolischer Aktivierung wiesen die nach 7 und die nach 28 Stunden präparierten Zellen sowohl ohne als auch unter Einbeziehung der Gaps gegenüber der Negativkontrolle (Lösungsmittel) deutlich erhöhte Aberrationsraten auf. Bei den nach 18 Stunden präparierten Zellen fand sich keine erhöhte Aberrationsrate. Die Mitose-Indices nach Behandlung mit der obersten Konzentration betrugen zu den drei Präparationszeitpunkten 38, 80,6 bzw. 80,5 %. Von den Autoren wurden die unterschiedlichen Befunde zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mit einer vorübergehenden Änderung der Zellzyklusphasen der geschädigten Zellen erklärt. Die Prüfungen der Positivkontrollen Ethylmethansulfonat und Cyclophosphamid erbrachten die erwarteten Ergebnisse. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Chlorameisensäuremethylester in diesem Zytogenetiktest in vitro an V79-Zellen in Anwesenheit von S9-Mix mutagen gewirkt hat (LMP, 1986).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Thiess und Hey (1968) berichten über insgesamt 14 Fälle einer inhalativen Chlorameisensäuremethylester-Vergiftung beim Menschen, wovon ein Fall tödlich endete. Zu der tödlich endenden Vergiftung (nach Luftströmung, Temperatur, physikalischen Konstanten wurde eine Expositionskonzentration von ca. 40000 ppm (ca. 156800 mg/m³) geschätzt) kam es durch grob fahrlässige Außerachtlassung der Sicherheitsvorschriften beim Reinigen eines Chlorameisensäuremethylester-Behälters. Sofort nach der Inhalation wies der gegenüber Chlorameisensäuremethylester exponierte Arbeiter starken Hustenreiz, oberflächliche Atmung, Retrosternalschmerz, Atemnot, Tachykardie, Reizungen der Konjunktiven und starke Unruhe auf. Als Aufnahmebefunde in der Klinik nach Erstversorgung in der werksärztlichen Ambulanz wurden genannt: guter Allgemeinzustand, deutliche Konjunktivitis, Hustenreiz, keine Zyanose, keine ausgesprochene Ruhedyspnoe, etwas abgeschwächtes Vesikuläراتmen und vereinzelte bronchiale Rasselgeräusche, Herz, Kreislauf, Abdominalorgane sowie ZNS unauffällig, Tem-

peratur normal. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte diffuse, konfluierende Herde über beiden Mittel- und Unterfeldern und beginnenden Pleuraerguss rechts. Trotz Intensivtherapie (Kortison, Antibiotika, Kreislaufunterstützung, Sedativa, Sauerstoffzelt) starb der Patient 4 Tage nach der Chlorameisensäuremethylester-Inhalation an einem Lungenödem. Bei den restlichen 13, von den Autoren als Bagatellvergiftungen bewerteten Fällen kam es zu Tränenfluss mit Reizung der Bindehäute und zum Teil laryngitischen Beschwerden mit trockenem Reizhusten. Die beschriebenen Erscheinungen waren nach 1 bis 2 Stunden vollständig reversibel. Die Allgemeinbefunde - einschließlich Röntgenaufnahmen des Thorax - waren ohne Besonderheiten (Thiess und Hey, 1968; Hey und Thiess, 1968).

Bei einer akzidentellen Exposition gegenüber Chlorameisensäuremethylester atmete ein Arbeiter höchstens zwei bis drei Züge des Gases ein. Etwa eine Stunde später suchte er wegen leichten Brennens in den Augen und geringen Hustenreizes die werksärztliche Abteilung auf. Der Auskultationsbefund der Lunge war weitgehend unauffällig; lediglich über den Oberfeldern bestand beidseitig ganz vereinzelt Giemen. Der Arbeiter wurde symptomatisch behandelt und war 6 Stunden nach der Exposition völlig beschwerdefrei. Am nächsten Morgen stellten sich Husten und leichte Dyspnoe sowie Giemen und Brummen über der gesamten Lunge ein. Eine röntgenologische Untersuchung zeigte 2 Tage nach der Exposition eine diffuse vermehrte Zeichnung über dem rechten Unterfeld. Nach Behandlung mit Antibiotika, Corticoiden, Hustenmitteln und Bettruhe war die Lunge eine Woche nach der Exposition auskultatorisch ohne Befund. In der folgenden Zeit kam es aber immer wieder, insbesondere morgens, zu starkem Hustenreiz nach Intervallen völliger Beschwerdefreiheit. Eine zu einem späteren Zeitpunkt (keine genauere Angabe) durchgeführte umfangreiche Untersuchung in einer Lungenfachklinik ergab keinen pathologischen Befund. Der Autor wies insbesondere auf die lange Latenzzeit bis zum Auftreten massiver Befunde nach einer Intoxikation mit Chlorameisensäuremethylester hin (Schuckmann, 1972).

Ein Arbeiter einer russischen Produktionsanlage wurde während Wartungsarbeiten am Rücken mit Chlorameisensäuremethylester benetzt. Während des Unfalls trug der Mann Atemschutz. Direkt nach dem Unfall empfand er lediglich ein Jucken und Brennen der benetzten Hautareale. Unter der Dusche kam es kurzzeitig (3 bis 5 Minuten) zu Reizung der Augen und des Rachens sowie zu Hustenreiz. Erst nach einem symptomfreien Intervall

von 4 bis 5 Stunden wurde der Mann mit Dyspnoe, Hustenreiz und Schmerzen im Rachen in der werksärztlichen Ambulanz vorstellig, wo er mit Kalziumchlorid und Dimedrol (Diphenhydramin) behandelt und nach Hause geschickt wurde. Nach kurzzeitiger Besserung verschlechterte sich sein Zustand so stark, dass er 22 Stunden nach dem Unfallgeschehen in ein Krankenhaus eingeliefert wurde. Klinische und röntgenologische Untersuchungen ergaben ein Lungenödem, das nach entsprechender Behandlung ohne Komplikationen abheilte (Penknovich und Anikin, 1988).

Die an Freiwilligen bestimmte Geruchsschwelle von Chlorameisensäuremethylester betrug 1 mg/m^3 (entsprechend $0,255 \text{ ppm}$) und die Reizschwelle 2 mg/m^3 (entsprechend $0,51 \text{ ppm}$). Eine Konzentration von 5 mg/m^3 (entsprechend $1,3 \text{ ppm}$) wurde für den Menschen als stark reizend an Augenschleimhäuten und Atemwegen angegeben (keine weiteren Angaben; Gurova et al., 1977).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat auf Anregung der BG Chemie für Chlorameisensäuremethylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf $0,2 \text{ ml/m}^3$ (ppm, entsprechend $0,78 \text{ mg/m}^3$) festgesetzt. Außerdem hat die MAK-Kommission Chlorameisensäuremethylester in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt (DFG, 2004; Greim, 2003).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 23 (obstruktive Atemwegserkrankungen) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Bei einer akuten Vergiftung sollten diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen wie nach Phosgen-Inhalation ergriffen werden (siehe auch Merkblatt M 015 „Phosgen“ der BG Chemie; BG Chemie, 1997).

Literatur

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Methylchlorkohlenensäureester = Chlorameisensäure-Methylester - Gewerbetoxikologische Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XXV391 (1975)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC₅₀ von Methylchlorformiat als Dampf bei 4stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten
unveröffentlichter Bericht (1980)

BASF AG
Datenblatt Methylchlorformiat (1981 a)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Prüfung der akuten oralen Toxizität von „Methylchlorformiat, Methylchlorkohlenensäureester“ an der Ratte
unveröffentlichter Bericht (1981 b)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Akutes Inhalationsrisiko - Inhalations-Risiko-Test (Ratte)
unveröffentlichter Bericht (1981 c)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Prüfung der akuten dermalen Toxizität von „Methylchlorformiat, Methylchlorkohlenensäureester“ an der Ratte
unveröffentlichter Bericht (1981 d)

BASF AG
DIN-Sicherheitsdatenblatt Methylchlorformiat (1988 a)

BASF AG, Department of Toxicology
Report on the study of chloroformic acid methylester (ZST test substance No.: 87/260) in the Ames test (preincubation test with *Salmonella typhimurium*)
unveröffentlichter Bericht, Project No. 40M0260/874086 (1988 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Abteilung Toxikologie
BGA-Ringversuch
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 10A0619/891258 (1990)

BASF AG
AIDA-Grunddatensatz Carbonochloridic acid, methyl ester (9CI) (1992)

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG Methylchlorformiat (1997)

BASF AG, Toxicology

Chloroformic acid methyl ester (Chlorameisensäuremethylester) (BG-Nr. 36) - 90-day vapor inhalation study in Wistar rats with interim necropsies of satellite groups after 3, 10 and 20 exposures - Study focus: histopathology of the respiratory tract and measurement of cell proliferation in the upper respiratory tract
unveröffentlichter Bericht, Project No. 99I0199/94006 (1999)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Battelle Columbus Laboratories

Acute vapor inhalation range-finding, LC₅₀ and toxicity study of methyl chloroformate in rats
Project Number N0920-4400 (1981)
im Auftrag der PPG Industries, Incorporated, Pittsburgh, Pennsylvania
NTIS/OTS 0546253

Bayer AG, Organische Chemikalien

Sicherheitsdatenblatt Methylchlorformiat destilliert (1998)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)

Merkblatt M 015 - Phosgen

Jedermann-Verlag Dr. Otto Pfeffer oHG, Heidelberg (1997)

Böhm, S.

Chloroformic esters

in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2001)

Damle, S.B.

Carbonic and carbonochloridic esters

in: Kroschwitz, J.I., Howe-Grant, M. (eds.)

Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology

4th ed., vol. 5, p. 77 - 97

Wiley Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1992)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)

MAK- und BAT-Werte Liste 2004

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

Eastman Kodak, Laboratory of Industrial Medicine (ohne Jahreszahl)

zitiert in: Fassett, D.W., Irish, D.D. (eds.)

Patty's industrial hygiene and toxicology

2nd ed., vol. II, p. 1883

John Wiley Sons, New York, London (1963)

Gage, J.C.

The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals

Br. J. Ind. Med., 27, 1 - 18 (1970)

Greim, H. (Hrsg.)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)

Wiley-VCH GmbH, Weinheim (2003)

Gurova, A.I., Alekseeva, N.P., Gorlova, O.E.
Beiträge zur Beurteilung der Toxizität von Methylchlorformiat (deutsche Übersetzung
aus dem Russischen)
Gig. Sanit., Heft 5, 97 - 99 (1977)

Hawley's condensed chemical dictionary
12th ed.
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1995)

Hey, W., Thiess, A.M.
Zur Toxizität des Chlorameisensäuremethylesters. Dargestellt an einer tödlich verlau-
fenden Vergiftung
Arch. Toxikol., 23, 186 - 196 (1968)

Hoechst AG
Test for the mutagenicity in bacteria strains in the absence and presence of a liver pre-
paration
unveröffentlichte Untersuchung Nr. 58/77 (1977)

Hoechst AG
Sicherheitsdatenblatt Chlorameisensäuremethylester (1982 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Prüfung auf primäre Reiz/Ätzwirkung an der Kaninchenhaut mit Chlorameisensäure-
methylester an Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 377/82 (1982 b)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Chlorameisensäuremethylester - Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest an männli-
chen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.1059 (1985)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Chlorameisensäuremethylester - Inhalationstoxizität im strömenden Gemisch an männ-
lichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten, 4 Stunden LC₅₀
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.0432 (1986 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Prüfung der therapeutischen Wirkung von Urbason soluble forte^R im Falle einer akuten
inhalativen Vergiftung mit Chlorameisensäuremethylester an Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.0854 (1986 b)

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.)
(CFAME) Chloroformic acid methyl ester - 28-day inhalation study in rat
unveröffentlichter Bericht, Report No. BGH 11/91103 (1992)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Industrial Bio-Test Laboratories Inc.
Acute toxicity studies with methyl chloroformate
Report IBT No. 601-07358 (1975)
im Auftrag der PPG Industries, Inc.
NTIS/OTS 0570701

- Lazarev, N.V.
Schädliche Substanzen in der Industrie, Leningrad (1963)
zitiert in: Gurova et al. (1977)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-111
CRC Press Inc., Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)
- LMP (Laboratorium für Mutagenitätsprüfung der Technischen Hochschule Darmstadt)
Chloroformic acid methyl ester - induction of gene mutations in mutant strains of *Salmonella typhimurium* (Ames test) without and with metabolic activation
unveröffentlichter Bericht, LMP 120 (1985)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- LMP (Laboratorium für Mutagenitätsprüfung der Technischen Hochschule Darmstadt)
Chloroformic acid methyl ester - chromosome aberrations in cells of Chinese hamster cell line V79
unveröffentlichter Bericht, LMP 121 (1986)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Penknovich, A.A., Anikin, V.V.
Case of acute poisoning by methyl chloroformate (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., No. 10, 57 - 58 (1988)
- Plzak, V., Doull, J.
A further survey of compounds for radiation protection
USAF School of Aerospace Medicine, Aerospace Medical Division (AFSC), Brooks Air Force Base, Texas, USA (1969)
- Potokar, M., Grundler, O.J., Heusener, A., Jung, R., Mürmann, P., Schöbel, C., Suberg, H., Zechel, H.J.
Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals
Food Chem. Toxicol., 23, 615 - 617 (1985)
- RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
Carbonochloridic acid, methyl ester, RTECS Number FG3675000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2001)
- Sax's dangerous properties of industrial materials
9th ed.
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1995)
- Schuckmann, F.
Zur Symptomatik der Chlorameisensäuremethylestervergiftung
Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, 22 (3), 74 - 76 (1972)
- Thiess, A.M., Hey, W.
Über eine tödlich verlaufende Chlorameisensäuremethylester-Intoxikation sowie 13 weitere Beobachtungen mit Gesundheitsschädigungen nach Einwirkung von Chlorameisensäuremethylester
Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, 18, 141 - 147 (1968)

VCI (Verband der chemischen Industrie)

VCI-Altstoffliste

Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Haun, C.C., Kinhead, E.R.

Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions

Toxicol. Appl. Pharmacol., 42, 417 - 423 (1977)

Wardenbach, P.

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 07.09.1984