

Eisenpentacarbonyl

MAK-Wert (1970)	0,1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 0,81 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2011)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2011)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Eisencarbonyl Pentacarbonyleisen
Chemische Bezeichnung	Eisenpentacarbonyl
CAS-Nr.	13463-40-6
Formel	Fe(CO) ₅
Molmasse	195,90 g/mol
Schmelzpunkt	–20°C (IFA 2010)
Siedepunkt bei 1013 hPa	105°C (Stoff entzündet sich ab 55°C selbst) (IFA 2010)
Dichte bei 20°C	1,45 g/cm ³ (IFA 2010)
Dampfdruck bei 20°C	35 hPa (ECB 2000)
log K _{OW} bei 25°C	3 (ECB 2000)
Löslichkeit bei 24°C	100 mg/l Wasser (IFA 2010)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 8,129 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,123 ml/m³ (ppm)

In Abwesenheit von Licht und Sauerstoff ist Eisenpentacarbonyl sehr stabil. Unter Lichteinfluss zersetzt es sich schnell in Kohlenmonoxid und Dieisennonacarbonyl. Die Anwesenheit von Sauerstoff führt zur Präzipitation von Eisenoxid (Dewar und Jones 1905; Stumpf 1952).

2 Eisenpentacarbonyl

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die Angaben zur Toxizität von Eisenpentacarbonyl beim Menschen beschränken sich auf qualitative Beschreibungen der wahrscheinlich zu erwartenden Symptome wie Atemnot, Husten, Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindelgefühl, Fieber, Zyanose, Lähmungen der Extremitäten, Lungenödeme und degenerative Veränderungen des zentralen Nervensystems.

Bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Katzen bewirkt Eisenpentacarbonyl nach einmaliger inhalativer und oraler sowie beim Kaninchen auch nach einmaliger dermalen Aufnahme Atemnot, Lungenödeme, teilweise neurologische Symptome und auch Pneumonitis, Blutungen in verschiedenen Organen, Leberschädigungen sowie erhöhte Carboxyhämoglobin-Gehalte im Blut. Die wiederholte inhalative Exposition gegen 1 ml Eisenpentacarbonyl/m³ führt bei Ratten zu einer Erhöhung des absoluten und relativen Lungengewichts. Die durch Inhalation höherer Konzentrationen ab 3 ml Eisenpentacarbonyl/m³ hervorgerufene Mortalität besitzt eine sehr steile Dosis-Wirkungs-Kurve. Eisenpentacarbonyl verursacht nach wiederholter Verabreichung Ödeme und Fibrosen in der Lunge, Atrophie der Milz, fokale Leberveränderungen, Stauung der mediastinalen Lymphknoten sowie einen erhöhten Carboxyhämoglobin-Gehalt im Blut.

Eisenpentacarbonyl wirkt am Auge und an der Haut von Kaninchen nicht reizend. Zur Sensibilisierung gibt es keine Daten beim Menschen. Beim Meerschweinchen ist Eisenpentacarbonyl nicht sensibilisierend.

Eisenpentacarbonyl zeigt bei Bakterien kein genotoxisches Potenzial.

Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Für Eisenpentacarbonyl ist der Verlauf der Expositions-Wirkungs-Kurve sehr steil und die Spanne zwischen einer inhalativen Exposition ohne erkennbare Effekte und der tödlichen Konzentration sehr gering (Young und Falke 2008). Bei der Toxizität von Eisenpentacarbonyl spielt die Konzentration eine größere Rolle als die Expositionsdauer. Eine zweimalige 6-stündige Exposition gegen 3 ml Eisenpentacarbonyl/m³ (Konzentrations-Zeit-Produkt 36 ml/m³ × h) führte zu 50%iger Mortalität, während die 20-malige 6-stündige Exposition gegen 1 ml/m³ (120 ml/m³ × h) nicht letal war (BASF 1995). Für die stark erhöhte Tiersterblichkeit sind vor allem die bei hohen Eisenpentacarbonyl-Konzentrationen hervorgerufenen Lungenödeme verantwortlich. Zu dieser Toxizität trägt vermutlich Eisenpentacarbonyl selbst bzw. vor allem sein Spaltprodukt Eisen bei.

Wirkung von Kohlenmonoxid: Beim Menschen werden bei tödlich verlaufenen, akuten Kohlenmonoxidvergiftungen Carboxyhämoglobin-Gehalte von 60 bis 70% gemessen (Begründung „Kohlenoxid“ 1975). Derart hohe Gehalte werden jedoch bei den im Tierversuch letalen Eisenpentacarbonyl-Konzentrationen mit maximal 11,6% bei Ratten nach einmaliger Inhalation von 60 ml Eisenpentacarbonyl/m³ nicht erreicht (GAF Chemicals Corporation 1988), so dass Kohlenmonoxid nicht Ursache der Letalität ist.

Wirkung von Eisen: Die durch Eisenpentacarbonyl hervorgerufenen Lungenödeme scheinen überwiegend durch das Eisen bedingt zu sein. So hatte die sofort nach inhalativer Eisenpentacarbonyl-Aufnahme erfolgte parenterale Gabe des Metallchelators CaNa_2EDTA bei Mäusen eine deutlich geringere Sterblichkeit zur Folge (Sunderman et al. 1959). Der Nachweis von Eisen(II) und Eisen(III) im Urin von Kaninchen nach Inhalation von Eisenpentacarbonyl (Armit 1908) spricht dafür, dass in Analogie zum Nickeltettracarbonyl das Eisen intrazellulär nach Abspaltung der Carbonylgruppen oxidiert wird. Eisen ist für viele Redoxreaktionen im Organismus essentiell, kann jedoch im ungebundenen Zustand reaktive Sauerstoffspezies induzieren, zelluläre Makromoleküle wie DNA, Proteine oder Lipide schädigen und u. a. zu Fibrosen führen. Daher ist Eisen beim intra- und extrazellulären Transport an spezifische Proteine gebunden und seine Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung unterliegt einer strikten Regulierung (De Domenico et al. 2008).

In Analogie zum Nickeltettracarbonyl kann davon ausgegangen werden, dass sich Eisenpentacarbonyl mit dem Blut schnell im gesamten Organismus verteilt und aufgrund der hohen Membrangängigkeit unkontrolliert und unter Umgehung der Eisenhomöostase in die gut durchbluteten Gewebe gelangt (siehe Abschnitt 3.2).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Die bei Ratten und Kaninchen hervorgerufenen systemischen Wirkungen nach oraler, inhalativer und dermaler Verabreichung lassen auf eine effektive Resorption des Eisenpentacarbonyls im Magen-Darm-Trakt, in der Lunge und über die Haut schließen (siehe Abschnitt 5).

Nach Inhalation von Eisenpentacarbonyl (k. w. A.) wurde beim Kaninchen Eisen in den stark dunkel gefärbten Faeces gefunden. Im Urin konnten Eisen(II) und Eisen(III) nachgewiesen werden (Armit 1908).

Eine Aufnahme von Eisenpentacarbonyl in 9-4/0-Rhabdomyosarkom-Zellen wurde dagegen nicht nachgewiesen (Berry et al. 1985). Zur verwendeten Konzentration und zu den Inkubationsbedingungen wurden jedoch keine Angaben gemacht.

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit Eisenpentacarbonyl vor.

Das strukturell ähnliche Nickeltettracarbonyl beginnt sich bei Temperaturen über 18 °C in Anwesenheit von Sauerstoff oder Feuchtigkeit zu zersetzen (Armit 1907). Bei Kaninchen werden nach inhalativer Exposition gegen Nickeltettracarbonyl Nickelablagerungen in der Lunge gefunden (Armit 1907). Mehrere Stunden nach intravenöser Nickeltettracarbonyl-Gabe an Ratten wurde unverändertes Nickeltettracarbonyl im Blut und in der ausgeatmeten Luft nachgewiesen (Kasprzak und Sunderman 1969). Dies zeigt, dass sich das Nickeltettracarbonyl im Organismus nicht sofort vollständig zersetzt, mit dem Blut schnell verteilt wird und biologische Membranen ungehindert pas-

4 Eisenpentacarbonyl

sieren kann (Oskarsson und Tjälve 1979). Es wird angenommen, dass die Zersetzung in Kohlenmonoxid und Nickel(0) sowie die weitere Oxidation zum Nickel(II) intrazellulär stattfindet, wobei für die Oxidation intrazelluläre Redoxpartner wie oxidiertes Glutathion oder Dehydroascorbinsäure verantwortlich sein sollen (Kasprzak und Sunderman 1969; Oskarsson und Tjälve 1988). Die Ausscheidung von Nickel(II) erfolgt mit dem Urin, während Kohlenmonoxid abgeatmet wird (Kasprzak und Sunderman 1969).

In Analogie zum Nickeltetra carbonyl und im Hinblick auf die durch Eisenpentacarbonyl induzierten systemischen Effekte kann davon ausgegangen werden, dass Eisenpentacarbonyl abgesehen von der Lunge auch andere gut durchblutete Organe erreicht. Nach intrazellulärer Aufnahme wird Eisen freigesetzt und oxidiert. Unterstützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass im Urin von Kaninchen nach Inhalation von Eisenpentacarbonyl Eisen(II) und Eisen(III) (Armit 1908) und nach inhalativer Exposition (Ratten) und dermalen Gabe (Kaninchen) ein Anstieg der Carboxyhämoglobin-Gehalte im Blut nachgewiesen werden konnte (BASF 1995; GAF Chemicals Corporation 1988, 1989; Gage 1970). Da bei Ratten nach Inhalation von Eisenpentacarbonyl in den Alveolen Eisenpartikel akkumulieren (BASF 1995), kann angenommen werden, dass in Analogie zum Nickeltetra carbonyl bereits in der Lunge eine teilweise Abspaltung der Carbonylgruppen vom Eisen stattfindet.

4 Erfahrungen beim Menschen

Nach Exposition gegen Eisenpentacarbonyl sollen beim Menschen die gleichen Symptome auftreten, die nach Inhalation von Nickeltetra carbonyl beobachtet werden (ACGIH 2001 a), wobei geschätzt wurde, dass eine 30-minütige Exposition gegen 30 ml Nickeltetra carbonyl/m³ für den Menschen tödlich ist (ACGIH 2001 b). Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Nickeltetra carbonyl toxischer als Eisenpentacarbonyl wirkt (Armit 1908). Die Angaben zur Toxizität von Eisenpentacarbonyl beim Menschen beschränken sich auf eine qualitative Beschreibung der Symptome, die nach Kontakt mit Eisenpentacarbonyl zu erwarten sind. Die Expositionsbedingungen wurden nicht näher erläutert. Nach einer Exposition gegen Eisenpentacarbonyl ist zunächst mit Atemnot, Kopfschmerz, Übelkeit und Schwindelgefühl zu rechnen. Die Symptome können durch das Zuführen von frischer Luft gemildert werden. Etwa 12 bis 36 Stunden nach der Inhalation treten erneut Atemnot sowie Fieber, Zyanose und Husten auf (Levy 1988). Als das primäre Zielorgan der toxischen Wirkung von Eisenpentacarbonyl sind die Lunge und auch das zentrale Nervensystem anzusehen, wo Ödeme oder degenerative Veränderungen zu erwarten sind. Nach einer sehr hohen Exposition gegen Eisenpentacarbonyl kann es zu Lähmungen der Extremitäten kommen (Young und Falke 2008). Eine Eisenpentacarbonyl-Inhalation kann vier bis elf Tage später zum Tod führen. Histopathologische Untersuchungen ergaben in der Lunge eine Ansammlung von Exsudat und später eine Hepatisation der Lunge (leberähnliche Beschaffenheit der Lunge durch intraalveoläre Fibrinexsudation) sowie Gefäßschäden und Degenerationen des zentralen Nervensystems (Levy 1988).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die durch Eisenpentacarbonyl hervorgerufene akute Toxizität nach inhalativer Aufnahme ist in Tabelle 1 dargestellt. Kaninchen reagierten auf eine inhalative Exposition gegen Eisenpentacarbonyl am stärksten, Katzen am wenigsten. Während nach 30-minütiger Inhalation von 40 ml Eisenpentacarbonyl/m³ alle Kaninchen starben, überlebten alle Katzen die 30-minütige Exposition gegen 300 ml Eisenpentacarbonyl/m³ (BASF 1991). Für Eisenpentacarbonyl ist der Verlauf der akuten Expositions-Wirkungs-Kurve sehr steil. Die Spanne zwischen einer inhalativen Exposition, die keine erkennbaren Effekte zur Folge hat, und einer letalen Exposition ist sehr gering (Young und Falke 2008). Nahezu alle Mäuse starben bei einer Eisenpentacarbonyl-Konzentration, die um das 1,35-Fache über der LC₅₀ lag. Bei Ratten erhöhte sich die Sterblichkeit nach einer 2,8-fachen Erhöhung der Expositions-konzentration von 4 auf 11 von 12 Tieren (Sunderman et al. 1959).

Als Symptome traten nach 45-minütiger Inhalation von 250 ml Eisenpentacarbonyl/m³ bei Kaninchen Atemnot, Zyanose, Gewichtsverlust, erniedrigte Temperatur, unregelmäßiger Herzschlag, Zittern, spastischer Gang und Lähmungen der hinteren Extremitäten auf. Histopathologische Untersuchungen ergaben Pneumonien sowie Blutungen in

Tab. 1. Akute Toxizität von Eisenpentacarbonyl nach inhalativer Aufnahme

Spezies	Eisenpentacarbonyl mg/m ³	Eisenpentacarbonyl ml/m ³	Exposition (h)	Endpunkt	Literatur
Ratte	910	112	0,5	LC ₅₀	Sunderman et al. 1959
Ratte		140	0,5	Mortalität 9/12	BASF 1991
Ratte		300	0,5	Mortalität 6/6	BASF 1991
Ratte		10	4	LC ₅₀	GAF Chemicals Corporation 1988
Ratte		33	5,5	Mortalität 3/8	Gage 1970
Ratte		10	6	LC ₁₀₀	BASF 1995
Maus		140	0,5	Mortalität 5/24	BASF 1991
Maus	2190	269	0,5	LC ₅₀	Sunderman et al. 1959
Maus		300	0,5	Mortalität 12/12	BASF 1991
Kaninchen		40	0,5	Mortalität 2/2	BASF 1991
Kaninchen		250	0,75	LC ₁₀₀	Armit 1908
Meerschweinchen	1100	135	0,5	Mortalität 1/2	ECB 2000
Katzen		300	0,5	Mortalität 0/2	BASF 1991

6 Eisenpentacarbonyl

Lunge, Gehirn, Herz, Milz, Nieren, Magen und Darm. In Milz, Nieren, Magen und Darm zeigten sich zusätzlich Degenerationen der Parenchymzellen. Die Faeces waren stark dunkel gefärbt, und im Urin wurden Eisen(II) und Eisen(III) nachgewiesen (Armit 1908).

Nach einmaliger inhalativer Aufnahme (k. w. A.) von 1, 2, 4, 8 oder 12 mg Eisenpentacarbonyl/m³ (0,12; 0,25; 0,49; 0,98 oder 1,5 ml Eisenpentacarbonyl/m³) wurden bei Ratten ab 4 mg/m³ eine verringerte Aktivität der Leucin-Amino-peptidase, ein erhöhter Eisengehalt im Serum und neurologisch eine Erhöhung der Reizschwelle sowie eine verminderte Reaktion in einem Verhaltenstest (Bau-/Höhlenreflex) festgestellt. Nach wenigen Stunden traten Atemnot, Zyanose, Zittern und Lähmungen auf. Bei den verendeten Tieren (k. w. A.) wurden Lungenödeme und Hirnblutungen diagnostiziert (Zuev und Baranov 1982).

Mäuse, Ratten, Kaninchen und Katzen zeigten während einer 30-minütigen Inhalation von 12 bis 300 ml Eisenpentacarbonyl/m³ keine Vergiftungssymptome. 24 Stunden nach der Exposition wurden verminderte Futteraufnahme, Apathie und erschwerte Atmung festgestellt. Die überlebenden Tiere waren nach sechs bis acht Tagen symptomfrei. Alle Tiere, die aufgrund der Inhalation von Eisenpentacarbonyl starben, verendeten unter zunehmender Atemnot innerhalb von ein bis fünf Tagen nach der Exposition. Die histopathologische Untersuchung dieser Tiere (k. w. A.) ergab Lungenschädigungen mit Ödemen oder Pneumonitis. Bei einem Großteil der Ratten und Mäuse (k. w. A.) wurden zusätzlich Leberschäden festgestellt. Eine Analyse der Eisenpentacarbonyl-Konzentration in der Expositions-kammer ergab Werte, die niedriger waren als die berechneten (k. w. A.), was auf die Zersetzung des Stoffes unter Licht- und Luftsauerstoffeinwirkung zurückgeführt wurde. Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse wurden nur die analytisch bestimmten Expositionskonzentrationen berücksichtigt (BASF 1991).

In einer akuten Inhalationsstudie wurden Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten jeweils vier Stunden lang gegen 0; 5,2; 17; 28 oder 60 ml Eisenpentacarbonyl/m³ exponiert. Die Reinheit des Stoffes betrug 99,5%. Die Eisenpentacarbonyl-Konzentration in der Expositions-kammer wurde stündlich kolorimetrisch analysiert. Die gemessenen Werte waren um 30% niedriger als die berechneten, und nur erstere wurden bei der Auswertung der Versuchsergebnisse berücksichtigt. Während der Ganzkörperexposition hielten die Tiere die Augen geschlossen, zeigten eine verminderte Aktivität und eine erschwerte Atmung. Bei den Tieren der drei höchsten Konzentrationsgruppen wurde innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von zwei Stunden erschwerte Atmung, anogenitale Verfärbung und auch Tränenfluss, schleimiger und blutiger Nasenausfluss und Speichelfluss festgestellt. Die letzten drei Symptome deuten auf eine Reizwirkung hin. Bei Tieren in der 60-ml/m³-Gruppe trat zusätzlich eine Hypothermie auf, der Gehalt an Carboxyhämoglobin im Blut stieg konzentrationsabhängig auf bis zu 11,6% an und verringerte sich innerhalb von vier Stunden nach der Exposition deutlich. Während der Exposition und der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit starben in der 5,2-ml/m³-Gruppe keine Tiere. Innerhalb weniger Tage trat eine Verbesserung der Vergiftungssymptome auf. Bei den Tieren in den drei höchsten Konzentrationsgruppen wurden Progression der Vergiftungssymptome, Verringerung des Körpergewichts und verminderte Körperspannung beobachtet. Bei Tieren der 60-ml/m³-Gruppe wurden zusätzlich in den Gliedmaßen erniedrigter Muskeltonus und verminderte Flexor-, Umdreh- und Startle-Reflexe festgestellt. Ab 17 ml/m³ starben alle Tiere innerhalb von neun Tagen. Der Vier-Stunden-LC₅₀-Wert wurde mit 10 ml/m³

angegeben. Bei der histopathologischen Untersuchung der verendeten Tiere zeigten sich Lungenödeme, und zu den aufgetretenen Gewebsverfärbungen (k. w. A.) wurde angemerkt, dass diese bei Tieren, die vor dem Ausbluten sterben, nicht ungewöhnlich sind. Bei einigen Tieren der 5,2-ml/m³-Gruppe wurde von rotgefärbten Lungen berichtet (GAF Chemicals Corporation 1988).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die akute orale Toxizität von Eisenpentacarbonyl ist in Tabelle 2 dargestellt. Kaninchen reagierten auf die orale Aufnahme von Eisenpentacarbonyl am stärksten, Katzen am wenigsten.

Tab. 2. Akute Toxizität von Eisenpentacarbonyl nach oraler Aufnahme

Spezies	LD ₅₀ (mg/kg KG)	LD ₅₀ (mg Fe/kg KG)	Literatur
Kaninchen	12–20	3,4–5,7	ECB 2000
Meerschweinchen	22–32	6,3–9,1	ECB 2000
Ratte	25–40	7,1–11,4	ECB 2000
Maus	62–100	17,7–28,5	ECB 2000
Katze	100–200	28,5–57	ECB 2000

Mäuse, Ratten, Kaninchen und Katzen erhielten 3,2 bis 159 mg Eisenpentacarbonyl/kg KG (0,9 bis 45,3 mg Eisen/kg KG) mit der Schlundsonde. Mäuse und Ratten erschienen nach der Applikation teilnahmslos und schlaff. Die Atmung war forciert und häufig stoßweise. Überlebende Mäuse und Ratten wurden 14 Tage nach der Behandlung getötet und untersucht. An ihren Organen ließ sich kein auffälliger Befund feststellen. Kaninchen und Katzen nahmen nach der Eisenpentacarbonyl-Applikation teilweise kein Futter mehr auf und verloren an Gewicht. Bei der histopathologischen Untersuchung der drei verendeten Kaninchen wurden Lungenödeme bei allen und ein Hydrothorax bei zwei Tieren festgestellt. Bei einer verendeten Katze wurde eine herdförmige Pneumonie diagnostiziert, bei einer anderen eine gelbliche Verfärbung des Unterhautgewebes, die auf einen durch Gelbsucht hervorgerufenen Leberschaden zurückgeführt wurde. Die Tiere starben innerhalb von ein bis vier Tagen nach der Applikation (k. w. A.) (BASF 1991).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Eine zweistündige Applikation von Eisenpentacarbonyl auf die Schwänze von Mäusen (k. w. A.) führte zum Tod der Tiere (Zuev und Baranov 1982).

Für Kaninchen wurde nach dermalen Applikation (k. w. A.) eine LD₅₀ von 0,24 ml Eisenpentacarbonyl/kg KG (348 mg Eisenpentacarbonyl/kg KG bzw. 99,2 mg Eisen/kg KG) ermittelt (Deichmann und LeBlanc 1943).

Acht Wochen alte Weiße Neuseeländer-Kaninchen wurden in Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Tieren dermal mit 125 oder 250 mg Eisenpentacarbonyl/kg KG (35,6 oder 71,2 mg Eisen/kg KG) behandelt. Die Testsubstanz wurde auf die intakte, geschorene Haut aufgetragen und 24 Stunden lang okklusiv belassen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Zur Reinheit der Substanz wurden keine Angaben ge-

8 Eisenpentacarbonyl

macht. Es ergaben sich keine Auffälligkeiten an der Auftragsstelle. In der 125-mg/kg-Dosisgruppe überlebte keines der weiblichen Kaninchen, während nur eines der männlichen Tiere starb. Somit reagierten weibliche Kaninchen empfindlicher als männliche auf die dermale Gabe von Eisenpentacarbonyl. Daher wurden zusätzlich fünf weibliche Tiere mit 50 mg/kg KG und fünf männliche mit 190 mg/kg KG behandelt. Es wurden keine Auffälligkeiten an der Auftragsstelle beobachtet. Ein bis zwei Tiere jeder Dosisgruppe zeigten 1 bis 24 Stunden nach der Applikation einen verminderten Umdrehreflex, ein männliches Tier der 125-mg/kg-Dosisgruppe zwei Stunden nach der Dosierung einen starren Muskeltonus der Gliedmaßen. Bei den weiblichen Tieren der 250-mg/kg-Dosisgruppe wurde im Blut eine Stunde nach der Applikation eine Zunahme des Carboxyhämoglobin-Gehalts um 1% festgestellt, der innerhalb von vier Stunden wieder abnahm. Für männliche Kaninchen wurde eine LD_{50} von 170, für weibliche Kaninchen eine LD_{50} von 56 mg/kg KG berechnet. Bei Tieren, die ein bis vier Tage nach der Exposition starben, wurden Hyperpnoe, Dyspnoe, Zyanose, blaue Schattierung der Iris, reduzierte Aktivität und verminderte Nahrungsaufnahme beobachtet. Es wurden Gewichtsabnahmen von jeweils 0,1 bis 0,7 kg festgestellt. Die Lungen aller gestorbenen Tiere wiesen Verfärbungen und einige weibliche Tiere der 125-mg/kg-Dosisgruppe Schaum oder eine rote bzw. klare Flüssigkeit in der Brusthöhle auf. Bei einem Tier dieser Gruppe wurde zusätzlich eine zerebrale Blutung ermittelt. Beim Großteil der Tiere (k. w. A.), die nach Ablauf der Nachbeobachtungszeit getötet wurden, zeigten sich Verfärbungen der Lungen, die laut den Autoren häufig bei in Laboren gehaltenen Kaninchen auftreten. Aufgrund der hohen Inzidenz wurde jedoch auf einen möglichen Zusammenhang mit der Applikation von Eisenpentacarbonyl geschlossen (GAF Chemicals Corporation 1989).

5.1.4 Intraperitoneale, subkutane und intravenöse Aufnahme

Nach intraperitonealer Injektion betrug für Mäuse die LD_{50} 60 mg Eisenpentacarbonyl/kg KG (17,1 mg Eisen/kg KG) (BASF 1991).

Bei Kaninchen wurden nach subkutaner Applikation eine LD_{50} von 240 mg Eisenpentacarbonyl/kg KG (68,4 mg Eisen/kg KG) und nach intravenöser Injektion LD_{50} -Werte zwischen 11 und 240 mg Eisenpentacarbonyl/kg KG (3,1 und 68,4 mg Eisen/kg KG) bestimmt (Deichmann und LeBlanc 1943; ECB 2000).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Auch nach wiederholter inhalativer Aufnahme von Eisenpentacarbonyl ist der Verlauf der Expositions-Wirkungs-Kurve sehr steil und die Spanne zwischen einer Exposition, die keine erkennbaren Effekte zur Folge hat, und einer tödlichen Konzentration sehr gering (Young und Falke 2008).

Gruppen von je vier männlichen und weiblichen Ratten (k. w. A.) wurden in einer 18-Tage-Studie an fünf Tagen pro Woche, 5,5 Stunden am Tag gegen nominale Konzentrationen von 7, 11, 14, 22, 33, 60 oder 138 ml Eisenpentacarbonyl/m³ exponiert. Zu den Kontrolltieren, zur Reinheit des Stoffes und zur Bestimmung der Eisenpentacarbonyl-

Konzentration in der Expositions-kammer existieren keine Angaben. Ab 22 ml Eisenpentacarbonyl/m³ wurde bereits nach der ersten und bei 11 oder 14 ml Eisenpentacarbonyl/m³ nach der zweiten Exposition eine 50%ige Mortalität festgestellt. Bei 7 ml/m³ überlebten alle Tiere die 18 Expositionen. Die histopathologischen Untersuchungen dieser Tiere ergaben keine auffälligen Befunde, während in den Lungen der Tiere der höheren Konzentrationsgruppen Ödeme, Blutungen sowie Stauung der Blutkapillaren festgestellt wurden (ECB 2000).

In einer 18-Tage-Studie wurden Gruppen von je vier männlichen und weiblichen Alderley-Park-Ratten an fünf Tagen pro Woche, 5,5 Stunden am Tag gegen nominale Konzentrationen von 7, 15 oder 33 ml Eisenpentacarbonyl/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Reinheit des Stoffes und die Eisenpentacarbonyl-Konzentration in der Expositions-kammer wurden nicht angegeben. Diese Untersuchungen fanden im Rahmen einer Studie statt, in der die inhalative Toxizität von 109 Chemikalien getestet wurde. Daher wurden Kontrolltiere nur in Intervallen von etwa zwei Monaten mitgeführt und untersucht. Es wurde nicht angegeben, zu welchem Zeitpunkt die Bestimmung des Carboxyhämoglobin-Gehalts im Blut der Tiere stattfand. In der 33-ml/m³-Gruppe starben einen Tag nach der ersten Exposition drei von acht Tieren. Im Blut betrug der Carboxyhämoglobin-Gehalt 4%. In der 15-ml/m³-Gruppe starben drei bis vier Tage nach der zweiten Exposition vier der acht Ratten. Der gemessene Carboxyhämoglobin-Gehalt im Blut betrug 0,2 bis 0,4%. Tiere der mittleren und der höchsten Konzentrationsgruppe zeigten Lethargie und Atembeschwerden. Bei der histopathologischen Untersuchung der verwendeten Tiere ergaben sich in den Lungen Stauungen und Ödeme. Als NOAEC wurden 7 ml Eisenpentacarbonyl/m³ angegeben (Gage 1970).

Da sich Eisenpentacarbonyl unter Licht- und Luftsauerstoffeinfluss leicht zersetzt (Dewar und Jones 1905; Stumpf 1952) und in beiden 18-Tage-Studien keine Bestimmung der Eisenpentacarbonyl-Konzentration in der Expositions-kammer durchgeführt wurde, können diese Studien nicht zur Ableitung eines MAK-Wertes herangezogen werden.

Ratten (k. w. A.) wurden subakut (k. w. A.) gegen 13,2 mg Eisenpentacarbonyl/m³ (1,6 ml Eisenpentacarbonyl/m³) oder chronisch (k. w. A.) gegen 0,1; 0,5; 2,1 oder 8,3 mg Eisenpentacarbonyl/m³ (0,01; 0,06; 0,26 oder 1 ml Eisenpentacarbonyl/m³) exponiert. Nach subakuter Exposition gegen 13,2 mg Eisenpentacarbonyl/m³ bzw. nach chronischer Inhalation ab 2,1 mg Eisenpentacarbonyl/m³ wurden im Blut der Tiere eine verringerte Anzahl an Erythrozyten, eine Zunahme der Anzahl an Retikulozyten, ein verringerter Hämoglobingehalt, erhöhte Aktivitäten der Leucin-Aminopeptidase und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase sowie ein erhöhter Eisengehalt festgestellt. Es wurden eine erhöhte Reizschwelle sowie eine verminderte Reaktion in einem Verhaltenstest (Bau-/Höhlenreflex) beobachtet. Nach subakuter Inhalation von Eisenpentacarbonyl wurde von einer Erhöhung, nach chronischer von einer Erniedrigung der Laktatdehydrogenase-Aktivität im Serum berichtet. Insgesamt verringerte Eisenpentacarbonyl die exkretorische Funktion der Leber. Nach chronischer Inhalation von 0,5 mg Eisenpentacarbonyl/m³ wurden die o. g. funktionellen Veränderungen des Nervensystems und der Leber beobachtet, die jedoch alle reversibel waren. Die NOAEC nach chronischer Exposition wurde mit 0,1 mg Eisenpentacarbonyl/m³ angegeben (Zuev und Baranov 1982). Da in diesen Studien keine genauen Angaben zu Applikationsart, Expositions-dauer und Konzentration in der Expositions-kammer aufgeführt wurden, können die Studien nicht zur Ableitung eines MAK-Wertes herangezogen werden.

10 Eisenpentacarbonyl

In einer 28-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 wurden Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden am Tag gegen 0; 0,1; 0,3; 1; 3 oder 10 ml Eisenpentacarbonyl/m³ exponiert. Dabei wurden die beiden niedrigsten Konzentrationsgruppen erst nachträglich in die bereits begonnene Studie integriert, da in den beiden höchsten Konzentrationsgruppen eine sehr hohe Sterblichkeit auftrat. Die Reinheit des verwendeten Eisenpentacarbonyls betrug 99,5%. Die Konzentrationen von Eisenpentacarbonyl und Kohlenmonoxid in der Expositions-kammer wurden mehrfach während der Exposition spektralphotometrisch bestimmt. Der Gehalt an Kohlenmonoxid stieg konzentrationsabhängig auf bis zu 5 ml/m³ an. Ab 0,1 ml Eisenpentacarbonyl/m³ wurde eine statistisch signifikante und dosisabhängige Erhöhung des Carboxyhämoglobin-Gehaltes im Blut der männlichen Tiere und ab 0,3 ml/m³ bei den weiblichen Ratten festgestellt. Ab 1 ml/m³ verursachte Eisenpentacarbonyl bei männlichen Ratten eine signifikante Erhöhung des absoluten und relativen Lungengewichts, jedoch keine Gewebsveränderungen. Ab 3 ml Eisenpentacarbonyl/m³ wurde bis zum fünften Studientag gestäubtes Fell und bis zum neunten Studientag gesteigerte Atmung beobachtet. Nach zweimaliger Ganzkörperexposition gegen 3 ml Eisenpentacarbonyl/m³ starben fünf der zehn Ratten innerhalb von vier Tagen. Überlebende Tiere der 3-ml/m³-Gruppe wurden nicht weiter exponiert und bis zum Studienende beobachtet. Sie zeigten danach keine offenkundigen Vergiftungssymptome. Bei der histopathologischen Untersuchung wurden Reizungen des oberen Atemtraktes, Erhöhungen des absoluten und relativen Lungengewichts und geringe Gewebsveränderungen in der Lunge, z. B. Granulome, interstitielle Pneumonie und regenerative Proliferationen, festgestellt. Die verendeten Tiere wiesen intensive Verfärbungen und deutliche Lungenschäden auf, wie Degeneration von Epithel- und Endothelzellen, Granulome, perivaskuläre und interstitielle Ödeme sowie interstitielle Fibrose und Pneumonie. Es wurde von einer Stauung, Blutungen und einer Erweiterung der Immunzellinfiltrate enthaltenden alveolären Kapillaren berichtet. Die Alveolarmembranen waren multifokal durch Makrophagen und Fibroblasten verdickt. Im Lumen der Alveolen wurden Anhäufungen von Eisenpartikeln nachgewiesen. Nur wenige von diesen waren von alveolären Makrophagen phagozytiert worden. Bei einem Weibchen wurden fokale Leberveränderungen, bei zwei weiblichen Tieren eine Atrophie der Milz ermittelt. Nach der ersten Ganzkörperexposition gegen 10 ml Eisenpentacarbonyl/m³ wurde wegen auftretender Letalität die weitere Exposition gestoppt. Alle Ratten dieser Expositionsgruppe starben innerhalb von vier Tagen. Bei ihnen wurden ein schlechter Allgemeinzustand, Atemnot, rotverkrustete Nasenränder und eine kauernde Körperhaltung beobachtet. Die histopathologische Untersuchung ergab die bereits genannten Schädigungen und Verfärbungen der Lunge und bei etwa der Hälfte der Tiere traten Stauungen der mediastinalen Lymphknoten, fokale Leberveränderungen sowie Entzündungen der Luftröhre und der Submukosa der Nasenhöhlen auf. In der atrophischen Milz der Tiere zeigten sich stark verkleinerte periarterielle lymphatische Scheiden und Lymphfollikel sowie eine verringerte Anzahl hämatopoetischer Zellen und Erythrozyten (BASF 1995). Die Carboxyhämoglobin-Gehalte im Blut wurden einmalig am 17. Studientag nach der durchgeführten Exposition in den drei niedrigsten Konzentrationsgruppen untersucht (BASF 2010). Während der Gehalt in der Kontrollgruppe 1% betrug, wurden bei den männlichen Ratten der 0,1-ml/m³- bzw. allen Ratten der 0,3-ml/m³-Gruppe bis zu 1,7% festgestellt. Der höchste gemessene Carboxyhämoglobingehalt betrug 2,1% und wurde bei Tieren in der 1-ml/m³-Gruppe gemessen. Alle weiteren Blut- und Urin-

analysen ergaben keine substanzbedingten Veränderungen. Die Erhöhung der Carboxyhämoglobin-Gehalte wurde als toxikologisch nicht relevant eingestuft. Die NOAEC für die Ratte nach wiederholter inhalativer Aufnahme wurde daher auf 0,3 ml Eisenpentacarbonyl/m³ festgelegt (BASF 1995).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Für die Untersuchung der primären Hautreizwirkung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde Kaninchen unverdünntes Eisenpentacarbonyl semiokklusiv für drei Minuten, eine oder vier Stunden auf eine intakte Hautfläche von 2,5 cm² appliziert. Die Ablesung erfolgte 30 bis 60 Minuten nach Entfernung der Testsubstanz sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Applikation. Nur direkt nach der vierstündigen Behandlung wurden bei den Tieren Erytheme der Stufe 1 („very slight“) und 2 („well-defined“) beobachtet. Zu späteren Ablesungszeitpunkten bzw. nach kürzeren Behandlungszeiten wurden keine Erytheme festgestellt. Es traten keine Hautödeme auf. Eisenpentacarbonyl wurde als nicht hautreizend bewertet (BASF 1991). Auch in weiteren Studien an Kaninchen und Mäusen war Eisenpentacarbonyl nicht hautreizend (k. w. A.) (GAF Chemicals Corporation 1989; Zuev und Baranov 1982).

5.3.2 Auge

Zur Untersuchung der primären Augenreizwirkung beim Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wurde unverdünntes Eisenpentacarbonyl verwendet. Die Ablesung des Testergebnisses erfolgte 1, 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation. Da sich nur in den ersten Stunden, jedoch nicht mehr nach 72 Stunden eine schwache Rötung der Konjunktiven zeigte, wurde Eisenpentacarbonyl als nicht augenreizend bewertet (BASF 1991). Auch bei Mäusen verursachte Eisenpentacarbonyl keine Reizwirkung am Auge (k. w. A.) (Zuev und Baranov 1982).

5.4 Allergene Wirkung

Bei Meerschweinchen wurde keine sensibilisierende Wirkung (k. w. A.) von Eisenpentacarbonyl beobachtet (Zuev und Baranov 1982).

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu sind keine Angaben verfügbar.

12 Eisenpentacarbonyl

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In Dimethylsulfoxid gelöstes Eisenpentacarbonyl erwies sich in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 bis zu 5 mg pro Platte (1,4 mg Eisen) in An- und Abwesenheit einer metabolischen Aktivierung als nicht mutagen (BASF 1991). Untersuchungen mit Säugerzellen liegen nicht vor.

5.6.2 In vivo

Hierzu sind keine Angaben verfügbar.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu sind keine Angaben verfügbar.

6 Bewertung

Bei Ratten führt Eisenpentacarbonyl nach inhalativer Aufnahme zu Lungenschädigungen, Atrophie der Milz und fokalen Leberveränderungen. Eisenpentacarbonyl ist somit vor allem lokal und bei hohen Konzentrationen auch systemisch wirksam.

MAK-Wert. Für die Ableitung eines MAK-Wertes liegen keine geeigneten Erfahrungen beim Menschen vor. In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 412 durchgeführten 28-Tage-Studie, in der Ratten an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden am Tag Eisenpentacarbonyl inhalierten, wurde ab 1 ml/m^3 eine signifikante Erhöhung des absoluten und relativen Lungengewichts festgestellt. Nach Inhalation von $0,3 \text{ ml Eisenpentacarbonyl/m}^3$ wurde im Blut der Tiere eine signifikante Erhöhung des Carboxyhämoglobingehaltes auf bis zu 1,7% festgestellt (BASF 1995). Dies wird jedoch als toxikologisch nicht relevant bewertet, da sogar bei empfindlichen Risikogruppen, wie Patienten mit pectanginösen Beschwerden oder peripherer arterieller Verschluss symptomatik erst bei Überschreitung von 2 bis 3% Carboxyhämoglobin im Blut negative gesundheitliche Auswirkungen auftreten können. Dagegen ist bei gesunden Personen erst ab einem Gehalt von deutlich mehr als 4% mit unerwünschten Effekten zu rechnen (Nachtrag „Kohlenmonoxid“ 1981). Die NOAEC, die aus dieser Studie abgeleitet werden kann, beträgt somit $0,3 \text{ ml Eisenpentacarbonyl/m}^3$. Der Ausgangspunkt der Ableitung ist eine 28-Tage-Studie. Es ist bekannt, dass die Epithelzellen der Atemwege Eisen aufnehmen und speichern können (Turi et al. 2008). Bei Eisenpentacarbonyl wurde gezeigt, dass die Expositionsdauer von geringerer Bedeutung ist als die Konzentrationshöhe (vgl. Abschnitt 2). Daher ist bei Beibehaltung des MAK-Werts von $0,1 \text{ ml Eisenpentacarbonyl/m}^3$ der Abstand zur NOAEC bei der Ratte genügend groß.

Spitzenbegrenzung. Maßgeblich für die Festlegung des MAK-Wertes ist die Lungenödem-auslösende Wirkung, bei der es sich um einen lokalen Effekt handelt. Deshalb ist die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie I gerechtfertigt. Die mögliche sensori-

sche Reizwirkung von Eisenpentacarbonyl dürfte bei $0,1 \text{ ml/m}^3$ kaum eine Rolle spielen. Bei Ratten wurden Anzeichen von klinischer Reizwirkung bei 17 ml/m^3 (GAF Chemicals Corporation 1988) und histologisch nachweisbare Reizerscheinungen am Atemtrakt bei 3 ml/m^3 (BASF 1995) beobachtet. Bei 1 ml/m^3 wurden keine histologischen Veränderungen in der Lunge mehr festgestellt, jedoch waren die Lungengewichte noch erhöht. Bei $0,3 \text{ ml/m}^3$ wurde keine derartige Wirkung mehr beobachtet (BASF 1995). Somit handelt es sich bei Eisenpentacarbonyl um keinen primär reizenden Stoff, so dass ein Überschreitungsfaktor von 2 gerechtfertigt ist.

Hautresorption. Quantitative Daten zur Hautresorption von Eisenpentacarbonyl liegen nicht vor. Aus der relativ geringen dermalen LD_{50} im Bereich von 56 bis 170 mg/kg KG bei okklusiver Applikation bei Kaninchen kann auf eine gute Hautresorption mit deutlicher Toxizität geschlossen werden. Eisenpentacarbonyl wird daher mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Eisenpentacarbonyl war in einer unzureichend beschriebenen Studie bei Meerschweinchen nicht sensibilisierend. Da keine weiteren Daten vorliegen und auch beim Menschen keine Sensibilisierung bekannt ist, erfolgt keine Markierung mit „Sa“ oder „Sh“.

Kanzerogene, genotoxische und keimzellmutagene Wirkung. Eisenpentacarbonyl zeigt bei Bakterien kein genotoxisches Potenzial. Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. Daher wird Eisenpentacarbonyl nicht in eine der Kategorien für Kanzerogene oder Keimzellmutagene eingestuft.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität von Eisenpentacarbonyl vor. Somit wird Eisenpentacarbonyl der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001 a) Iron pentacarbonyl. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- ACGIH (2001 b) Nickel carbonyl. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Armit HW (1907) The toxicology of nickel carbonyl. Part I. J Hyg 7: 525–551
- Armit HW (1908) The toxicology of nickel carbonyl. Part II. J Hyg 8: 656–600
- BASF (1991) Letter from BASF Corporation to USEPA submitting enclosed follow-up information concerning enclosed reports and studies on iron pentacarbonyl with attachments. NTIS/OTS0529732, EPA/OTS Doc ID89-910000127, NTIS, Springfield, VA, USA
- BASF (1995) Support: Final report, study on the inhalation toxicity of eisenpentacarbonyl as a vapour in rats - 28 day test, with cover letter dated 08/03/95. NTIS/OTS0529732-1, EPA/OTS Doc ID89-950000244, NTIS, Springfield, VA, USA
- BASF (2010) E-Mails der BASF AG an das Kommissionssekretariat vom 25.05.2010 und 26.05.2010 zum Zeitpunkt der Carboxyhämoglobin-Messung in der Studie BASF (1995)
- Berry JP, Poupon MF, Judde JC, Galle P (1985) In vitro electron microprobe of carcinogenic nickel compound interaction with tumour cells. Ann Clin Lab Sci 15: 109–120
- De Domenico I, Ward McVey D, Kaplan J (2008) Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. Nat Rev Mol Cell Biol 9: 72–81
- Deichmann WB, LeBlanc TJ (1943) Determination of the approximate lethal dose with about six animals. J Ind Hyg Toxicol 25: 415–417

14 Eisenpentacarbonyl

- Dewar J, Jones HO (1905) The physical and chemical properties of iron carbonyl. Proc R Soc Lond A Math Phys Sci 76: 558–577
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Pentacarbonyliron. IUCOLID dataset, 11.01.2010, ECB, Ispra, Italien, <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/iuclid-datasheet/13463406.pdf>
- GAF Chemicals Corporation (1988) An acute inhalation toxicity study of iron pentacarbonyl in the rat. NTIS/OTS0535889, EPA/OTS Doc ID 88-920001300, NTIS, Springfield, VA, USA
- GAF Chemicals Corporation (1989) Acute dermal toxicity study in rabbits. NTIS/OTS0535885, EPA/OTS Doc ID 88-920001296, NTIS, Springfield, VA, USA
- Gage JC (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. Br J Ind Med 27: 1–18
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2010) Gefahrstoffinformationssystem (GESTIS), Datenbankauszug, www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank
- Kasprzak KS, Sunderman FW (1969) The metabolism of nickel carbonyl–14C. Toxicol Appl Pharmacol 15: 295–303
- Levy SA (1988) An overview of occupational pulmonary disorders. In: Zenz C (Hrsg) Occupational medicine, principles and practical applications, Year book medical publishers Inc, Chicago, IL, USA, 201–225
- Oskarsson A, Tjälve H (1979) The distribution and metabolism of nickel carbonyl in mice. Br J Ind Med 36: 326–335
- Stumpf KE (1952) Untersuchungen über die autokatalytische und photochemische Zersetzung von Eisenpentacarbonyldampf in Gegenwart von Sauerstoff und die dabei entstehenden Eisenoxyde. Z Anorg Allg Chem 270: 114–144
- Sunderman HE, West B, Kincaid J (1959) A toxicity study of iron pentacarbonyl. Arch Ind Health 19: 11–13
- Turi JL, Piantadosi CA, Stonehuerner JD, Ghio AJ (2008) Iron accumulation in bronchial epithelial cells is dependent on concurrent sodium transport. Biometals 21: 571–580
- Young RA, Falke E (2008) Iron pentacarbonyl acute exposure guideline levels. In: National Research Council (Hrsg) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Band 6, National Academies Press, Washington, DC, 177–208
- Zuev AN, Baranov VI (1982) Experimental basis for the MPEL of iron pentacarbonyl in the air of a work area (russ). Gig Tr Prof Zabol 6: 52–54

abgeschlossen am 01.12.2010