

# Natriumfluoracetat

<b>MAK-Wert (2006)</b>	<b>0,05 mg/m<sup>3</sup> E</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2006)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4</b>
<b>Hautresorption (2006)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2006)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	–
Chemische Bezeichnung	Natriumfluoracetat
CAS-Nr.	62-74-8
Formel	$\text{FCH}_2\text{-COO}^\oplus\text{Na}^\oplus$ $\text{C}_2\text{H}_2\text{FNaO}_2$
Molmasse	100,02 g/mol
Schmelzpunkt	201°C (SRC 2005)
Siedepunkt bei 1013 hPa	Zersetzung (ACGIH 2001)
Löslichkeit in Wasser bei 25°C	1,11×10 <sup>6</sup> mg/l (SRC 2005)
log K <sub>OW</sub>	–3,78 (ber.; SRC 2005)

Der MAK-Wert wurde 1958 in Anlehnung an den damaligen TLV-Wert übernommen.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Das farb- und geruchlose Salz Natriumfluoracetat wird bei inhalativer und oraler Exposition gut resorbiert und teilweise zu Fluorzitrat metabolisiert. Fluorzitrat hemmt den Zitronensäurezyklus und den Zitrattransport in und aus den Mitochondrien. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel und einer Zitratakkumulation in der Zelle, bei hoher Dosis mit Todesfolge. Natriumfluoracetat zeigt bei verschiedenen Spezies eine sehr unterschiedliche Toxizität und ist besonders für Säugetiere stark toxisch. Bei der texanischen Taschenratte wirken 0,05 mg Natriumfluoracetat/kg KG zu 100% tödlich, und bei einer Krötenart liegt die LD<sub>50</sub> über 500 mg/kg KG. Aus Vergiftungsfällen wird eine LD<sub>50</sub> für den Menschen zwischen 2 und 10 mg Natriumfluoracetat/kg KG nach oraler Aufnahme abgeleitet. Der Tod tritt nach starken Krämpfen, Kammerflimmern und Herzversagen durch Atemstillstand oder durch eine Depression des zentralen Nervensystems mit nachfolgendem Atemstillstand oder Herzversagen ein.

Ratten und Mäuse, wahrscheinlich auch Rhesusaffen, können eine gewisse Toleranz gegen Natriumfluoracetat entwickeln, nicht jedoch Hunde oder Kaninchen.

## 2 Natriumfluoracetat

Ein spezifisches Zielorgan wird nicht beobachtet; als ein sehr sensibles Organ erweisen sich die Testes. Bei kontinuierlicher Applikation mit dem Trinkwasser treten bei Sprague-Dawley-Ratten bereits ab 0,07 mg/kg KG und Tag akute Degenerationen der Testestubuli auf, die sich nach Expositionsende innerhalb von sieben Tagen wieder zurückbilden. In einer 90 Tage dauernden Studie mit Gavage-Applikation werden Effekte an den Testes erst bei 0,25 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag beobachtet. Die Tiere haben außerdem nach 90 Tagen erhöhte relative Herzgewichte und ein Teil der männlichen Tiere Kardiomyopathien. In einer Studie zur Pränataltoxizität treten bei gleichzeitig vorhandener maternaler Toxizität ab 0,33 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag erste substanzbedingte Effekte (Skelettvariationen und -missbildungen) bei den Nachkommen auf.

Natriumfluoracetat erweist sich in mehreren Mutagenitätstests mit verschiedenen Salmonella-typhimurium-Stämmen, Maus-Lymphomzellen und im In-vivo-Mikronukleustest an Mäusen als nicht genotoxisch.

Es liegen keine Daten zur sensibilisierenden Wirkung, Hautpenetration und Kanzerogenität vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

Ein Teil des Natriumfluoracetats wird in der Zelle zu Fluoracetyl-CoA aktiviert und in den Zitronensäurezyklus eingeschleust. Infolge einer Kondensationsreaktion mit Oxalacetat entsteht dabei 2-Fluorzitrat. Fluorzitrat ist ein starker kompetitiver Inhibitor der cis-Akonitase im Zitronensäurezyklus. Eine Hemmung der Akonitase führt zu einem Energiemangel und einer Akkumulation von Zitrat in der Zelle (Cook et al. 2001). Auch wird die zitratabhängige, zytoplasmatische Fettsäuresynthese durch Fluoracetyl-CoA gehemmt. Eine zweite, unabhängige Wirkung von Fluorzitrat ist die kovalente Bindung unter Bildung von Thioestern an zwei Glutathion-abhängige Enzyme der inneren Mitochondrienmembran, die für den Zitrattransport in und aus den Mitochondrien verantwortlich sind. Dies könnte die Ursache für die neurotoxische Wirkung von Natriumfluoracetat sein, da die Synthese von Acetylcholin in den Nervenzellen von der Synthese von Acetyl-CoA in den Mitochondrien abhängt (Kirsten et al. 1978). Wenn die Acetyl-CoA-Synthese durch Hemmung des Zitrattransportes in und aus den Mitochondrien zum Erliegen kommt, kann kein Acetylcholin mehr gebildet werden. Außerdem bindet Zitrat Calcium, so dass es 40 Minuten nach der intravenösen Gabe von 0,03 mmol Natriumfluoracetat/kg KG zu einem Abfall der Calciumionenkonzentration im Blut von Katzen kommt (Reduktion > 27%). Das QT-Intervall im Elektrokardiogramm war deutlich verlängert, und es trat eine Besserung bei Behandlung mit CaCl<sub>2</sub> ein (Roy et al. 1980). Auch wird vermutet, dass das sich ansammelnde Zitrat zu einer Hemmung der Phosphofruktokinase führt. In-vitro-Untersuchungen zur Depolarisation von Neuromembranen haben gezeigt, dass die Hemmung der Leitfähigkeit bei Anwesenheit von Natriumfluoracetat vermindert ist. Herzrhythmusstörungen durch Natriumfluoracetat werden durch eine direkte Wirkung auf die Herzmuskelzellen ausgelöst; der Vagus-Nerv ist nicht betroffen (Pelfrene 1990).

Die Körpertemperatur fällt bei einer Vergiftung mit Natriumfluoracetat ab, und die Entwicklung der Körpertemperatur kann mit dem Zitratmetabolismus korreliert werden (Pelfrene 1990).

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

#### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Natriumfluoracetat wird gut über die Lunge und den Magen-Darm-Trakt aufgenommen (Brockmann et al. 1955). Nach oraler Gabe von 7 mg Natriumfluoracetat/kg KG an Ratten war es in Herz, Gehirn, Leber und Nieren gleich verteilt (k. w. A.) (Chenoweth 1949). 2–3% des applizierten Natriumfluoracetats wurde in vivo zu Fluorzitrat metabolisiert; andere Metaboliten wurden im Urin nachgewiesen, aber nicht identifiziert; ein Teil wurde zu CO<sub>2</sub> metabolisiert, und ein weiterer Teil Natriumfluoracetat wurde unverändert mit dem Urin ausgeschieden (Eason et al. 1994). Es wurde keine nennenswerte Anreicherung von Natriumfluoracetat in vivo beobachtet. In allen untersuchten Spezies wurde sowohl in vivo als auch bei In-vitro-Studien mit einzelnen Geweben eine Latenzzeit zwischen der Aufnahme der Substanz und den Wirkungen beobachtet (Chenoweth 1949). Bei Säugern betrug die Latenzzeit zwischen 30 Minuten und drei Stunden. Bei Aufnahme subletaler Dosierungen von Natriumfluoracetat zeigten sich nur leichte Symptome, und die Substanz wurde innerhalb von ein bis vier Tagen aus dem Körper eliminiert. Bei Aufnahme letaler Dosierungen trat bei Pflanzenfressern der Tod durch Herzversagen und bei Fleischfressern durch Schädigung des zentralen Nervensystems mit Krämpfen und Atemversagen ein. Im Tierversuch nachgewiesene Zielorgane bei einer Vergiftung waren Herz, Lungen, Leber, Nieren, Testes sowie der Fötus (Eason 2002). In einer Studie mit Mäusen zeigte sich eine Eliminationshalbwertszeit von 1,6 bis 1,7 Stunden in Plasma, Muskel und Leber (k. w. A.). Neun Schafen (40 bis 50 kg KG) und zwei Ziegen (25 bis 30 kg KG) wurde je 0,1 mg Natriumfluoracetat/kg KG in Wasser mit einer gastrischen Kanüle verabreicht und die Blutkonzentration bis 96 Stunden nach der Applikation bestimmt. Nach einer schnellen Resorption mit einer maximalen Blutkonzentration nach 2,5 Stunden bei den Schafen (0,27 µg/ml) und innerhalb der ersten Stunde bei den Ziegen (0,22 bzw. 0,26 µg/ml) erfolgte eine schnelle Elimination mit einer maximalen Halbwertszeit von 10,8 Stunden bei Schafen (6,6 bis 13,3 h; n = 6) und 3,9 bzw. 6,9 Stunden bei den Ziegen. Die berechnete Fläche unter der Kurve (AUC<sub>0-∞</sub>) betrug bei Schafen 4,1 µg/ml und Stunde und bei den Ziegen 1,8 bzw. 2,0 µg/ml und Stunde (Eason et al. 1994).

Die Persistenz von Natriumfluoracetat in Schaf- und Ziegenfleisch wurde untersucht, um die Gefahr für den Menschen beim Verzehr von Schaf- oder Ziegenfleisch abzuschätzen. In Neuseeland werden Köder mit Natriumfluoracetat zur Dezimierung von Kleinnagern eingesetzt, die zu einer ungewollten Aufnahme durch andere Tiere führen können. 18 Stunden nach der Applikation von 0,1 mg/kg KG wurden nur noch Spuren der Substanz im Plasma von Ziegen und 96 Stunden nach der Applikation in Plasma, Leber, Nieren und Muskeln der Schafe nachgewiesen (Eason et al. 1994).

Eine Abschätzung der dermalen Penetration ergibt nach dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) einen Flux von 0,568 mg/cm<sup>2</sup> Haut und h bzw. 1135,9 mg/2000 cm<sup>2</sup> Haut und h, nach dem Modell von Guy und Potts (1993) einen Flux von 0,001 mg/cm<sup>2</sup> Haut und h bzw. 2,1 mg/2000 cm<sup>2</sup> Haut und h und nach dem Modell von Wilschut et al. (1995) einen Flux von 0,021 mg/cm<sup>2</sup> Haut und h bzw. 42,2 mg/2000 cm<sup>2</sup> Haut und h. Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit der Substanz, wird nach heutigem Erkenntnisstand das Wilschut-Modell als die beste Abschätzung der dermalen Penetration gewertet.

## 4 Natriumfluoracetat

### 3.2 Metabolismus

Ein geringer Anteil von 2,5 bis 3% des resorbierten Natriumfluoracetats wird zu Fluorizitrat metabolisiert, das als das eigentlich toxische Agens angesehen wird. Nach Verabreichung von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Natriumfluoracetat an Ratten (k. w. A.) wurden mindestens 7 nicht weiter identifizierte Metaboliten und unverändertes Natriumfluoracetat im Urin nachgewiesen. In der Leber wurde Radioaktivität in Fettsäuren und Cholesterin bestimmt (k. w. A.). 3% der applizierten radioaktiven Menge trat als  $^{14}\text{CO}_2$  mit der Atemluft aus (Eason et al. 1994).

Da die Gabe von Natriumfluoracetat im Futter an Ratten den Gehalt an Fluorid im Oberschenkelknochen erhöhte, ist eine Bioverfügbarkeit von Fluorid aus Natriumfluoracetat nachgewiesen. War die im Standardfutter enthaltene essentielle Fluoridmenge durch die Beimengung von Natriumfluoracetat z. B. verdoppelt, so fand sich bei der Analyse nach einer Applikationsdauer von neun bis zwölf Wochen auch die doppelte Menge an Fluorid im Knochen (Miller und Phillips 1955).

Eine Detoxifizierung erfolgt über eine Abspaltung des Fluoridions mit dem Substrat Glutathion. Andere nicht physiologische Substanzen mit Sulfhydrylgruppen erwiesen sich dabei als nicht so effizient. Die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Spezies gegenüber Natriumfluoracetat konnte nicht mit der Aktivität der Glutathion-S-Transferase korreliert werden (Mead et al. 1985).

Substanzen des Phenobarbitaltyps führen zu einer verminderten Toxizität von Natriumfluoracetat, wahrscheinlich durch eine erhöhte Glutathion-S-Transferase-Aktivität (Mikhailov et al. 1992).

Ratten wurden in der Zeit zwischen dem 12. und 14. Tag der Trächtigkeit (k. w. A.) Feten aus dem Uterus entnommen und nach Gewicht in Parallelgruppen aufgeteilt. Jede Gruppe wurde 30 Minuten in einem Zwei-Kompartimente-Warburg-Metabolismus-Gefäß in Kulturmedium mit  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose,  $6\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose oder  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Acetat kultiviert. Diesem Medium wurde 0; 0,4 oder 20  $\mu\text{M}$  Natriumfluoracetat zugesetzt. Am Ende der Inkubationszeit erfolgte die Bestimmung der gebildeten Menge an markiertem  $\text{CO}_2$  und Glykogen. Wiedergegeben sind die Werte als Prozentsätze der im Vergleich zu den Kontrolltieren gebildeten Mengen. Bei Exposition gegen 0,4  $\mu\text{M}$  Natriumfluoracetat wurden aus  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose 99%  $\text{CO}_2$  und kein Glykogen, aus  $6\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose  $61 \pm 20\%$   $\text{CO}_2$  und  $161 \pm 37\%$  Glykogen, und aus  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Acetat  $103 \pm 29\%$   $\text{CO}_2$  gebildet. Die Exposition gegen 20  $\mu\text{M}$  Natriumfluoracetat führte zu  $70 \pm 5\%$   $\text{CO}_2$  und 20% Glykogen aus  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose, zu  $18 \pm 8\%$   $\text{CO}_2$  und  $30 \pm 4\%$  Glykogen aus  $6\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose, und zu  $57 \pm 11\%$   $\text{CO}_2$  aus  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Acetat (DeMeyer und CePlaen 1964). Dies zeigte eine Verminderung der metabolischen Aktivität durch Natriumfluoracetat.

Die Hepatomzelllinien Fa32 der Ratte und HepG2 des Menschen wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden mit der Natriumfluoracetatkonzentration inkubiert, die zu einer 50%igen Inhibierung der Neutralrotaufnahme führte (Fa32: 70 mM; HepG2: 55 mM). 24 Stunden nach beendeter Inkubation erfolgte eine Bestimmung des Glutathiongehaltes in den Zellen. Fa32-Zellen wiesen nach einer Stunde eine Reduktion des Glutathiongehaltes um 27% auf, nach 24 Stunden um 19%. Dagegen zeigten HepG2-Zellen nach einer Stunde einen Anstieg des Glutathiongehaltes um 23%, wobei 24 Stunden nach Expositionsende wieder der normale Glutathiongehalt beobachtet wurde. Die Aktivität der Glutathion-S-Transferase war in beiden Hepatomzelllinien 24 Stunden nach Expositionsende unverändert. Die Aktivitäten der Cytochrom-P450-abhängi-

gen Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) und Pentoxyresorufin-O-depentylyase (PROD) waren in HepG2-Zellen dosisabhängig erhöht, in den Fa32-Zellen war nur die PROD-Aktivität erhöht (Dierickx 2004).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Beim Menschen liegen nur Berichte über akute Vergiftungen vor. Aus Vergiftungsfällen wurde eine LD<sub>50</sub> für den Menschen zwischen 2 und 10 mg Natriumfluoracetat/kg KG nach oraler Aufnahme abgeleitet (Pelfrene 1990). Als das beste bisher bekannte Gegenmittel hat sich die sofortige Gabe von Ethanol erwiesen, dessen Oxidation den Acetatgehalt im Blut steigert und die Umsetzung von Natriumfluoracetat zu Fluorzitrat hemmt (Goncharov et al. 2006). Beim Menschen kommt es zuerst zu Störungen der Atmung, dann des Nervensystems, des Magen-Darm-Traktes und des Elektrolythaushaltes (Chi et al. 1999).

Das einmalige Schlucken einer unbekanntem Menge Natriumfluoracetat in Wasser führte bei einem 17-jährigen Mann zu unmittelbarem Erbrechen und Magenschmerzen. 60 Minuten nach der Substanzaufnahme kam er wach und ansprechbar in eine Klinik und klagte über Magenschmerzen. Es wurde sofort eine Magenspülung mit Wasser und Magnesiumsulfat durchgeführt. Während dieser Behandlung verlor der Patient zunehmend an Bewusstsein und fiel ca. 140 Minuten nach der Substanzaufnahme ins Koma. Nach fünf Tagen intensivmedizinischer Behandlung verstarb der Patient. Bei der Obduktion wurden Ödeme in Lunge und Gehirn, Blutungen in Milz, Magen und Bronchien und ein Emphysem im Mediastinalraum festgestellt (Brockmann et al. 1955).

Eine 26-jährige Frau schluckte 32 ml einer 1%igen Natriumfluoracetatlösung und erbrach sich kurz darauf. 24 Stunden nach der Substanzaufnahme wurde sie mit niedrigem Blutdruck (80/40) in ein Krankenhaus eingeliefert und notfallmedizinisch behandelt. Sie entwickelte eine zunehmende metabolische Azidose, zeigte einen Schockzustand, dem Bewusstlosigkeit und Atemversagen folgte. Trotz intensiver Betreuung mit inotropen Pharmaka, Flüssigkeitszufuhr, Elektrolytkontrolle und Kontrolle hämodynamischer Parameter verstarb die Patientin ca. 48 Stunden nach der Substanzaufnahme (Chi et al. 1999).

Eine 62-jährige Patientin mit chronischer Atemwegsobstruktion wurde in ein Krankenhaus eingeliefert, nachdem sie eine Stunde vorher 16 ml einer 1%igen Natriumfluoracetatlösung geschluckt und sich kurz darauf erbrochen hatte. Auf der Intensivstation verstärkte sich die metabolische Azidose, und die Patientin verfiel in einen Schockzustand. Es wurden Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzrhythmusstörungen und eine Pneumonie nach Aspiration festgestellt. Die intensivmedizinische Behandlung mit inotropen Pharmaka, Flüssigkeitszufuhr, Elektrolytkontrolle und Kontrolle hämodynamischer Parameter hatte bei dieser Patientin Erfolg, und sie konnte nach 21 Tagen ohne erkennbare Folgebeschwerden entlassen werden (Chi et al. 1999). Die Analyse von 38 Vergiftungsfällen mit Natriumfluoracetat ergab, dass Hypotension, eine frühe metabolische Azidose und ein erhöhter Kreatininwert im Serum meist mit einem tödlichen Ausgang verbunden waren. Eine intensivmedizinische Behandlung sollte über mindestens 48 Stunden erfolgen (Chi et al. 1996).

Weitere Fallbeschreibungen finden sich bei Pelfrene (1990).

## 6 Natriumfluoracetat

### 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

#### 5.1 Akute Toxizität

##### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

##### 5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub> betrug bei der texanischen Taschenratte weniger als 0,05 mg/kg KG (Chenoweth 1949), beim Hund 0,06 mg/kg KG, bei der Ratte zwischen 0,22 und 2,5 mg/kg KG, beim Meerschweinchen 0,4 mg/kg KG, beim Kalb 0,22 mg/kg KG, bei der Kuh 0,39 mg/kg KG, beim Opossum 0,79 mg/kg KG, bei der Stockente 4,8 mg/kg KG und bei der südafrikanischen Klauenkröte über 500 mg/kg KG (Pelfrene 1990). Je nach Spezies war zuerst die Atmung, das Herz oder das zentrale Nervensystem mit nachfolgendem Atemstillstand oder Herzversagen betroffen. Die Toxizität von Natriumfluoracetat war für Primaten und Vögel geringer als für Fleischfresser und wilde Nagetiere. Für den Laborbedarf gezüchtete Ratten und Mäuse waren je nach Stamm unterschiedlich empfindlich, jedoch bis zu einem Faktor von 50 weniger empfindlich als wilde Tiere (Chenoweth 1949). Bei der Ratte führte die Aufnahme von Natriumfluoracetat zu einem Anstieg exzitatorischer Aminosäuren und Dopamin-Neurotransmission im Gehirn (Cook et al. 2001).

Es wurde nachgewiesen, dass die Toxizität von Natriumfluoracetat temperaturabhängig ist: bei 23°C Umgebungstemperatur betrug die LD<sub>50</sub> bei Mäusen 12,1 mg/kg KG und bei 17°C nur 5,16 mg/kg KG bei ansonsten gleichen Bedingungen (Pelfrene 1990). Die Mortalität von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, nicht jedoch die von Hunden, wurde nach Applikation von 800 mg Ethanol/kg KG deutlich herabgesetzt, wenn die Gabe innerhalb der ersten zehn Minuten nach der Applikation von Natriumfluoracetat erfolgte. Als besseres Gegenmittel erwies sich bei Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Rhesusaffen Monoacetin, das ca. 60% Glycerolmonoacetat enthielt und neben einer niedrigeren Mortalität auch zu einer Normalisierung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm) und der Potentialschwankungen des Gehirns (Elektroenzephalogramm) führte. Eine leichte Phenobarbital-Anästhesie über 18 bis 24 Stunden erhöhte die Überlebenschance von Hunden, die mit 0,1 mg Natriumfluoracetat/kg KG behandelt wurden (Pelfrene 1990).

##### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Durch die intakte Haut wurde Natriumfluoracetat kaum aufgenommen, bei Schädigung der Haut erhöhte sich die Aufnahme deutlich (k. w. A.) (Pelfrene 1990). Die dermale LD<sub>50</sub> beim Kaninchen betrug 277 mg Natriumfluoracetat/kg KG für männliche und 324 mg/kg KG für weibliche Tiere (EPA 1995).

##### 5.1.4 Subkutane, intravenöse und intraperitoneale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub> nach subkutaner Applikation betrug bei Mäusen 17 bis 19,3 mg/kg KG und beim Kaninchen 0,28 mg/kg KG (Pelfrene 1990). Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg

Natriumfluoracetat/kg KG an weiße Kaninchen (diese Dosierung entspricht bei Kaninchen der LD<sub>95</sub>) wurden frühestens nach 30 Minuten erste Effekte wie geschwächte Hals- und Beinmuskeln und verminderte Aktivität beobachtet. Dieser Zustand hielt länger an. Anschließend setzten starke Krämpfe ein, die gefolgt waren von Überstreckung, Mydriasis, Farbverlust der Retina, zunehmender Relaxation, Schnappatmung und Tod. Im Schnitt kam es 125 Minuten nach der Applikation von Natriumfluoracetat zu Herzflimmern und dann zum Tode. Bei Applikation von höheren Dosierungen (25 oder 250 mg/kg KG) verkürzte sich die Latenzzeit auf minimal 20 Minuten, eine direkte Reaktion auf die Substanzgabe erfolgte nicht. Während bei Kaninchen vor allem das Herz betroffen war und Herzflimmern zum Tode führte, waren bei Hunden vor allem das zentrale Nervensystem und das Atemzentrum betroffen. Beim Rhesusaffen wurde bei gutem Reaktionsvermögen eine gemischte Wirkung mit epileptischen Anzeichen nach anfänglicher Übelkeit beobachtet (Chenoweth 1949).

Bei intraperitonealer Gabe betragen die LD<sub>50</sub>-Werte bei der Ratte 3 bis 5 mg/kg KG, bei Mäusen lagen die Angaben zwischen 10 und 16,5 mg/kg KG und beim Meer-schweinchen bei 0,37 mg/kg KG (Pelfrene 1990). Je zwölf männlichen Wistar-Ratten wurde 0 oder 250 mg Natriumfluoracetat/kg KG in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal verabreicht. Der Gehalt an Zitronensäure, Milchsäure, Ammoniumionen, freier Glukose und Glykogen im Blut, dem Herzen und dem Gehirn wurde bei sechs Tieren 20 Minuten nach der Injektion von Natriumfluoracetat während der sedierenden Wirkphase, bei den anderen sechs Tieren nach Einsetzen der Krämpfe, ca. 25 Minuten später, bestimmt. Dabei waren in beiden Wirkphasen im Gehirn und im Herzen der Gehalt an Zitronensäure, Ammoniumionen und freier Glukose signifikant erhöht. Der Gehalt an Milchsäure war im Gehirn signifikant erhöht (Krampfphase mehr als Sedationsphase) und im Herzen erniedrigt (Sedationsphase mehr als Krampfphase). Die Zitronensäurekonzentration war im Gehirn während der Sedationsphase und die Konzentration von Milchsäure und freier Glukose während der Krampfphase am höchsten. Das freie und gebundene Glykogen war im Gehirn und Herzen in beiden Phasen signifikant erniedrigt. Im Blut war der Gehalt an Zitronensäure, Milchsäure, Ammoniumionen und freier Glukose in beiden Phasen signifikant erhöht. Der Noradrenalingehalt in Herz und Gehirn hatte sich in keiner der beiden untersuchten Phasen signifikant verändert. Die Untersuchung zeigt einen Anstieg von Zitronensäure durch Hemmung des Zitronensäurezyklus. Die Autoren vermuteten auch einen Einfluss auf die  $\gamma$ -Aminobuttersäurekonzentration durch Hemmung der Akonitase im Zitronensäurezyklus (Stewart et al. 1969).

Die Injektion (k. w. A.) von 2 bis 3 mg Natriumfluoracetat/kg KG in Wasser an fünf trächtige Mäuse (k. w. A.) und eine trächtige Ratte (k. w. A.) zwischen dem 16. und 21. Trächtigkeitstag führte nach 24 Stunden bei den Muttertieren zu Schäden am Herzen und in einem Fall zu einem Schaden am Zwerchfell (k. w. A.; zu Schäden der Feten siehe Abschnitt 5.5.2; Hicks 1952).

## **5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

### **5.2.1 Inhalative Aufnahme**

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 8 Natriumfluoracetat

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Ratten und Mäuse, wahrscheinlich auch Rhesusaffen, können eine Toleranz gegen Natriumfluoracetat entwickeln, nicht jedoch Hunde oder Kaninchen. Nach einmaliger Applikation von 0,5 mg/kg KG an Ratten (LD<sub>10</sub> dieses Stammes, k. w. A.) wurden 4 bis 24 Stunden später auch 5 mg/kg KG vertragen (LD<sub>75</sub> dieses Stammes, k. w. A.). Diese Resistenz hielt über ca. 48 Stunden an und war nicht weiter ausbaubar. So reagierten die Ratten, die die Gabe von 5 mg/kg KG vertrugen, am nächsten Tag genauso empfindlich auf 15 mg Natriumfluoracetat/kg KG wie Kontrollratten, die an den Tagen davor kein Natriumfluoracetat erhalten hatten (Chenoweth 1949). Ratten konnten nach zweiwöchiger Gabe von 2 mg/kg KG anschließend 4 mg/kg KG vertragen; eine Dosierung die bei erstmaliger Gabe an Ratten überwiegend tödlich war. Die Tiere reagierten sowohl bei Beginn als auch nach dem Absetzen der Substanzgabe mit einer vorübergehenden Verringerung der Körpergewichtszunahme, die aber nach ca. 2 Wochen wieder kompensiert war (Miller und Phillips 1955).

Männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten mit dem Trinkwasser 0; 2,2; 6,6 oder 20 ppm Natriumfluoracetat (0; 0,07; 0,18 oder 0,71 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag) über einen Zeitraum von ein bis sieben Tagen. Einige Tiere wurden drei bis 21 Tage lang nachbeobachtet und erhielten in dieser Zeit destilliertes Trinkwasser. Nach jedem der Expositionstage und an dem 3., 7., 14. und 21. Tag der Nachbeobachtung wurden je sechs Tiere untersucht. Diese Tiere wurden zuerst für 17 Stunden in einem Metabolismuskäfig ohne Futter gehalten, und in dieser Zeit wurde der Urin zur Proteinbestimmung gesammelt. Es wurden histologische Schnitte von Leber, Nieren und Testes untersucht und die Reste dieser Organe zur Bestimmung des ATP- und Zitratgehaltes herangezogen. Die applizierte Menge an Natriumfluoracetat führte nicht zu klinischen Anzeichen einer Vergiftung. Natriumfluoracetat hatte keinen Einfluss auf die Proteinkonzentration im Urin oder die ausgeschiedene Proteinmenge. Die Organgewichte von Leber und Nieren, die histologischen Befunde und der ATP-Gehalt dieser Organe waren in keiner der Expositionsgruppen substanzbedingt verändert. In der Leber wurde bei keinem der exponierten Tiere ein erhöhter Zitratgehalt bestimmt (Sullivan et al. 1979). Die beobachteten Befunde sind in Tabelle 1 aufgeführt. Zu den in allen Dosisgruppen aufgetretenen Effekten an den Testes siehe Abschnitt 5.5.1. Da in allen Dosisgruppen Veränderungen an den Testes auftraten, ergibt sich aus dieser Studie kein NOAEL.

Männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde 90 Tage lang täglich einmal 0 (je 20 Tiere); 0,025 (je 10 Tiere); 0,075 (je 10 Tiere) oder 0,25 mg Natriumfluoracetat/kg KG (je 20 Tiere) in Wasser durch Gavage verabreicht (Gesamtvolumen 10 ml pro Tier). Die Hälfte der Tiere aus der Kontrollgruppe und der höchsten Dosisgruppe wurde im Anschluss an die 90-tägige Exposition noch einmal für 56 Tage ohne weitere Behandlung nachbeobachtet und dann untersucht. Das Vorgehen entsprach der U. S.-EPA-Prüfrichtlinie (k. w. A.). Durchgeführt wurden Blut- und Urinalysen, Ophthalmoskopie, Untersuchungen des Östrus-Zyklus während der letzten 3 Wochen der Expositionsperiode, Spermienuntersuchungen, klinisch-pathologische, makroskopische und mikroskopische Untersuchungen. In der Hochdosis- und der Kontrollgruppe erfolgten mikroskopische Untersuchungen aller in der U.S.-EPA-Prüfrichtlinie vorgeschriebenen Organe und Gewebe, in den beiden anderen Dosisgruppen nur von Herz, Nieren, Leber, Lungen, Epididymis und Testes. Im Laufe der Studie traten keine

Tab. 1. Wirkung von Natriumfluoracetat nach wiederholter oraler Applikation

Spezies, Stamm, Anzahl, Geschlecht/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, 66 ♂	<b>1–7 Tage</b> , 0; 2,2; 6,6 oder 20 ppm (0; 0,07; 0,18 oder 0,71 mg/kg KG und Tag), Trinkwasser, einige Tiere (k. w. A.) 3–21 Tage nach- beobachtet	<b>LOAEL: 0,07 mg/kg KG</b> <b>ab 0,07 mg/kg KG:</b> Veränderungen in den Testes (s. Abschnitt 5.5.1); <b>0,07 mg/kg KG:</b> KG am 6. Expositionstag ↓, Nachbeobachtungszeit KG-Zunahme ↓; <b>0,18 mg/kg KG:</b> Zitratgehalt in den Nie- ren am 6. Expositionstag ↑, 1. Woche Nachbeobachtungszeit KG-Zunahme ↓, danach KG-Zunahme normal; <b>0,71 mg/kg KG:</b> ab 4. Expositionstag KG-Zunahme ↓, Zitratgehalt in den Nieren am 1. und 4. Expositionstag ↑, 1. Woche Nachbeobachtungszeit KG- Zunahme ↓, danach KG-Zunahme normal	Sullivan et al. 1979
<b>Ratte</b> Sprague-Dawley, je 10 bzw. 20 ♂/♀	<b>90 Tage</b> , 0 (je 20 Tiere); 0,025 (je 10 Tiere); 0,075 (je 10 Tiere) oder 0,25 mg/kg KG (je 20 Tiere), Gavage einmal täglich, Hälfte der Tiere aus 0 und 0,25 mg/kg KG-Gruppe 56 Tage nachbeobachtet	<b>NOAEL: 0,075 mg/kg KG</b> <b>0,025 mg/kg KG:</b> Plasmakonzentration eine Stunde nach der Applikation am 10. Expositionstag $0,038 \pm 0,014 \mu\text{g/ml}$ , am 77. Applikationstag $0,0348 \pm 0,011 \mu\text{g/ml}$ ; mittlere, nicht korrigierte Natriumfluorace- tat-Konzentration im Urin $0,006 \text{ mg/ml}$ , ♂: Nebennieren/Gehirngewicht ↑; <b>0,075 mg/kg KG:</b> Plasmakonzentration eine Stunde nach der Applikation am 10. Expositionstag $0,088 \pm 0,011 \mu\text{g/ml}$ , am 77. Applikationstag $0,084 \pm 0,014 \mu\text{g/ml}$ ; mittlere, nicht korrigierte Natriumfluorace- tat-Konzentration im Urin $0,032 \text{ mg/ml}$ , ♂: abs. Gehirngewicht ↑; <b>0,25 mg/kg KG:</b> Plasmakonzentration eine Stunde nach der Applikation am 10. Expositionstag $0,234 \pm 0,096 \mu\text{g/ml}$ , am 77. Applikationstag $0,283 \pm 0,121 \mu\text{g/ml}$ ; mittlere, nicht korrigierte Natriumfluorace- tat-Konzentration im Urin $0,059 \text{ mg/ml}$ , nach 90 Tagen Erythrozytenzahl ↓, am Ende der Nachbeobachtungszeit wieder normal, ♂: massive Testesveränderungen (s. Abschnitt 5.5.1), rel. Herzgewicht ↑, Kardiomyopathie (5/10 Tiere), Ende der Nachbeobachtungszeit rel. Herzgewicht ↑, Kardiomyopathie (3/10 Tiere) ♀: abs. und rel. Herzgewicht ↑, Ende der Nachbeobachtungszeit Organengewichte wieder normal	Eason und Turck 2002

## **10 Natriumfluoracetat**

Todesfälle oder klinischen Anzeichen von Toxizität auf. Die mittlere Konzentration von Natriumfluoracetat im Urin wurde nicht auf das Volumen oder den Kreatiningehalt bezogen, da diese nicht bestimmt wurden. Die Plasmakonzentration von Natriumfluoracetat wurde am 10. und 77. Tag der Expositionsperiode jeweils eine und zwölf Stunden nach der oralen Applikation bestimmt. Dabei war die Konzentration eine Stunde nach der Applikation um den Faktor drei bis vier höher als zwölf Stunden nach der Applikation. Die Ophthalmoskopie ergab keine substanzbedingten Befunde. Die Körpergewichtsentwicklung und der Futterverbrauch der exponierten Tiere war während der Expositions- und Nachbeobachtungsphase unauffällig. Es zeigten sich keine substanzbedingten Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter. Die beobachteten Befunde sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Tiere der höchsten Dosisgruppe wiesen z. T. erhöhtes Herzgewicht und die männlichen Tiere massive Schäden an den Testes auf. Bei den weiblichen Tieren aller Dosisgruppen oder den männlichen Tieren der mittleren und niedrigen Dosisgruppe traten keine substanzbedingten histopathologischen Befunde auf. Der NOAEL dieser Studie lag bei 0,075 mg Natriumfluoracetat/kg KG (Eason und Turck 2002).

### **5.2.3 Dermale Aufnahme**

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

### **5.3.1 Haut**

Eine 1%ige wässrige Lösung von Natriumfluoracetat erwies sich auf der Haut von Kaninchen als nicht reizend (EPA 1995).

### **5.3.2 Auge**

Eine 1%ige wässrige Lösung von Natriumfluoracetat führte bei Kaninchen zu leichter Reizung der Augen und leichter Schwellung der Augenbindehaut (EPA 1995).

## **5.4 Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

### **5.5.1 Fertilität**

Männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten mit dem Trinkwasser 0; 2,2; 6,6 oder 20 ppm Natriumfluoracetat (0; 0,07; 0,18 oder 0,71 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag) über ein bis sieben Tage. Einige Tiere wurden drei bis 21 Tage lang nachbeobachtet und erhielten in dieser Zeit destilliertes Trinkwasser. Nach jedem der Expositionstage und am 3., 7., 14. oder 21. Tag der Nachbeobachtung wurden je sechs Tiere

untersucht. Die applizierten Mengen an Natriumfluoracetat führten nicht zu klinischen Anzeichen einer Vergiftung. Die Wirkung auf die Reproduktionsorgane sind in Tabelle 2, die anderen beobachteten Befunde im Abschnitt 5.2.2 aufgeführt. Tubuläre Degenerationen der Testes waren charakterisiert durch den Verlust des normalen tubulären Musters, Zellnekrosen und Abstoßungen von Zellen in das tubuläre Lumen. In den atrophischen Tubuli bei den Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe wurde nur eine basale Schicht von Sertoli-Zellen mit fibrillärem Cytoplasma und wenigen verstreuten Spermatogonien beobachtet. Es traten keine Degenerationen der interstitiellen Zellen auf; akzessorische Drüsen wurden nicht untersucht. Es ergibt sich kein NOAEL aus dieser Studie, der LOAEL beträgt 0,07 mg/kg KG und Tag. Bei dieser Dosis traten akute degenerative Veränderungen der Testestubuli und ein erhöhter Zitratgehalt in den Testes auf. Diese Effekte erwiesen sich nach 7-tägiger Erholungsphase als reversibel (Sullivan et al. 1979).

Im Rahmen einer 90-Tage-Studie wurde Sprague-Dawley-Ratten einmal täglich 0; 0,025; 0,075 oder 0,25 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag in Wasser mittels Gavage appliziert (Gesamtvolumen 10 ml/Tier) und ein Teil der Tiere aus der höchsten Dosis- und der Kontrollgruppe 56 Tage lang nachbeobachtet (s. auch Abschnitt 5.2.2). Es zeigte sich kein Einfluss der Substanz auf den Östruszyklus der weiblichen Tiere (Zykluslänge, Anzahl der Zyklen), der durch Bestimmung der Zelltypen nach täglicher Vaginalspülung während der letzten drei Expositionswochen erfolgte. Die männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe zeigten am Ende der 90-tägigen Expositionszeit extrem schlechte Spermienparameter, die sich auch am Ende der Nachbeobachtungsperiode nicht wieder verbessert hatten (s. Tabelle 2). Bei der Untersuchung auf Anomalie schienen die Spermien dieser Tiere in Kopf und Geißel gespalten zu sein, während bei der Untersuchung auf Motilität die Spermien intakt aussahen, sich jedoch nicht bewegten. Die Spermienparameter, die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen in den anderen beiden Dosisgruppen waren am Ende der 90-tägigen Expositionszeit nicht von denen der Kontrolltiere verschieden. Somit ergibt sich aus dieser Untersuchung ein NOAEL von 0,075 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag und ein LOAEL von 0,25 mg/kg KG und Tag (Eason und Turck 2002).

Die unterschiedlichen LOAEL-Werte aus den Studien von Sullivan et al. (1979) mit 0,07 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag und Eason und Turck (2002) mit 0,25 mg/kg KG und Tag könnten auf der Applikationsart beruhen. So nahmen die Sprague-Dawley-Ratten bei Sullivan et al. (1979) das Natriumfluoracetat mit dem Trinkwasser auf. Dies bedeutet, dass eine Zufuhr von Natriumfluoracetat relativ gleichmäßig über den Tag verteilt erfolgte. Dagegen wurde bei Eason und Turck (2002) die gesamte Tagesdosis von Natriumfluoracetat durch einmalige Gavage verabreicht, wodurch eine Stoßbelastung entstand. Die Bildung und Reifung von Spermien ist ein kontinuierlicher Prozess mit hohem Energiebedarf und reagiert damit besonders empfindlich auf einen durch Natriumfluoracetat ausgelösten ATP-Mangel. Da in der Untersuchung von Sullivan et al. (1979) eine stadienspezifische Empfindlichkeit während der Samenentwicklung nachgewiesen wurde, könnte eine Stoßbelastung mit Natriumfluoracetat nur die gerade in den entsprechenden Stadien befindlichen Spermatozyten schädigen. Nach Abklingen der Stoßbelastung durch Natriumfluoracetat – bei Mäusen wurde eine Halbwertszeit von unter zwei Stunden bestimmt (s. Abschnitt 3.1) – und Normalisierung der ATP-Synthese könnten sich die wenig betroffenen Samenstadien weiter normal entwickeln und die Natriumfluoracetat-sensiblen Phasen somit in Abwesenheit von Natri-

## 12 Natriumfluoracetat

Tab. 2. Wirkung von Natriumfluoracetat auf die Reproduktionsorgane

Spezies, Stamm, Anzahl, Geschlecht/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, je 3 ♂	0; 0,5 oder 1 mg/kg KG, <b>einmalige</b> Gavage, Untersuchung nach 3, 6, 12, 24 oder 48 Stunden	<b>12 Stunden:</b> Zahl der Spermatozoen in Stadium II–IV↑; <b>24 Stunden:</b> Zahl der Spermatozoen in Stadium XII–XIII↓; <b>48 Stunden:</b> Zahl der Spermatozoen in Stadium I, XII–XIII↓	Shinoda et al. 2000
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, je 66 ♂	<b>1–7 Tage</b> , 0; 2,2; 6,6 oder 20 ppm (0; 0,07; 0,18 oder 0,71 mg/kg KG und Tag), Trinkwasser, einige Tiere (k. w. A.) 3–21 Tage nach- beobachtet	<b>LOAEL: 0,07 mg/kg KG</b> <b>0,07 mg/kg KG:</b> Zitratgehalt in den Testes↑, Tubuli in den Stadien VI–VIII↓, akute degenerative Veränderungen der Testestubuli zu Expositionsende, reversibel in Nachbeobachtung; <b>0,18 mg/kg KG:</b> rel. Testesgewicht↓ in Nachbeobachtungszeit, Testes geschrumpft, Zitratgehalt in den Testes↑, ATP-Gehalt in den Testes↓, Tubuli in den Stadien VI–VIII↓, tubuläre Atrophie in den Testes, Verklumpung von Spermati- denköpfen und Depletion von Spermatozoen der Stadien I–V und X–XIV, Riesenzellen aus Spermatozoen; <b>0,71 mg/kg KG:</b> rel. Testesgewicht↓ zu Expositions- und Nachbeobachtungsende, Testes geschrumpft, Zitratgehalt in den Testes↑, ATP-Gehalt in den Testes↓, Tubuli in den Stadien VI–VIII↓, tubuläre Atrophie in den Testes, Verklumpung von Spermatozoenköpfen und Depletion von Spermatozoen der Stadien I–V und X–XIV, Riesenzellen aus Spermatozoen	Sullivan et al. 1979
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, je 10 bzw. 20 ♂/♀	<b>90 Tage</b> , 0 (je 20 Tiere); 0,025 (je 10 Tiere); 0,075 (je 10 Tiere) oder 0,25 mg/kg KG (je 20 Tiere), Gavage einmal täglich, Hälfte der Tiere aus 0 und 0,25 mg/kg KG- Gruppe 56 Tage nachbeobachtet	<b>NOAEL: 0,075 mg/kg KG</b> ♀: kein Einfluss auf Zykluslänge oder Anzahl der Östruszyklen; ♂: <b>0,25 mg/kg KG:</b> Spermienkonzentration↓, Spermienmotilität 0%, anormale Spermien 99,8%, nicht reversibel in Nachbeobach- tungszeit, verkleinerte Testes, verkleinerte Epididymis bei 3/10 Tieren, Hypospermie, Degeneration samenführender Tubuli, nicht reversibel in Nachbeobachtungszeit	Eason und Turck 2002

umfluoracetat durchlaufen. So könnte sich das Gewebe während der Phase der geringen Natriumfluoracetatbelastung regenerieren. Bei einer kontinuierlicheren Zufuhr von Natriumfluoracetat über das Trinkwasser, wie bei Sullivan et al. (1979), gelangt gleichmäßig Natriumfluoracetat zu den Testes. Führt die Konzentration von Natriumfluoracetat in den Testes konstant zu ATP-Mangel, so würden alle empfindlichen Zellen laufend geschädigt werden. Damit könnte ein niedrigerer LOAEL-Wert selbst bei kürzerer Expositionsdauer erklärt werden.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einem Übersichtsartikel wird von einer entwicklungstoxikologischen Studie mit Vorstudie an Ratten nach international anerkannten Protokollen berichtet. In der Vorstudie wurde je fünf trächtigen Ratten (k. w. A.) an den Trächtigkeitstagen sechs bis 17 oral 0; 0,05; 0,1; 0,5 oder 1 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag in Wasser per Schlundsonde verabreicht. Am 20. Trächtigkeitstag erfolgte die Untersuchung. Es traten keine substanzbedingten Veränderungen der Uterusparameter, des Körpergewichts, der Zahl an Implantationen, Resorptionen und lebender oder verstorbener Feten auf. In der höchsten Dosisgruppe von 1 mg/kg KG und Tag zeigten die Muttertiere Gewichtsverlust und erhöhte Mortalität (60%), und die Wurfgröße war reduziert. Aus der pathologischen Untersuchung ergab sich ein NOAEL von 0,5 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag. Die Feten wurden jedoch nicht untersucht (Eason et al. 1999).

In der Hauptstudie erhielten je 26 weibliche Sprague-Dawley-Ratten oral 0; 0,1; 0,33 oder 0,75 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag gelöst in Wasser an den Trächtigkeitstagen sechs bis 17 per Schlundsonde einmal täglich verabreicht. Die Muttertiere wurden am 20. Trächtigkeitstag getötet und ihre Nachkommen untersucht. Bei den exponierten Tieren wurden keine maternale Mortalität und keine klinischen Vergiftungserscheinungen beobachtet. In der höchsten, andeutungsweise auch in der mittleren Dosisgruppe, zeigten die Muttertiere verminderten Futterverbrauch und verminderte absolute und relative Körpergewichtszunahmen. Von den Autoren der Studie werden die Effekte auf die Muttertiere in der mittleren Dosierung nicht erwähnt, da die Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle nicht statistisch signifikant waren. Jedoch lassen die Effekte einen klaren Dosisbezug erkennen und werden deshalb als substanzbezogen gewertet (z.B. korrigierte Körpergewichtszunahme bezogen auf Tag sechs: 0,1 mg/kg KG: +2%; 0,33 mg/kg KG: -8%; 0,75 mg/kg KG: -35%). Das Uterusgewicht der Muttertiere und die Körpergewichte der Feten der Hochdosisgruppe waren ebenfalls um ca. 16% verringert. In keiner Dosisgruppe traten substanzbedingte Veränderungen bei der Zahl der Resorptionen, der Zahl an Prä- und Postimplantationen, der Geschlechtsverteilung und der Anzahl lebender oder verstorbener Feten pro Wurf auf. In keiner Dosisgruppe traten bei den Feten als substanzbedingt zu wertende, äußerlich erkennbare Veränderungen oder Organveränderungen auf. In der mittleren und hohen Dosisgruppe wurden bei den Feten jedoch in erhöhter Inzidenz Skelettvariationen und Skelettmissbildungen nachgewiesen, die in Tabelle 3 aufgelistet sind. Bei Neubewertung der Studie beträgt der maternale NOAEL und der NOAEL für die Nachkommen 0,1 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag (Manaaki Whenua Landcare Research 2006).

Daneben liegen noch eine Reihe von Publikationen zur Entwicklungstoxizität von Natriumfluoracetat an verschiedenen Spezies vor, die aufgrund geringer Tierzahl,

## 14 Natriumfluoracetat

Tab. 3. Skelettveränderungen bei Feten von Sprague-Dawley-Ratten nach oraler Gabe von Natriumfluoracetat an die Muttertiere an den Trächtigkeitstagen 6 bis 17 (Manaaki Whenua Landcare Research 2006)

(M=Missbildung; V=Variation)

(\* ist gleich der Kontroll-Inzidenz von SD-Ratten in diesem Labor bei 760 Würfen (k. w. A.))

Parameter	Dosierung [mg/kg KG und Tag]			
	0	0,1	0,33	0,75
	Inzidenz			
Zahl der Feten/Zahl der Würfe	160/25	160/26	156/25	151/25
Verkrümmtes Schulterblatt (M)	0/ 0	0/ 0	1/ 1	17/ 6
Verkrümmter Oberarm (M)	0/ 0	0/ 0	0/ 0	5/ 3
Verkrümmte Elle und Speiche (M)	0/ 0	0/ 0	0/ 0	2/ 2
Verkrümmte Rippe (V)	0/ 0	2/ 2*	10/ 5	39/13
Rudimentäre Rippe (V)	36/18	27/13	30/14	22/12
Sternebrae nicht ossifiziert (V)	15/10	17/ 9	26/13	55/18

unzureichender Beschreibung oder aufgrund der Substanzapplikation nicht oder nur sehr eingeschränkt zur Bewertung herangezogen werden können:

Trächtigen Wistar-Ratten wurde am 9., 10. oder 11. Trächtigkeitstag einmalig 1 mg Natriumfluoracetat/kg KG verabreicht (k. w. A.), die Tiere wurden am 20. Trächtigkeitstag getötet und je 40 Feten pro Gruppe untersucht. Die Gewichte des Uterus der Muttertiere und die Körpergewichte der Feten waren nicht substanzbedingt verändert. Es traten keine makroskopisch sichtbaren Missbildungen und keine substanzbedingten Befunde bei der Skelettuntersuchung auf (Spielmann et al. 1972).

Der Sauerstoffverbrauch und das Trockengewicht von Wistar-Rattenembryonen wurde am 11. oder 12. Trächtigkeitstag *in vitro* untersucht. Die Embryonen wurden den Muttertieren entnommen, zehn Minuten in einer Krebs-Ringer-Phosphatlösung akklimatisiert und anschließend wurde der Sauerstoffverbrauch eine Stunde lang bei Zugabe von 0,01; 0,1; 1; 10 oder 100 mM Natriumfluoracetat verfolgt. Als Referenz wurde der Sauerstoffverbrauch von Nierenrinden-Scheiben erwachsener Ratten bei Zugabe der gleichen Menge Natriumfluoracetat verwendet. Die Gabe von 1 mg Natriumfluoracetat/kg KG an trächtige Wistar-Ratten am 9. oder 10. Trächtigkeitstag führte bei der Untersuchung der Embryonen am 11. oder 12. Trächtigkeitstag zu einer signifikanten Reduktion des Sauerstoffverbrauchs und des Trockengewichtes der Embryonen. Bei Applikation der gleichen Dosis Natriumfluoracetat am 11. Trächtigkeitstag traten diese Effekte nicht mehr auf (Spielmann et al. 1972).

Die Injektion von 2 bis 3 mg Natriumfluoracetat/kg KG in Wasser (k. w. A.) an fünf trächtige Mäuse und eine trächtige Ratte zwischen dem 16. und 21. Trächtigkeitstag führte nach 24 Stunden bei den Feten zu verändertem Wachstum und Nekrosen von Neuroblasten (Hicks 1952).

Die intraperitoneale Applikation von 600 µg Natriumfluoracetat an Ratten am 9. Tag der Trächtigkeit führte zu Augenanomalien, Syndaktylie (Entwicklungsstörung mit Verwachsung von Fingern und Zehen) und Exenteration (Verlagerung von Eingeweiden nach außen) (DeMeyer und CePlaen 1964).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Natriumfluoracetat wirkte in bakteriellen Mutagenitätstests an den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 und an Escherichia coli WP2 *uvrA* bei Dosierungen von 1; 10; 31,6; 100; 316 oder 1000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber nicht mutagen. Ab 100 µg/Platte trat deutliche Zytotoxizität auf; Natriumfluoracetat kristallisierte aber nicht im Medium aus (Manaaki Whenua Landcare Research 1998 a). Auch in einem TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen zeigte Natriumfluoracetat bis 5000 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber keine Mutagenität (Manaaki Whenua Landcare Research 1998 b).

### 5.6.2 In vivo

Ein Mikronukleus-Test an Swiss-Webster-Mäusen war 24, 36 und 48 Stunden nach oraler Gabe von 0,86; 1,7; 3,4; 6,9 oder 8,6 mg Natriumfluoracetat/kg KG bei männlichen und weiblichen Tieren negativ (Manaaki Whenua Landcare Research 1998 c). Da in den beiden hohen Dosisgruppen Tiere verstarben, wurde bis in den toxischen Bereich getestet, und die Studie ist somit aussagekräftig.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.8 Sonstige Wirkungen

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 6 Bewertung

Zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. In einer 90-Tage-Gavage-Studie mit Sprague-Dawley-Ratten wurde ein NOAEL von 0,075 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag erhalten. Erste Effekte auf die Testes, dem empfindlichsten Organ für die Wirkung von Natriumfluoracetat, wurden bei 0,25 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag beobachtet (Eason und Turck 2002). In einer 7-Tage-Studie mit Trinkwasserapplikation traten jedoch bei einer Dosis von 0,07 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag (niedrigste Dosis) noch akute degenerative Veränderungen der Testestubuli bei Sprague-Dawley-Ratten auf, die sich sieben Tage nach Expositionsende wieder zurückgebildet hatten (Sullivan et al. 1979). Wie im Abschnitt 5.5.1 dargelegt, könnte der niedrigere LOAEL in der Trinkwasserstudie mit der kontinuierlichen Zufuhr von Natriumfluoracetat erklärt werden, die im Gegensatz zur Bolusapplikation zu einem Energiemangel in den Zellen führt. Aus dem LOAEL

## 16 Natriumfluoracetat

von 0,07 mg/kg KG und Tag errechnet sich eine Luftkonzentration von 0,49 mg/m<sup>3</sup> (0,07 mg/kg KG und Tag × 70 kg/10 m<sup>3</sup>). Da bei dieser Konzentration jedoch erste reversible Effekte an den Testes auftraten, wird der bisherige MAK-Wert von 0,05 mg/m<sup>3</sup> E beibehalten. Der MAK-Wert wird von systemischen Effekten abgeleitet, daher erfolgt eine Spitzenbegrenzung nach Kategorie II. Als Überschreitungsfaktor wird aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit und der bei 0,49 mg Natriumfluoracetat/m<sup>3</sup> reversiblen Effekte ein Wert von 4 festgelegt.

Erfahrungen beim Menschen und Untersuchungen am Tier, die Auskunft über die dermale Resorption von Natriumfluoracetat geben, liegen nicht vor. Die Daten zur akuten letalen Wirkung beim Tier zeigen sowohl nach oraler als auch nach dermaler Applikation eine sehr hohe Toxizität des Stoffes. Die aus den theoretischen Modellen berechneten Penetrationsraten weisen ebenfalls auf eine gute dermale Aufnahme hin. Da durch dermale Resorption toxikologisch relevante Mengen aufgenommen werden können, bleibt Natriumfluoracetat weiterhin mit „H“ markiert.

Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung von Natriumfluoracetat liegen nicht vor. Diese Wirkung kann daher nicht bewertet werden, und es erfolgt keine Markierung mit „Sh“ oder „Sa“.

Aus der entwicklungsstoxikologischen Untersuchung an Ratten ergibt sich ein NOAEL von 0,1 mg Natriumfluoracetat/kg KG und Tag. Da bei einem MAK-Wert von 0,05 mg/m<sup>3</sup> an einem Acht-Stunden-Arbeitstag maximal 0,007 mg/kg KG und Tag aufgenommen werden (10 m<sup>3</sup> Luft/Arbeitsstag, 70 kg KG), wird Natriumfluoracetat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Natriumfluoracetat zeigte in den dargestellten Untersuchungen keine Genotoxizität. Untersuchungen zur Kanzerogenität und Keimzellmutagenität liegen nicht vor. Es erfolgt keine Einstufung in eine der entsprechenden Kategorien. Da Natriumfluoracetat nachweislich die Testes erreicht und dort zu Schäden führt, sind Untersuchungen zur Keimzellmutagenität dringend erforderlich, um zu klären, ob ausschließlich die Fertilität betroffen ist oder auch eine keimzellmutagene Wirkung auftritt.

## 7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Sodium fluoroacetate. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Brockmann JL, McDowell AV, Leeds WG (1955) Fatal poisoning with sodium fluoroacetate. *J Am Med Assoc* 159: 1529–1532
- Chenoweth MB (1949) Monofluoroacetic acid and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 97: 383–424
- Chi C-H, Chen K-W, Chan S-H, Wu M-H, Huang J-J (1996) Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. *Clin Toxicol* 34: 707–712
- Chi C-H, Lin T-K, Chen K-W (1999) Hemodynamic abnormalities in sodium monofluoroacetate intoxication. *Hum Exp Toxicol* 18: 351–353
- Cook CJ, Eason CT, Wickstrom M, Devine CD (2001) Development of antidotes for sodium monofluoroacetate (1080). *Biomarkers* 6: 72–76
- Dierickx PJ (2004) Glutathione-dependent cytotoxicity of sodium fluoroacetate in rat and human hepatoma-derived cell cultures. *Toxicology* 194: 230–231
- Eason C (2002) Sodium monofluoroacetate (1080) risk assessment and risk communication. *Toxicology* 181–182: 523–530

- Eason CT, Turck P (2002) A 90-day toxicological evaluation of compound 1080 (sodium monofluoroacetate) in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 69: 439–447
- Eason CT, Wickstrom M, Turck P, Wright GRG (1999) A review of recent regulatory and environmental toxicology studies on 1080: results and implications. *N Z J Ecol* 23: 129–137
- Eason CT, Gooneratne R, Fitzgerald H, Wright G, Frampton C (1994) Persistence of sodium monofluoroacetate in livestock animals and risk to humans. *Hum Exp Toxicol* 13: 119–122
- EPA (Environmental Protection Agency) (1995) Registration eligibility decision (RED) Sodium fluoroacetate. EPA 738-R-95-025, Washington, DC, USA
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Goncharov NV, Jenkins RO, Radilov AS (2006) Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J Appl Toxicol* 26: 148–161
- Hicks SP (1952) Some effects of ionizing radiation and metabolic inhibition on developing mammalian nervous system. *J Pediatr* 40: 489–513
- Kirsten E, Sharma ML, Kun E (1978) Molecular toxicology of (-)-erythro-fluorocitrate: selective inhibition of citrate transport in mitochondria and the binding of fluorocitrate to mitochondrial proteins. *Mol Pharmacol* 14: 172–184
- Manaaki Whenua Landcare Research (2006) An oral developmental toxicity study of 1080 in rats. MPI Research LLC, 779-002, Manaaki Whenua Landcare Research, Lincoln, New Zealand, unveröffentlicht
- Manaaki Whenua Landcare Research (1998 a) Microbial mutagenesis testing of sodium monofluoroacetate using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*, with and without metabolic activation (the Ames test). MPI Research LLC, 779-004, Manaaki Whenua Landcare Research, Lincoln, New Zealand, unveröffentlicht
- Manaaki Whenua Landcare Research (1998 b) In vitro forward mutation assay of sodium monofluoroacetate using the L5178Y/*tk*<sup>+</sup> mouse lymphoma cell mutagenesis assay (MLA) with colony sizing, with and without metabolic activation. MPI Research LLC, 779-005, Manaaki Whenua Landcare Research, Lincoln, New Zealand, unveröffentlicht
- Manaaki Whenua Landcare Research (1998 c) In vivo cytogenetics testing of sodium monofluoroacetate using the mouse bone marrow micronucleus test preceded by dose range-finding. MPI Research LLC, 779-006, Manaaki Whenua Landcare Research, Lincoln, New Zealand, unveröffentlicht
- Mead RJ, Moulden DL, Twigg LE (1985) Significance of sulfhydryl compounds in the manifestation of fluoroacetate toxicity to the rat, brush-tailed possum, woylie and western grey kangaroo. *Aust J Biol Sci* 38: 139–149
- DeMeyer R, CePlaen J (1964) An approach to the biochemical study of teratogenic substances on isolated rat embryo. *Life Sci* 3: 709–713
- Mikhailov GM, Varykhanov AA, Kolchin AA, Filatov BN (1992) The effects of the monooxygenase system inducers on the toxicity of triorthocresylphosphate and natrium fluoroacetate. In: Archakov AI (Hrsg) *Cytochrome P-450: biochemistry and biophysics*, INCO-TNC, Moskau, Russland, 573–576
- Miller RF, Phillips PH (1955) Effect of feeding fluoroacetate to the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 89: 411–413
- Pelfrene AF (1990) Synthetic organic rodenticides. In: Hayes WJ, Laws ER (Hrsg) *Handbook of pesticide toxicology, classes of pesticides, Band 3*, Academic Press, New York, USA, 1272–1277
- Roy A, Taitelman U, Bursztein S (1980) Evaluation of the role of ionized calcium in sodium fluoroacetate („1080“) poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 56: 216–220
- Shinoda K, Mitsumori K, Uneyama C, Uehara M (2000) Induction and inhibition of testicular germ cell apoptosis by fluoroacetate in rats. *Arch Toxicol* 74: 33–39
- Spielmann H, Meyer-Wendecker R, Spielmann F (1972) Influence of 2-deoxy-D-glucose and sodium fluoroacetate on respiratory metabolism of rat embryos during organogenesis. *Teratology* 7: 127–134

## 18 Natriumfluoracetat

SRC (Syracuse Research Corporation) (2005) <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

Stewart GG, Abbs ET, Roberts DJ (1969) Biochemical effects of fluoroacetate administration in rat brain, heart and blood. *Biochem Pharmacol* 19: 1861–1866

Sullivan JL, Smith FA, Garman RH (1979) Effects of fluoroacetate on the testis of the rat. *J Reprod Fertil* 56: 201–207

Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 29.03.2006