

Glutardialdehyd

[111-30-8]

Nachtrag 2002

MAK-Wert (2002)	0,05 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,21 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Momentanwert (2000)	0,2 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,83 mg/m³
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2002)	Sah
Krebserzeugende Wirkung (2002)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Seit der Veröffentlichung der Begründung 1994 sind zusätzlich zu den Nachträgen 1998 (atemwegssensibilisierende Wirkung) und 2000 (Spitzenbegrenzung) bewertungsrelevante Studien zu Glutardialdehyd publiziert worden. Diese werden im Folgenden aufgeführt.

Allgemeiner Wirkungscharakter

In unterschiedlichen In-vitro-Testsystemen für mutagene Wirkung wurden sowohl positive, variable, als auch negative Resultate erhalten. Dagegen ließen sich mutagene Effekte im intakten Organismus nach oraler oder inhalativer Exposition nicht nachweisen. In 2-Jahres-Inhalationsversuchen an Ratte und Maus wurden keine behandlungsbedingten Tumoren insbesondere in der Nasenhöhle festgestellt. Im Langzeitversuch beim Nager traten histologisch verifizierte Reizwirkungen an der Nasenschleimhaut auf. Nach 2-jähriger Verabreichung von Glutardialdehyd im Trinkwasser an Ratten fand sich bei den behandelten weiblichen Tieren eine gegenüber den Kontrolltieren erhöhte Inzidenz von lymphatischer Granularzell-Leukämie in der Milz und der Leber. Wegen der inzwischen verfügbaren Erfahrungen beim Menschen ist von einer atemwegssensibilisierenden Wirkung von Glutardialdehyd auszugehen.

Erfahrungen beim Menschen

Einmalige Exposition

Epidemiologische Untersuchungen an Medizinalpersonen berichten von vermehrtem Auftreten von irritativen Augen- und Nasensymptomen am Arbeitsplatz nach Spitzenexpositionen bis zu 0,26 ml/m³ beim Verschütten von Lösungen (Vyas et al. 2000).

2 Glutardialdehyd

In einer Querschnittsstudie an 135 Krankenschwestern im Endoskopiebereich wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nicht dermalen Symptomen und Expositionen von $0,02 \text{ ml/m}^3$ nachgewiesen (Pisaniello et al. 1994).

Eine extensive Studie an Probandinnen (demographisch repräsentativ für im Krankenpflegebereich tätige Frauen) wird derzeit in den USA durchgeführt, um die Schwellenkonzentrationen für Geruchswahrnehmung und sensorische Reizwirkung psychometrisch nach objektiven Kriterien zu bestimmen. In einer ersten Phase wurden die Personen 5–30 Sekunden gegen ca. $0,04\text{--}5 \text{ }\mu\text{l Glutardialdehyd/m}^3$ zur Bestimmung der Geruchsempfindung und gegen $50\text{--}700 \text{ }\mu\text{l Glutardialdehyd/m}^3$ zur Erfassung sensorischer Irritationen exponiert. Der Stoff wurde in Glaszylindern unter analytischer Kontrolle im Blindversuch verabreicht. Die Resultate der Kurzzeitexposition von 40 Personen ergaben eine tiefe Schwelle der Geruchswahrnehmung bei $0,25 \text{ }\mu\text{l Glutardialdehyd/m}^3$ und bestätigen die Schwelle für Augenreizung bei $384 \text{ }\mu\text{l Glutardialdehyd/m}^3$ und für nasale Irritation bei $432 \text{ }\mu\text{l Glutardialdehyd/m}^3$. Für diese Endpunkte wurden steile Konzentrations-Wirkungskurven erhalten, mit nur geringer individueller Streuung. In der zweiten Phase werden die Probandinnen dem Glutardialdehyd bis zu 15 Minuten in der Expositions-kammer ausgesetzt. Die Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor (Cain 2001).

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In der Begründung 1994 ist die kontaktallergene Wirkung von Glutardialdehyd vor allem im medizinischen Anwendungsbereich hinreichend dokumentiert. An freiwilligen Probanden wurden 0,5% Glutardialdehyd in wässriger Lösung als Schwellenkonzentration für die Induktion einer Hautallergie bestimmt (Ballantyne und Berman 1984).

Die Statistik des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) zeigte bei 1194 gegenüber Desinfektionsmitteln exponierten Beschäftigten im Gesundheitswesen, die im Epikutantest mit 1% Glutardialdehyd in Vaseline getestet wurden, eine Quote positiver Reaktionen in Höhe von 9,9% (Schnuch et al. 1998). In einer neueren Studie in den USA wurden 468 Patienten mit 1% Glutardialdehyd in Vaseline epikutan getestet, 51 waren Beschäftigte aus dem medizinischen Bereich. Aus dieser Population reagierten 9 der 51 (17,6%) im Epikutantest positiv, im Vergleich zu 8 von 417 (1,9%) der nicht im medizinischen Bereich tätigen Patienten, bei denen die Reaktion keine klinische Relevanz hatte (Shaffer und Belsito 2000).

In weiteren Veröffentlichungen wurde ebenfalls über klinisch relevante Sensibilisierungen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen berichtet (Kanerva et al. 2000; Kiec-Swierczynska et al. 1998; Stingeni et al. 1995). In Einzelfällen fand sich auch eine Sensibilisierung bei Beschäftigten aus anderen Berufszweigen. So wurde über Mechaniker mit Unverträglichkeit gegen Glutardialdehyd in einer Handreinigungspaste (Fredrikson 1995) und 2 Beschäftigte im Friseur-gewerbe berichtet, die ihre Arbeitsgeräte mit Glutardialdehyd-haltigen Sterilisationslösungen behandelten (Kiec-Swierczynska und Krecisz 2001).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Von 1989 bis 1991 wurden in Großbritannien im Rahmen des SWORD-Projektes ("Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease Project") 30 Fälle von möglicherweise durch Glutardialdehyd verursachtem, beruflich bedingtem Asthma registriert (McDonald et al. 2000; siehe auch Nachtrag 1998). In den Folgezeiträumen von 1992–1994 und 1995–1997 stieg die Zahl der gemeldeten Fälle auf 128 von insgesamt 2857 bzw. 133 von insgesamt 3002 Fällen (jeweils etwa 4%) (McDonald et al. 2000). Im Jahre 1998 betrug der Anteil der in diesem Erfassungssystem auf Glutardialdehyd zurückgeführten Fälle von berufsbedingtem Asthma etwa 5% von insgesamt 986 gemeldeten Fällen (Meyer et al. 1999). Mittlerweile wurden auch aus verschiedenen US-Staaten auf Glutardialdehyd zurückgeführte Fälle von berufsbedingten asthmatischen Erkrankungen gemeldet, etwa aus Kalifornien, Massachusetts, Michigan und New York in den Jahren 1993–1995 19 Fälle von insgesamt 379 erfassten Fällen (Jajosky et al. 1999).

Da in diesen Berichten Angaben zu verwendeten diagnostischen Parametern oder den Kriterien, die für eine Einstufung als (allergische) asthmatische Erkrankung herangezogen wurden, fehlen, sind diese Mitteilungen zum Nachweis einer atemwegssensibilisierenden Wirkung von Glutardialdehyd nicht geeignet. Sie geben jedoch Hinweise auf die Häufigkeit vermutlicher asthmatischer Erkrankungen durch Glutardialdehyd.

Bei einer pulmologisch-technischen Assistentin traten innerhalb eines Jahres, währenddessen die Beschäftigte unter anderem Instrumente mit Glutardialdehyd-haltigen Sterilisationslösungen behandelte, Atemwegsbeschwerden auf. Diese manifestierten sich stets nach Arbeitsende, dauerten mehrere Stunden an und nahmen im weiteren Verlauf in Ausmaß und Häufigkeit zu. Die Patientin hatte einen unauffälligen Gesamt-IgE-Wert, aber eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität. In einem einstündigen, unter simulierten Arbeitsbedingungen durchgeführten bronchialen Provokationstest (keine Angaben zur Konzentration der verwendeten Lösung und zur Konzentration des Glutardialdehyds in der Luft) waren die Lungenfunktionsparameter während der ersten Stunde unverändert. Nach 2 Stunden war jedoch der expiratorische Spitzenfluss (PEF) um 68% erniedrigt. Trotz Gabe des Bronchodilatators Orciprenalin und nachfolgendem kurzfristigen Anstieg fiel der PEF-Wert nach 6 Stunden erneut um 72% des Ausgangswertes ab. Die Symptome besserten sich nach Arbeitsplatzwechsel mit weitgehender Meidung einer Glutardialdehyd-Exposition, verschwanden aber nicht vollständig. Etwa 3 Stunden, nachdem die Patientin erneut mehrfach einen Raum, in dem die Glutardialdehyd-haltigen Lösungen gelagert wurden, betreten hatte, trat eine ausgeprägte Atemwegsreaktion mit Status asthmaticus auf, der eine Notfallbehandlung erforderte (Nicewicz et al. 1986).

In einer weiteren Kasuistik werden die Reaktionen einer Krankenschwester einer Dialyseabteilung beschrieben, bei der nach 10 Jahren sporadisch bei Formaldehydexposition Luftnot und Druckgefühl über dem Thorax auftraten. Vier Jahre nach Ersatz des Formaldehyds durch 2% Glutardialdehyd und täglichem Kontakt mit Glutardialdehyd im offenen System stellten sich Reizerscheinungen an Augen und oberen Atemwegen, Luftnot, trockener Husten und pfeifende Atemgeräusche ein. Zunahme der Beschwerden und ein akuter Asthmaanfall führten zu mehrwöchiger Arbeitsunfähigkeit und erforderten auch eine stationäre Behandlung. Bei einem Gesamt-IgE von 16,9 kU/l waren Pricktests mit ubiquitären Allergenen, Latex und Glutardialdehyd negativ; eine unspe-

4 Glutardialdehyd

zifische bronchiale Hyperreaktivität bestand nicht. In einem 10minütigen bronchialen Provokationstest in einer Expositionskammer (Volumen: 7 m³) mit einer 2%igen wässrigen, auf einen Karton aufgetragenen Glutardialdehyd-Lösung wurde während der folgenden 24 Stunden kein Abfall des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV₁) festgestellt. Der nach 24 Stunden durchgeführte Methacholintest zeigte jedoch eine unspezifische Hyperreaktivität an (PC₂₀ 0,74 mg/ml). Die eine Woche später erneut durchgeführte Provokation führte nach 20 Minuten zu einer asthmatischen Sofortreaktion und einem etwa 20minütigem FEV₁-Abfall um 21%. Eine Spätreaktion trat nicht auf, jedoch nächtliche Asthmabeschwerden in den auf die Provokation folgenden Tagen. Der Provokationstest lieferte bei 2 nicht gegen Glutardialdehyd exponierten Asthmapatienten ein negatives Ergebnis (Quirce et al. 1999).

24 gegen Glutardialdehyd exponierte Beschäftigte mit Atemwegsbeschwerden wie expositionsabhängigem Husten, pfeifender Atmung oder Thoraxschmerz, wurden stationär untersucht. Bei 10 der 24 Beschäftigten waren nasale Symptome vorangegangen. Die Expositionszeit bis zum Beginn der Beschwerden betrug 1 bis 20 Jahre, im Mittel 6,7 Jahre. Unter den Patienten waren 7 Raucher und 4 ehemalige Raucher. Vorbestehendes Asthma wurde für 3 Patienten angegeben und bei 9 Patienten lag eine atopische Diathese vor. Bei 16 von 24 war zuvor ein arbeitsplatzbezogener Abfall des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) als Ausdruck eines berufsbedingten Asthmas ermittelt worden. Bei den übrigen 8 Beschäftigten waren die Ergebnisse der PEF-Messungen für eine definitive Diagnose nicht eindeutig. Spezifisches IgE gegen Glutardialdehyd fand sich bei 7 von 24 Patienten, davon bei 2 von 8 Beschäftigten mit positivem Provokationstest. Zwei Patienten wiesen gleichzeitig einen erhöhten Gesamt-IgE-Wert von >150 kU/l auf. Das Gesamt-IgE war bei diesen beiden Patienten auch bei Kontrolluntersuchungen 6 bzw. 7 Monate nach Arbeitsplatzwechsel erhöht, nicht jedoch das spezifische IgE. Ein zehnmünütiger bronchialer Provokationstest wurde bei 3 Personen mit arbeitsplatzbezogenem PEF-Abfall und bei 5 von 8 Personen mit nicht eindeutigen Befunden bei den PEF-Messungen durchgeführt. Die Tests erfolgten in einer Expositionskammer mit einer auf einen Karton mit einer Fläche von 2 m² aufgetragenen 2%igen wässrigen Glutardialdehyd-Lösung. In allen Fällen trat dabei eine Spätreaktion mit einem FEV₁-Abfall von 28–42% und in 3 Fällen auch eine Sofortreaktion auf, jedoch nur in 1 Fall mit einem deutlichen FEV₁-Abfall von 24%. Im Histamintest zeigten 4 der 8 Patienten vor dem Provokationstest eine normale bronchiale Reaktivität (PD₂₀: >8 µmol), 2 dieser Patienten 1 Tag nach der Provokation aber eine bronchiale Hyperreaktivität (PD₂₀: 2,8 bzw. 0,44 µmol). Bei den beiden anderen Patienten wurde der Histamintest nach der Provokation nicht erneut durchgeführt. Die 4 Patienten mit vorbestehender, teils geringgradiger bronchialer Hyperreaktivität (PD₂₀: 2,5; 4; 4,5 bzw. 7 µmol) wiesen nach der Provokation eine weitere Zunahme der Hyperreaktivität auf (PD₂₀: 0,25; 0,85; 0,75 bzw. 2,5 µmol). Während der Provokationstests wurden in der Expositionskammer Glutardialdehyd-Konzentrationen zwischen 0,065 und 0,084 mg Glutardialdehyd/m³ ermittelt, die auch in einer vorangehenden Untersuchung (Gannon et al. 1995; siehe auch Nachtrag 1998) als Provokationskonzentrationen genannt wurden. Am Arbeitsplatz vorgenommene personenbezogene Probennahmen lieferten bei Kurzzeitmessungen im Mittel 0,208 mg Glutardialdehyd/m³ (median 0,14 mg/m³; Bereich 0,06–0,84 mg/m³; 20minütige Messung) und bei Langzeitmessungen im Mittel 0,071 mg Glutardialdehyd/m³ (median 0,07 mg/m³; Bereich 0,003–0,28 mg/m³; 34- bis 120-minütige Messung). Da die bei der Provokation

ermittelten Konzentrationen unterhalb des geltenden Arbeitsplatzgrenzwertes lagen, und da in allen Fällen (auch) Spätreaktionen auftraten, wurden keine Kontrolluntersuchungen vorgenommen (Di Stefano et al. 1999). Anzumerken ist jedoch, dass bei einer nicht maskierten Provokationstestung mit dem reizenden und geruchsintensiven Glutardialdehyd auch falsch positive Reaktionen nicht auszuschließen sind und dass die Methodik der Bestimmung der bei der Provokation maßgeblichen Glutardialdehyd-Konzentration nicht ausreichend dokumentiert ist. Es ist den Angaben außerdem nicht zu entnehmen, inwieweit in dem untersuchten Kollektiv auch Beschäftigte vertreten sind, die bereits in vorangehenden Untersuchungen (Curran et al. 1996; Gannon et al. 1995) beschrieben wurden. In diesen gelang der Nachweis von spezifischem IgE auch nur bei 4 von 13 Beschäftigten mit der klinischen Diagnose eines beruflich bedingten Asthmas, wobei 2 der 4 Patienten jedoch einen erhöhten Gesamt-IgE-Wert (>150 kU/l) aufwiesen. Ein Provokationstest war zuvor bei 7 dieser 13 Patienten durchgeführt worden, in jedem Fall mit positivem Ergebnis (Gannon et al. 1995; siehe auch Nachtrag 1998). Nähere Angaben zu den diagnostischen Kriterien fehlen für die übrigen 6 Patienten. Spezifisches IgE wurde auch bei 2 von 7 weiteren exponierten Beschäftigten mit arbeitsplatzbezogener Atemwegssymptomatik und unauffälligem Gesamt-IgE nachgewiesen. Als Grenzwert wurde eine 0,88%ige RAST-Bindung angegeben, die aus dem bei 21 nicht exponierten Personen gefundenen Mittelwert errechnet wurde. Falsch-positive Werte fanden sich in der Kontrollgruppe nur in Verbindung mit erhöhtem Gesamt-IgE. Zur Verifizierung der Spezifität der RAST-Bestimmungen wurde mit dem Serum des Patienten, der bei einem Gesamt-IgE-Wert von 72,4–120 kU/l im Provokationstest die ausgeprägteste Reaktion gezeigt hatte, ein RAST-Inhibitionstest durchgeführt. Dabei führten 2000 µg Glutardialdehyd-HSA- und -BSA-Konjugat/ml zu einer Inhibition von mehr als 40% bzw. mehr als 50%, mit dem Serum je einer nicht-exponierten Kontrollperson mit normalem (116 kU/l) bzw. erhöhtem Gesamt-IgE (395 kU/l) jedoch jeweils nur zu einer Inhibition von etwa 15% (Curran et al. 1996).

In einer weiteren Veröffentlichung wurden 11 Beschäftigte aus dem Gesundheitsbereich mit berufsbedingtem Asthma beschrieben, die durchschnittlich $6 \pm 3,2$ Jahre gegen Glutardialdehyd exponiert waren. Alle zeigten bei einem 15minütigen, allerdings wiederum unmaskiert durchgeführten inhalativen Provokationstest einen FEV_1 -Abfall von mindestens 20%. Bei 3 Patienten wurde eine duale, bei den übrigen eine spät eintretende Reaktion beobachtet. 9 der Patienten wiesen eine erhöhte unspezifische Hyperreaktivität gegen Histamin auf, die in allen 8 untersuchten Fällen nach dem Provokationstest zunahm, in mehreren Fällen deutlich. Auch 2 Beschäftigte ohne vorherige Hyperreaktivität sprachen nach der Provokation auf eine wesentlich geringere Menge Histamin an. Bei 10 gesunden Kontrollpersonen und 10 atopischen Kontrollpersonen mit ganzjährigem Asthma und Rhinitis lieferte die Provokation ein negatives Ergebnis (k. w. A.). Als maßgebliche Glutardialdehyd-Konzentration während der Provokation wurde ein durchschnittlicher Wert von $0,32 \pm 0,08$ mg/m³ angegeben; detaillierte Angaben zur Messprozedur fehlen aber auch in dieser Veröffentlichung. Zur Untersuchung der Bestandteile der nasalen Lavageflüssigkeit wurde eine Lavage direkt vor sowie 30 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden nach einer Provokation durchgeführt. Von den nach der Provokation auftretenden nasalen Symptomen wurden Niesreiz, Rhinorrhoe, Schleimhautschwellung und Juckreiz jeweils auf einer Skala von 0–2 eingeteilt. Während bei den Beschäftigten mit vermutlich berufsbedingtem Asthma ein durchschnittlicher Gesamtscore nach 30 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden in Höhe

6 Glutardialdehyd

von 7,6; 7,1 bzw. 3,3 ermittelt wurde, betrug dieser in den beiden Kontrollgruppen durchschnittlich 2,0; 1,3 bzw. 0,4 sowie 1,3; 0,1 bzw. 0,1. Die Untersuchung der nasalen Lavageflüssigkeit nach 24 Stunden (Untersuchungen nach 30 Minuten und 4 Stunden lieferten qualitativ ähnliche Unterschiede) zeigte bei den Beschäftigten mit vermutlich durch Glutardialdehyd bedingtem Asthma eine Zunahme der durchschnittlichen Leukozytenzahl (von 8,3 auf $85,6 \cdot 10^3/\text{mm}^3$), die jedoch auch bei den Atopikern (von 3,9 auf $26,9 \cdot 10^3/\text{mm}^3$) und weniger ausgeprägt bei den gesunden Kontrollpersonen auftrat (von 2,4 auf $8,6 \cdot 10^3/\text{mm}^3$). Untersuchungen nach 30 Minuten und 4 Stunden lieferten qualitativ ähnliche Unterschiede. Deutlicher war die Veränderung der Zahl der Eosinophilen, die in der Patientengruppe von durchschnittlich 0,7 auf $18,6 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, in den Vergleichsgruppen jedoch nur von 0 auf $0,8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ und von 0 auf $0,1 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ anstieg. Auch die durchschnittliche Zahl der Basophilen war in der Patientengruppe im Vergleich zu einem nur in der Kontrollgruppe der Atopiker ermittelten geringen Anstieg von 0 auf $0,4 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ nach der Provokation deutlich erhöht (von 0 auf $2,4 \cdot 10^3/\text{mm}^3$). Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden auch nach der Provokation keine Basophilen nachgewiesen. Außerdem wurde nur in der Gruppe der beruflich gegen Glutardialdehyd Exponierten mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) ein deutlicher Anstieg des Gehalts an eosinophilem kationischem Protein (ECP) nachgewiesen: während dieser Marker eines (allergischen) Entzündungsprozesses bei der Provokation der Kontrollgruppen maximal von 1,9 auf $3,7 \mu\text{g/l}$ (Atopiker nach 30 Minuten) bzw. von 1,9 auf $2,0 \mu\text{g/l}$ (Gesunde nach 24 Stunden) anstieg, führte die Provokation der Beschäftigten mit beruflichem Asthma nach 24 Stunden zu einem Anstieg von 2,4 auf $59,3 \mu\text{g/l}$, die Provokation dieser Gruppe mit isotoner Kochsalzlösung jedoch nur zu einem maximalen Anstieg von $2,1 \mu\text{g/l}$ auf $3,4 \mu\text{g/l}$ (nach 30 Minuten). Während bei der Placebo-Provokation und bei der Provokation der Kontrollgruppen mit Glutardialdehyd der Tryptase-Gehalt stets unterhalb $1 \mu\text{g/l}$ blieb, fand sich in der Gruppe der gegen Glutardialdehyd Sensibilisierten ein Anstieg dieses aus Mastzellen freigesetzten Enzyms auf etwa $1,6 \mu\text{g/l}$ (Palczynski et al. 2001).

Die retrospektive Auswertung der medizinischen Dokumentation aus einem Glutardialdehyd herstellenden Betrieb ergab keinen Fall einer auf Glutardialdehyd zurückzuführenden allergischen Haut- oder Atemwegserkrankung. Von 210 der insgesamt 218 mindestens 1 Tag beschäftigten Mitarbeiter (186 zwischen 1959 und 1978 und 32 zur Zeit der Auswertung Beschäftigte) waren die Akten verfügbar und 92% davon wurden als vollständig angesehen. Daten von Beschäftigten, die nach 1978 die Arbeit aufnahmen und vor Auswertung der Daten den Arbeitsplatz wechselten, wurden nicht erfasst. Bei 6 Beschäftigten deuteten die Symptome auf eine mögliche Sensibilisierung an Haut oder Atemwegen hin, konnten wegen der umfangreichen Mischexposition aber keiner Substanz zugeordnet werden (Teta et al. 1995).

Eine Querschnittsstudie mit 135 aktuell Beschäftigten aus Endoskopie-Abteilungen, die potentiell gegen 1- oder 2%ige Lösungen von Glutardialdehyd exponiert waren und 132 nicht exponierten Klinikmitarbeitern ergab keine Hinweise auf vermehrte berufsbedingte asthmatische Erkrankungen durch Exposition gegen Glutardialdehyd. Die Auswertung berücksichtigte im Wesentlichen die im Rahmen einer Befragung angegebene Häufigkeit (vorgegebener) arbeitsplatzbezogener Symptome während der 12 Monate vor der Befragung. Beschäftigte, die den Arbeitsplatz verlassen hatten, wurden auch in dieser Studie nicht berücksichtigt. Die Autoren fanden keine Korrelation der Häufigkeit nicht dermalen Symptome mit den ermittelten Glutardialdehyd-Konzentra-

tionen am Arbeitsplatz. Hingegen fand sich hinsichtlich der Häufigkeit von Symptomen an den Augen eine direkte Korrelation mit der wöchentlichen Expositionsdauer, wenn eine mehr als zweistündige wöchentliche Exposition vorlag (Pisaniello et al. 1994; siehe auch Nachtrag 1998). Die Aussagekraft beider Studien (Pisaniello et al. 1994; Teta et al. 1995) ist jedoch letztlich begrenzt, da Mitarbeiter, die möglicherweise wegen gesundheitlicher Probleme ausschieden, nicht erfasst wurden, und vor allem, da keine allergologischen Untersuchungen zum Ausschluss oder Nachweis einer Sensibilisierung oder zur Unterscheidung irritativer Symptome von Symptomen mit einer allergischen Genese durchgeführt wurden.

In einer weiteren Querschnittsstudie wurde kein Fall von berufsbedingtem Asthma nachgewiesen. Untersucht wurden 348 von insgesamt 466 Beschäftigten in 59 Endoskopiebereichen von 58 Kliniken. Nicht untersucht werden konnten 118 Beschäftigte. 8 Beschäftigte, die zum Zeitpunkt der Untersuchung aus gesundheitlichen Gründen nicht tätig waren, wurden telefonisch befragt. Anhand eines Fragebogens wurde die Häufigkeit arbeitsplatzbezogener Symptome ermittelt, wobei 63 (19,8%) und 43 (13,5%) der insgesamt 318 gegen Glutardialdehyd exponierten Beschäftigten „Reizungen“ an Nase bzw. Augen angaben. Etwa 8,6% und 22,4% der insgesamt 348 Personen berichteten über mindestens ein Symptom an den unteren Atemwegen mit (30/348) bzw. ohne (78/348) Bezug zur Tätigkeit. Messungen der Glutardialdehyd-Konzentration in der Raumluft von 52 Bereichen ergaben als Hintergrundbelastung Werte zwischen 0,002 und 0,1 mg Glutardialdehyd/m³ (durchschnittlich 0,01 mg Glutardialdehyd/m³). Personenbezogene Kurzzeitmessungen in 43 Bereichen ergaben Spitzenexpositionen, vor allem während des Biozidwechsels, zwischen 0,001 (Nachweisgrenze) und 1,08 mg Glutardialdehyd/m³ (durchschnittlich 0,06 mg Glutardialdehyd/m³), die jedoch nur in 8 Bereichen über dem Wert von 0,2 mg Glutardialdehyd/m³ lagen. Spitzenexpositionen gegen Glutardialdehyd waren mit einer häufigeren Nennung von chronischer Bronchitis (RR=1,6; adjustiert hinsichtlich Rauchen, Beschäftigungsdauer, Anzahl der Arbeitsstunden im Funktionsbereich und Anzahl der Arbeitsstunden bei der Reinigung von Endoskopen) und Kurzatmigkeit (RR=1,51) und weniger für „Reizungen“ an Nase und Augen (jeweils RR=1,13) korreliert. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ventilationssysteme wurde eine deutlichere Korrelation von Spitzenexposition und chronischer Bronchitis angegeben (RR=4,08). Bei den 30 Beschäftigten, die eine arbeitsplatzbezogene Symptomatik der unteren Atemwege angaben, wurden arbeitsplatzbezogene PEF-Messungen vorgenommen. Nur 17 dieser Messungen waren auswertbar, zeigten aber keine mehr als 10%igen tageszeitlichen Schwankungen. Durchschnittliche Werte der FEV₁-Messungen im Anschluss an eine Tätigkeit im Endoskopiebereich waren bei 26 Beschäftigten mit arbeitsplatzbezogener Symptomatik an den unteren Atemwegen im Vergleich zu 275 symptomfreien Beschäftigten etwas (99,3% im Vergleich zu 104,5% des Erwartungswertes) und bei 14 ausgeschiedenen Beschäftigten im Vergleich zu den 301 aktuell tätigen Beschäftigten signifikant verringert (93,8% im Vergleich zu 104,1% des Erwartungswertes). Von den insgesamt 68 in den 5 vorangegangenen Jahren ausgeschiedenen Beschäftigten gaben 26 gesundheitliche Gründe an. Von diesen konnten 18 näher untersucht werden, von denen 12 arbeitsplatzbezogene Symptome an den unteren Atemwegen nannten, die bei 10 von ihnen mit einer Latenz von 3 Monaten bis 7 Jahren auftraten. Bei 6 dieser 12 Personen traten die Symptome erst am Abend oder in der Nacht auf, weshalb die Autoren in diesen Fällen eine allergische Genese für möglich hielten. Pricktests mit Latex waren bei ehema-

8 Glutardialdehyd

ligen und aktuell Beschäftigten mit 5,6% (1/18) bzw. 6% (20/336) etwa gleich häufig positiv, aber schlecht mit den Befunden bei der Bestimmung von spezifischem IgE korreliert (13/321=4,1%). Die Autoren geben an, dass nur bei einer Patientin mit arbeitsplatzbezogener Symptomatik an Augen und Nase, nicht jedoch an den unteren Atemwegen, spezifisches IgE gegen Glutardialdehyd nachgewiesen wurde. Es ist der Arbeit jedoch nicht zu entnehmen, bei wievielen der Beschäftigten diese Bestimmung durchgeführt wurde (Vyas et al. 2000).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Je 50 männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse wurden 52 Wochen und je 30 wurden 78 Wochen, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche gegen 0,1 ml Glutardialdehyd/m³ exponiert (Ganzkörperexposition). Bei den weiblichen Mäusen nahm das Körpergewicht statistisch signifikant ab. Weder die Nase noch das angrenzende Gewebe waren geschwollen. Die Atmung war unbeeinträchtigt. Folgende histopathologische Veränderungen traten sowohl nach 52 als auch nach 78 Wochen in den Nasen-Vestibuli nur bei den weiblichen Tieren signifikant häufiger auf als bei den Kontrolltieren: Hyperplasie des Plattenepithels an der Dorsalwand und an den lateralen Atrioturbinalien verbunden mit intraepithelialer und subepithelialer Zellinfiltration (Granulozyten und Lymphozyten) und Erosion und Ulceration des gleichen Epithels. Nach 78 Wochen Exposition waren die Effekte stärker. Es traten keine Metaplasien und Tumoren auf (Zissu et al. 1998). Einem im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) durchgeführten 2-Jahres-Inhalationsversuch ging eine 13-Wochenstudie voraus, die bereits bis auf die Ergebnisse zur Zellproliferation in der Begründung 1994 beschrieben wurde.

In der inhalativen 13-Wochenstudie wurde die Zellproliferationsrate im Nasenraum von F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen nach Exposition gegenüber Glutardialdehyd-Konzentrationen von 0,0625–1 ml/m³ bestimmt (Gross et al. 1994). Im Nasenvorhof und hauptsächlich in dieser Lokalisation war die Proliferationsrate des Plattenepithels ("unit length labeling index" ULLI) in Abhängigkeit von Konzentration und Zeit erhöht. Bei Ratten wurde eine erhöhte Zellproliferation ab 0,250 ml/m³ beschrieben, die sich jedoch nach 6 und 13 Wochen Exposition tendenziell verringerte. Bei Mäusen fand sich eine gesteigerte Proliferationsrate nach 13 Wochen Exposition gegenüber allen Konzentrationen; bei kürzerer Expositionsdauer von 6 Wochen nur ab 0,250 ml/m³. Die ULLI-Daten waren signifikant mit dem Schweregrad der neutrophilen Infiltration des Epithels korreliert. Persistente Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen bzw. Übergangsepithels wurde bei beiden Nagerspezies noch ab 0,5 ml/m³ registriert. Derartige Plattenepithelmetaplasien können als adaptive Plattenepithelverschiebungen interpretiert werden (Burger et al. 1989). Im respiratorischen Epithel der ans Vestibulum angrenzenden dorsalen Atrioturbinalia fand sich eine Steigerung der Zellproliferation bei Ratten und Mäusen nach Exposition gegen 0,5 und 1 ml/m³.

Im 2-Jahres-Inhalationsversuch wurden je 50 F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche gegen 0; 0,25; 0,5; 0,75 ml Glutardialdehyd/m³ (Ratte) bzw. 0; 0,0625; 0,125; 0,25 ml/m³ (Mäuse) exponiert. Die Lebensdauer der weiblichen Ratten

der 0,5- und 0,75-ml/m³-Gruppen war gegenüber den Kontrollen vermindert. Wegen beeinträchtigter Nasenatmung wurden 8/50 männliche, sowie 5/50 weibliche Ratten der 0,75- ml/m³-Gruppe vorzeitig getötet. Bei den Ratten führte die Ganzkörper-Dampf-Exposition ab 0,25 ml Glutardialdehyd/m³ zu Hyperplasien und Entzündungen des Plattenepithels. Ab 0,5 ml/m³ traten zusätzlich Hyperplasien und Entzündungen des respiratorischen Epithels, Plattenepithelmetaplasien und Becherzell-Hyperplasien auf. Bei Mäusen wurden nach 0,125 ml/m³ vermehrte Plattenepithelmetaplasien und nach 0,25 ml/m³ geringfügig vermehrte entzündliche Veränderungen, die im Wesentlichen auf die Turbinalia beschränkt waren, beobachtet. Die Inzidenz, jedoch nicht der Schweregrad der als Spontanveränderung beim Nager bekannten, sogenannten hyalinen Degeneration des respiratorischen Epithels (Auftreten von sekretorischen Granula im Zytoplasma) war bei den weiblichen Mäusen in allen Expositionsgruppen, bei den weiblichen Ratten in den beiden höchsten und bei den männlichen Ratten in der höchsten Expositionsgruppe erhöht. Die Ergebnisse sind ausführlich in den Tabellen 1 und 2 dargestellt (van Birgelen et al. 2000; NTP 1999).

Tab. 1. Ergebnisse der 2-Jahres-Inhalationsstudie an Ratten (van Birgelen et al. 2000; NTP 1999)

Expositions-konzentration [ml/m ³]	0	0,25	0,5	0,75
Befunde männliche Tiere:				
Überlebensrate (104. Woche)	12/50	14/50	9/50	6/50
Plattenepithel:				
Hyperplasie	3 (2,0) ¹⁾	11 ²⁾ (1,6)	39 ³⁾ (2,2)	48 ³⁾ (2,9)
Entzündungsinfiltrate	6 (2,0)	17 ²⁾ (1,5)	41 ³⁾ (1,5)	49 ³⁾ (3,6)
Respiratorisches Epithel:				
Hyperplasie	6 (2,0)	5 (2,0)	17 ³⁾ (1,9)	35 ³⁾ (1,9)
Entzündungsinfiltrate	17 (2,1)	10 ²⁾ (1,5)	25 (2,4)	43 ³⁾ (3,2)
Metaplasie	1 (2,0)	2 (1,5)	11 ³⁾ (2,0)	24 ³⁾ (2,2)
Becherzell-Hyperplasie	1 (1,0)	0	6 (1,8)	6 ²⁾ (1,2)
Riechepithel:				
„Hyaline Degeneration“	4 (1,0)	8 (1,3)	9 (1,1)	14 ³⁾ (1,1)
Befunde weibliche Tiere:				
Überlebensrate (104. Woche)	27/50	33/50	16/50	14/50
Plattenepithel:				
Hyperplasie	3 (1,3)	15 ³⁾ (1,7)	29 ³⁾ (2,0)	45 ³⁾ (2,7)
Entzündungsinfiltrate	6 (2,5)	26 ³⁾ (1,5)	42 ³⁾ (2,1)	48 ³⁾ (3,2)
Respiratorisches Epithel:				
Hyperplasie	1 (3,0)	6 (1,7)	15 ³⁾ (1,9)	29 ³⁾ (1,9)
Entzündungsinfiltrate	5 (2,2)	9 (1,7)	26 ³⁾ (2,1)	42 ³⁾ (2,5)
Metaplasie	1 (2,0)	1 (3,0)	11 ³⁾ (1,6)	16 ³⁾ (2,3)
Becherzell-Hyperplasie	1 (2,0)	3 (1,3)	5 (1,4)	8 ³⁾ (1,6)
Riechepithel:				
Hyaline Degeneration	4 (1,0)	5 (1,0)	12 ²⁾ (1,1)	15 ³⁾ (1,1)

¹⁾ Inzidenz und Schweregrad nasaler Veränderungen, Klammer: mittlerer Schweregrad (1: minimal, 2: schwach, 3: mäßig stark, 4: ausgeprägt)

²⁾ p 0,05 gegenüber Kontrolle (Poly-3-Test)

³⁾ p 0,01

10 Glutardialdehyd

Tab. 2. Ergebnisse der 2-Jahres-Inhalationsstudie an Mäusen (van Birgelen et al. 2000; NTP 1999)

Expositions-konzentration [ml/m ³]	0	0,0625	0,125	0,25
Befunde männliche Tiere:				
Überlebensrate (104. Woche)	31/50	27/50	40/50	38/50
Respiratorisches Epithel:				
Metaplasie	2 (1,0) ¹⁾	5 (1,0)	6 (1,2)	9 ²⁾ (1,1)
Turbinalia:				
Fokale Nekrosen	0	0	2 (2,0)	0
Befunde weibliche Tiere:				
Überlebensrate (104. Woche)	34/50	37/50	35/50	32/50
Respiratorisches Epithel:				
Metaplasie	7 (1,1)	11 (1,0)	16 ²⁾ (1,3)	21 ³⁾ (1,5)
Hyaline Degeneration	16 (1,4)	35 ²⁾ (1,4)	32 ³⁾ (1,3)	30 ²⁾ (1,1)
Entzündungsinfiltrate	6 (1,2)	7 (1,3)	13 (1,4)	14 ²⁾ (1,4)
Turbinalia:				
Fokale Nekrosen	0	3 (2,0)	1 (1,0)	4 (1,5)

¹⁾ Inzidenz und Schweregrad nasaler Veränderungen, Klammer: mittlerer Schweregrad (1: minimal, 2: schwach, 3: mäßig stark, 4: ausgeprägt)

²⁾ p 0,05 gegenüber Kontrolle (Poly-3-Test)

³⁾ p 0,01

Bei der Bewertung dieser Befunde müssen die erheblichen Unterschiede der Anatomie und Physiologie der Nase zwischen Nager und Mensch berücksichtigt werden. Nager sind obligate Nasenatmer. Die langgestreckten Nasengänge sind dem Luftstrom unmittelbar ausgesetzt und die vorderen Abschnitte erleiden den höchsten Dosis-Impact (Filterwirkung). Ansammlung von entzündlichem Sekret und Keratin kann die Nasenatmung erschweren (van Birgelen et al. 2000). Bei Mäusen waren die auf dem antero-posterioren Gradienten beruhenden entzündlichen Veränderungen der Nasenhöhle ausgeprägt (Zissu et al. 1998). Demgegenüber ist der Mensch ein Mund-Nasenatmer. Seine Nares sind weit und unterliegen wie die Nasenhöhle einem sekretorischen Reinigungsmechanismus. Zudem wird anhaltende sensorische Irritation vermieden. Ein dem Nager entsprechendes Dosis-Wirkungsprofil ist deshalb beim Menschen nicht zu erwarten (Wolf et al. 1995). Die chronisch-inhalative Exposition von Nagern gegenüber Glutardialdehyd stellt eine besonders stringente Versuchsanordnung dar, die keinen direkten Vergleich mit der Expositionssituation am Arbeitsplatz erlaubt.

Orale Aufnahme

Je 100 weibliche und männliche F344-Ratten erhielten 2 Jahre lang 0, 50, 250 oder 1000 mg Glutardialdehyd/l (4, 17 oder 64 mg/kg KG und Tag männliche Tiere; 6, 25 oder 86 mg/kg KG und Tag weibliche Tiere) mit dem Trinkwasser verabreicht. Je 10 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe wurden nach 52 und 78 Wochen getötet. Erhöhte Mortalität wurde nicht beobachtet. Das Körpergewicht, der Futter- und Wasser-

verbrauch nahmen ab 250 mg/l statistisch signifikant dosisabhängig ab. Ab 250 mg/l nahm das Urinvolumen und der pH-Wert des Urins ab, die Osmolarität nahm zu. Diese Effekte wurden auf den reduzierten Wasserverbrauch zurückgeführt. In den 250- und 1000-mg/l-Gruppen nahm das relative Nierengewicht zu. Weiterhin traten Magenirritationen in Form von multifokaler Farbveränderung, verdickte Mukosa, Knötchen und Geschwüre der nicht glandulären Mukosa und Nierenveränderungen in Form von Pigmentierungen auf. Die Effekte an den Nieren wurden von den Autoren auf die lymphatische Granularzell-Leukämie (LGL) zurückgeführt und nicht als substanzbedingte Befunde bewertet. Bei den männlichen Tieren traten ab 250 mg/l kernhaltige Erythrozyten und große Monozyten auf. Alle Effekte wurden auch bei den Tieren beobachtet, die nach 52 und 78 Wochen getötet wurden (van Miller et al. 2002; Union Carbide 1994 a).

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In mehreren Untersuchungen an der Maus und am Meerschweinchen ist das kontaktallergene Potenzial von Glutardialdehyd hinreichend belegt (siehe auch Nachtrag 1994). Ein Funktionstest am drainierenden Lymphknoten des epikutan behandelten Mausohrs (local lymph node assay, LLNA) wurde zur prädiktiven Prüfung auf Hautsensibilisierung als Alternative zum Meerschweinchenversuch vorgeschlagen (Kimber et al. 1998). Der immunstimulative Effekt der Prüfsubstanz wird nach topischer Verabreichung (25 µl an 3 aufeinander folgenden Tagen) als initiale Zellproliferation im aurikulären Lymphknoten bestimmt (Kimber und Basketter 1992). In diesem Testsystem induzierte Glutardialdehyd eine deutliche LLNA-Reaktion (signifikante Inkorporation von ³H-Methylthymidin) in Konzentrationen von mindestens 0,25% (Dearman et al. 1999; Hilton et al. 1998).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

In einer experimentellen Untersuchung zur atemwegssensibilisierenden Wirkung nach der Methode von Karol (Karol 1983) wurden 8 männliche Dunkin-Hartley-Meerschweinchen in Expositionskammern jeweils 1 Stunde an 5 aufeinander folgenden Tagen gegen 13,9 ml Glutardialdehyd/m³ exponiert (Werley et al. 1995). Diese Konzentration entsprach der an Swiss-Webster-Mäusen ermittelten RD₅₀ für sensorische Irritation. Die 4 Kontrolltiere wurden nur gegen Raumluft exponiert. Zur Provokation nach 14, 21 und 35 Tagen wurden die Versuchstiere und die Kontrolltiere im Ganzkörperplethysmograph 1 Stunde gegen 4,4 ml Glutardialdehyd/m³ exponiert. Während der Auslösebehandlung und jeweils 10 Minuten vorher und nachher wurden in Intervallen von 15 Sekunden Atemfrequenz und Atemkurve ermittelt. Mögliche verzögert auftretende Reaktionen wurden nicht untersucht. Bei den meisten behandelten Tieren (nach Meinung der Autoren infolge Angewöhnung) und Kontrollen war die Atemfrequenz während dieser Exposition leicht vermindert. Obwohl die vorbehandelten Tiere tendenziell durchschnittlich einen etwas geringeren Abfall der Atemfrequenz zeigten, führte die Provokation zu keinem signifikanten Unterschied der Veränderung der Atemfrequenz in den beiden Gruppen (durchschnittlicher Abfall um etwa 9,8–17,2%

12 Glutardialdehyd

im Vergleich zu 15,1–19,2%). Nur bei 2 der insgesamt 36 Messpunkte wurde ein minimaler Anstieg der Atemfrequenz registriert (um 3,7 und 4,3%). Somit wurde unter den gewählten Bedingungen zwar kein Hinweis auf pulmonale Sensibilisierung oder bronchiale Hyperreaktivität erhalten. Es ist aber zu bemerken, dass immunologische (Sofort-)Reaktionen auf niedermolekulare Atemwegsallergene, wie einige Diisocyanate, in diesem Modell zumeist erst nach Provokation mit Protein-Konjugaten auftraten (Briatico-Vangosa et al. 1994).

In Ergänzung zur Untersuchung der hautsensibilisierenden Wirkung im LLNA können nach epikutaner Induktionsbehandlung an der Haut der Flanke und Auslösebehandlung am Mausohr einerseits die Antikörperbildung (IgE) und andererseits die Zytokinsekretion untersucht werden: Je 10 weibliche BALB/c-Mäuse wurden an Tag 1 auf der geschorenen Flanke und an Tag 7 auf der Ohrmuschel mit je 50 µl verschiedener Glutardialdehyd-Lösungen behandelt. Die Tiere erhielten dabei insgesamt 1,17–9,38 mg Glutardialdehyd in Aceton/Wasser (1:1) oder 18,75 mg Glutardialdehyd in Wasser. Am 14. Tag nach der initialen Behandlung wurde das Gesamt-IgE im Serum bestimmt, wobei die mit insgesamt 9,38 mg Glutardialdehyd behandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren etwa 3–4fach erhöhte IgE-Werte aufwiesen. Das Gesamt-IgE der mit insgesamt 18,75 mg Glutardialdehyd behandelten Tiere war jedoch im Vergleich zu dieser Gruppe wiederum geringer und im Vergleich zu den Kontrolltieren durchschnittlich weniger als 3fach erhöht. Die Autoren vermuten, dass der Wechsel des Vehikels eine mögliche Ursache für die fehlende Konzentrationsabhängigkeit sein könnte. Eine entsprechende Behandlung mit insgesamt 0,42–6,8 mg Formaldehyd führte maximal zu durchschnittlich etwa 1,8fach erhöhtem Gesamt-IgE, ebenfalls ohne Konzentrationsabhängigkeit. Mit insgesamt 3 mg des Kontaktallergens 2,4-Dinitrochlorbenzol behandelte Tiere zeigten einen durchschnittlich etwa 2fach erhöhten Gesamt-IgE-Wert. Bei Tieren, die mit bis zu 37,5 mg Trimellitsäureanhydrid, 12,2 mg 2,4-Toluyldiisocyanat oder 12,2 mg Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat in Aceton/Olivenöl (4:1) behandelt wurden, zeigte sich ein eindeutig dosisabhängiger Anstieg des Gesamt-IgE-Gehalts (Potter und Wederbrand 1995). Da methodische Schwierigkeiten, insbesondere spontan wechselnde IgE-Basiswerte, Stammesunterschiede und mangelnde experimentelle Reproduzierbarkeit jedoch die Gesamt-IgE-Bestimmung als prädiktiven respiratorischen Allergentest zur Unterscheidung zwischen Atemwegsallergenen und Kontaktallergenen in Frage stellen, können diese Befunde nicht eindeutig bewertet werden (Dearman et al. 1998; Hilton et al. 1996).

Gruppen von je 5 weiblichen BALB/c-Mäusen wurden topisch bilateral auf den Flanken mit 50 µl Formaldehyd-Lösung in Aceton (50% einer 37%igen Formalin-Lösung) oder 5%, 10% oder 15% Glutardialdehyd in Aceton behandelt. Die Behandlung wurde nach 5 Tagen wiederholt. Weitere 5 Tage später erfolgte eine Behandlung mit je 25 µl der Lösungen auf beiden Ohren, die an 2 weiteren aufeinander folgenden Tagen wiederholt wurde. Kontrolltiere wurden zum Vergleich mit dem Kontaktallergen 2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB; 1% in Aceton/Olivenöl) oder mit dem Inhalationsallergen Trimellitsäureanhydrid (TMA; 10% in Aceton/Olivenöl) behandelt. 13 Tage nach Beginn der Behandlung wurden die aurikulären Lymphknoten entnommen und die Lymphknotenzellen 12–120 Stunden kultiviert. Lymphknotenzellen der mit DNCB oder Formaldehyd behandelten Tiere erzeugten vermehrt das TH1-Typ-Zytokin Interferon- γ , aber nur wenig Interleukin-4 und Interleukin-10 als TH2-Typ-Zytokine. TMA- und Glutardialdehyd-stimulierte Lymphknotenzellen zeigten dagegen ein umge-

kehrtes Zytokin-Verhältnis. Die Autoren schlussfolgern, dass Glutardialdehyd, nicht aber Formaldehyd, ein atemtraktsensibilisierendes Potenzial besitzt (Dearman et al. 1999).

In einer Untersuchung mit abgewandeltem Studiendesign unter Berücksichtigung der Kinetik der Zytokinsekretion während der Induktions- und Auslösephase der Immunreaktion sowie mit Analyse der Zytokin-Genexpression auf mRNA-Ebene wurden im Verlauf der immunologischen Reaktion sowohl TH1 (Interleukin-2, Interferon- γ), als auch TH2 (Interleukin-4, Interleukin-10)-Zytokine induziert, jedoch in Abhängigkeit vom jeweiligen Allergen mit unterschiedlichen Kinetiken und unterschiedlichem Ausmaß.

Glutardialdehyd und DNCB induzierten ein ähnliches Zytokin-Muster wie in der anderen Untersuchung. Lymphknotenzellen von Tieren, die mit dem Kontaktallergen Oxazon behandelt wurden, bildeten ebenfalls sowohl das TH1-Typ-Zytokin Interferon- γ als auch das TH2-Typ-Zytokin Interleukin-4, jedoch im Vergleich zum Glutardialdehyd mit einem höheren (relativen) Anteil an Interferon- γ . Die mit dem Atemwegsallergen TMA erhaltenen Befunde sind nicht mit einer reinen TH2-Antwort vereinbar und ähneln den mit Oxazon erhaltenen Befunden.

Die Produktion von Interferon- γ war ebenfalls variabel: hoch mit DNCB, mäßig stark mit 2,4-Dinitrofluorbenzol und Oxazon, sehr gering mit Glutardialdehyd und Formaldehyd. Die Analyse der Gen-Expression in frisch isolierten Lymphknotenzellen bestätigte die entsprechende Expression der beiden Zytokine Interleukin-4 und Interferon- γ (Ulrich et al. 2001).

Die Resultate zeigen, dass im Verlauf der murinen (Kontakt-)Allergie Th1- und Th2-Zytokine zusammen exprimiert werden, Kinetik und Ausmaß dieser Expression jedoch differieren. Es erscheint derzeit daher nicht möglich, allein anhand eines unterschiedlichen Zytokinmusters im LLNA (Dearman et al. 1996 a, b) zwischen Kontaktallergenen und Inhalationsallergenen zu unterscheiden, so dass die bisherigen Befunde in diesem Modell insgesamt weder geeignet sind, eine atemwegssensibilisierende Wirkung des Glutardialdehyds nachzuweisen, noch sie auszuschließen.

Reproduktionstoxizität

In zahlreichen Studien zur Entwicklungstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen, die in der Begründung von 1994 dargestellt sind, wurden embryo- und fetotoxische Effekte ausschließlich im maternal-toxischen Bereich beschrieben. Die höchste Dosis ohne Wirkung lag bei der empfindlichsten Spezies, dem Kaninchen, bei 15 mg/kg KG. Anzeichen für eine teratogene Wirkung von Glutardialdehyd fanden sich nicht.

Fertilität

In einer Untersuchung zur Fertilität wurde CD-Ratten Trinkwasser mit einem Glutardialdehydgehalt von 0, 50, 250 und 1000 mg/l ab 10 Wochen vor der Paarung und während der Trächtigkeit und Laktation verabreicht. Die resultierende F1-Generation wurde derselben Behandlung bis und während der Laktation unterworfen. Pro Dosisgruppe erhielten 28 Elterntiere der F0-Generation im Mittel 4,25; 17,50; 69,07 mg/kg KG und Tag (männliche Tiere) oder 6,68; 28,28; 98,37 mg/kg KG und Tag (weibliche Tiere), und der F1-Generation 4,53; 21,95; 71,08 mg/kg KG und Tag (männliche Tiere)

14 Glutardialdehyd

und 6,72; 29,57; 99,56 mg/kg KG und Tag (weibliche Tiere). Die Wasseraufnahme der mit 250 oder 1000 mg/l behandelten Gruppen war vermindert, offenbar bedingt durch Trinkwasser-Aversion. Es wurden keine Abweichungen von den Kontrollen hinsichtlich der Zahl der trächtigen Tiere, der Wurfgröße oder der Lebensfähigkeit der Jungtiere festgestellt. Lediglich das Gewicht der Jungtiere der F1- und F2-Generation war nach Behandlung mit 1000 mg/l vermindert. Bei Eltern- und Jungtieren fanden sich keine behandlungsbedingten Organveränderungen (Neeper-Bradley und Ballantyne 2000).

Diese Resultate wurden in einer 2-Generationen-Reproduktionsstudie an Wistar-Ratten bestätigt. Die Verabreichung von 0, 50, 250 oder 1000 mg Glutardialdehyd/l Trinkwasser an je 27 männliche und weibliche Tiere, entspricht im Mittel ca. 6, 29 oder 100 mg/kg KG und Tag, zeigte keine Wirkung auf Reproduktion und Fertilität. Bei der F0-Generation war sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Tieren der Trinkwasserverbrauch ab 250 mg/l reduziert. In der höchsten Dosisgruppe war über die gesamte Expositionszeit der Trinkwasserverbrauch, der Futterverbrauch und wahrscheinlich daraus resultierend das Körpergewicht vermindert. Das Körpergewicht der Jungtiere (F1 und F2) war in der hohen Dosisgruppe infolge Trinkwasser-Aversion der Elterntiere vermindert. In der höchsten Dosisgruppe traten bei den weiblichen Tieren der F1-Generation erosive Gastritis auf. Die Dosis von 250 mg Glutardialdehyd (entspricht ca. 29 mg/kg KG und Tag) erwies sich als NOAEL bezüglich maternaler Toxizität und Fertilität (BASF 2001).

Genotoxizität

In vitro

Die zahlreichen In-vitro-Tests zur Genotoxizität von Glutardialdehyd, die in der Begründung von 1994 zusammengefasst sind, lieferten teilweise entgegengesetzte Resultate. Im Salmonella-Mutagenitätstest waren die Ergebnisse mit TA1535, TA1537, TA1538 und TA98 negativ, mit TA100, TA102 und TA104 entweder negativ, fraglich oder positiv. Positive Resultate wurden auch im Test auf differenzielle Abtötung mit *Bacillus subtilis* und *E. coli* WP2 erhalten. Der Test auf Induktion der SOS-Antwort in *E. coli* PQ37 war hingegen negativ.

Die Ergebnisse aus Versuchen mit Säugetierzellen in vitro sind ebenfalls unterschiedlich. Während im Bereich von 10–20 µM Glutardialdehyd Mutationen am TK-Locus von TK6-Lymphoblasten beobachtet wurden (St.Clair et al. 1991), fanden sich an CHO-Zellen entgegen den vereinzelt oder fraglich positiven Resultaten früherer Untersucher (Galloway et al. 1985) in späteren Tests bis in zytotoxische Konzentrationsbereiche (2–30 µM) weder Mutationen am HPRT-Locus noch auf Glutardialdehyd zurückgeführte Schwesterchromatidaustausche mit oder ohne metabolische Aktivierung (Union Carbide 1994 b, c). Ebenfalls negative Resultate wurden in einem Chromosomen-Aberrationstest in CHO-Zellen erhalten (Vergnes und Ballantyne 2002). In primären Rattenhepatozyten wurde signifikante Reparatur lediglich in der höchsten geprüften Konzentration (100 µM) ausgelöst (St.Clair et al. 1991).

Als bifunktionaler Aldehyd kann Glutardialdehyd in vitro DNA-Protein-Crosslinks (DPX) erzeugen (Kuykendall und Bogdanffy 1992; St.Clair et al. 1991). Es besteht jedoch kein Hinweis auf die Bildung stabiler DNA-Addukte oder die Entstehung von

Einzelstrangbrüchen. Im serumfreien System (um die Bindung von Glutardialdehyd an Proteine oder reduziertes Glutathion auszuschließen) verlief die DPX-Reaktion in TK6-Lymphoblasten bis zu einer Konzentration von 25 µM linear; dies im Gegensatz zur Mutantenfraktion, die im hohen Konzentrationsbereich von 10 µM sublinear verlief (St.Clair et al. 1991). Im zellfreien System (an Kälberthymus-Histon gebundene pUC13 Plasmid-DNA) wurde im Filter-binding-Assay 1 DPX per 2,7 kbp DNA bei einer Konzentration von 8 µM Glutardialdehyd im Vergleich zu 1,5 µM Formaldehyd gemessen (Kuykendall und Bogdanffy 1992). Im Gegensatz zu α,β -ungesättigten Dialdehyden führte 100 µM Glutardialdehyd in menschlichen promyelozytären Leukämiezellen (HL60) nicht zur Bildung von DPX (Schoenfeld und Witz 2000).

In kultivierten menschlichen Lungenepithelzellen (A549) konnten mit Glutardialdehyd und Formaldehyd Doppelstrangbrüche nur unter zytotoxischen Bedingungen, wahrscheinlich als Resultat nicht-genomischer Zellschädigungen, nachgewiesen werden (Vamvakas et al. 1998; Vock et al. 1999).

In einer alkalischen Version des Comet-Assay in primären Rattenhepatozyten fand sich keine Induktion von DNA-Migration nach Glutardialdehydexposition. Im DNA-Spot waren Kondensationen sichtbar, die wahrscheinlich auf DPX-Aktivität beruhten (Kuchenmeister et al. 1998). Mit menschlichen Leukozyten wurde im Comet-Assay nach 5 µM erhöhte und nach Konzentrationen von 250 µM Glutardialdehyd verminderte DNA-Migration mit Verkleinerung des Spot-Durchmessers festgestellt. Dieses Verhalten wurde ebenfalls auf DPX-Bildung zurückgeführt (Frenzilli et al. 2000). Im Gegensatz zum Formaldehyd (Merk und Speit 1998) scheint beim Glutardialdehyd kein genereller Zusammenhang zwischen DPX-Bildung und klastogener Aktivität zu bestehen, dies obwohl Glutardialdehyd in vitro ein ähnliches DPX-Potential aufweist wie Formaldehyd (Morris et al. 1996). Es ist davon auszugehen, dass durch Aldehyde induzierte DPX relativ rasch entfernt werden. So fanden sich bei Formaldehyd in vitro Halbwertszeiten der DPX zwischen 2 und 7 Stunden mit Schwerpunkt bei den kürzeren Werten (siehe Nachtrag zu Formaldehyd 2000).

In vivo

Die Resultate der in der Begründung 1994 erwähnten In-vivo-Tests mit Glutardialdehyd (im Drosophila-Test für rezessiv-letale Mutationen auf dem X-Chromosom, im Dominant-Letal-Test an Mäusen und im Hepatozyten-UDS-Test an Ratten) waren negativ. Weitere Untersuchungen konzentrierten sich auf klastogene Wirkungen. Ein Chromosomenaberrationstest am Knochenmark von männlichen Mäusen nach intraperitonealer Injektion von 15, 30 oder 60 mg Glutardialdehyd/kg KG führte nach 17 Stunden zu keiner Veränderung gegenüber den Kontrolltieren. Nach 36 Stunden kam es zu einer Erhöhung der Aberrationsrate in allen Dosisgruppen (NTP 1999).

Sprague-Dawley-Ratten erhielten orale Dosen bis zur Hälfte der LD₅₀ (männliche Tiere: 25, 60 oder 120 mg/kg KG und weibliche Tiere 15, 40 oder 80 mg/kg KG, als 50%ige wässrige Glutardialdehydlösung). Zu keinem Zeitpunkt der Knochenmarksentnahme (nach 12, 24, 48 Stunden) waren Chromosomenaberrationen gegenüber den Kontrolltieren erhöht (Union Carbide 1993 a).

Sprague-Dawley-Ratten erhielten über Schlundsonde einmalig 0,55 (männliche Tiere) oder 0,4 ml/kg KG (weibliche Tiere) einer 1,8-; 6- oder 18%igen Glutardialdehydlösung (ca. 10,5; 35,1 oder 105,3 mg/kg KG für männliche Tiere; ca. 7,7; 25,5 oder

16 Glutardialdehyd

76,61 mg/kg KG für weibliche Tiere). Weiteren Tieren wurden 0,55 ml/kg KG (männliche Tiere) oder 0,4 ml/kg KG (weibliche Tiere) einer 0,25-; 0,85- oder 2,5%igen Glutardialdehydlösung über 5 Tage appliziert. Nach 8 oder 12 Stunden fanden sich keine numerischen oder strukturellen Chromosomenaberrationen (Procter und Gamble 1991).

Ein Mikrokerntest an männlichen Mäusen ergab eine geringfügige, aber nicht signifikante Zunahme von Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks 36 Stunden nach i.p. Injektion von 15, 30, 50 oder 60 mg Glutardialdehyd/kg KG (NTP 1999).

Ein zusätzlicher Mikrokerntest an männlichen Mäusen nach dreimaliger i.p. Injektion von 5, 10 oder 20 mg Glutardialdehyd/kg KG verlief ebenfalls negativ. Negative Resultate lieferte auch ein Mikrokerntest in Erythrozyten des peripheren Blutes von Mäusen, die während 13 Wochen inhalativ gegen 0,0625–0,5 ml Glutardialdehyd/m³ exponiert waren (NTP 1999). Nach oraler Applikation von bis zu 250 mg Glutardialdehyd/kg KG an Swiss-Webster-Mäuse beiderlei Geschlechts fanden sich weder eine Erhöhung der Mikrokernrate noch statistisch signifikante Verschiebungen im Verhältnis der polychromatischen/normochromatischen Erythrozyten nach 30, 48 oder 72 Stunden (Union Carbide 1993 b).

Je 2 männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten per Schlundsonde einmalig 0,55 ml/kg KG einer 1,65%- oder 5%igen Glutardialdehydlösung (ca. 9,7 bzw. 29,3 mg/kg KG). Nach einer Expositionsdauer von 2, 6 oder 24 Stunden wurde die DNA von Testeszellen bezüglich Crosslinks mittels alkalischer Elution untersucht. Je zwei weiteren Tieren wurden 0,55 ml/kg KG einer 0,85%- oder 2,5%igen Glutardialdehydlösung (ca. 5,0 bzw. 14,6 mg/kg KG) über 5 Tage verabreicht. In beiden Versuchen konnte keine Induktion von DNA-Crosslinks festgestellt werden (Procter und Gamble 1987).

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten keine klastogene Wirkung von Glutardialdehyd in vivo ableiten. Die Bedeutung des vereinzelten Befundes von Chromosomenaberrationen nach intraperitonealer Injektion bei Mäusen ist unklar.

Kanzerogenität

In den bereits erwähnten 2-Jahres-Inhalationsversuchen des NTP (1999) mit Glutardialdehyd an F344/N-Ratten und B6C3F-Mäusen wurden behandlungsbedingte Tumorbildungen weder lokal noch systemisch festgestellt. Insbesondere fehlten Neoplasien oder Dysplasien in der systematisch untersuchten Nasenhöhle (van Birgelen et al. 2000).

Die im Langzeitversuch in Abhängigkeit von den verabreichten Konzentrationen von Glutardialdehyd beobachteten entzündlichen Schleimhautveränderungen beschränkten sich somit im wesentlichen auf die vorderen Abschnitte der Nasenhöhle. Obgleich sich das mit Glutardialdehyd erzeugte Lokalisationsmuster (entzündlicher) Läsionen vom Formaldehyd unterscheidet (Gross et al. 1994), erscheint ein Vergleich der In-situ-Aktivität beider Aldehyde angezeigt. Zur vergleichenden Dosimetrie wird eine Abschätzung der lokal applizierten Dosis als geeignet erachtet, normalisiert für eine mit Plattenepithel und respiratorischem Epithel bedeckte Schleimhautoberfläche von 6,7 cm² und 100%ige Deposition des eingeatmeten Stoffes (Morris et al. 1996). Bei einer

Tab. 3. Dosimetrischer Vergleich toxikologischer Wirkungen von Glutardialdehyd und Formaldehyd auf die Nasenschleimhaut von männlichen F344-Ratten (van Birgelen et al. 2000)

	Glutardialdehyd			Formaldehyd			
Konzentration:							
ml/m ³	0,25	0,5	0,75	2	5,6/6	10	14,3/15
µg/Liter	1,02	2,04	3,06	2,4	6,9/7,4	12	17,6/18,5
Lokale Dosis ¹⁾ :							
mg/cm ²	0,012	0,024	0,036	0,03	0,08	0,15	0,21
µmol/cm ²	0,12	0,24	0,36	1,5	4	7,5	10,5
Respiratorisches Epithel:							
Hyperplasie	–	+			–	+	
Plattenepithel-Metaplasie % ²⁾	4 ns	22	48	ns	ca. 10	ca. 95	
Plattenepithel-Karzinom % ²⁾	0	0	0	0	1	22	44–47

¹⁾ Basierend auf einer Ventilationsrate von 225 ml/min/ 6 Std/d, nasaler Oberfläche von 6,7 cm² und 100% Deposition (Morris et al. 1996)

²⁾ % Inzidenz

ns: nicht signifikant, bzw. Konzentration ohne Wirkung (NOAEL)

Gegenüberstellung der bei männlichen F344-Ratten lokal auftreffenden absoluten Menge (angegeben in µmol) erweist sich Glutardialdehyd als ca. 10- bis 15-mal wirksamer als Formaldehyd bezüglich der Endpunkte Hyperplasie und Plattenepithelmeta-
 plasie des respiratorischen Epithels der Nasenhöhle, d. h. dem Ausgangspunkt Form-
 aldehyd-induzierter Plattenepithelkarzinome (Tabelle 3). Demnach ist die Inzidenz der
 nach 0,5 ml/m³ und 0,75 ml/m³ Glutardialdehyd beobachteten (nicht neoplastischen)
 Hyperplasien/Metaplasien (lokale Dosis 0,024 bzw. 0,036 mg/cm²) im Bereich der mit
 6 ml/m³ (0,08 mg/cm²) und 10 ml/m³ (0,15 mg/cm²) Formaldehyd beobachteten
 gleichartigen Veränderungen sehr ähnlich (van Birgelen et al. 2000). Nach Inhalation
 von Glutardialdehyd wurden im Langzeitversuch zudem in keinem Fall die bei diesen
 Formaldehyd-Konzentrationen beobachteten präneoplastischen Veränderungen
 (papilläre Hyperplasien, Dysplasien) beobachtet (van Birgelen et al. 2000). Die nach
 Glutardialdehyd aufgetretenen Epithelmetaplasien sind außerdem keine obligaten Vor-
 stufen eines Tumors. Metaplasien sind reparative Vorgänge, die reversibel sein können.
 Nach Verabreichung von Glutardialdehyd während 2 Jahren an F344-Ratten im Trink-
 wasser (siehe auch Kapitel „Orale Aufnahme“) fand sich bei den behandelten weibli-
 chen Tieren eine gegenüber den Kontrolltieren erhöhte Inzidenz von lymphatischer
 Granularzell-Leukämie (large granular cell lymphocytic leukemia, LGLL) in der Milz
 (dem Ursprungsort der Leukämie) und der Leber. Die Häufigkeit in der Milz betrug bei
 den 0-, 50-, 250- und 1000-mg/l-Dosisgruppen der weiblichen Tiere 24%, 41%, 41%
 und 53% und in der Leber 23%, 40%, 40% und 54%. Bei den männlichen Tieren fan-
 den sich in Milz und Leber hohe LGLL-Inzidenzen in allen Gruppen (Milz: 0 mg/l:
 43/100, 50 mg/l: 51/100, 250 mg/l: 40/100, 1000 mg/l: 46/100; Leber: 37/100, 48/100,
 39/99, 45/100). Der Schweregrad der Leukämiebefunde in der Milz nahm bei den
 weiblichen Tieren dosisabhängig zu. In der 1000-mg/l-Gruppe waren LGL-Leukämien

18 Glutardialdehyd

Tab. 4. Studien zur Kanzerogenität von Glutardialdehyd

Autor:	van Miller et al. 2002				
Stoff:	Glutardialdehyd				
Spezies:	F344 Ratte, 100 ♂, 100 ♀				
Applikation:	Trinkwasser				
Dosis:	0, 50, 250, 1000 mg/l; mittlere Aufnahme: ♂ 0, 4, 17, 64 mg/kg und d; ♀ 0, 6, 25, 86 mg/kg und d				
Dauer:	7 d/Wo, 104 Wo				
Tumoren:					

		Dosis (mg/l)			
		0	50	250	1000

Überlebensraten nach 2 Jahren	♂	81/100	65/100	71/100	76/100
	♀	75/100	71/100	71/100	70/100

Lymphozyten- Leukämie in der Milz:	♂	43/100	51/100	40/100	46/100
	♀	24/100	41/100	41/100	53/100
schwach	♂	6	15	2	5
	♀	2	6	5	5
mäßig	♂	17	12	8	11
	♀	8	11	10	17
ausgeprägt	♂	8	8	12	12
	♀	7	5	6	15
schwer	♂	12	16	18	18
	♀	7	19	20	16
Lymphozyten- Leukämie-Herde:					
Leber	♂	37/100	48/100	39/ 99	45/100
	♀	23/100	40/100 ^{a)}	40/100 ^{a)}	54/100 ^{b)}
Ovarien	♀	2/100	3/ 55	2/ 39	11/100 ^{a)}
Lungen	♂	17/100	15/100	24/100	17/100
	♀	15/100	25/100 ^{c)}	23/100	25/100 ^{c)}

^{a)} Unterschied zur Kontrolle: $p < 0,05$

^{b)} Unterschied zur Kontrolle: $p < 0,01$

^{c)} $p = 0,056$

in den Ovarien statistisch signifikant erhöht. In allen Dosisgruppen der weiblichen Tiere zeigten sich auch in den Lungen in erhöhtem Maße Leukämieherde, wenn auch nicht statistisch signifikant. Die numerische Auswertung aller Tumordaten der Studie – einschließlich der Leukämie – ergab einen behandlungsbedingten Effekt bei den weiblichen, nicht aber bei den männlichen Ratten (Tabelle 4) (van Miller et al. 2002). Für die Bewertung dieser Trinkwasserstudie ist zunächst zu berücksichtigen, dass die gegenüber der Versuchskontrolle erhöhte Tumorzinzidenz allein auf einen häufigen

Tumortyp (LGLL) bei einem Geschlecht (weibliche Tiere) beschränkt war. In der am selben Rattenstamm durchgeführten Inhalationsstudie des NTP traten weder lokal an der Nase, noch systemisch behandlungsbedingte Tumoren auf. Allerdings war die aufgenommene Menge in der höchsten Konzentration der Inhalationsstudie ($0,75 \text{ ml/m}^3$, entspricht ca. $0,7 \text{ mg/kg KG}$; 100%ige Resorption und $0,4 \text{ kg KG}$ angenommen) ca. 8,5fach niedriger im Vergleich zur niedrigsten verabreichten Dosis in der Trinkwasserstudie bezogen auf weibliche Tiere (50 µg/g =ca. 6 mg/kg KG).

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass im vorliegenden Fall die weibliche Kontrollgruppe im Rahmen der allgemein hohen Spontanrate der LGLL eine niedere Inzidenz aufwies und die gegenüber dieser Gruppe höheren Werte der behandelten Tiere somit zufallsbedingt waren. In ihrem Bericht über die vorliegende Trinkwasserstudie mit Glutardialdehyd erwähnen die Autoren, dass die derzeitige Kontrollinzidenz desselben Labors zwischen 24–27% beträgt. Somit liegt die Tumorzinzidenz der LGLL der weiblichen Kontrollgruppe dieser Studie mit 24% im Bereich der historischen Kontrollgruppe. Im 2-Jahres-Inhalationsversuch mit Glutardialdehyd (NTP 1999) betrugen die LGLL-Inzidenzen bei den weiblichen F344-Ratten 40% ($0,25 \text{ ml/m}^3$, Überlebenszeitberichtigt 45,2%), 50% ($0,5 \text{ ml/m}^3$, berichtigt 57,5%) und 24% ($0,75 \text{ ml/m}^3$, berichtigt 34,4%). Diese Werte waren von der Kontrollrate von 36% (berichtigt 39,7%) statistisch nicht signifikant verschieden.

Aufgrund seiner vermutlich hohen Reaktivität bereits im Gastrointestinaltrakt ist Glutardialdehyd wahrscheinlich nicht nennenswert bioverfügbar. Systemische und damit tumorbildende Wirkungen des oral aufgenommenen Stoffes sind nicht zu erwarten. Im vergleichbaren Dosisbereich traten in den Mehrgenerationen-Reproduktionsstudien mit Glutardialdehyd keine systemisch-toxischen Effekte auf.

Es wird zum Vergleich mit Glutardialdehyd eine orale 2-Jahresstudie mit Formaldehyd herangezogen (van Birgelen et al. 2000). In dieser Studie (Soffritti et al. 1989) wurden nach Verabreichung von Formaldehyd im Trinkwasser an Sprague-Dawley-Ratten in Konzentrationen von 50–1500 mg/l erhöhte Inzidenzen von „Leukämien“ (von den Autoren definiert als Summe aller haemolymphoretikulären Tumoren einschließlich lymphoblastischen Leukämien, Lymphosarkomen und immunoblastischen Lymphosarkomen) beobachtet. Die statistische Nachprüfung der Angaben von Soffritti et al. (1989) über die Häufigkeit dieser Tumoren (die sich von der LGLL der Fischer-Ratte unterscheiden) ließ keine signifikante Wirkung von Formaldehyd erkennen (Feron et al. 1990).

Ein behandlungsbedingter Effekt nach Exposition von Glutardialdehyd im Trinkwasser kann im Schweregrad der Leukämiebefunde in der Milz und in anderen Organen gesehen werden. Ein kanzerogenes Potential von Glutardialdehyd nach oraler Verabreichung kann daher mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden.

Bewertung

Maßgeblich für die Ableitung des bisherigen MAK-Wertes von $0,1 \text{ ml/m}^3$ war die Reizwirkung an Augen und oberen Luftwegen. Nach den Resultaten der gegenwärtig durchgeführten Untersuchungen an freiwilligen Probandinnen könnte die Konzentration von $0,1 \text{ ml/m}^3$ weiterhin als Grenzwert aufrecht erhalten werden. Aufgrund der kurzen Expositionsdauer von 30 Sekunden, die in der ersten Phase dieser Prüfung zur Anwendung kam, kann das bisherige Studienergebnis jedoch für die Festlegung des

20 Glutardialdehyd

MAK-Wertes nicht herangezogen werden. Deshalb wird auf die Tierversuche zurückgegriffen. Im Hinblick auf die Resultate der Langzeit-Inhalationsstudie an der Maus, wonach irritative Effekte dosisabhängig an der Nasenschleimhaut bei $0,125 \text{ ml/m}^3$ auftraten, jedoch nicht nach $0,0625 \text{ ml/m}^3$, wird der MAK-Wert vorläufig auf $0,05 \text{ ml/m}^3$ abgesenkt. Nach Abschluss der Probandinnenstudie mit 15minütiger Exposition wird die Höhe des MAK-Wertes erneut erörtert werden.

Zur Festlegung der Spitzenbegrenzung liegen keine neuen Daten vor (siehe Nachtrag 2000). Wegen der lokalen Wirkung bleibt die Kurzzeitwertkategorie I bestehen. Da der MAK-Wert abgesenkt wurde, wird nun ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt. Der Momentanwert von $0,2 \text{ ml/m}^3$ wird beibehalten.

In der 2-Jahres-Inhalationsstudie an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen traten keine erhöhten Tumorinzidenzen auf. Hingegen bleibt die Unsicherheit, ob es sich bei der nach Langzeitapplikation von Glutardialdehyd im Trinkwasser bei den weiblichen Tieren erhöhten Inzidenz der für den verwendeten Rattenstamm (Fischer 344) charakteristischen Leukämieform (LGLL) um eine Spontanvariante handelt oder um eine behandlungsbedingte Modifikation. Deshalb wird Glutardialdehyd vorläufig in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft. Derzeit wird eine Trinkwasserstudie an Wistar-Ratten mit den gleichen Parametern durchgeführt. Bei Wistar-Ratten treten LGL-Leukämien nicht mit so hoher Spontaninzidenz auf wie bei F344-Ratten. Nach Vorliegen dieser Resultate wird die Einstufung von Glutardialdehyd erneut diskutiert werden. Aufgrund der vorliegenden Daten zur Genotoxizität kann ein mutagenes Potential von Glutardialdehyd in vivo nicht gefolgert werden. Es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene. Die in den vorderen Abschnitten der Nasenhöhle bei Nagern als Folge der Irritationswirkung lokal erhöhte Zellproliferation blieb auf regenerative Vorgänge beschränkt. Es fehlt somit ein Hinweis auf Umsetzung von möglicherweise im Schleimhautepithel gebildeten DPX in Mutationen, die mit tumorpromovierenden Effekten einhergehen könnten.

Inzwischen liegen mehrere Fallberichte aus verschiedenen Zeiträumen über eine spezifische Überempfindlichkeit der Atemwege gegen Glutardialdehyd vor (siehe auch Nachträge 1994 und 1998). Wegen der irritativen Eigenschaften des geruchsintensiven Glutardialdehyds ist jedoch die Möglichkeit falsch-positiver Befunde nicht sicher auszuschließen. Der Nachweis von spezifischem IgE bei Patienten mit expositionsabhängigem Asthma und positivem, offen durchgeführten bronchialen Provokationstest lässt aber auf einen immunologischen Mechanismus schließen. Das Auftreten von Spät- oder Dualreaktionen im bronchialen Provokationstest mit Glutardialdehyd, die Zunahme der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität im weiteren Testverlauf und die Tatsache, dass der bronchiale Provokationstest nicht ausschließlich bei Patienten mit bestehender unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität positiv verlief, sowie die zumeist lange Latenzzeit zwischen Expositionsbeginn und Auftreten erster Symptome sind weitere (indirekte) Hinweise auf einen spezifischen (immunologischen) Mechanismus. Ergebnisse aus validen tierexperimentellen Untersuchungen zur atemwegssensibilisierenden Wirkung des Glutardialdehyds liegen nicht vor. Wegen der inzwischen verfügbaren Erfahrungen beim Menschen wird Glutardialdehyd zusätzlich mit „Sa“ markiert. Glutardialdehyd kann außerdem kontaktallergen wirken, die Markierung mit „Sh“ bleibt daher erhalten.

In zahlreichen Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen sowie in einer neuen Untersuchung zur Fertilität von Ratten wurden keine

Wirkungen im für die Elterntiere nicht allgemein-toxischen Bereich festgestellt. Ein Risiko der Fruchtschädigung ist deshalb bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht zu befürchten, und Glutardialdehyd bleibt der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Die perkutane Penetration betrug in vivo bei Ratten und Kaninchen ca. 2%. Bei höheren Konzentrationen, die die Haut schädigen, war die Aufnahme höher (McKelvey et al. 1992). In vitro penetrierten nur etwa 0,2%, unabhängig davon, ob 0,75% oder 7,5% wässrige Glutardialdehydlösungen geprüft wurden (Frantz et al. 1993). Die vorliegenden Studien zur dermalen Absorption von Glutardialdehyd weisen daher nicht auf eine relevante perkutane Resorption hin, und eine Markierung mit „H“ unterbleibt.

Literatur

- Ballantyne B, Berman B (1984) Dermal sensitizing potential of glutaraldehyde: A review and recent observations. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 3: 251–262
- BASF (2001) Protectol GDA (50% Glutaraldehyde) – Two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats – continuous administration in the drinking water. BASF Aktiengesellschaft, Report No 71RO447/97170, unveröffentlichte Untersuchung
- van Birgelen APJM, Chou BJ, Renne RA, Grumbein SL, Roycroft JH, Hailey JR, Bucher JR (2000) Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol Sci* 55: 195–205
- Briatico-Vangosa G, Braun CLJ, Cookman G, Hofmann T, Kimber I, Loveless SE, Morrow T, Pauluhn JM, Sorensen T, Niessen HJ (1994) Respiratory allergy: hazard identification and risk assessment. *Fundam Appl Toxicol* 23: 145–158
- Burger GT, Renne RA, Sagartz JW, Ayres PH, Coggins CRE, Mosberg AT, Hayes AW (1989) Histologic changes in the respiratory tract induced by inhalation of xenobiotics: physiologic adaptation or toxicity? *Toxicol Appl Pharmacol* 101: 521–542
- Cain WS (2001) Human sensory reactions to glutaraldehyde: irritation and odor. Unveröffentlichter Zwischenbericht
- Curran AD, Burge PS, Wiley K (1996) Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 51: 826–832
- Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I (1996 a) Characterization of chemical allergens as a function of divergent cytokine secretion profiles induced in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 138: 308–316
- Dearman RJ, Smith S, Basketter DA, Kimber I (1996 b) Classification of chemical allergens according to cytokine secretion profiles of murine lymph node cells. *J Appl Toxicol* 17: 53–62
- Dearman RJ, Basketter DA, Blaikie L, Clark ED, Hilton J, House RV, Ladics GS, Loveless SE, Mattis C, Sailstad DM, Sarlo K, Selgrade MK, Kimber I (1998) The mouse IgE test: interlaboratory evaluation and comparison of BALB/c and C57BL/6 strain mice. *Toxicol Methods* 8: 69–85
- Dearman RJ, Basketter DA, Evans P, Kimber I (1999) Comparison of cytokine secretion profiles provoked in mice by glutaraldehyde and formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 29: 124–132
- Di Stefano F, Siriruttanapruk S, McCoach J, Sherwood Burge P (1999) Glutaraldehyde: an occupational hazard in the hospital setting. *Allergy* 54: 1105–1109
- Feron VJ, Til HP, Woutersen RA (1990) Letter to the Editor. *Toxicol Ind Health* 6: 637–639
- Frantz SW, Beskitt JL, Tallant MJ, Futrell JW, Ballantyne B (1993) Glutaraldehyde: species comparisons of in vitro skin penetration. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 12: 349–361
- Fredrikson LJ (1995) Waterless hand cleaners: a new source of glutardialdehyde exposure in mechanics. *Am J Contact Dermatitis* 6: 56
- Frenzilli G, Bosco E, Barale R (2000) Validation of single cell gel assay in human leukocytes with 18 reference compounds. *Mutat Res* 468: 93–108
- Galloway SM, Bloom AD, Resnick M, Margolin BH, Nakamura F, Archer P, Zeiger E (1985) Development of a standard protocol for in vitro cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ Mutagen* 7: 1–51
- Gannon PF, Bright P, Campbell M, O'Hickney SP, Burge PS (1995) Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x ray departments. *Thorax* 50: 156–159

22 Glutardialdehyd

- Gross EA, Mellik PW, Karl FW, Miller FJ, Morgan KT (1994) Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fundam Appl Toxicol* 23: 348–362
- Hilton J, Dearman RJ, Boylett MS, Fielding I, Basketter DA, Kimber I (1996) The mouse IgE test for the identification of potential chemical respiratory allergens: considerations of stability and controls. *J Appl Toxicol* 16: 165–170
- Hilton J, Dearman RJ, Harvey P, Evans P, Basketter DA, Kimber I (1998) Estimation of relative skin sensitizing potency using the local lymph node assay: a comparison of formaldehyde with glutaraldehyde. *Am J Contact Dermatitis* 9: 29–33
- Jajosky RAR, Harrison R, Reinisch F, Flattery J, Chan J, Tumpowsky C, Davis L, Reilly MJ, Rosenman KD, Kalinowski D, Stanbury M, Schill DP, Wood J (1999) Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments – California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993–1995. *MMWR* 48 (SS03): 1–20
- Kanerva L, Miettinen P, Alanko K, Estlander T, Jolanki R (2000) Occupational allergic contact dermatitis from glyoxal, glutaraldehyde and neomycin sulfate in a dental nurse. *Contact Dermatitis* 42: 116–117
- Karol MH (1983) Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 68: 229–241
- Kiec-Swierczynska M, Krecisz B (2001) Occupational allergy contact dermatitis in hairdressers due to glutaraldehyde. *Contact Dermatitis* 44: 185–186
- Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Krysiak B, Kuchowicz E, Rydzynski K (1998) Occupational allergy to aldehydes in health care workers. Clinical observations. Experiments. *Int J Occup Med Environ Health* 11: 349–358
- Kimber I, Basketter DA (1992) The murine local lymph node assay: a commentary on collaborative studies and new directions. *Food Chem Toxicol* 30: 165–169
- Kimber I, Hilton J, Dearman RJ, Gerberick GF, Ryan CA, Basketter DA, Lea L, House RV, Ladics GS, Loveless SE, Hastings KL (1998) Assessment of the skin sensitization potential of topical medicaments using the local lymph node assay: an interlaboratory evaluation. *J Toxicol Environ Health A* 53: 563–579
- Kuchenmeister F, Schmezer P, Engelhardt G (1998) Genotoxic bifunctional aldehydes produce specific images in the comet assay. *Mutat Res* 419: 69–78
- Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992) Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutat Res* 283: 131–136
- McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK (2000) Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989–97. *Occup Environ Med* 57: 823–829
- McKelvey JA, Garman RH, Anuszkiewicz CM, Tallant MJ, Ballantyne B (1992) Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 11: 341–367
- Merk O, Speit G (1998) Significance of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks for mutagenesis. *Environ Mol Mutagen* 32: 260–268
- Meyer JD, Holt DL, Cherry NM, McDonald JC (1999) SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med* 49: 485–489
- van Miller JP, Hermansky SJ, Losco PE, Ballantyne B (2002) Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology* 175: 177–189
- Morris JB, Robinson DE, Vollmuth TA, Brown RP, Domeyer BE (1996) A parallelogram approach for safety evaluation of ingested acetaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* 24: 251–263
- Neeper-Bradley TL, Ballantyne B (2000) Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. *J Toxicol Environ Health A* 60: 107–129
- Nicewicz JT, Murphy DMF, Welsh JP, Sirolli H (1986) Occupational asthma caused by glutaraldehyde exposure. *Immunol Allergy Practice* 8: 18–24
- NTP (1999) (National Toxicology Program) Toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS NO. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F1 Mice (Inhalation studies), Technical Report Series No. 490, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- Palczynski C, Walusiak J, Ruta U, Gorski P (2001) Occupational asthma and rhinitis due to glutaraldehyde: changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test. *Allergy* 56: 1186–1191

- Pisaniello DL, Gun RT, Tkaczuk MN, Nitschke M, Crea J (1994) Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. *Appl Occup Environ Hyg* 12: 171–177
- Potter DW, Wederbrand KS (1995) Total IgE antibody production in BALB/c mice after dermal exposure to chemicals. *Fundam Appl Toxicol* 26: 127–135
- Procter und Gamble (1987) In vivo alkaline elution Assay of W1226.01 for DNA cross links in rat testis. Miami Valley Laboratories, Report No 86-920000501S, unveröffentlichte Untersuchung
- Procter und Gamble (1991) Cytogenicity study–rat bone marrow in-vivo. Microbiological Associates Inc, Report No 86-920000503S, unveröffentlichte Untersuchung
- Quirce S, Gómez M, Bombin C, Sastre J (1999) Glutaraldehyde-induced asthma. *Allergy* 54: 1121–1122
- Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer T (1998) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venereol* 78: 358–363
- Schoenfeld H, Witz G (2000) Structure-activity relationships in the induction of DNA-protein cross-links by hematotoxic ring-opened benzene metabolites and related compounds in HL60 cells. *Toxicol Lett* 116: 79–88
- Shaffer M, Belsito DV (2000) Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. *Contact Dermatitis* 43: 150–156
- Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health* 5: 699–730
- St.Clair MBG, Bermudez E, Gross EA, Butterworth BE, Recio L (1991) Evaluation of the genotoxic potential of glutaraldehyde. *Environ Mol Mutagen* 18: 113–119
- Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P (1995) Occupational hand dermatitis in hospital environments. *Contact Dermatitis* 33: 172–176
- Teta MJ, Avashia BH, Cawley TJ, Yamin AT (1995) Absences of sensitisations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Toxic Subst Mech* 14: 293–305
- Ulrich P, Grenet O, Bluemel J, Vohr HW, Wiemann C, Grundler O, Suter W (2001) Cytokine expression profiles during murine contact allergy: Th2 cytokines are expressed irrespective of the type of contact allergen. *Arch Toxicol* 75: 470–479
- Union Carbide (1993 a) UCARCIDE® Antimicrobial 250 (Glutaraldehyde, 50% aqueous solution): Bone marrow chromosomal aberration assay in rats, Bushy Run Research Center, Report No 91U0139, unveröffentlichte Untersuchung
- Union Carbide (1993 b) UCARCIDE® Antimicrobial 250 (Glutaraldehyde, 50% aqueous solution): In-vivo peripheral blood micronucleus test with swiss-webster mice. Bushy Run Research Center, Report No 91U0101, unveröffentlichte Untersuchung
- Union Carbide (1994 a) Glutaraldehyde: combined chronic toxicity/oncogenicity study in the drinking water of rats. Project Report No. 91U0012, Bushy Run Research Center, Pittsburg, PA, unveröffentlichte Untersuchung
- Union Carbide (1994 b) UCARCIDE® Antimicrobial 250 (Glutaraldehyde, 50% aqueous solution): Mutagenic potential in the CHO/HGPRT forward mutation assay. Bushy Run Research Center, Report No 92U1179, unveröffentlichte Untersuchung
- Union Carbide (1994 c) UCARCIDE® Antimicrobial 250 (Glutaraldehyde, 50% aqueous solution): Sister chromatid exchange assay in cultured CHO cells. Bushy Run Research Center, Report No 92U1180, unveröffentlichte Untersuchung
- Vamvakas S, Kaempf A, Iljnskaja O, Lutz WK, Vock EH (1998) Induction of DNA double-strand breaks by carcinogenic metals, diepoxides, aldehydes and an aromatic isocyanate: discrimination between genotoxic and cytotoxic mode of action in cultured human lung epithelial cells. *Arch Pharmacol Suppl* 357: R146
- Vergnes JS, Ballantyne B (2002) Genetic toxicology studies with glutaraldehyde. *J Appl Toxicol* 22: 45–60
- Vock EH, Lutz WK, Ilinskaya O, Vamvakas S (1999) Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity for the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with aldehydes and diepoxides. *Mutat Res* 441: 85–93
- Vyas A, Pickering CAC, Oldham LA, Francis HC, Fletcher AM, Merrett T, McLNiven R (2000) Survey of symptoms, respiratory function and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup Environ Med* 57: 752–759

24 Glutardialdehyd

- Werley MS, Burleigh-Flayer HD, Ballantyne B (1995) Respiratory peripheral sensory irritation and hypersensitivity studies with glutaraldehyde vapor. *Toxicol Ind Health* 11: 489-501
- Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, Barrow, C, Moss OR, James RA, Popp JA (1995) Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. *Fundam Appl Toxicol* 24: 111–131
- Zissu D, Bonnet P, Binet S (1998) Histopathological study in B6C3F1 mice chronically exposed by inhalation to Glutaraldehyde. *Toxicol Lett* 95: 131–139

abgeschlossen am 28.02.02