

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Dichloressigsäure, Natriumdichloracetat

Nr. 188 b

Ausgabe 03/06

Neben Dichloressigsäure (Nr. 188 b) existiert eine TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG zu Dichloressigsäurechlorid (Nr. 188 a), die zum Vergleich herangezogen werden kann. Dichloressigsäurechlorid hydrolysiert in wässriger Phase zu Dichloressigsäure, sodass die resorptiven Wirkungen des Chlorids im Wesentlichen auf die der Dichloressigsäure zurückgeführt werden können. Die Datenlage zu Dichloressigsäurechlorid ist wesentlich weniger umfangreich.

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Dichloressigsäure Natriumdichloracetat
1.2	IUPAC-Name	Dichloressigsäure Natriumdichloracetat
1.3	CAS-Nr.	79-43-6 (Dichloressigsäure) 2156-56-1 (Natriumdichloracetat)
1.4	EINECS-Nr.	201-207-0 (Dichloressigsäure) 218-461-3 (Natriumdichloracetat)

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Acetic acid, dichloro-
Dichloressigsäures Natrium
2,2-Dichloressigsäure (Natriumsalz)
 α,α -Dichloressigsäure (Natriumsalz)

Dichlorethansäure (Natriumsalz)
 Dichloroacetic acid (Sodium salt)
 2,2-Dichloroacetic acid (Sodium salt)
 α,α -Dichloroacetic acid (Sodium salt)
 Dichloroethanoic acid (Sodium salt)
 Natrium dichloroacetate

3 Struktur- und Summenformel

- | | | |
|-----|----------------|--|
| 3.1 | Strukturformel | Cl ₂ CH-COOH (Dichloressigsäure)
Cl ₂ CH-COONa (Natriumdichloracetat) |
| 3.2 | Summenformel | C ₂ H ₂ Cl ₂ O ₂ (Dichloressigsäure)
C ₂ HCl ₂ O ₂ Na (Natriumdichloracetat) |

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

- | | | |
|-----|--|--|
| 4.1 | Molekularmasse, g/mol | 128,94 (Dichloressigsäure)
150,92 (Natriumdichloracetat) |
| 4.2 | Schmelzpunkt, °C | 13,5 (Dichloressigsäure) |
| 4.3 | Siedepunkt, °C | 192 (bei 1013 hPa; Dichloressigsäure)
194 (Dichloressigsäure) |
| 4.4 | Dampfdruck, hPa | 0,19 (bei 20 °C; Dichloressigsäure)
1,9 (bei 20 °C; Dichloressigsäure) |
| 4.5 | Dichte, g/cm ³ | 1,5634 (bei 20 °C; Dichloressigsäure)
1,564 (bei 20 °C; Dichloressigsäure)
1,56 - 1,573 (bei 20 °C; Dichloressigsäure) |
| 4.6 | Löslichkeit in Wasser | Dichloressigsäure und Natriumdichloracetat sind in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar |
| 4.7 | Löslichkeit in organischen Lösemitteln | Dichloressigsäure ist in allen üblichen Lösemitteln löslich; Dichloressigsäure ist mischbar mit Ethanol und Diethylether sowie löslich in Aceton |
| 4.8 | Löslichkeit in Fett | Verteilungskoeffizient log P _{ow} : 0,942 (berechnet) |

4.9	pH-Wert	0,64 (10-prozentige Lösung) 1,2 (129 g Dichloressigsäure/l)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,26 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq ml/m ³ 0,19 (ppm) (Dichloressigsäure) 1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,16 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq ml/m ³ 0,16 (ppm) (Natriumdichloracetat) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung und Verwendung

5.1 Herstellung

Durch Hydrolyse von Dichloressigsäurechlorid.

5.2 Verwendung

Dichloressigsäure ist ein vielseitiges Zwischenprodukt, u. a. für die Herstellung von Glyoxalsäure; Verwendung als medizinisches Desinfektionsmittel und als Testreagenz für Analysen während der Produktion von Polyethylenterephthalat-Fasern. Es wurde zur Behandlung verschiedener Stoffwechsellentgleisungen klinisch eingesetzt.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Dichloressigsäure wird nach oraler Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei gleicher Dosierung liegen die maximalen Konzentrationen im Blut und die Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC-Werte) bei Ratten deutlich höher als bei Mäusen, während die Halbwertszeiten (ca. 2 bis 3 Stunden nach einmaliger Dosierung) sich nicht signifikant unterscheiden und das Verteilungsvolumen und die Clearance bei den Mäusen deutlich höher als bei den Ratten sind. Bemerkenswert ist, dass sich bei wiederholter im Vergleich zu einer einmaligen Applikation bei gleichem Verteilungsvolumen der AUC-Wert und die Halbwertszeit deutlich erhöhen und sich die Clearance aus dem Gesamtkörper sowie die metabolische Clearance verlangsamen, woraus 8- bis 10-mal höhere Blutspiegel re-

sultieren als nach einmaliger Gabe. Dieser Effekt ist auch dann noch zu beobachten, wenn vor einer Bolusgabe nur sehr geringe Mengen verabreicht werden. Diese kumulative Eigenschaft von Dichloressigsäure spiegelt sich in den Ergebnissen der später beschriebenen Studien zur toxischen Wirkung der Substanz wider, wo sich eine steile Dosis-Wirkungsbeziehung und kumulative Effekte in den Zielorganen nach längerfristiger Applikation gezeigt haben. Es ist diskutiert worden, dass Dichloressigsäure am Metabolismus beteiligte Enzyme hemmt und dadurch eine autoinhibitorische Wirkung auf ihre eigene Metabolisierung ausübt. Bei der Zytochrom P450-abhängigen Metabolisierung von Dichloressigsäure werden Glykolsäure, Glyoxylsäure, Oxalsäure, Essigsäure, Thiodiessigsäure, Thiodiglykolsäure, Spuren von Monochloressigsäure und Kohlendioxid gebildet; unmetabolisierte Dichloressigsäure erscheint nach einmaliger Applikation nur in geringen Mengen im Urin. Ein Teil der Glykolsäure findet Eingang in den Anabolismus und wird über eine Transaminierung zur Aminosäure Glyzin und diese wiederum zur Aminosäure Serin metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit der Atemluft und dem Urin; mit den Fäzes werden nur geringe Mengen ausgeschieden. Bei wiederholter Applikation nehmen die Ausscheidung als Kohlendioxid mit der Atemluft und die renale Ausscheidung von Oxalsäure ab, während die renale Ausscheidung der unmetabolisierten Verbindung und der Metaboliten Glykolsäure, Glyoxylsäure, Monochloressigsäure und Essigsäure zunimmt.

Die akute Toxizität von Dichloressigsäure bei oraler, inhalativer aber auch bei intravenöser Applikation ist gering (LD_{50} Ratte und Maus oral sowie intravenös > 2000 mg/kg Körpergewicht; keine erhöhte Mortalität der Ratte im Inhalations-Risiko-Test über 8 Stunden). Im einzigen akuten Test mit dermalen Applikation ist für das Kaninchen eine LD_{50} von ca. 798 mg (0,51 ml)/kg Körpergewicht ermittelt worden. Die 14-tägige Verabreichung von bis zu 600 mg Dichloressigsäure/kg Körpergewicht im Trinkwasser (bis zu 1,875 g Dichloressigsäure/l) führt bei Ratten zu einer Säurebelastung, die die Nieren durch erhöhte Ammoniak-Bildung und Aktivitätssteigerung der hieran beteiligten Enzyme zu kompensieren versuchen. Bei Mäusen und Ratten kommt es nach akuter und subakuter oraler Gabe in der Leber zu Peroxisomenproliferation und Lipidperoxidation; das Lebergewicht ist erhöht.

Untersuchungen zur Haut- und Augenreizwirkung von Dichloressigsäure nach den heute gültigen Prüfrichtlinien liegen nicht vor. In älteren orientie-

renden Untersuchungen hat Dichloressigsäure sowohl an der Haut als auch am Auge ätzend gewirkt.

In subchronischen Studien an Ratte und Hund mit oraler Verabreichung von Natriumdichloracetat bzw. mit NaOH neutralisierter Dichloressigsäure per Schlundsonde, im Futter, im Trinkwasser oder in Gelatinekapseln (Hunde) kommt es zu ausgeprägten Schädigungen verschiedener Organsysteme. Selbst die untersten geprüften Dosen von nur 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag beim Hund (Verabreichung in Gelatinekapseln) bzw. von ca. 16 mg/kg Körpergewicht/Tag bei der Ratte (Trinkwasserapplikation in einer spezifischen 12-Wochen-Neurotoxizitätsstudie) verursachen noch nicht reversible degenerative Schädigungen des ZNS. Die dosisabhängigen Schädigungen des ZNS äußern sich klinisch in einer Paralyse der Hinterextremitäten und histopathologisch in einer Vakuolisierung der markhaltigen weißen Bereiche im Großhirn, Kleinhirn und/oder Rückenmark. Das periphere Nervensystem ist, wie auch der Sehnerv, frei von histopathologischen Veränderungen. Dosisabhängige Hodenschäden, gekennzeichnet durch eine makroskopische Verkleinerung des Hodens, degenerative Veränderungen des Keimepithels mit Riesenzellbildung, vergrößerte Sertoli-Zellen, atrophische Samenkanälchen und das Fehlen von Spermatogonien bzw. Spermien in den Hoden und den Nebenhoden, treten beim Hund, bei dem es auch noch zu einer Atrophie der Prostata kommt, ebenfalls schon nach subchronischer Gabe von nur 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag und bei der Ratte erst ab einer Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht (Schlundsondenapplikation) auf. Die Nierengewichte sind bei der Ratte bzw. beim Hund ab einer Dosis von 35,5 bzw. 39,5 mg/kg Körpergewicht/Tag (Trinkwasserapplikation bzw. Applikation in Gelatinekapseln) erhöht. Diffuse Degenerationen des Nierentubulusepithels und der Glomeruli sind bei der Ratte nach Applikation von 345 mg/kg Körpergewicht/Tag (Trinkwasserapplikation) festgestellt worden. In der Leber induziert Dichloressigsäure dosisabhängig neben den bereits genannten Veränderungen (Organgewichtserhöhung, Lipidperoxidation und Peroxisomenproliferation) bei Ratte, Maus und Hund eine sehr ausgeprägte Hepatozytenhypertrophie mit Glykogenakkumulation, Hämosiderinablagerungen in den Kupffer'schen Sternzellen, Vakuolisierung des Zytoplasmas, Gallengangserweiterungen und nur bei der Maus fokale Nekrosen; als Folge der Lebertoxizität sind die Leberenzyme im Serum erhöht. Nur beim Hund und nur in einer von zwei subchronischen Studien an dieser Spezies, dort aber bereits in der Dosisgruppe 50 mg/kg Kör-

pergewicht/Tag, hat Dichloressigsäure bilaterale Linsentrübungen mit Hyperämie der Konjunktiven und oberflächlichen Corneavaskularisationen sowie Anzeichen einer Keratokonjunktivitis sicca induziert. Ebenfalls nur beim Hund und auch nur in einer der beiden vorliegenden subchronischen Studien ist bei männlichen Tieren eine Thymusatrophie, charakterisiert durch einen Schwund des lymphatischen Gewebes, nach Applikation von 72 mg/kg Körpergewicht/Tag aufgetreten. Daneben ist in einzelnen Studien an der Ratte auch noch ohne histopathologisches Korrelat eine Organgewichtserhöhung der Nebennieren und der Milz genannt worden. Veränderungen klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter bei Ratte und Hund (u. a. reduzierte Glukose- und Laktatspiegel sowie Erythrozytenzahlen und/oder Hämoglobin- und Hämatokritwerte, erhöhte Aktivitäten der Laktatdehydrogenase, der alkalischen Phosphatase, der Alanin- sowie der Aspartataminotransferase, reduzierte Eiweißgehalte), die zum Teil bereits in den untersten geprüften Dosisgruppen festgestellt worden sind, haben sich in Recovery-Gruppen als reversibel erwiesen. Als low observed effect level (LOEL) für die Ratte kann die in einer subchronischen Trinkwasserstudie unterste geprüfte Konzentration von 50 ppm (entsprechend 3,9 mg/kg Körpergewicht/Tag) betrachtet werden, bei der nur eine Reduzierung des Gesamteiweißgehaltes im Serum aufgetreten ist. Die Angabe eines no observed effect level (NOEL) bzw. no observed adverse effect level (NOAEL) für den Hund ist nach den vorliegenden subchronischen Studien nicht möglich, da selbst nach Applikation der untersten geprüften Dosis von 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Tieren noch degenerative Veränderungen des ZNS und der Hoden festgestellt worden sind.

Die genmutagene Wirkung von Dichloressigsäure bzw. von Natriumdichloracetat ist in Salmonella/Mikrosomen-Testen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537, TA 1538 und/oder TA 2638, in Prüfungen an Escherichia coli WP2-Stämmen, im HPRT-Test an Lungenfibroblasten des chinesischen Hamsters (V79) und im L5178Y/TK-Test an Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK^{+/-}-3.7.2C) in vitro geprüft worden. In der Mehrzahl der Untersuchungen hat sich weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ein Hinweis auf eine mutagene Wirkung ergeben. Mit dem Stamm TA 100 sind im Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Präinkubationstest und als für flüchtige Substanzen modifizierter Test, allerdings positive Befunde erhoben worden. Uneinheitlich ist die Wirkung im L5178Y/TK-Test. Während ein nach standardisier-

tem und validiertem Protokoll mit neutralisierter Dichloressigsäure einer Reinheit von $\geq 99,5\%$ durchgeführter Test ein negatives Ergebnis erbracht hat, hat die Prüfung von nicht neutralisierter Dichloressigsäure unbekannter Reinheit ohne metabolische Aktivierung einen positiven Befund ergeben. In vitro-Prüfungen hinsichtlich einer chromosomenaberrativen Wirkung mit Natriumdichloracetat (Reinheit $\geq 99,5\%$) an CHO-Zellen des chinesischen Hamsters und von nicht neutralisierter Dichloressigsäure (Reinheit $99,5\%$) an V79-Zellen des chinesischen Hamsters haben weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung einen Hinweis auf eine chromosomenschädigende Wirkung der Verbindungen erbracht. An CHL-Zellen des chinesischen Hamsters und an Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK^{+/-}-3.7.2C) ohne metabolische Aktivierung durchgeführte Chromosomenaberrationsteste mit nicht neutralisierter Dichloressigsäure unbekannter Reinheit sind dagegen positiv gewesen. Weder im in vitro-Mikronukleustest an Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK^{+/-}-3.7.2C) noch im in vivo-Mikronukleustest an der CR:CD-Ratte mit dreimaliger intravenöser Applikation von bis zu 1100 mg/kg Körpergewicht und an der Swiss-Webster-Maus mit zweimaliger oraler Applikation von bis zu 4500 mg/kg Körpergewicht hat sich eine chromosomenschädigende Wirkung von Dichloressigsäure bzw. Natriumdichloracetat gezeigt. Inkonstant sind die Ergebnisse von Mikronukleustesten an der männlichen B6C3F1-Maus mit Befundung der Erythrozyten des peripheren Blutes gewesen. In der Testreihe wurde Trinkwasser (mit NaOH auf einen pH-Wert von 6,8 bis 7,4 eingestellt) mit 0,5, 1, 2 bzw. 3,5 g Dichloressigsäure (Reinheit $> 99\%$)/l über bis zu 31 Wochen verabreicht, was in der oberen Dosisgruppe zu einzelnen Befundungsterminen einen Anstieg der mikrokernhaltigen polychromatischen Erythrozyten auf maximal 200 % der jeweiligen Kontrollen hervorgerufen hat. Die Autoren dieser Testreihe haben zur Diskussion gestellt, dass der geringe Anstieg der Mikrokernraten auch auf einer systemisch-toxischen Wirkung der applizierten Dosen beruhen könnte. Im in vitro-DNA-Repair-Test am DNA-reparaturprofizienten Salmonella typhimurium-Stamm hisGr sowie den reparaturdefizienten Stämmen TS24recA, TA 2322 polA und TA 1950 uvrB, der nur ohne metabolische Aktivierung durchgeführt worden ist, hat Dichloressigsäure keine DNA-Schäden induziert. In in vitro-Testsystemen, in denen die Induktion einer SOS-Antwort als Parameter für eine DNA-schädigende Wirkung dient (umu-Test an Salmonella typhimurium TA 1535/pSK 1002, SOS-Chromotest an Escherichia coli PQ37 und Prophage lambda Induktionstest an Escherichia coli WP2 lambda), ist jeweils mit oder ohne metabolische

Aktivierung ein schwach positiver Befund erhoben worden. Ebenfalls als schwach positiv ist Dichloressigsäure in einem in vitro-SCE-Test an Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO), in dem sich ohne metabolische Aktivierung in der sehr hohen Konzentration von 2000 µg mit NaOH neutralisierter Dichloressigsäure/ml ein geringer, aber konzentrationsabhängiger signifikanter Anstieg der SCE-Zahl/Zelle ergeben hat, bewertet worden. Ohne weitere Angaben ist berichtet worden, dass ein von den selben Autoren durchgeführter in vivo-SCE-Test an der Maus einen negativen Befund ergeben hat. Neutralisierte Dichloressigsäure hat in vitro weder in primären Ratten- und Mäusehepatozyten noch in Humanlymphoblasten (CCRF-CEM-Zellen) im alkalischen Elutionstest („alkaline unwinding assay“) DNA-Einzelstrangbrüche induziert. Positive Befunde einer Arbeitsgruppe im in vivo-alkalischen Elutionstest an Ratte und Maus konnten von einer anderen Arbeitsgruppe, obwohl diese beide Spezies sogar mit höheren Dosierungen behandelt hat, nicht reproduziert werden. Im modifizierten alkalischen Elutionstest („alkaline single cell gel electrophoresis assay“) mit subakuter oraler Applikation haben sich bei der Analyse der Leukozyten-DNA weder Hinweise auf die Induktion von DNA-Strangbrüchen oder alkalilabilen Läsionen noch auf unvollständige DNA-Reparaturen ergeben. Da die DNA in diesem Test insgesamt langsamer im elektrischen Feld gewandert ist, haben die Autoren eine Bildung von Crosslinks vermutet. Die nach subakuter Applikation bei der Maus festgestellten Spermienkopfanomalien und die Aspermie in den Nebenhoden sind nach Meinung der Autoren der Studie eher auf unspezifisch toxische Wirkungen der Verbindung auf die Hoden zurückzuführen und nicht auf eine gentoxische Wirkung auf die Keimzellen. In einem Versuch an transgenen, ein Escherichia coli lacI-Gen tragenden männlichen Big-Blue-B6C3F1-Mäusen ist eine leichte Erhöhung der Mutationsfrequenzen gemessen worden. Insgesamt scheinen Dichloressigsäure und Natriumdichloracetat höchstens ein schwaches gentoxisches Potenzial zu besitzen.

Dichloressigsäure ist ein Hepatokanzerogen. Die hepatokanzerogene Wirkung von Dichloressigsäure ist in einer Vielzahl von Einzelstudien an der männlichen und der weiblichen B6C3F1-Maus und der männlichen F344-Ratte untersucht worden. Dichloressigsäure, durchwegs neutralisiert mit NaOH - also als Natriumsalz - mit dem Trinkwasser appliziert, induziert dosisabhängig und in Abhängigkeit von der Applikationsdauer Foci veränderter Leberzellen, hyperplastische Knoten, Adenome und Karzinome. In Ini-

tiations-Promotionstesten an weiblichen B6C3F1-Mäusen wirkt Dichloressigsäure als Tumorpromotor, was sich gegenüber Versuchen ohne vorherige Initiation in niedrigeren wirksamen Dosen und höheren Tumorzinzen und/oder höherer Malignität der Tumoren bei gleicher applizierter Dosis ausdrückt. Wird die Applikation einer karzinominduzierenden Dichloressigsäure-Dosis in einem Stadium, in dem noch keine Karzinome, sondern nur hyperplastische Knoten und Adenome festzustellen sind, beendet (nach 31 Wochen), bilden sich die hyperplastischen Knoten und Adenome bei der weiblichen B6C3F1-Maus zurück (Nachbeobachtungsdauer 21 Wochen). Die no observed effect level (NOEL) für die hepatokanzerogene Wirkung von Dichloressigsäure betragen bei Applikation im Trinkwasser über 100 bzw. 103 Wochen für die männliche F344-Ratte 0,05 g/l (ca. 3,6 mg/kg Körpergewicht/Tag) sowie über 104 Wochen für die weibliche B6C3F1-Maus 0,5 g/l (ca. 94 mg/kg Körpergewicht/Tag). Für die männliche B6C3F1-Maus liegt der NOEL bei Applikation über 100 Wochen unter 0,05 g/l (ca. 8 mg/kg Körpergewicht/Tag) und bei Applikation über 75 Wochen bei 0,5 g/l (ca. 77 mg/kg Körpergewicht/Tag). Obwohl vielfach untersucht, ist der Mechanismus, über den sich die hepatokanzerogene Wirkung von Dichloressigsäure entfaltet, bisher nicht vollständig aufgeklärt worden. Peroxidative Vorgänge - gemessen wurden Lipidperoxidation und Peroxisomenproliferation -, die über eine oxidative Zellschädigung mit anschließender reparativer Hyperplasie zur klonalen Expansion initiiert Zellen führen können, sind erst in deutlich höheren Dosisbereichen als die hepatokanzerogene Wirkung festgestellt worden und haben nicht mit den neoplastischen Leberveränderungen korreliert. Dichloressigsäure kann sogar eine sehr ausgeprägte Mitosehemmung in den Hepatozyten induzieren. Die Befunde, inwieweit gentoxische Vorgänge an der hepatokanzerogenen Wirkung beteiligt sind, sind nicht eindeutig. In der Mehrzahl der mechanistischen Studien ist man allerdings davon ausgegangen, dass Dichloressigsäure keine bzw., wenn überhaupt, nur eine schwache gentoxische Wirkung entfaltet. Eine Aktivierung von K-ras- und H-ras-Protoonkogenen oder Hemmung von Tumorsuppressorgenen scheint nach den vorliegenden Befunden aus Sequenzanalysen Polymerase-Kettenreaktion-amplifizierter DNA bzw. RNA als Voraussetzung der hepatokanzerogenen Wirkung nicht erforderlich zu sein. Jüngste Untersuchungen deuten darauf hin, dass spontan initiierte Zellen aufgrund von zytotoxischen Wirkungen der Dichloressigsäure einen Wachstumsvorteil haben, wodurch die klonale Expansion dieser Zellen und letztlich die Entstehung von Adenomen und Karzinomen

begünstigt wird. Nach Applikation von Dichloressigsäure in tumorigenen und subtumorigenen Dosierungen ist eine Hemmung der interzellulären Kommunikation (gap junction), der Apoptose und der Mitose gemessen worden. Meist ist in den Studien hinsichtlich einer kanzerogenen Wirkung von Dichloressigsäure ausschließlich die Leber befundet worden. In den Studien, in denen eine vollständige Befundung vorgenommen worden ist, haben sich keine Hinweise auf weitere Tumorlokalisationen ergeben. In diesen Studien ist Trinkwasser mit bis zu 1,6 g Dichloressigsäure/l (ca. 139 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 100 bzw. 103 Wochen männlichen F344-Ratten und mit 0,5 g/l (ca. 88 mg/kg Körpergewicht/Tag, einzige geprüfte Dosis) bzw. bis zu 3,5 g/l (ca. 429 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 104 bzw. 100 Wochen männlichen B6C3F1-Mäusen verabreicht worden.

Dichloressigsäure wirkt in maternaltoxischen Dosen bei der Long-Evans-Ratte embryotoxisch und teratogen, wobei es ab 140 mg/kg Körpergewicht dosisabhängig zu Missbildungen des kardiovaskulären Systems, vorwiegend in Form von intraventrikulären Septumdefekten, und ab 1400 mg/kg Körpergewicht dosisabhängig zu Missbildungen des Urogenitalsystems (Hydronephrose) kommt. Der no observed adverse effect level (NOAEL) für die teratogene Wirkung hat bei oraler Applikation vom 6. bis zum 15. Gestationstag für die Long-Evans-Ratte in dieser Studie 14 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen. Bei männlichen Long-Evans-Ratten führt Natriumdichloracetat bei 10-wöchiger oraler Applikation bis herab zu der niedrigsten Dosis von 31,25 mg/kg Körpergewicht/Tag zur Gewichtsverminderung von Präputialdrüsen und Nebenhoden bei gleichzeitiger Körpergewichtsretardierung ab dieser Dosis, ab 62,5 mg/kg Körpergewicht zusätzlich zur Verminderung der Menge, der Motilität und des Anteils an intakten Spermien und zur Verzögerung der Spermiogenese sowie im Verpaarungsversuch mit unbehandelten Weibchen bei 125 mg/kg Körpergewicht (höchste geprüfte Dosis) zur Beeinträchtigung der Fertilität in Form einer Verminderung der Anzahl der trächtigen Weibchen und der Implantate/Weibchen. Bei höheren bzw. über einen längeren Zeitraum vorgenommenen Dosierungen kommt es in subchronischen Studien bei Ratte und Hund zu degenerativen Hodenveränderungen mit Verminderung der Motilität und der Menge der Spermien bis zur Aspermie. Dosisabhängige Hodenschäden, gekennzeichnet durch eine makroskopische Verkleinerung des Hodens, degenerative Veränderungen des Keimepithels mit Riesenzellbildung, vergrößerte Sertoli-Zellen, atrophische Samenkanälchen und das Fehlen von

Spermatogonien bzw. Spermien in den Hoden und den Nebenhoden, treten beim Hund, bei dem es auch noch zu einer Atrophie der Prostata kommt, ebenfalls schon nach subchronischer Gabe von nur 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag und bei der Ratte erst ab einer Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht (Schlundsondenapplikation) auf.

Die Befundung immunologischer Parameter (Antikörperbildung, verzögerte Hypersensitivität, Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen, Produktion von Prostaglandin PGE₂ und Interleukin IL₂) im Rahmen einer subchronischen Trinkwasserstudie an der Sprague-Dawley-Ratte hat keinen Hinweis auf eine schädigende Wirkung von Dichloressigsäure auf das Immunsystem ergeben.

Wie bereits beschrieben, führt die subchronische Aufnahme von Dichloressigsäure bei Ratte und Hund zu degenerativen Veränderungen des ZNS mit korrespondierenden neurologischen Ausfallerscheinungen. In speziellen Untersuchungen zur Neurotoxizität an Ratten ist es bereits nach akuter Schlundsondenapplikation von 300 mg/kg Körpergewicht zu einer reversiblen Verminderung der Griffstärke der Hinterextremitäten, einem charakteristischen Symptom der neurotoxischen Wirkung von Dichloressigsäure, gekommen. Die subchronische und die chronische Applikation von Dichloressigsäure mit dem Trinkwasser in diesen Neurotoxizitätsstudien hat in allen Teilstudien bis in den untersten geprüften Dosisbereich (ca. 16 mg/kg Körpergewicht/Tag über 12 Wochen bzw. 137 mg/kg Körpergewicht/Tag über 2 Jahre) zu neurologischen Veränderungen geführt, die sich insbesondere in einer Beeinträchtigung des Ganges und einer Schwäche der Hinterextremitäten geäußert haben. Als weitere Befunde haben sich eine reduzierte Griffstärke der Vorder- und Hinterextremitäten, Haltungsstörungen, erhöhte Extremitätenspreizung bei einem Fall aus 30 cm Höhe, Beeinträchtigung bzw. Ausfall des Stellreflexes und des Pupillenreflexes sowie leichter Tremor gezeigt. Die Inzidenz und die Intensität der einzelnen Veränderungen haben mit der Dosishöhe und der Behandlungsdauer korreliert. Neurohistopathologische Befundungen haben gezeigt, dass ein sehr eng begrenzter Bereich des Rückenmarks pathologische Veränderungen aufgewiesen hat: Im Bereich des Fasciculus gracilis der Hinterstrangbahn des grauen Rückenmarks haben eine ausgeprägte Gliosis mit Verlust der myelinisierten Axone und große granuläre Strukturen bestanden. Das periphere Nervensystem hat keine pathologischen Veränderungen aufgewiesen und im Bereich des Gehirns ist auch keine Vakuolisierung festzustellen

gewesen. Wie sich bei Tieren, die nach einer 3-monatigen Applikation von 172 mg/kg Körpergewicht/Tag 14 Wochen bzw. nach einer 6-monatigen Applikation von 235 mg/kg Körpergewicht/Tag 18 Monate nachbeobachtet worden sind, gezeigt hat, sind die neurologischen Veränderungen nur sehr langsam und auch nicht vollständig reversibel gewesen. Ein no observed effect level (NOEL) für die Induktion von neurologischen Veränderungen bei Ratten kann anhand dieser Studien nicht angegeben werden, da auch noch die unterste geprüfte Dosis von nur 16 mg/kg Körpergewicht/Tag, die 12 Wochen lang mit dem Trinkwasser appliziert worden ist, pathologische Veränderungen induziert hat.

Dichloressigsäure inhibiert die Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase und greift damit in einen zentralen Stoffwechselmechanismus, der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A, ein. Da sowohl Pyruvat als auch Acetyl-Coenzym A zentrale Stoffwechselprodukte bzw. -substrate des Kohlenhydrat-, des Fett- und des Eiweißstoffwechsels sind, beeinflusst Dichloressigsäure über die Hemmung der Pyruvat-Decarboxylase-Kinase zahlreiche intermediäre Stoffwechselvorgänge, worauf wohl eine Vielzahl der toxikodynamischen, aber auch die pharmakodynamischen Wirkungen der Verbindung, z. B. bei Hyperglykämie, bei Hypercholesterinämie, aber auch bei angeborener, erworbener, generalisierter oder lokal begrenzter metabolischer Azidose, zurückgeführt werden können. Zur Langzeittherapie ist Dichloressigsäure allerdings nicht geeignet. Die Erprobung von Natriumdichloracetat zur Langzeittherapie einer Hypercholesterinämie, bei der ein 21-jähriger Patient mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie täglich oral 50 mg Natriumdichloracetat/kg Körpergewicht erhalten hatte, ist aufgrund der sich einstellenden schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen nach 16 Wochen abgebrochen worden. Unter der Behandlung mit Natriumdichloracetat (50 mg/kg Körpergewicht/Tag) hat sich die Lipoprotein-Konzentration im Plasma zwar deutlich gesenkt, parallel hat sich nach 16 Wochen aber eine Polyneuropathie, die durch Schwäche der Fazial-, Finger- und unteren Extremitätenmuskulatur gekennzeichnet war, entwickelt, Veränderungen, die auch in subchronischen Studien beim Hund und der Ratte festgestellt worden sind. Außerdem sind die tiefen Sehnenreflexe abgeschwächt und die Nervenleitgeschwindigkeit vermindert gewesen. Die Probandenstudie ist aufgrund dieser gravierenden Nebenwirkungen abgebrochen und Dichloressigsäure als Langzeittherapeutikum als ungeeignet bewertet worden. Die Nebenwirkungen der Behandlung mit Natriumdichlor-

acetat sind nach Abbruch der Applikation bei dem Probanden innerhalb von 6 Monaten weitestgehend reversibel gewesen. Auch bei einer 13-jährigen Patientin, die zur Behandlung einer Laktatazidose mit konsekutiver metabolischer Enzephalopathie über 24 Wochen mit durchschnittlich dreimal täglich 55,8 mg Dichloressigsäure/kg Körpergewicht behandelt worden ist, haben sich vergleichbare neurologische Nebenwirkungen trotz gleichzeitiger Verabreichung von 100 mg Thiamin/Tag eingestellt. 6 Monate nach Behandlungsende sind die aufgetretenen Gangstörungen und die Beeinträchtigung der Nervenleitgeschwindigkeiten reversibel gewesen. Als Akuttherapeutikum zur Kompensation kurzzeitiger Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes aufgrund einer lokal begrenzten akuten Sauerstoffunterversorgung ist Dichloressigsäure patentiert und wird klinisch weiterhin noch untersucht.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Von der US-EPA wurde Dichloressigsäure als mögliches Humankarzinogen klassifiziert (Klasse B2).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Dichloressigsäure und ihr Natriumsalz in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2005 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Überprüfung der Krebs erzeugenden Wirkung aufgeführt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4) unter Beachtung der ätzenden, neurotoxischen und kanzerogenen Wirkung.

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