

Methylisocyanat

[624-83-9]

Nachtrag 2007 (Fruchtschädigende Wirkung)

MAK-Wert (1969)	0,01 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,024 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2000)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (1969)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1990)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Erfahrungen beim Menschen

Eine epidemiologische Studie an 3270 Familien wurde neun Monate nach einem Unfall mit hoher Methylisocyanat-Exposition in Bhopal (Indien) durchgeführt. Die Familien lebten in der Nähe des Unglücksortes und waren nach Schätzungen Methylisocyanat-Konzentrationen von 27 bis mehr als 100 ml/m³ ausgesetzt. Mittels Fragebogen ergab sich, dass von 865 am Tag des Unglücks schwangeren Frauen 379 kein lebendes Kind gebären (43%). Von den 486 lebend geborenen Kindern starben innerhalb von 30 Tagen 14,2% (Normalrate 2,6–3,0%). Eine Erhöhung der Missbildungsrate wurde nicht festgestellt (Varma 1987).

Tierexperimentelle Untersuchungen

Fertilität

Männliche und weibliche Fertilität

Gruppen von je 30 männlichen und weiblichen CD1-Mäusen wurden an vier aufeinander folgenden Tagen für jeweils 6 Stunden Methylisocyanat-Konzentrationen von 0, 1 oder 3 ml/m³ ausgesetzt. Es kam 1, 8 oder 17 Wochen nach der Exposition zu keiner Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit, festgestellt in Paarungsversuchen. Die Wurfgröße und die Überlebensrate der F₁-Nachkommen während der Laktation waren nicht beeinträchtigt. Die Verpaarung der F₁-Nachkommen zeigte ebenfalls keine adversen Effekte auf Fertilität oder Wurfgröße (Schwetz et al. 1987).

Die dreistündige Exposition gegenüber 9 ml Methylisocyanat/m³ führte bei nicht-trächtigen weiblichen und bei männlichen Swiss-Webster-Mäusen zu erhöhten Corti-

2 Methylisocyanat

costeron-Konzentrationen im Serum, aber nicht bei trächtigen Swiss-Webster-Mäusen (Varma 1987; Varma et al. 1987).

Sechs männliche Wistar-Ratten erhielten einmal subkutan 218 mg Methylisocyanat/kg KG (LD_{50} 328 mg/kg) bzw. sechs weibliche Ratten einmal subkutan 174 mg/kg (LD_{50} 261 mg/kg). Nach 70 Tagen wurden die behandelten Tiere mit unbehandelten weiblichen bzw. männlichen Tieren verpaart. Die Behandlung hatte keinen Einfluss auf Zyklus, Paarungseffektivität, Fertilität und Trächtigkeit der weiblichen Tiere und auf Paarungseffektivität und Spermatogenese der männlichen Tiere. Die Behandlungen bewirkten auch keine Veränderungen von Wurfgröße und -gewicht sowie bei der Aufzucht der Jungtiere (Kumar und Srivastava 1988).

Männliche Fertilität

Für einen Dominant-Letal-Test wurden 30 männliche CD1-Mäuse an vier aufeinander folgenden Tagen für jeweils sechs Stunden Methylisocyanat-Konzentrationen von 0, 1 oder 3 ml/m³ ausgesetzt. Die exponierten männlichen Tiere wurden insgesamt achtmal mit jeweils einem unbehandelten weiblichen Tier über eine Woche verpaart. Die Untersuchung der weiblichen Tiere am Gestationstag 11 ließ keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Trächtigkeit oder auf vermehrte Resorptionen erkennen (Schwetz et al. 1987).

Demgegenüber führte die dreistündige Exposition gegenüber 9 ml Methylisocyanat/m³ bei männlichen Mäusen zu einer verringerten Fertilität (Varma et al. 1987).

Weibliche Fertilität

Die 90-minütige Exposition von weiblichen Swiss-Mäusen vor der Verpaarung gegenüber Methylisocyanat in Konzentrationen von 0, 9 oder 15 ml/m³ hatte keinen Einfluss auf die Paarungseffektivität, führte jedoch zu erhöhten Verlusten an Implantationen von 27 bzw. 50%. Die dreistündige Exposition gegenüber 9 ml Methylisocyanat/m³ führte bei weiblichen Mäusen zu Zyklusstörungen und zu einer verringerten Fertilität (Varma et al. 1987).

Entwicklungstoxizität

In Tabelle 1 sind die vorliegenden tierexperimentellen Studien zusammengefasst.

Pränatale Entwicklungstoxizität

In inhalativen Entwicklungstoxizitätsstudien an Mäusen führte die einmalige dreistündige Exposition am Gestationstag 8 gegenüber 9 und 15 ml Methylisocyanat/m³ zu verringerten maternalen Körpergewichten und erhöhter maternaler Mortalität. Bei den Feten exponierter Muttertiere zeigten sich vermehrt viszerale Anomalien (Kontrolle 2,6%; 2 ml/m³: 7,5%; 6 ml/m³: 11,4%; 9 ml/m³: 50%; 15 ml/m³: 44%), die sich bei den beiden hohen Dosierungen als signifikant erwiesen. An Anomalien wurden bei einzelnen Tieren z.B. dünnes Myokard, vergrößertes Myokard, Zwerchfellhernie und Meningocele beobachtet (Tabelle 2). Auch bewirkte die Exposition gegenüber 9 und 15 ml Methylisocyanat/m³ eine etwa 20%ige Verkürzung der Unterkieferknochen und der

Tab. 1. Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität von Methylisocyanat

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
pränatale Entwicklungstoxizität			
Maus, Swiss- Webster, je 11–18 ♀	GD 8 0, 2, 6, 9, 15 ml/m ³ , 3 h; Untersuchung GD 18	2 ml/m³: <u>Muttertiere</u> : rel. Lungengewichte ↓; <u>Feten</u> : Fetengewichte ↓, Resorptionsrate ↑ ab 9 ml/m³: <u>Muttertiere</u> : KG ↓, Mortalität ↑, rel. Lungengewichte ↑, Totalresorptionen ↑; <u>Feten</u> : viszerale Missbildungen ↑, Verkürzung der Unter- kieferknochen und der Knochen der Extremitäten	Varma 1987; Varma et al. 1987
Maus, Swiss- Webster, je 4–63 ♀	einmalig GD 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 oder 18 0, 9 ml/m ³ , 3 h; Untersuchung GD 10–18	9 ml/m³: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓, Implantationsverluste (GD 8: 0%; GD 10: 22%; GD 11: 40%; GD 12–17: 100%; GD 18: 68%); <u>Feten</u> : Mortalität ↑, Fetengewichte ↓	Varma et al. 1990
Ratte, Sprague- Dawley, je 11 ♀	GD 10 0, 9 ml/m ³ , 3 h; Untersuchung GD 20	9 ml/m³: <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓, Totalresorptionen (4/11); <u>Feten</u> : Zahl lebender Feten ↓, Zahl an Resorptionen ↑, Fetengewichte ↓	Varma et al. 1990
postnatale Entwicklungstoxizität			
Maus, Swiss (CD-1), je 39–44 ♀	GD 14–17 0, 1, 3 ml/m ³ , 6 h/d; Untersuchung PND 21	ab 1 ml/m³: <u>Nachkommen</u> : Zahl toter Nachkommen bei der Geburt ↑ 3 ml/m³: <u>Nachkommen</u> : Überlebensrate bis PND 21 ↓, keine äußerlich erkennbaren Missbildungen; <u>Muttertiere</u> : keine Effekte	Schwetz et al. 1987

Abkürzungen: GD: Gestationstag; PND: Postnataltag

Extremitätenknochen. Noch bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 2 ml/m³ war das Fetengewicht verringert und die Resorptionsrate erhöht (Varma 1987; Varma et al. 1987). Eine NOAEC für entwicklungstoxische Effekte kann aus diesen Studien nicht abgeleitet werden. Ob es sich bei den viszeralen Befunden um Substanz-induzierte Veränderungen handelt, ist aufgrund der geringen Tierzahlen, insbesondere bei den hohen Konzentrationsgruppen, der geringen Inzidenzen der Befunde und der fehlenden Angaben zu historischen Kontrollen nicht zu entscheiden.

Bei Ratten, die am Gestationstag 10 für drei Stunden gegenüber 9 ml Methylisocyanat/m³ exponiert wurden, war die Körpergewichtszunahme der Muttertiere verringert, es traten vermehrt Totalresorptionen auf, und die Zahl lebender Feten und die Fetengewichte waren verringert (Varma et al. 1990). Skelettale und viszerale Untersuchungen der Feten wurden nicht durchgeführt. Eine NOAEC für Entwicklungstoxizität ist aus dieser Studie ebenfalls nicht ableitbar.

4 Methylisocyanat

Tab. 2. Viszerale Befunde bei Mäusefeten nach Exposition der Muttertiere für drei Stunden gegenüber Methylisocyanat am Gestationstag 8 (Varma et al. 1987)

Parameter	Methylisocyanat-Konzentration (ml/m ³)				
	0	2	6	9	15
Würfe untersucht (n)	14	10	11	2	4
Feten untersucht (n)	76	40	44	8	16
dünnes Myokard	0	0	1	1	1
vergrößertes Myokard	0	1	2	1	2
Zwerchfellhernie	0	1	0	1	1
Hydronephrose	1	0	1	0	1
Meningocele	0	0	0	1	0
Gaumenspalte	1	0	1	0	1
Blut im Magen	0	1	1	0	1
alle Anomalien	2 (2,6%)	3 (7,5%)	5 (11%)	4 (50%)*	7 (44%)*

* p<0.001

Postnatale Entwicklungstoxizität

In einer Entwicklungstoxizitätstudie an Mäusen mit täglich sechsständiger inhalativer Exposition an den Gestationstagen 14 bis 17 war bei 1 und 3 ml/m³ die Zahl toter Nachkommen bei der Geburt mit 3,3% und 6,4% im Vergleich zur Kontrolle mit 0,4% erhöht. Die Überlebensrate an den Postnataltagen 0 bis 4 und 5 bis 21 war bei 3 ml/m³ signifikant verringert. Maternaltoxische Effekte zeigten sich nicht (Schwetz et al. 1987). Auch aus dieser Studie kann keine NOAEC für Entwicklungstoxizität abgeleitet werden.

Bewertung

Für die Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung von Methylisocyanat liegen Erfahrungen bei Frauen vor, die durch das Unglück von Bhopal hohen und toxischen Konzentrationen von mehr als 27 ml/m³ ausgesetzt waren. Diese Konzentrationen waren embryo- und fetotoxisch und bewirkten auch in erhöhtem Maße den Tod von Säuglingen. Die gleichen Effekte konnten auch in Inhalationsversuchen an Mäusen beobachtet werden, die während der Trächtigkeit gegenüber Methylisocyanat-Konzentrationen von 1 bis 15 ml/m³ exponiert waren. Während die Säuglinge der exponierten Frauen in Bhopal keine erhöhten Missbildungsraten zeigten, kam es bei Mäusen ab 9 ml/m³ zu einer Erhöhung der Gesamtinzidenz viszeraler Missbildungen; jedoch ist nicht zu entscheiden, ob es sich um Substanz-induzierte Veränderungen handelt. Eine NOAEC bezüglich Entwicklungstoxizität kann weder aus den Erfahrungen beim Menschen noch aus den Versuchen an der Maus abgeleitet werden. Methylisocyanat bleibt deshalb der Gruppe D zugeordnet.

Literatur

- Kumar P, Srivastava RK (1988) Effect of methyl isocyanate on reproduction in rats. *Curr Sci* 57: 273–274
- Schwetz BA, Atkins B, Harris M, Moorman M, Sloane R (1987) Methyl isocyanate: reproductive and developmental toxicology studies in Swiss mice. *Environ Health Perspect* 72: 149–152
- Varma DR (1987) Epidemiological and experimental studies on the effects of methyl isocyanate on the course of pregnancy. *Environ Health Perspect* 72: 153–157
- Varma DR, Ferguson JS, Alarie Y (1987) Reproductive toxicity of methyl isocyanate in mice. *J Toxicol Environ Health* 21: 265–275
- Varma DR, Guest J, Smith S, Mulay S (1990) Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health* 30: 1–14

abgeschlossen am 02.02.2006