

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

(redaktionell überarbeitet 05/06)

m-Chlornitro- benzol

Nr. 74

CAS-Nr. 121-73-3



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: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

m-Chlornitrobenzol

m-Chloronitrobenzene

Zu o-Chlornitrobenzol (Nr. 73) liegt ebenfalls eine TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG vor, die zum Vergleich herangezogen werden kann.

1 Zusammenfassung und Bewertung

m-Chlornitrobenzol wird bei entsprechender Exposition sowohl über die Haut und den Magen-Darm-Trakt als auch über die Atemwege vom Körper aufgenommen. Wie eine Studie an Kaninchen zeigt, denen der Stoff in einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht einmalig oral verabreicht wurde, wird m-Chlornitrobenzol im Körper zum einen zu phenolischen Verbindungen hydroxyliert und zum anderen zu Amino-Verbindungen reduziert. Innerhalb von 48 Stunden werden 33 % des eingesetzten Stoffes als Glukuronid, 18 % als Sulfat, 1 % als Nitrophenylmercaptursäure und 11 % als freies m-Chloranilin mit dem Urin ausgeschieden. Nur 0,6 % des verabreichten m-Chlornitrobenzols wird innerhalb von 48 Stunden mit den Fäzes als freies m-Chloranilin ausgeschieden. Die Bildung von m-Chloranilin kann auch bei Ratten nach oraler Gabe von 78,8 mg/kg Körpergewicht nachgewiesen werden. Bei der Reduktion der Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe entsteht als sehr reaktives Zwischenprodukt die Hydroxylamin-Verbindung. Die Reduktion des m-Chlornitrobenzols zu m-Chloranilin kann auch in vitro an Rattenleberzellen und mit dem Enzymsystem Xanthin-Oxydase-Xanthin nachgewiesen werden.

Bei einmaliger oraler und dermaler akuter Applikation erweist sich m-Chlornitrobenzol als gesundheitsschädlich. Als orale LD₅₀ für Ratten und Mäuse liegen Werte zwischen 300 und 470 mg/kg Körpergewicht vor und die dermale LD₅₀ für Ratten liegt bei Werten zwischen 800 und 1700 mg/kg Körpergewicht. Im Inhalations-Risiko-Test bewirkt m-Chlornitrobenzol keine gravierenden toxischen Effekte. Als typisches Vergiftungssymptom tritt neben eher unspezifischen Effekten Zyanose auf. Nach einmaliger Behandlung mit m-Chlornitrobenzol wird bei Ratten eine deutliche und bei Katzen eine sehr stark ausgeprägte Methämoglobinämie beobachtet.

In Untersuchungen am Kaninchen zeigt m-Chlornitrobenzol keine hautreizenden Eigenschaften und führt nur zu einer leichten Augenreizung. In einem Maximierungstest nach Magnusson und Kligman ergeben sich keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potenzial von m-Chlornitrobenzol.

In einer Reihe von Untersuchungen, in denen m-Chlornitrobenzol Ratten über 8, 20, 28 oder 100 Tage bzw. 7 Monate oral oder inhalativ verabreicht wurde, erweist sich das hämatopoetische System einschließlich der Milz als Hauptzielorgan der toxischen Wirkung des Stoffes. Daneben spielt die Methämoglobinbildung eine wichtige Rolle. Schwächer sind Einwirkungen auf die Leber. Andere Organe sind nicht betroffen. In allen Untersuchungen wird durch die Gabe von m-Chlornitrobenzol der Methämoglobingehalt im Blut stark erhöht und der Hämoglobingehalt gesenkt, unabhängig vom Verabreichungsweg. Weitere Veränderungen sind Senkung der Zahl der Erythrozyten und Leukozyten sowie des Hämatokrits, Erhöhung der Anzahl an Lymphozyten, Thrombozyten und Retikulozyten und eine starke Erhöhung der Bildung von Heinz-Körpern. Soweit untersucht, ist die Milz vergrößert und das Milzgewicht erhöht sowie das Lebergewicht nach längerer Behandlung erhöht. In der Milz zeigt sich eine leichte bis mittelgradige Erhöhung der Hämatopoese und eine minimale Hyperplasie der roten Pulpa. Schwache Störungen der Leberfunktion sowie histopathologisch eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leber sind zu beobachten. In der Studie zur oralen Toxizität an Ratten über 28 Tage wird noch nach Verabreichung der niedrigsten Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht ein relevanter Effekt auf die Zusammensetzung des Blutes der Tiere beobachtet, sodass hier kein no effect level festgelegt werden kann.

Zur Gentoxizität von m-Chlornitrobenzol in vitro sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden, die fast ausschließlich negativ verliefen. Von zahlreichen Testen mit *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* ist nur ein Test am *Salmonella typhimurium*-Stamm TA 100 positiv. Allerdings konnte dieser einzige, nur schlecht belegte positive Befund ein Jahr später von den gleichen Autoren nicht bestätigt werden. In zwei Fällen werden Ergebnisse von Testen am *Salmonella typhimurium*-Stamm TA 100 von den Autoren als fraglich bezeichnet, wobei es sich einmal um einen Test mit metabolischer Aktivierung, das andere Mal ohne metabolische Aktivierung handelt. Die entsprechenden parallel durchgeführten Teste ohne bzw. mit metabolischer Aktivierung sind eindeutig negativ. In der Zusammenschau kann mit großer Wahrscheinlichkeit gesagt werden, dass

m-Chlornitrobenzol kein genmutagenes Potenzial in den bakteriologischen Testsystemen besitzt. Auch die mit Säugerzellen in vitro durchgeführten Untersuchungen zeigen überwiegend negative Ergebnisse, jedoch auch eindeutig positive Befunde. An Ovarzellen des Chinesischen Hamsters verläuft ein Test auf Chromosomenaberrationen mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. An Lungenzellen des Chinesischen Hamsters ist der Chromosomenaberrationstest mit metabolischer Aktivierung bei der höchsten Konzentration von 400 µg m-Chlornitrobenzol/ml positiv, ohne metabolische Aktivierung negativ. Ein Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten, der nur ohne metabolische Aktivierung durchgeführt wurde, ist eindeutig positiv. Ein Test auf Schwester-Chromatid-Austausch an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters ist mit metabolischer Aktivierung negativ, ohne metabolische Aktivierung fraglich verlaufen. Ein an Lungenzellen des Chinesischen Hamsters durchgeführter Genmutationstest (HPRT-Test) zeigt mit und ohne metabolische Aktivierung ein negatives Ergebnis. Ob m-Chlornitrobenzol in der Lage ist, an Säugerzellen in vitro Mutationen auszulösen, bleibt damit fraglich. In vivo sind zwei Untersuchungen zur Gentoxizität von m-Chlornitrobenzol an Mäusen durchgeführt worden. Ein Test auf Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen zeigt bis zur höchsten von den Tieren vertragenen Dosis ein negatives Ergebnis. In einem Mikronukleustest ergibt sich aber ein dosisabhängiger, wenn auch schwacher Anstieg der Zahl der Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten, der als klastogener Effekt des geprüften Stoffes zu werten ist.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität sind an Ratten durchgeführt worden. Trächtige Weibchen, die vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit 5, 15 oder 50 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht täglich oral erhalten haben, zeigen dosisabhängige Milzveränderungen in allen Dosisgruppen und in der höchsten Dosisgruppe eine Reduktion von Futtermittelverbrauch und Körpergewichtsentwicklung (maternaler no effect level < 5 mg/kg Körpergewicht). m-Chlornitrobenzol erzeugt keine reproduktionstoxischen Effekte in den maternaltoxischen Dosen von 5 oder 15 mg/kg Körpergewicht (fetaler no effect level 15 mg/kg Körpergewicht). Lediglich in der obersten geprüften Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht scheint die Substanz eine minimale Verzögerung der Skelettentwicklung zu induzieren. Die tägliche orale Verabreichung der systemisch toxischen Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht über 28 Tage führt neben anderen toxischen Effekten (hämatopoetisches

System) am Ende der Behandlung zu gegenüber den Kontrollen verminderten Hodengewichten und zu leichter bis mittlerer Degeneration des Hodengewebes bei 4 von 5 Tieren. Die einmalige orale Verabreichung von 200 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht (entsprechend der Hälfte der LD₅₀) hat bereits nach einem Tag Zeichen degenerativer Veränderungen der Hoden hervorgerufen. Nach 25 Tagen ist das Hodengewicht gegenüber der Kontrolle deutlich erniedrigt und die Spermienproduktion deutlich verringert gewesen.

In nur unzureichend dokumentierten Studien ist eine Beeinträchtigung der bedingten Reflexe bzw. der Chronaxie durch m-Chlornitrobenzol beschrieben worden.

Die Gefährlichkeit von m-Chlornitrobenzol für den Menschen ist seit langem bekannt. In der Literatur finden sich jedoch fast nur Angaben zu Mischexpositionen mit anderen nitro- und aminoaromatischen Verbindungen. Als kritisch wird die schnelle Aufnahme des m-Chlornitrobenzols über die Haut und die Atemwege angesehen. Akute Vergiftungserscheinungen sind Methämoglobinämie, Zyanose, Erbrechen, Kopfschmerzen und in schweren Fällen Kollaps.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat m-Chlornitrobenzol in der MAK- und BAT-Werte-Liste in den Abschnitt IIb der Stoffliste „Stoffe, für die derzeit keine MAK-Werte aufgestellt werden können“ eingeordnet und den Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert.

A Toxicological Evaluation on o-chloronitrobenzene (No. 73) is also available and can be consulted for comparison.

Summary and assessment

Under appropriate conditions of exposure, m-Chloronitrobenzene is absorbed by the body both via the skin and the gastrointestinal tract as well as via the respiratory tract. As demonstrated by a study in which rabbits were given a single oral m-chloronitrobenzene dose of 200 mg/kg body weight, the chemical is metabolised by the body, undergoing hydroxylation to phenolic compounds on the one hand, and reduction to amino compounds on the other. Within 48 hours, 33% of the administered dose was excreted in urine as glucuronide, 18% as sulfate, 1% as nitrophenylmercapturic acid and 11% as free m-chloroaniline. Only 0.6% of the m-chloronitrobenzene dose administered was excreted as free m-chloroaniline in the faeces within 48 hours. The formation of m-chloroaniline has also been demonstrated in rats after oral administration of 78.8 mg m-chloronitrobenzene/kg body weight. Reduction of the nitro group to the amino group proceeds via the hydroxylamine compound as a highly reactive intermediate. It has also been demonstrated in vitro in rat hepatocytes and the xanthine oxidase-xanthine enzyme system that m-chloronitrobenzene is reduced to m-chloroaniline.

Upon acute single oral administration and dermal application, m-chloronitrobenzene proves to be harmful. The oral LD₅₀ values for rats and mice range between 300 and 470 mg/kg body weight, while the dermal LD₅₀ for rats is between 800 and 1700 mg/kg body weight. An inhalation hazard test showed no serious toxic effects following exposure to m-chloronitrobenzene. A typical sign of intoxication, apart from other, rather unspecific effects, is cyanosis. On treatment with a single dose of m-chloronitrobenzene, rats and cats are observed to develop methaemoglobinaemia, which is marked in rats and very severe in cats.

Studies in the rabbit show that m-chloronitrobenzene has no irritant effect on the skin and causes only mild eye irritation. From a Magnusson and Kligman maximisation test, there is no indication that m-chloronitrobenzene has a skin-sensitising potential.

A number of studies in which rats were exposed to o-chloronitrobenzene by oral administration or inhalation for 8, 20, 28 or 100 days or 7 months show that the haematopoietic system, including the spleen, is the main target organ for the chemical's toxicity. In addition, methaemoglobin formation plays an important role. Effects on the liver were weaker. No other organs were affected. Independently of the route of administration, m-chloronitrobenzene administration resulted in markedly increased blood methaemoglobin levels and reduced haemoglobin levels in all of the studies. Further changes included decreased red and white blood cell counts and haematocrit, increased lymphocyte, platelet and reticulocyte counts and a marked increase in the formation of Heinz bodies. Where investigated, the spleen was enlarged, spleen weight was increased and liver weight was increased after longer treatment. The spleen displayed slight to moderately increased haematopoiesis and minimal hyperplasia of the red pulp. There was minor impairment of hepatic function, and histopathologically, centrilobular hypertrophy of the liver was observed. In the 28-day oral toxicity study in rats, the animals exhibited a relevant effect on blood composition even at the lowest dose level of 1 mg/kg body weight so that it was not possible to establish a no effect level in this study.

There are numerous in-vitro studies investigating the genotoxicity of m-chloronitrobenzene, nearly all of which gave negative results. Of the numerous tests carried out in Salmonella typhimurium and Escherichia coli only one test on Salmonella typhimurium strain TA 100 was positive. However, when the same investigators repeated the only positive test, which was inadequately documented, one year later they were unable to confirm their previous result. In two cases, test results obtained with Salmonella typhimurium strain TA 100 were considered questionable by the authors, one test being carried out with metabolic activation, the other without metabolic activation. The corresponding tests which were carried out in parallel with and without metabolic activation were clearly negative. To summarise, it can be said that m-chloronitrobenzene most probably has no genotoxic potential in the bacterial test systems. Similarly, studies conducted in vitro using mammalian cells gave predominantly negative results, but there are also some clearly positive findings. In Chinese hamster ovary cells, the results of a chromosome aberration assay carried out with and without metabolic activation were negative. When cells from the lung of the Chinese hamster were used, the chromosome aberration test was positive at the

highest *m*-chloronitrobenzene concentration of 400 µg/ml in the presence of metabolic activation, whereas it was negative in the absence of metabolic activation. The result of a chromosome aberration test in human lymphocytes, which was only conducted without metabolic activation, was clearly positive. A sister chromatid exchange test in Chinese hamster ovary cells was negative in the presence of metabolic activation but the result was questionable in the absence of activation. A gene mutation test (HPRT test) carried out in Chinese hamster lung cells gave negative results both with and without metabolic activation. Therefore, it remains unclear whether or not *m*-chloronitrobenzene is capable of inducing mutations in mammalian cells *in vitro*. *In vivo*, two genotoxicity studies of *m*-chloronitrobenzene have been conducted in mice. One test for chromosome aberrations in bone marrow cells produced negative results up to the highest dose tolerated by the animals. In a micronucleus test, there was only a slight, though dose-dependent, increase in the number of micronucleated polychromatic erythrocytes, a finding which should be evaluated as a clastogenic effect of the test substance.

Reproductive toxicity has been investigated in rat studies. Pregnant female rats receiving daily oral treatment with *m*-chloronitrobenzene at dose levels of 5, 15 or 50 mg/kg body weight on days 6 to 15 of gestation showed dose-dependent changes in the spleen in all dose groups, the top dose group exhibiting reduced food consumption and body weight gain (maternal no effect level < 5 mg/kg body weight). *m*-Chloronitrobenzene causes no reproductive toxicity at the maternally toxic doses of 5 or 15 mg/kg body weight (foetal no effect level 15 mg/kg body weight). The chemical appeared to induce minimal retardation in skeletal development only at the highest test dose of 50 mg/kg body weight. When a systemically toxic oral dose of 25 mg/kg body weight was administered for 28-days, reduced testicular weight and slight to moderate degeneration of testicular tissue, in addition to other toxic effects (haematopoietic system), resulted at the end of treatment in 4 out of 5 males, compared with controls. Single oral administration of *m*-chloronitrobenzene at 200 mg/kg body weight (equivalent to half the LD₅₀) led to signs of degenerative changes in the testes after only one day. After 25 days, testicular weight was markedly lower than in the controls, and sperm production was markedly reduced.

There are inadequately documented studies which report that *m*-chloronitrobenzene affects the conditioned reflexes and chronaxy.

It has long since been known that m-chloronitrobenzene is dangerous to humans. However, the data reported in the literature pertains nearly exclusively to mixed exposure with other aromatic nitro and amino compounds. In this context, it is considered critical that m-chloronitrobenzene is rapidly absorbed via the skin and the respiratory tract. The signs of acute intoxication include methaemoglobinaemia, cyanosis, vomiting, headache and, in severe cases, collapse.

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area ("MAK-Kommission") has assigned m-chloronitrobenzene to Section IIb of the List of MAK and BAT Values, the section covering "substances for which no MAK value can be established at present". Because of the danger of cutaneous absorption, the chemical has been designated with "H".

2 Stoffname

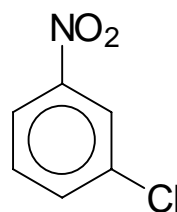
2.1	Gebrauchsname	m-Chlornitrobenzol
2.2	IUPAC-Name	1-Chlor-3-nitrobenzol
2.3	CAS-Nr.	121-73-3
2.4	EINECS-Nr.	204-496-1

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Benzene, 1-chloro-3-nitro-
3-Chlornitrobenzol
3-Chlor-1-nitrobenzol
Chlor-m-nitrobenzol
3-Chloronitrobenzene
m-Chloronitrobenzene
1-Chloro-3-nitrobenzene
3-Chloro-1-nitrobenzene
MCNB
Metachloronitrobenzene
3-Nitrochlorbenzol
m-Nitrochlorbenzol
3-Nitrochlorobenzene
m-Nitrochlorobenzene
1-Nitro-3-chlorobenzene

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	157,56
5.2	Schmelzpunkt, °C	46 (Budavari et al., 1989; Booth, 1991; Falbe und Regitz, 1996) 44,4 (Lide und Frederikse, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	236 (Budavari et al., 1989; Falbe und Regitz, 1996) 235,5 (bei 1010 hPa) (Booth, 1991) 235 (bei 1013 hPa) (Bayer, 1995)
5.4	Dampfdruck, hPa	< 1 (Bayer, 1995) 0,0112 (bei 20 °C) 0,0185 (bei 25 °C) (Bayer, 1987)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,534 (bei 20 °C) (Budavari et al., 1989; Booth, 1991; Bayer, 1995; Falbe und Regitz, 1996) 1,343 (bei 50 °C) (Lide und Frederikse, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich (Budavari et al., 1989; Booth, 1991; Falbe und Regitz, 1996; Lide und Frederikse, 1996) ca. 0,39 g/l (bei 20 °C) (Bayer, 1995)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	sehr gut löslich in Benzol und Diethylether, löslich in Aceton und heißem Ethanol (Booth, 1991) gut löslich in heißem Alkohol, Chloroform, Diethylether, Schwefelkohlenstoff und Eisessig (Budavari et al., 1989) löslich in Ethanol, Diethylether und Benzol (Lide und Frederikse, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	neutral (Bayer, 1995)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,54 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,153 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

m-Chlornitrobenzol wird durch Chlorierung von Nitrobenzol bei 35 bis 45 °C in Gegenwart von sublimiertem Eisen-III-chlorid und Isolierung aus dem sich bildenden Isomerengemisch hergestellt, in dem es zu 86 % enthalten ist (Booth, 1991).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

Jährlich werden ca. 1000 bis 3000 t hergestellt (BUA, 1988).

6.3 Verwendung

m-Chlornitrobenzol wird hauptsächlich zu m-Chloranilin reduziert und zu Farbstoffen weiterverarbeitet. Daneben wird durch vollständige Chlorierung Pentachlornitrobenzol gewonnen, das als Fungizid Verwendung findet (Booth, 1991).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

In einer Studie zum Metabolismus von m-Chlornitrobenzol wurde der Stoff weiblichen Kaninchen (2,3 kg schwer, keine Angabe zur Anzahl) einmalig in einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Urin und Fäzes wurden in den ersten 24 Stunden und in weiteren 24 Stunden gesammelt und analytisch auf Nitro- und Amino-Verbindungen untersucht. Nach 48 Stunden war die Ausscheidung beendet. Als Kontrollen wurden weibliche Kaninchen verwendet, die nur Wasser erhielten. Von dem eingesetzten m-Chlornitrobenzol wurden als Metaboliten im Urin 33 % als Glukuronid, 18 % als Sulfat, 1 % als Nitrophenylmercaptursäure und 11 % als freies m-Chloranilin wiedergefunden. Nur 0,6 % des verabreichten m-Chlornitrobenzols wurden mit den Fäzes in Form von m-Chloranilin ausgeschieden. Die detaillierte Analyse der im Urin gefundenen Metaboliten zeigte, dass m-Chlornitrobenzol zum einen zu phenolischen Verbindungen

hydroxyliert und zum anderen zu Amino-Verbindungen reduziert wurde. In deutlichen Mengen im Urin nachweisbar waren m-Chloranilin, 2-Amino-4-chlorphenol, 4-Amino-2-chlorphenol und 2-Chlor-4-nitrophenol. Die Phenole lagen zum überwiegenden Teil als Konjugate mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure vor (Bray et al., 1956).

Die Bildung von m-Chloranilin aus verabreichtem m-Chlornitrobenzol im Organismus konnte auch in einer Arbeit an Ratten nachgewiesen werden. Dabei wurde in einer ersten Reaktionsstufe N-Hydroxy-m-chloranilin gebildet, das als Hämoglobinaddukt aus dem Blut der behandelten Tiere isoliert wurde. Das gleiche Hämoglobinaddukt wurde auch gefunden, wenn man den Tieren m-Chloranilin verabreichte, das im Körper zu N-Hydroxy-m-chloranilin oxidiert wurde. Im Experiment wurden je 2 weibliche Wistar-Ratten (200 bis 225 g schwer) einmalig mit der Schlundsonde mit 0,5 mmol m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht (entsprechend 78,8 mg/kg Körpergewicht) oder mit 0,5 mmol m-Chloranilin/kg Körpergewicht (entsprechend 63,8 mg/kg Körpergewicht) behandelt. Beide Stoffe waren 99 % rein und in Tricaprylin (1 ml/kg Körpergewicht) gelöst. Nach 24 Stunden wurden die Tiere getötet, das Blut durch Herzpunktion entnommen und die roten Blutzellen isoliert. Daraus wurde das Hämoglobin isoliert, durch Behandlung mit 0,1 M Natronlauge das Addukt gespalten und das N-Hydroxy-m-chloranilin als m-Chloranilin freigesetzt. Die Behandlung der Ratten mit m-Chlornitrobenzol ergab eine Menge von 108,4 mmol Hämoglobinaddukt/mol Hämoglobin, während unter gleichen Bedingungen mit m-Chloranilin nur 25 mmol/ml gebildet wurden. Die Autoren schlossen daraus, dass N-Hydroxy-m-chloranilin im Körper verfügbar ist und dass mehr N-Hydroxy-m-chloranilin aus m-Chlornitrobenzol gebildet wird als aus m-Chloranilin. Die sehr reaktive N-Hydroxy-Verbindung könnte nach Ansicht des Autors für mögliche zytotoxische, mutagene und kanzerogene Wirkungen des m-Chlornitrobenzols verantwortlich sein (Sabbioni, 1994).

Auch bei intraperitonealer Applikation von m-Chlornitrobenzol an 6 männliche Wistar-Ratten (150 bis 220 g schwer) in einer Dosis von 100 µmol/kg Körpergewicht (entsprechend 15,8 mg/kg Körpergewicht), suspendiert in Propylenglykol, konnte in dem nach der Applikation 5 Stunden lang gesammelten Urin eine deutliche Menge eines oder mehrerer Metaboliten nachgewiesen werden, die als diazo-positiv mit der Bratton-Marshall-Reaktion identifiziert wurden (keine Angaben zur Konstitution und zur absoluten Menge der Metaboliten; Watanabe et al., 1976).

Zur Untersuchung des Metabolismus von m-Chlornitrobenzol in vitro wurden primäre Hepatozyten von Lebern männlicher Fischer-Ratten (CDF[F-344]CrIBR, 200 bis 250 g schwer) sowie aus diesen Zellen isolierte Mikrosomen und Zytosol eingesetzt. Die Hepatozyten (6×10^6) wurden 90 Minuten lang in 3 ml Krebs-Bicarbonatpuffer bei 37 °C mit ^{14}C -markiertem m-Chlornitrobenzol (1 μCi , 100 μmol in 3 ml, entsprechend 5,3 mg/ml) inkubiert. Danach wurden die Reaktionen durch Zugabe von kaltem Methanol gestoppt, die gebildeten Metaboliten und nicht umgesetztes m-Chlornitrobenzol mit HPLC isoliert, die Radioaktivität in den einzelnen Fraktionen bestimmt und die Konstitution der gefundenen radioaktiven Stoffe mit GC/MS aufgeklärt. Nach der 90-minütigen Inkubation waren 54,3 % der eingesetzten Radioaktivität in drei wesentlichen Metaboliten nachzuweisen. 30,9 % waren m-Chloranilin, 6,7 % waren das N-Glukuronid des m-Chloranilins und 16,7 % waren m-Chloracetanilid. Bei der Inkubation von radioaktivem m-Chlornitrobenzol (0,33 $\mu\text{Ci/ml}$ und 100 $\mu\text{mol/ml}$, entsprechend 15,8 mg/ml) mit isolierten Mikrosomen (2 mg Protein/ml) in Phosphatpuffer pH 7,4 unter Zugabe von NADPH wurde m-Chloranilin gebildet. Wurde das NADPH durch NADH ersetzt, die Inkubation unter einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre durchgeführt oder die als Hemmer von Cytochrom P450-abhängigen Reaktionen bekannten Stoffe SKF 525-A und Metyrapon zugesetzt, war die Bildung von m-Chloranilin weitgehend gehemmt, sodass man davon ausgehen kann, dass die Reduktion der Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe P450-abhängig ist. Der Zusatz von α -Naphthoflavon in diesem System steigerte die Reduktion des m-Chlornitrobenzols zum m-Chloranilin auf etwa das Doppelte, was darauf hinweist, dass das beteiligte Cytochrom P450 durch Phenobarbital induzierbar ist. Die Inkubation von markiertem m-Chlornitrobenzol (0,33 $\mu\text{Ci/ml}$, 50 $\mu\text{mol/ml}$, entsprechend 7,9 mg/ml) mit aus den Leberzellen gewonnenem Zytosol (2 mg Protein/ml) in Phosphatpuffer pH 7,4 unter Zusatz von Glutathion führte nicht zum Ersatz des Chloratoms durch die Glutathion-Gruppe. Es wurde kein S-(2-Nitrophenyl)glutathion gebildet (Rickert und Held, 1990).

Die Reduktion von m-Chlornitrobenzol wurde ebenfalls in vitro mit dem Enzymsystem Xanthin-Oxydase-Xanthin untersucht. Gemessen wurde die Menge an Harnsäure, die aus dem Xanthin/mg Enzymprotein und Minute gebildet wurde. Ohne den Zusatz von m-Chlornitrobenzol wurde in dem System keine Harnsäure gebildet, da der Elektronenakzeptor fehlte. Das Reduktionsprodukt wurde durch Dünnschichtchromatographie und UV-

Spektrophotometrie bestimmt. m-Chlornitrobenzol wurde in diesem System bis zur Hydroxylamin-Verbindung reduziert, wobei als Zwischenprodukt die Nitroso-Verbindung angenommen wurde. Die Reduktion der meta-Verbindung war deutlich langsamer als die der para-Verbindung, wofür sterische Hinderung verantwortlich gemacht wurde (Tatsumi et al., 1978).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von m-Chlornitrobenzol sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von m-Chlornitrobenzol					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	300	LD ₅₀	keine Angaben	Davydova, 1967
Ratte	oral	470	LD ₅₀	keine Angaben	Vasilenko und Zvezdai, 1981
Ratte	oral	420	LD ₅₀	keine Angaben	Izmerov et al., 1982
Ratte	oral	400	LD ₅₀	keine Angaben	Mohr und Working, 1988
Maus	oral	390	LD ₅₀ ; Todesfälle hauptsächlich innerhalb der ersten 3 Tage, Mattigkeit und Trägheit, Seitenlage, Zyanose, struppiges Fell	1 Monat	Alisev und Osipov, 1966
Maus	oral	380	LD ₅₀	keine Angaben	Vasilenko und Zvezdai, 1981
Ratte, Wistar, männlich	dermal	890	LD ₅₀ ; Zyanose, Beeinträchtigung der Bewegung, der Atmung, des Bewusstseins, der Reflexe; Verfärbung verschiedener Organe, Blutfülle in der Lunge	14 Tage	Hoechst, 1987 a

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von m-Chlornitrobenzol					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, Wistar, weiblich	dermal	800 - 1250	LD ₅₀ ; Zyanose, Beeinträchtigung der Bewegung, der Atmung, des Bewusstseins, der Reflexe; Verfärbung verschiedener Organe, Blutfülle in der Lunge	14 Tage	Hoechst, 1987 a
Ratte, Wistar, männlich	dermal	1354	LD ₅₀ ; Sedierung, Krämpfe, Seitenlage, struppiges Fell; rote bis dunkelrote Verfärbung von Lunge und Darm	14 Tage	RCC, 1988 a
Ratte, Wistar, weiblich	dermal	1700	LD ₅₀ ; Sedierung, Krämpfe, Seitenlage, struppiges Fell; rote bis dunkelrote Verfärbung von Lunge und Darm	14 Tage	RCC, 1988 a
Ratte, Wistar	inhalativ (Inhalations-Risiko-Test an 12 Tieren)	7 Stunden Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten Atmosphäre mit maximal 0,4 mg/l, Nasenexposition	keine Todesfälle; keine auffallenden Sektionsbefunde; während der Exposition verengte Lidspalten, erhöhte Atemfrequenz und blutfarbener Tränenfluss	16 Tage	Hoechst, 1981
* soweit angegeben					

Ende Tabelle 1

Die LD₅₀-Werte nach oraler Verabreichung lagen zwischen 300 und 470 mg/kg Körpergewicht und zeigten eine sehr gute Übereinstimmung sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen Ratten und Mäusen als Versuchstieren. Nach dermalen Verabreichung lagen LD₅₀-Werte nur für die Ratte vor. Sie schwankten zwischen 800 und 1700 mg/kg Körpergewicht. Im Inhalations-Risiko-Test an Ratten traten keine Todesfälle auf. Nach den vorliegenden Daten ist m-Chlornitrobenzol nach einmaliger Gabe bei verschiedenen Zufuhrwegen als gesundheitsschädlich zu bezeichnen. Typi-

sches Vergiftungssymptom war die Zyanose. Die daneben auftretenden Symptome waren eher unspezifisch.

In einer Studie zur Dosisfindung für eine subakute Prüfung wurde eine Gruppe von 5 weiblichen und 5 männlichen Charles-River-Ratten (Stamm Crl:CD(SD)BR) an 2 Tagen täglich mit einer Dosis von 100 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht und weitere 2 Tage mit einer täglichen Dosis von 200 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht oral behandelt. Dem folgten 2 Tage Nachbeobachtung. Die Körpergewichtsentwicklung und die Futteraufnahme waren während der Behandlung leicht erniedrigt, normalisierten sich jedoch innerhalb der 2-tägigen Nachbeobachtungsperiode. Die klinischen Beobachtungen zeigten Piloarrektion, gesteigerten Speichelfluss, Blässe, Ataxie und bei einigen Tieren dunkel gefärbten Urin. Es wurde keine Sektion durchgeführt (Hazleton, 1988).

Die Methämoglobinbildung nach Gabe von m-Chlornitrobenzol wurde an 6 männlichen Ratten in vivo nachgewiesen. Die Tiere erhielten 100 µmol m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht (entsprechend 15,8 mg/kg Körpergewicht), gelöst in Propylenglykol, intraperitoneal verabreicht. Das Blut der nach 5 Stunden getöteten Ratten enthielt 31,9 % Methämoglobin. Wurde Hämolysat von Rattenblut, das in Phosphatpuffer mit m-Chlornitrobenzol in Propylenglykol versetzt war (0,5 µmol m-Chlornitrobenzol, 0,1 µmol Hämoglobin in 5 ml), über 5 Stunden bei 37 °C inkubiert, so wurden nur 6,5 % Methämoglobin gefunden. Die Autoren schlossen daraus, dass nicht das m-Chlornitrobenzol selbst, sondern das durch Reduktion im Körper entstehende m-Chloranilin für die Methämoglobinbildung verantwortlich war (Watanabe et al., 1976).

In einer Untersuchung an insgesamt 18 Katzen wurde m-Chlornitrobenzol in Dosierungen von 5, 7, 7,5 oder 10 mg/kg Körpergewicht einmalig intraperitoneal verabreicht. Die Beobachtung der Tiere und die über 60 Stunden durchgeführte Messung des Methämoglobins im Blut ergab folgende Befunde: Methämoglobin wurde in den Dosierungen von 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht in stark schwankendem, aber insgesamt sehr hohem Ausmaß (bis zu 75 %) gebildet. Bei der Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht war die Methämoglobinbildung deutlich niedriger und bei 2 von 5 Tieren nicht nachweisbar. Das Maximum der Methämoglobinbildung wurde im Durchschnitt nach 10 Stunden erreicht. Nach 40 Stunden war der Effekt abgeklungen. Heinz-Körper wurden bis zu 90 % mit Maximum nach 20 Stunden

und ohne Rückgang innerhalb der Messzeit gebildet. Etwa eine Stunde nach Injektion kam es bei der Hälfte der Tiere zum Erbrechen, sonst zu starkem Speichelfluss. Die Tiere wurden allmählich kraftlos mit sehr weiten Pupillen und starben ohne weitere Begleiterscheinungen. Von den mit 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht behandelten 13 Tieren überlebten nur 2. Dagegen überlebten 3 der 5 mit 5 mg/kg Körpergewicht behandelten Katzen (keine weiteren Angaben; Jung, 1947).

Subakute Toxizität

m-Chlornitrobenzol wurde in einer Dosisfindungsstudie zu einer 28-Tage-Studie nach oraler Aufnahme an Ratten geprüft. Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Charles-River-Ratten (Stamm Crl:CD(SD)BR) erhielten 8 Tage lang m-Chlornitrobenzol in täglichen Dosierungen von 6, 30 oder 150 mg/kg Körpergewicht, gelöst in Maiskeimöl, Kontrollgruppen erhielten nur Maiskeimöl (5 ml/kg Körpergewicht). Alle Tiere der höchsten Dosisgruppe starben im Verlauf der ersten Behandlungswoche. Alle übrigen Tiere überlebten die Behandlung. Als Symptome wurden in der höchsten Dosisgruppe ab Tag 2 leicht bläuliche Extremitäten, ab Tag 4 Hyperaktivität, Hochgang, Ataxie, Lethargie, verminderte Körpertemperatur und Speichelfluss beobachtet. Kurz vor dem Tod zeigten sich Tremor, Blässe, Prostration und Atemschwierigkeiten sowie Haarausfall. Die Tiere der mittleren Dosisgruppe hatten einmal leicht blau verfärbte Extremitäten nach der Applikation, was am nächsten Morgen aber nicht mehr zu beobachten war. Weitere klinische Beobachtungen in dieser Gruppe sowie in der niedrigsten Dosisgruppe wurden nicht gemacht. Eine Verlangsamung der Körpergewichtsentwicklung wurde nur bei den männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe beobachtet. Der Futterverbrauch war in der mittleren und niedrigsten Dosisgruppe nicht verändert gegenüber dem der Kontrollen. Die hämatologischen Untersuchungen der mittleren Dosisgruppe ergaben einen deutlich erhöhten Methämoglobingehalt, begleitet von reduziertem Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl, Hämatokrit und mittlerer korpuskulärer Hämoglobinkonzentration. Die Thrombozyten- sowie die Lymphozytenanzahl waren leicht erhöht gegenüber der Kontrolle. Bei den Tieren der niedrigsten Dosisgruppe war der Methämoglobingehalt im Verhältnis zur Kontrolle leicht erhöht sowie auch die Lymphozytenzahl bei einigen weiblichen Tieren dieser Gruppe. Die Sektion der Tiere der höchsten Dosisgrup-

pe ergab dunkle, aufgeblähte Lungen sowie vergrößerte Milzen bei einem Teil der Tiere. Die Tiere der mittleren und niedrigsten Dosisgruppe zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Eine histopathologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt (Hazleton, 1988).

Für die 28-Tage-Studie wurden Ratten des selben Stammes und gleicher Gruppenstärke wie für die Dosisfindungsstudie verwendet. m-Chlornitrobenzol, gelöst in Maiskeimöl, wurde in Dosierungen von 1, 5 oder 25 mg/kg Körpergewicht täglich mit der Schlundsonde verabreicht. Eine Kontrollgruppe erhielt reines Maiskeimöl (5 ml/kg Körpergewicht). Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf. Als klinische Symptome wurden in der höchsten Dosisgruppe Blässe ab der zweiten Behandlungswoche bis zum Ende des Versuches sowie verfärbtes Fell beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung war in der höchsten und der mittleren Dosisgruppe verlangsamt, die Futteraufnahme in keiner Behandlungsgruppe beeinflusst. Die hämatologischen Untersuchungen ergaben einen dosisabhängigen Anstieg des Methämoglobingehaltes in allen Behandlungsgruppen, wobei der Effekt in der niedrigsten Behandlungsgruppe nur gering war. In der höchsten Behandlungsgruppe wurden zusätzlich leicht erniedrigte Erythrozytenzahlen, Hämoglobinkonzentrationen und Hämatokritwerte im Vergleich zur Kontrolle gefunden. Die klinisch-chemischen Untersuchungen ergaben nur bei den männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe leicht erhöhte Glukosewerte und einen erniedrigten Triglyzeridgehalt des Blutes. Die Obduktion aller Tiere am Ende der Behandlung erbrachte nur in der höchsten Dosisgruppe Befunde. Es wurde eine Blässe der inneren Organe beobachtet und die Hälfte der Tiere hatte blasse und/oder vergrößerte Milzen. Gemessen wurde auch eine Erhöhung der Milz- und Lebergewichte. Eine leichte zentrilobuläre Hypertrophie wurde in den Lebern aller Tiere der höchsten Dosisgruppe und eines Männchens der mittleren Dosisgruppe gesehen. Eine leichte bis mittlere Erhöhung der Hämatopoese wurde in der Milz aller Tiere der höchsten und der mittleren Dosisgruppe sowie in einem männlichen und 4 weiblichen Tieren der niedrigsten Dosisgruppe beobachtet. Eine minimale Hyperplasie der roten Pulpa wurde in der Milz aller Tiere der höchsten, bei allen Weibchen der mittleren und einem Weibchen der niedrigsten Dosisgruppe gefunden. Die Männchen der höchsten Dosisgruppe zeigten ein vermindertes Gewicht der Testes. In der histopathologischen Untersuchung wurde eine leichte bis mittlere Degeneration des Hodengewebes bei 4 der 5 Tiere nachgewiesen (siehe auch Kapitel 7.8). Da in die-

ser 28-Tage-Studie noch in der niedrigsten Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht toxische Veränderungen im Blut der Tiere nachweisbar waren, konnte hier kein no effect level festgelegt werden (Hazleton, 1993).

In einer älteren Studie erhielten 20 Albino-Ratten eine Dosis von 60 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht (entsprechend 1/5 der LD₅₀) über 20 Tage täglich oral verabreicht. 4 der Tiere starben unter der Behandlung, woraus die Autorin den Schluss zog, dass dem Stoff gewisse kumulative Eigenschaften zukommen (keine weiteren Angaben; Davydova, 1967).

An 11 Katzen wurde die Wirkung von m-Chlornitrobenzol auf das Überleben und die Methämoglobinbildung im Blut nach dermalen Applikation untersucht. Den Tieren wurde der Stoff in geschmolzenem Zustand (44 °C) täglich außer sonntags auf einen zuvor depilierten Hautbereich von 4 cm x 5 cm aufgebracht und mit einem Watte-Mull-Verband abgedeckt. Es wurden Dosen von 34, 166 bzw. 376 mg/kg Körpergewicht verwendet. Die mittlere Lebensdauer der Katzen, die mit den Dosierungen 166 (4 Tiere) und 376 mg/kg Körpergewicht (3 Tiere) behandelt worden waren, betrug 3 bis 4 Tage. Die Tiere der niedrigsten Dosisgruppe lebten unter der Behandlung im Mittel 25 Tage (19 bis 32). Die Vergiftungssymptome waren Verweigerung der Nahrungsaufnahme, Schlaffheit und Störung der Motorik, Absonderung von serösem Sekret aus der Nase und kurz vor dem Tod klonische Krämpfe. Bei den 4 Tieren der niedrigsten Dosisgruppe sank das Körpergewicht im Lauf von 20 Tagen auf etwa 80 % des Ausgangsgewichtes und die Erythrozytenmenge auf etwa 60 %. Der Methämoglobingehalt im Blut erreichte in dieser Zeit über 80 %. Die Autoren schlossen daraus, dass m-Chlornitrobenzol gut über die Haut resorbiert wird und ein starker Methämoglobinbildner ist (keine weiteren Angaben; Alisev und Osipov, 1966).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Wirkung von m-Chlornitrobenzol auf die Haut wurde an 3 Neuseelandkaninchen untersucht, denen 500 mg des Stoffes (99 % rein) auf die intakte, geschorene Haut für 4 Stunden aufgetragen wurde. Das m-Chlornitrobenzol war in 0,3 ml Propylenglykol angeteigt und mit einem Pflasterstreifen und einer semiokklusiven Binde auf der Applikationsstelle fixiert. Nach der Einwirkungszeit wurde der Stoff mit lauwarmem Wasser von der Haut

entfernt. Die Beurteilung der behandelten Hautpartie ergab nach 30 und 60 Minuten bei 2 Tieren leichte, kaum wahrnehmbare Erytheme. Nach 24 Stunden waren alle Tiere frei von Reizerscheinungen. m-Chlornitrobenzol war damit nicht reizend an der Kaninchenhaut (Hoechst, 1987 b).

Eine weitere Untersuchung mit der gleichen Versuchsanordnung wie oben wurde mit dem einzigen Unterschied durchgeführt, dass die erste Beurteilung der behandelten Hautpartie nicht 30 Minuten, sondern erst eine Stunde nach der Verbandabnahme erfolgte. Keinerlei Effekte des m-Chlornitrobenzols auf die Haut waren zu beobachten (RCC, 1988 b).

Die Wirkung von m-Chlornitrobenzol auf die Augen von Neuseeland-Kaninchen wurde an 3 Tieren geprüft, denen 100 mg des Stoffes (99 % rein) in den Bindehautsack des linken Auges einmalig appliziert wurde. 24 Stunden vor Versuchsbeginn sowie über 72 Stunden nach Applikation wurden die behandelten Augen der Tiere nach Instillation eines Tropfens Fluorescein-Natrium-Lösung unter ultraviolettem Licht auf eventuelle Schäden der Cornea untersucht. Die 1, 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation durchgeführten Inspektionen der behandelten Augen ergaben folgende Befunde: 1 bis 24 Stunden nach Applikation traten leichte bis mittelschwere Bindehautschwellungen mit kräftiger Rotfärbung der Bindehäute auf. 2 Tiere zeigten eine leichte Hornhauttrübung. 48 Stunden nach Applikation wies ein Tier eine deutliche Hyperämie der Bindehautblutgefäße auf. Die Iris dieses Tieres war gerötet, die Cornea leicht getrübt. 72 Stunden nach Applikation wurde bei 2 Tieren noch eine deutliche Hyperämie der Bindehautblutgefäße beobachtet. Nach 7 Tagen waren alle Reizerscheinungen reversibel. m-Chlornitrobenzol wurde damit als leicht reizend für das Auge bewertet (Hoechst, 1987 c).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung von m-Chlornitrobenzol wurde an Dunkin-Hartley-Albino-Meerschweinchen (Stamm DUHA KFM, 7 bis 8 Wochen alt) im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman geprüft. Gruppen von je 20 Tieren wurde intradermal 0,1 ml Freund's Adjuvans mit Ethanol verdünnt und 0,1-prozentiges m-Chlornitrobenzol oder nur das Adjuvans ohne Prüfsubstanz (Kontrolle) injiziert. Eine Woche später wurden die mit m-Chlornitrobenzol behandelten Tiere epidermal mit einer 25-prozentigen

Lösung des Stoffes in Ethanol durch Auflegen eines getränkten Filterpapiers und Fixierung durch einen semiokklusiven Verband für 48 Stunden behandelt. Die Kontrolltiere erhielten nur Ethanol. Für die Auslösung einer möglichen Hautsensibilisierung wurde die Behandlung mit 25-prozentigem m-Chlornitrobenzol bzw. mit Ethanol nach 2 Wochen wiederholt, jedoch wurde der Verband nur 24 Stunden auf der Haut belassen. Eine zweite Auslösung wurde in der gleichen Weise nach weiteren 2 Wochen durchgeführt. In keinem Fall konnten Reaktionen beobachtet werden, sodass m-Chlornitrobenzol als nicht sensibilisierend am Meerschweinchen bewertet wurde (RCC, 1987).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Insgesamt 42 Ratten wurden über 7 Monate mit m-Chlornitrobenzol oral mit Dosierungen von 0,0025, 0,005, 0,025 oder 5 mg/kg Körpergewicht behandelt (keine weiteren Angaben). In den niedrigen Dosierungen zeigte der Stoff keine Wirkungen auf die behandelten Tiere. Die tägliche Gabe von 5 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht führte bei den Ratten zu ausgeprägten Veränderungen des peripheren Blutbildes, die schon während des ersten Behandlungsmonats einsetzten. Der Methämoglobingehalt stieg stark an und der Hämoglobingehalt sank ab, begleitet von einem Anstieg der Zahl an Retikulozyten und einer sehr starken Ausbildung von Heinz-Körpern, was auf die Ausbildung einer hämolytischen Anämie in den Versuchstieren mit Stimulierung des hämatopoetischen Systems hinwies. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blut und der Bilirubingehalt im Urin waren etwas erhöht. Außerdem konnten in der höchsten Dosisgruppe sehr schwache Wirkungen auf das Zentralnervensystem - gemessen wurde die chronologische Entwicklung bedingter Reflexe unter der Einwirkung von m-Chlornitrobenzol - beobachtet werden (siehe auch Kapitel 7.10; keine weiteren Angaben; Davydova, 1967). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation ist diese Studie nur bedingt für die Bewertung der toxischen Wirkungen des m-Chlornitrobenzols geeignet.

Gruppen von 15 bis 18 Ratten wurden über 100 Tage fortlaufend mit Dämpfen von m-Chlornitrobenzol in Konzentrationen von 0,004, 0,008 bzw. 0,08 mg/m³ inhalativ behandelt. Untersucht wurden die Chronaxie antagonistischer Muskeln, im Blut der Tiere die Erythrozyten, Retikulozyten und Heinz-Körper, der Gehalt an Gesamthämoglobin, Oxihämoglobin, Methä-

moglobin und Sulfhämoglobin sowie die Cholinesterase- und Katalase-Aktivität (keine weiteren Angaben zu Versuchsaufbau und -durchführung). Die folgenden Ergebnisse wurden mitgeteilt: Durch Gabe von 0,08 mg m-Chlornitrobenzol/m³ wurde das Verhältnis der Chronaxie von Extensor zu Flexor ab dem 22. Tag verschoben, durch 0,008 mg/m³ ab dem 54. Tag (Steigerung der Chronaxie des Flexors). Nach 20 Tagen ohne Behandlung waren wieder Normalwerte erreicht. Der Gesamthämoglobingehalt des Blutes der mit 0,08 mg m-Chlornitrobenzol/m³ behandelten Tiere war erniedrigt. Methämoglobin in relevanten Mengen wurde auch bei der höchsten Konzentration von 0,08 mg/m³ nicht gefunden. Dagegen wurden bei den Konzentrationen von 0,08 und 0,008 mg/m³ deutliche Mengen an Sulfhämoglobin ab dem 40. Behandlungstag gefunden. Die Autorin schloss daraus, dass bei längerfristiger Gabe von m-Chlornitrobenzol nicht die Bildung von Methämoglobin, sondern von Sulfhämoglobin im Vordergrund steht (siehe auch Kapitel 7.10; keine weiteren Angaben; Andreeshcheva, 1970). Die Ergebnisse müssen mit großer Skepsis betrachtet werden, da alle methodischen Angaben sowie die Belegung der Befunde mit Zahlenwerten (Ausnahme Chronaxie) fehlen.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von m-Chlornitrobenzol in vitro sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit m-Chlornitrobenzol					
Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich* (µg/Platte bzw. µg/ml)	metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
1. Teste an <i>Salmonella typhimurium</i> und <i>Escherichia coli</i>					
Salmonella/Mikrosomen-Test, <i>Salmonella typhimurium</i> TA 100 (keine weiteren Angaben)	keine Angaben	keine Angaben	positiv		Tardiff et al., 1976

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit m-Chlornitrobenzol

Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich* (µg/Platte bzw. µg/ml)	metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100, Standardplatteninkorporationstest	keine Angaben	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Simmon et al., 1977
Salmonella/Mikrosomen-Test	keine Angaben	keine Angaben	negativ		D'Addario und Jagannath, 1981
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, Präinkubationstest	3,3 - 666, bei 666 Bakteriotoxizität (99 % rein)	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Ratten- und Hamsterleber	negativ	negativ, bei TA 100 fraglich	Haworth et al., 1983
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1537, TA 1538, Präinkubationstest	25,6 - 3276,8, Bakteriotoxizität in der höchsten Konzentration (99 % rein)	S9-Mix aus PCB-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Shimizu et al., 1983
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, Präinkubationstest	5 - 100, keine Bakteriotoxizität	S9-Mix aus PCB-induzierter Rattenleber plus Norharman	negativ	negativ	Suzuki et al., 1983
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537, TA 1538	keine Angaben	S9-Mix, keine weiteren Angaben	negativ		Koch et al., 1985
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, Präinkubationstest	100 - 5000	S9-Mix aus Kanechlor-induzierter Rattenleber	TA 98 negativ, TA 100 fraglich	negativ	Kawai et al., 1987
SOS-Chromo-Test, Escherichia coli PQ 37	bis 1576	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	von der Hude et al., 1988
umu-Test, Salmonella typhimurium TA 1535/pSK1002	100	S9-Mix aus Phenobarbital- und 5,6-Benzoflavon-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Ono et al., 1992
2. Teste an Säugerzellen					
Chromosomenaberrationstest, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), 100 Metaphasen/Konzentration analysiert	50 - 500	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Galloway et al., 1987

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit m-Chlornitrobenzol					
Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich* (µg/Platte bzw. µg/ml)	metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Chromosomenaberrationstest, Lungenzellen des Chinesischen Hamsters (V79), 400 Metaphasen/Konzentration analysiert	15 - 275 (- S9), 30 - 400 (+ S9); Bakteriotoxizität bei den höchsten Konzentrationen	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	positiv bei 400 µg/ml nach 18 Stunden Wartezeit	negativ	LMP, 1987 a
Chromosomenaberrationstest, menschliche Lymphozyten, 100 Metaphasen/Konzentration analysiert	7,9 - 236,4	-	-	positiv	Huang et al., 1995
Schwester-Chromatid-Austausch-Test (SCE-Test), Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), 50 Metaphasen/Konzentration analysiert	5 - 50 (- S9), 1,6 - 160 (+ S9)	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	fraglich	Galloway et al., 1987
HPRT-Test (Genmutationstest), Lungenzellen des Chinesischen Hamsters (V79)	27,5 - 275 (- S9), 40 - 400 (+ S9)	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	LMP, 1987 b
* sofern nicht angegeben, finden sich in den Publikationen keine Angaben zur bakterio- oder zytotoxischen Wirkung sowie zur Reinheit und/oder zu eventuellen Verunreinigungen des verwendeten m-Chlornitrobenzols					

Ende Tabelle 2

In verschiedenen Untersuchungen an *Salmonella typhimurium*, die sowohl als Standardplatteninkorporationstest als auch als Präinkubationstest durchgeführt wurden, zeigte m-Chlornitrobenzol negative Ergebnisse. Der einzige nur schlecht belegte positive Befund (Tardiff et al., 1976) konnte ein Jahr später von den gleichen Autoren nicht bestätigt werden (Simmon et al., 1977). In zwei Fällen war das Ergebnis am Stamm TA 100 fraglich, wobei es sich einmal um eine Untersuchung mit Zusatz von S9-Mix handelte (Kawai et al., 1987), ein anderes Mal wurde das Ergebnis ohne Zusatz von S9-Mix erzielt (Haworth et al., 1983). In beiden Fällen hatte die parallel durchgeführte Untersuchung ohne bzw. mit S9-Mix ein eindeutig negatives Ergebnis. Auch ein umu-Test mit *Salmonella typhimurium* (Ono et al., 1992) und ein SOS-Chromo-Test mit *Escherichia coli* (von der Hude et al., 1988) verliefen negativ. Damit kann mit großer Wahrscheinlichkeit gesagt

werden, dass m-Chlornitrobenzol kein mutagenes Potenzial in den bakteriologischen Testsystemen besitzt.

Auch an Säugerzellen verlief ein Genmutationstest (HPRT-Test) negativ (LMP, 1987 b). Von drei durchgeführten Chromosomenaberrationstesten zeigte einer an CHO-Zellen des Hamsters ein eindeutig negatives Ergebnis (Galloway et al., 1987), ein anderer an menschlichen Lymphozyten war eindeutig positiv (Huang et al., 1995). Ein dritter Test unter Verwendung von V79-Hamsterzellen war ohne metabolische Aktivierung durch S9-Mix negativ, hatte aber mit S9-Mix ein dosisabhängiges und in der höchsten Dosis eindeutig positives Ergebnis (LMP, 1987 a). Hier muss die Frage offen bleiben, ob m-Chlornitrobenzol ein Potenzial zur Erzeugung von Chromosomenaberrationen besitzt. Eine Untersuchung zum Schwester-Chromatid-Austausch in behandelten CHO-Zellen des Hamsters zeigte ohne S9-Mix ein fraglich positives Ergebnis und war mit S9-Mix negativ (Galloway et al., 1987).

7.6.2 In vivo

Die Fähigkeit von m-Chlornitrobenzol, Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen der Maus zu erzeugen, wurde in vivo untersucht. Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen (Stamm NMRI, etwa 30 g schwer) wurden oral einmalig mit m-Chlornitrobenzol-Dosierungen von 0 (Kontrollen), 15, 50 bzw. 150 mg/kg Körpergewicht behandelt. Die verwendete Dosis von 150 mg/kg Körpergewicht war die höchste von den Tieren noch vertragene Dosis. 6, 24 und 48 Stunden später wurde das Knochenmark gewonnen und pro Tier 50 Zellen in der Metaphase untersucht. In keinem Fall konnten Chromosomenaberrationen in erhöhter Zahl gegenüber der Kontrolle gefunden werden (CCR, 1989).

Zur Durchführung eines Mikronukleustestes wurden Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen (Stamm Bor:NMRI, 28 bis 43 g schwer) mit einer Dosierung von 300 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht einmalig intraperitoneal behandelt. 24, 48 und 72 Stunden danach wurde jeweils eine Gruppe getötet, das femorale Knochenmark herauspräpariert und untersucht. Als Positivkontrolle diente Cyclophosphamid (20 mg/kg Körpergewicht), als Negativkontrolle Maiskeimöl, beide mit einem Tötungszeitpunkt nach 24 Stunden. Die mit m-Chlornitrobenzol behandel-

ten Tiere zeigten deutliche toxische Symptome und 12 % starben. Es wurde keine Veränderung des Verhältnisses von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten beobachtet. Ein schwacher klastogener Effekt wurde in der Gruppe der Tiere gefunden, die mit m-Chlornitrobenzol behandelt und 48 Stunden später getötet wurden. Hier stieg die Zahl der Mikronuklei/1000 polychromatischer Erythrozyten gegenüber der Kontrolle (1,2) signifikant an (3,9). Zu den anderen Tötungszeiten war eine nicht signifikante Tendenz in die gleiche Richtung zu beobachten (Bayer, 1990).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Zur Reproduktionstoxikologie von m-Chlornitrobenzol wurde eine Studie an weiblichen Ratten (Charles-River Crl:CD BR) durchgeführt, in der Gruppen von je 28 trächtigen Tieren mit Dosierungen von 0 (Kontrollen), 5, 15 oder 50 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht von Tag 6 bis 15 der Trächtigkeit täglich oral mit der Schlundsonde behandelt wurden. Der Stoff war in wässrigem Carboxymethylzellulose-/Tween 80-Gemisch (CMC) gelöst, welches als Kontrolle einer weiteren Tiergruppe verabreicht wurde. Das m-Chlornitrobenzol besaß eine Reinheit von 99,5 %. Am 20. Tag der Trächtigkeit wurden alle Tiere getötet und ihre Reproduktionsorgane einschließlich der Feten untersucht. Befundet wurde die Fruchtbarkeitsrate, die Zahl der Gelbkörper, der Implantationen und der Resorptionen, die Wurfgröße, das Plazentagewicht, die Prä- und Postimplantationsverluste, Gewicht, Aussehen und Lebensfähigkeit der Feten sowie die Geschlechtsverteilung in jedem Wurf. Jeweils 50 % der Feten wurden auf Organveränderungen bzw. auf Skelettfehl- und -missbildungen untersucht. Während der gesamten Untersuchung wurde die Körpergewichtsentwicklung und der Futterverbrauch der Muttertiere gemessen und sie wurden sorgfältig beobachtet. Nach der Tötung wurden die Tiere seziiert, das Milzgewicht festgestellt und die Milz histopathologisch untersucht. Andere Organe waren nicht sichtbar betroffen. Keines der Tiere starb unter der Behandlung oder zeigte klinische Zeichen von Toxizität. In der höchsten Dosisgruppe war die Körpergewichtsentwicklung und der Futterverbrauch reduziert. Die mit 15

und 50 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht behandelten Tiere hatten eine vergrößerte Milz. Das Milzgewicht/Körpergewicht war gegenüber den Kontrollen deutlich erhöht. In allen 3 Dosisgruppen traten histopathologische Veränderungen in der Milz auf, wie vermehrte extrameduläre hämatopoetische Foci und Hämosiderose, in der höchsten Dosisgruppe auch Zeichen von viszeraler Peritonitis der Milz. Somit zeigten sich in allen geprüften Dosisgruppen maternaltoxische Effekte (maternaler no effect level < 5 mg/kg Körpergewicht). Keinen Effekt hatte m-Chlornitrobenzol bis zur höchsten Dosis auf die an den Muttertieren untersuchten Reproduktionsparameter. An den Feten wurden Effekte der Behandlung mit m-Chlornitrobenzol nur bei der höchsten, eindeutig maternaltoxischen Dosis in Form von Skelettvariationen (gewellte Rippen) und verzögerter Ossifikation an einigen Skelettelementen gefunden. Alle anderen Parameter waren nicht von den Kontrollen unterschieden. m-Chlornitrobenzol erzeugte keine reproduktionstoxischen Effekte in maternaltoxischen Dosen von 5 oder 15 mg/kg Körpergewicht (fetaler no effect level 15 mg/kg Körpergewicht). Lediglich in der obersten geprüften Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht schien die Substanz eine minimale Verzögerung der Skelettentwicklung zu induzieren (Miles, 1991).

Die mögliche Hodentoxizität von m-Chlornitrobenzol wurde an männlichen Ratten (Fischer 344) untersucht, die eine einmalige orale Gabe von 200 mg des Stoffes/kg Körpergewicht (die Hälfte der LD₅₀) erhielten. Die Tiere wurden 1 oder 25 Tage nach der Applikation getötet und das Hodengewicht, die tägliche Spermienproduktion und histopathologische Veränderungen im Hoden bestimmt. Nach einem Tag wurden bereits Zeichen einer frühen degenerativen Veränderung des Hodens bei den 6 behandelten Tieren beobachtet. 25 Tage nach der Applikation von m-Chlornitrobenzol war das Hodengewicht im Vergleich zur Kontrolle deutlich erniedrigt (1,9 g gegenüber 2,6 g) und die tägliche Spermienproduktion war ebenfalls deutlich geringer als bei den Kontrollen ($6,8 \times 10^6$ /g Hoden gegenüber $17,8 \times 10^6$). Damit besaß m-Chlornitrobenzol in der beschriebenen Versuchsanordnung bei einmaliger Verabreichung einer Dosierung, die der Hälfte der LD₅₀ entsprach, eine deutliche Hodentoxizität (keine weiteren Angaben; Mohr und Working, 1988).

Auf eine toxische Wirkung von m-Chlornitrobenzol auf die Hoden von Ratten in systemisch toxischen Dosierungen weist auch ein Befund hin, der in einer subakuten Studie erhoben wurde (siehe auch Kapitel 7.2). Männliche

Ratten, denen 25 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht über 28 Tage täglich mit der Schlundsonde verabreicht wurden, zeigten am Ende der Behandlung neben anderen toxischen Effekten (hämatopoetisches System) verminderte Hodengewichte und bei 4 von 5 Tieren eine leichte bis mittlere Degeneration des Hodengewebes (keine weiteren Angaben; Hazleton, 1993).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

In einer Studie zur chronischen Toxizität, in der Ratten 7 Monate lang täglich mit einer Dosis von 5 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht oral behandelt wurden (siehe auch Kapitel 7.5), zeigte sich eine schwache Wirkung des Stoffes auf das Zentralnervensystem. Gemessen wurde der Aufbau von bedingten Reflexen, die benötigte Zeit für ihr Auftreten, ihren Aufbau, die Latenzzeit sowie die Stärke und Frequenz ihres Auftretens. m-Chlornitrobenzol bewirkte bei 4/6 Tieren eine Verlangsamung der positiven bedingten Reaktion und der Entwicklung der Differenzierungsreaktion. Eine niedrigere Dosis von 0,025 mg m-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht hatte keine Wirkung in diesem Test (keine weiteren Angaben; Davydova, 1967). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation ist diese Studie nur bedingt für die Bewertung einer eventuellen neurotoxischen Wirkung von m-Chlornitrobenzol geeignet.

In einer weiteren Studie wurden Gruppen von 15 bis 18 Ratten über 100 Tage fortlaufend mit Dämpfen von m-Chlornitrobenzol in Konzentrationen von 0,004, 0,008 oder 0,08 mg/m³ inhalativ behandelt (siehe auch Kapitel 7.5). Neben anderen Parametern wurde am Ende der Behandlung auch die Chronaxie antagonistischer Muskeln untersucht. Die mit 0,08 mg m-Chlornitrobenzol/m³ behandelten Tiere zeigten ab dem 22. Tag ein Verhältnis der Chronaxie von Extensor zu Flexor von < 1, was sich in einer Erholungsphase von 20 Tagen ohne Behandlung wieder normalisierte. Bei den mit 0,008 mg/m³ behandelten Tieren zeigte sich dieser Effekt erst ab dem 54. Behandlungstag und war in der Erholungsphase ebenfalls reversibel. In

beiden Fällen war die Chronaxie des Flexors erhöht (keine weiteren Angaben; Andreeshcheva, 1970).

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Obwohl die Gefährlichkeit von m-Chlornitrobenzol für den Menschen seit langem bekannt ist, fehlen in der Literatur Angaben zur Wirkung des reinen Stoffes. Bei den Berichten über Vergiftungen handelt es sich ausschließlich um Mischexpositionen, häufig mit p-Chlornitrobenzol und/oder Nitrobenzol.

Als wesentliche Befunde einer Vergiftung durch Chlornitrobenzole am Menschen wurden Methämoglobinbildung, Sensibilisierung der Haut, leichte Hautreizung, Nieren- und Leberschäden, leichte Depression des Zentralnervensystems und Hyperthermie genannt. Zwischen den einzelnen Isomeren wurde nicht unterschieden (Dreisbach, 1969).

Linch (1974) versuchte eine Einordnung in ein Klassifizierungssystem, das von einer 10-jährigen Erfahrung mit 187 Zyanosefällen ausging und die Wirksamkeit von „1: am meisten wirksam“ bis „13: am wenigsten wirksam“ einteilte. m-Chlornitrobenzol erhielt die Wirkungszahl 7, allerdings nicht unterschieden von p-Chlornitrobenzol und einem Gemisch von Chlornitrobenzolen. Bei der Exposition wurde immer die parallele Aufnahme über die Haut und die Inhalation angenommen (Linch, 1974).

Die Geruchsschwelle von m-Chlornitrobenzol in Wasser wurde mit 0,02 mg/l angegeben. Es wurde jedoch nicht zwischen den Chlornitrobenzolisomeren unterschieden (Davydova, 1967).

Zusammenfassend wurden die toxischen Eigenschaften von m-Chlornitrobenzol im Handbuch „Dangerous properties of industrial materials“ wie folgt beschrieben: Im Vordergrund der Vergiftung steht die Bildung von Methämoglobin, Zyanose und Veränderungen des Blutes. Die Effekte sind kumulativ. Möglicherweise wird m-Chlornitrobenzol im Körper zu m-Chloranilin reduziert, welches ebenfalls giftig ist (keine weiteren Angaben; Sax, 1995).

Vergiftungen im Arbeitsbereich, an denen Chlornitrobenzole maßgeblich beteiligt waren, wurden mehrfach berichtet. Schon 1902 wurde eine tödliche Vergiftung mit „Nitrochlorbenzol“ beschrieben sowie schwere Vergiftungen von 4 Arbeitern eines Chlorbenzol-Betriebes, die gegen Nitrochlorbenzol exponiert waren und nach Alkoholgenuss bewusstlos wurden und erst 8 bis 10 Stunden später wieder zu sich kamen. Sie zeigten typische Symptome einer Zyanose (Leymann, 1904).

Zwei Fälle von schwerer Vergiftung mit „Nitrochlorbenzol“ mit Bewusstlosigkeit und starker Zyanose wurden zur Feststellung von Spätschäden über mehrere Monate nachbeobachtet. In einem Fall traten nach 2 Monaten noch Kopfschmerzen und Schwächegefühl auf und eine leichte sekundäre Anämie war nachweisbar. Nach 3 Monaten war eine vollständige Erholung eingetreten. Im zweiten Fall wurden noch nach 9 Monaten Kopfschmerzen, Magenbeschwerden und eine Lymphozytose beobachtet. Es bestand hier allerdings der Verdacht auf Alkoholabusus (Bonzanigo, 1931).

In einer Übersichtsarbeit, in der 325 in den Jahren 1961 bis 1980 in Großbritannien registrierte Vergiftungsfälle mit Chemikalien, die zu einer Zyanose führten, aufgelistet sind, werden „Nitrochlorbenzole“ als verantwortliche Agenzien aufgeführt. Mit diesen Stoffen (nicht nach Isomeren aufgegliedert) wurden 50 Fälle von Vergiftungen im Berichtszeitraum registriert, von denen 23 „frühe“ Fälle, d. h. die Symptome traten während der Arbeit am gleichen Tag auf, und 27 „verzögerte“ Fälle waren, die erst einige Zeit später in Erscheinung traten. Die Aufnahme erfolgte entweder über die Haut, durch Inhalation oder gemischt über die Haut und durch Inhalation (Sekimpi und Jones, 1986).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat m-Chlornitrobenzol in der MAK- und BAT-Werte-Liste in den Abschnitt IIb der Stoffliste „Stoffe, für die derzeit keine MAK-Werte aufgestellt werden können“ eingeordnet und den Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert (DFG, 2000; Greim, 2000).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G33 (aromatische Nitro- und Aminoverbindungen). Auf die Gefahr der Hautresorption wird ausdrücklich hingewiesen.

Literatur

Alisev, N.V., Osipov, B.S.

Beiträge zur toxischen Wirkung von Meta- und Paranitrochlorbenzolen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Farmakol. Toksikol., 29, 619 - 621 (1966)

Andreeshcheva, N.G.

Characteristics and criteria of the toxic effects of certain nitro and amino derivatives of benzene

Hyg. Sanit., 35, 51 - 55 (1970)

Bayer AG

Interne Untersuchungen (1987)

zitiert in: BUA (1988)

Bayer AG, Fachbereich Toxicology

m-Nitrochlorobenzene - Micronucleus test on the mouse
unveröffentlichter Bericht Nr. 19387 (1990)

Bayer AG, Organische Chemikalien

Sicherheitsdatenblatt m-Nitrochlorbenzol (1995)

Bonzanigo, A.

Über Spätfolgen nach gewerblichen Vergiftungen mit Anilin und ähnlichen Substanzen

Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med., 16, 242 - 255 (1931)

Booth, G.

Nitro compounds, aromatic

in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry

5th ed., vol. A17, p. 426 - 429

Verlag Chemie, Weinheim (1991)

Bray, H.G., James, S.P., Thorpe, W.V.

The metabolism of the monochloronitrobenzenes in the rabbit

Biochem. J., 64, 38 - 44 (1956)

BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe)

m-Chlornitrobenzol, p-Chlornitrobenzol

BUA-Stoffbericht 11 (1988)

Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E. (eds.)

The Merck index

11th ed., p. 332

Merck & Co., Rahway, New Jersey (1989)

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)

Chromosome aberration assay in bone marrow cells of the mouse with m-Chlornitrobenzol

unveröffentlichter Bericht, CCR Project 131905 (1989)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

- D'Addario, A.P., Jagannath, D.R.
Structure and resonance effects on the observed mutagenic response of mononitro halobenzenes
Environ. Mutagen., 3, 325 (1981)
- Davydova, S.G.
A comparison of the properties of nitrochlorobenzene isomers for the determination of their permissible concentrations in water bodies
Hyg. Sanit., 32 (8), 161 - 166 (1967)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2000
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)
- Dreisbach, R.H. (ed.)
Handbook of poisoning: diagnosis treatment
6th ed., p. 114 - 116
Lange Medical Publications, Los Altos, California (1969)
- Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp Chemie Lexikon
10. Aufl. Bd. 1, S. 723 - 724
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1996)
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B., Zeiger, E.
Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals
Environ. Mol. Mutagen., 10 (Suppl. 10), 1 - 175 (1987)
- Greim, H. (Hrsg.)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)
- Hazleton UK
m-Chloronitrobenzene: preliminary oral (gavage) toxicity study in the rat including a pilot phase and a repeated dose phase
unveröffentlichter Bericht, Report No. 5633-624/2 (1988)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Hazleton UK
m-Chloronitrobenzene: 28 day oral (gavage) subchronic toxicity study in the rat
unveröffentlichter Bericht, Report No. 5719-624/4 (1993)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., Zeiger, E.
Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals
Environ. Mutagen., Suppl. 1, 3 - 142 (1983)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest von m-Nitrochlorbenzol an männlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 391/81 (1981)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
m-Nitrochlorbenzol - Prüfung der akuten dermalen Toxizität an der männlichen und weiblichen Wistar-Ratte
unveröffentlichter Bericht Nr. 87.0984 (1987 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
m-Nitrochlorbenzol - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 87.0907 (1987 b)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
m-Nitrochlorbenzol - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 87.0966 (1987 c)

Huang, Q., Wang, L., Han, S.
The genotoxicity of substituted nitrobenzenes and the quantitative structure-activity relationship studies
Chemosphere, 30, 915 - 923 (1995)

Hude, von der, W., Behm, C., Gürtler, R., Basler, A.
Evaluation of the SOS chromotest
Mutat. Res., 203, 81 - 94 (1988)

Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K.
Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, p. 92 (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Centre of International Projects, GKNT, Moscow (1982)

Jung, F.
Studien über Methämoglobinbildung. XXIX. Mitteilung. Chlor- und Amino-Nitrobenzole
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 204, 133 - 138 (1947)

Kawai, A., Goto, S., Matsumoto, Y., Matsushita, H.
Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds
Jpn. J. Ind. Health, 29, 34 - 54 (1987)

Koch, R., Strobel, K., Nagel, M.
Mutagene Aktivität von Umweltschadstoffen: ein Struktur-Wirkungs-Analogie-Modell
Z. Gesamte Hyg., 31, 524 - 526 (1985)

Leymann
Unfälle bei der Herstellung von Nitrophenolen und Nitrochlorverbindungen
in: Pfeiffer, A. (Hrsg.)
Zwanzigster Jahresbericht über die Fortschritte und Leistungen auf dem Gebiet der Hygiene, S. 371 - 372
Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn, Braunschweig (1904)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-35
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Linch, A.L.
Biological monitoring for industrial exposure to cyanogenic aromatic nitro and amino compounds
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 35, 426 - 432 (1974)

LMP (Laboratorium für Mutagenitätsprüfung)
m-Chloronitrobenzene - chromosome aberrations in cells of Chinese hamster cell line V79
unveröffentlichter Bericht Nr. 263A (1987 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

LMP (Laboratorium für Mutagenitätsprüfung)
m-Chloronitrobenzol - detection of gene mutations in somatic mammalian cells in culture:
HGPRT-test with V79 cells
unveröffentlichter Bericht Nr. 263B (1987 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Miles Inc., Toxicology Department
Developmental toxicity study with m-nitrochlorobenzene in rats
unveröffentlichter Bericht Nr. MTD0211 (1991)
im Auftrag der Bayer AG

Mohr, K.L., Working, P.K.
Testicular toxicity of the chloronitrobenzenes
Toxicologist, 8 (1), 15, Abstract No. 58 (1988)

Ono, Y., Somiya, I., Kawaguchi, T.
Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test
Wat. Sci. Tech., 26, 61 - 69 (1992)

RCC (Research & Consulting Company AG)
Contact hypersensitivity to m-Chloronitrobenzol in albino guinea pigs - maximization test
unveröffentlichter Bericht Nr. 081821 (1987)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

RCC (Research & Consulting Company AG)
Acute dermal toxicity study with m-chloronitrobenzene in rats
unveröffentlichter Bericht Nr. 209632 (1988 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

RCC (Research & Consulting Company AG)
Primary skin irritation study with m-chloronitrobenzene in rabbits (4-hour semi-occlusive application)
unveröffentlichter Bericht Nr. 209621 (1988 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Rickert, D.E., Held, S.D.
Metabolism of chloronitrobenzenes by isolated rat hepatocytes
Drug Metab. Dispos., 18, 5 - 9 (1990)

- Sabbioni, G.
Hemoglobin binding of nitroarenes and quantitative structure-activity relationships
Chem. Res. Toxicol., 7, 267 - 274 (1994)
- Sax, N.I. (ed.)
Dangerous properties of industrial materials
9th ed., p. 797
van Nostrand Reinhold Co., New York, London (1995)
- Sekimpi, D.K., Jones, R.D.
Notifications of industrial chemical cyanosis poisoning in the United Kingdom 1961-80
Br. J. Ind. Med., 43, 272 - 279 (1986)
- Shimizu, M., Yasui, Y., Matsumoto, N.
Structural specificity of aromatic compounds with special references to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* - a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives
Mutat. Res., 116, 217 - 238 (1983)
- Simmon, V.F., Kauhanen, K., Tardiff, R.G.
Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water
Dev. Toxicol. Environ. Sci., 2, 249 - 258 (1977)
- Suzuki, J., Koyama, T., Suzuki, S.
Mutagenicities of mono-nitrobenzene derivatives in the presence of norharman
Mutat. Res., 120, 105 - 110 (1983)
- Tardiff, R.G., Carlson, G.P., Simmon, V.
Halogenated organics in tap water: a toxicological evaluation
in: Jolly, R.L. (ed.)
Water chlorination, environmental impact and health effects, vol. 1, p. 213 - 227
Proceedings of the Conference on the Environmental Impact of Water Chlorination, Oak Ridge, Tennessee, Oct. 22 - 24, 1975
Ann Arbor Science Publisher, Ann Arbor, USA (1976)
- Tatsumi, K., Kitamura, S., Yoshimura, H., Kawazoe, Y.
Susceptibility of aromatic nitro compounds to xanthine oxidase-catalyzed reduction
Chem. Pharm. Bull., 26, 1713 - 1717 (1978)
- Vasilenko, N.M., Zvezdai, V.I.
Possibilities of mathematical prediction of certain criteria of the toxicity of nitro and amino compounds of the benzene series (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., 8, 50 - 52 (1981)
- Watanabe, T., Ishihara, N., Ikeda, M.
Toxicity of and biological monitoring for 1,3-diamino-2,4,6-trinitrobenzene and other nitro-amino derivatives of benzene and chlorobenzene
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 37, 157 - 168 (1976)