

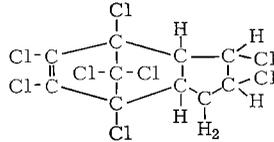
Chlordan*

H

MAK 0,5 mg/m³
 Datum der letzten Festsetzung: 1964

Chemische Bezeichnung: 1,2,4,5,6,7,8-Octachlor-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endo-methano-indan

Formel: C₁₀H₆Cl₈



Molekulargewicht: 409,78
 Schmelzpunkt: 175 °C/2 mm Hg
 Siedepunkt: 105,5–106,5 °C
 Dampfdruck bei 25 °C: 1 x 10⁻⁵ Torr (die reine Verbindung)

Technisches Chlordan besteht zu 60–75 % aus den α - und β -Isomeren und zu 40–25 % aus verwandten Verbindungen, darunter auch Hexachlorcyclopentadien.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Chlordan ist ein typischer insektizider chlorierter Kohlenwasserstoff mit Affinität zu Körperfetten und Lipoiden des Nervensystems (Speicherung). Es hat erregende Wirkung auf das ZNS (Unruhe Tremor, epileptiforme Krämpfe) und wirkt cytotoxisch auf die parenchymatösen Organe (Lebernekrosen, fettige Degeneration, Lebervergrößerung, Nierenentzündung, Haemorrhagien in Lunge, Leber und Nieren, in Herzmuskel und Darmschleimhaut) [1, 2]. Eine stimulierende Wirkung auf die Lebermikrosomen der Ratten beim Arzneimittelmetabolismus ist nachgewiesen [3, 4].

Chlordan wird im Magendarmkanal und durch die Haut gut resorbiert, letzteres vor allem in organischen Lösungsmitteln. Rascher Wirkungseintritt wurde auch beim Menschen beobachtet. Es reichert sich im Körperfett an [1] und wird in der Leber zu Metaboliten, darunter Heptachlorepoxyd, und einigen wasserlöslichen Stoffen umgebaut. Organisch gebundenes Chlor ist im Urin von Ratten nachgewiesen worden [5]. Chlordan wird auch durch die Milch ausgeschieden [6]. Infol-

* Von der in der Präambel begründeten Regel, für Systemgemische keine MAK-Werte aufzustellen, muß hier abgegangen werden, da alle technischen Chlordanprodukte Verunreinigungen enthalten.

C

2 Chlordan

ge langsamer Ausscheidung und Entgiftung ist bei wiederholter Einwirkung mit kumulativer Giftwirkung zu rechnen. Nach Aufhören der Zufuhr setzt zögernde Ausscheidung ein [1]. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 21 Tage. Auffallend rasche Normalisierung des EEG's [7].

Erfahrungen beim Menschen

Die am Menschen bekanntgewordenen Vergiftungsfälle beruhen fast alle auf oraler oder perkutaner Aufnahme des Stoffes:

Bei einem 15 Monate alten Kind [8] und bei einem 18jährigen Mädchen [9] hatten 10 mg Chlordan/kg K.-Gew. oral nach 180 bzw. 90 Minuten zu den typischen Vergiftungserscheinungen geführt: Ataxie, unregelmäßige Atmung, Mydriasis, pathologische Sehnenreflexe bzw. Doppelsehen, Farbsehen, Extremitätenzuckungen, klonisch-tonische Krämpfe. In beiden Fällen erfolgte rasche Erholung. Die Chlordanbestimmung nach akuter Vergiftung ergab bei einem 2jährigen Kind, daß die Chlordan-Konzentration im Fett und Körperorganen 300mal höher als im Urin war. Die hohe Lipoidlöslichkeit führt nur zu geringen Plasmaspiegeln, was den Abbau durch die Leber und die Ausscheidung durch die Nieren stark verzögert. Die Leberfunktionsprüfungen in den ersten 3 Tagen und die EEG-Kontrolle nach 48 Stunden zeigten keine Abweichungen von der Norm [7].

Bei Erwachsenen führten 32 mg/kg K.-Gew. oral zu schweren Vergiftungen, 104 mg/kg zum Tode [9].

Bezüglich der Aufnahme durch die Haut wird über einen Vergiftungsfall bei einer Arbeiterin berichtet [10], die 30 g techn. Chlordan (in 25%iger organischer Lösung) auf die Kleidung verschüttete, nach 40 min unter typischen Erscheinungen erkrankte und rasch starb.

Die Untersuchung von 24 Männern, die 2 Monate bis 5 Jahre in einem Herstellungsbetrieb beschäftigt waren, wobei die Möglichkeit der Inhalation und des Hautkontaktes bestand, ergab keinerlei subjektive oder objektive Vergiftungserscheinungen (Leber, ZNS, Blut, Urin) [11]. Das gleiche negative Resultat erbrachte eine weitere Untersuchung von 22 Arbeitern, die durchschnittlich 28 Monate gegenüber Chlordan, aber auch Aldrin und Dieldrin, exponiert gewesen waren (Organochlorgehalt der Luft: 5 mg/m³). Allergische Erscheinungen wurden gleichfalls nicht festgestellt [12].

Tierexperimentelle Befunde

Die starken Schwankungen der Toxizitätswerte beruhen auf unterschiedlichen Reinheitsgraden des techn. Chlordans und der Verschiedenheit der verwendeten Lösungsmittel.

Akute Toxizität [13, 14]

a) orale Toxizität

Ratte:	250–750 mg/kg K.-Gew. 457–590 mg/kg (techn.)
Maus:	430 mg/kg
Kaninchen:	100–300 mg/kg
Schaf:	500–1000 mg/kg

b) perkutane Toxizität

Ratte:	4 x 50 mg/kg
Kaninchen:	20–40 mg/kg (mehrm.)
Kaninchen:	über 800 mg/kg (1 x)
Mäuse:	tgl. Applikation über 3 Wochen mit 7,4 mg/kg (Lösung in Deobase), 29,6 mg/kg (als wettable powder), nur Erregung, überlebten [17]

c) Inhalatorische Toxizität

Mäuse überlebten 25-tägige kontinuierliche Exposition in chlordangesättigter Luft (entspricht etwa 0,013 ppm); Ratten zeigten nach 7 x 8-stündiger Einatmung gesättigter Luft keine Vergiftungserscheinungen [15]. Mäuse überstanden 14-tägige Inhalation chlordangesättigter Luft ohne Krankheitserscheinungen; enthielt das Chlordan jedoch 5–10 % Hexachlorcyclopentadien (H.) (eine häufige Verunreinigung des Chlordans), dann führten 48- bzw. 24-stündige Expositionen zum Tode der Tiere innerhalb von 10–25 Tagen. Bei 2,5%igem Gehalt des Chlordans an H. traten bei gleicher Expositionszeit der Mäuse Anorexie, Lethargie, Koordinationsstörungen und Erblindung auf, 30 % der Tiere starben innerhalb 20–25 Tagen [16].

Chronische Toxizität

Die sich z. T. widersprechenden Ergebnisse beruhen auf der unterschiedlichen Reinheit des verfütterten Chlordans.

Ratten

Tgl. Verfütterung von 25 mg Chlordan/kg K.-Gew. über 15 Tage an Ratten blieb ohne toxische Symptome, tgl. Zufuhr von 50 mg/kg führte zu Vergiftungserscheinungen und zum Tod von 2/15 der Tiere. Bei 100 mg/kg K.-Gew. starben alle Rat-

4 Chlordan

ten [18]. Zweijahresfütterungsversuche an männlichen und weiblichen Ratten mit 10, 30, 150 und 300 mg/kg (ppm) führten in allen Konzentrationen zu Leberschäden und noch bei 25 und 75 ppm zu leichten Vergiftungserscheinungen. 5 ppm blieben ohne Wirkungen [19]. Tägliche Verfütterung von nur 2,5 ppm über 6 bzw. 24 Monate an männliche und weibliche Ratten führte zu typischen histologisch bestätigten Leberschädigungen [18, 20, 21].

Hunde

Tägliche Verfütterung von Dosen zwischen 5 und 80 mg/kg K.-Gew. führte nach 93 Wochen bis 25 Tagen zum Tode der Hunde [21].

Begründung des MAK-Wertes

Die Schwierigkeit bei der Festlegung des MAK-Wertes hat 2 Ursachen:

- 1) Die durch die sehr unterschiedliche Reinheit des Chlordans bzw. die toxischen Verunreinigungen bedingten Unterschiede der Toxizität des technischen Produktes.
- 2) Das Fehlen exakter Inhalationsversuche mit analysierten Konzentrationen.

Da die tägliche Zufuhr über 2 Jahre von 2,5 mg/kg Futter bei der Ratte – was etwa einer Dosis von 9 mg/erw. Mensch pro Tag entspricht – gerade noch zu Leberveränderungen bei den Versuchstieren führte, und die subakute Inhalation chlordan-gesättigter Luft bei Versuchstieren keine erkennbaren Schädigungen hervorrief, dürfte der bisherige MAK-Wert von 0,5 mg/m³ Luft vertretbar sein.

Die Kennzeichnung „H“ ist erforderlich.

Literatur

1. Ambrose, A. M., H. E. Christensen, D. J. Robbins und L. J. Rather: *Arch.industr.Hyg.* 7, 197 (1953)
2. Ingle, L.: *Arch.industr.Hyg.* 6, 357 (1952)
3. Hart, L. G., R. W. Shultice und J. R. Fouts: *Toxicol.appl.Pharmacol.* 5, 371 (1963)
4. Juchau, M. R. und J. R. Fouts: *Biochem.Pharmacol.* 15, 1453 (1966)
5. Stohlman, E. F. und J. J. Smith: *Advances in Chemistry*, Ser. 1, 288 (1950)
6. Carter, R. H. et al.: *J.Dairy Science* 36, 1172 (1953)
7. Curley, A. und L. K. Garretson: *Arch. environm. Hlth* 18, 211 (1969)
8. Lensky, P. und H. L. Evans: *J. Amer. med. Ass.* 149, 1394 (1952)
9. Dadev, J. L. und A. G. Kammer: *J.Amer.med Ass.* 153, 723 (1953)
10. Barnes, J. M.: *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man*, WHO – Monograph. Ser. No. 16, Genf 1953
11. Alvarez, W. C. und S. Hyman: *Arch.industr.Hyg.* 8, 480 (1953)
12. Princi, F. und G. H. Spürbeck: *Arch. industr. Hyg.* 3, 64 (1951)
13. Negherborn, W. O.: „Handbook of Toxicology“, Vol. III. Insecticides, W. B. Saunders Comp., Philadelphia 1959
14. von Oettingen, W. F.: „The Halogenated Hydrocarbons, their Toxicity and Potential Dangers.“ US Dept. Hlth, E. u. W. Publ. Hlth Serv. Publ. Nr. 414, Washington DC 1955
15. Wilks, L. P., persönl. Mitteilung, zit. bei Negherborn (13)
16. Ingle, L.: *J. Econ. Entomol.* 40, 264 (1947); *Science* 118, 213 (1953)
17. Frings, H. und J. E. O-Tousa: *Science* 111, 659 (1950)

18. Ortega, P., W. J. Hayes und W. F. Durham: *A. M. A. Arch.Pathol.* 64, 614 (1957)
19. Ingle L.: *Arch.industr.Hyg.* 6, 357 (1952)
20. Lehman, A. J.: *Bull.Assoc.FDA Off.* 12, 82 (1948)
21. Lehman, A. J.: *Assoc.FDA Off.Quart.Bull.* 16, 47 (1952)

abgeschlossen am 16. 11. 1970

C

