

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Acetoncyanhydrin (Status: „final“, Stand: 11/2006)

Acetoncyanhydrin ist eine farblose bis gelbliche Flüssigkeit mit einem charakteristischen Bittermandelgeruch, der auf die Anwesenheit von freiem HCN zurückzuführen ist. Der Hauptanwendungsbereich von Acetoncyanhydrin ist die Produktion von α -Methacrylsäure und ihren Estern, wobei letztere für die Plexiglasherstellung verwendet werden. Weitere Anwendungen von Acetoncyanhydrin stellen die Produktion von Acrylsäureestern, Polyacrylat-Kunststoffen und synthetischen Harzen sowie die Herstellung von Insektiziden, pharmazeutischen Produkten und Duft- und Aromastoffen dar. Acetoncyanhydrin zersetzt sich bei Anwesenheit von Wasser spontan zu Aceton und Cyanwasserstoff.

Tödliche und lebensbedrohliche Vergiftungsfälle bei Arbeitern wurden nach versehentlicher Inhalation, Hautkontakt und oraler Aufnahme beschrieben. Nach geringer Acetoncyanhydrin-Exposition reichen anfängliche Symptome von Herzklopfen, Kopfschmerz, Schwäche, Schwindel, Unwohlsein und Erbrechen bis hin zu Reizungen von Nase, Augen, Rachen und Haut. Acetoncyanhydrin verhält sich sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wie sein molares Äquivalent in Cyanid. Alle pharmakologische Wirkungen des Cyanids resultieren aus seiner reversiblen Komplexbildung mit dem Eisenion (Fe^{3+}) der mitochondrialen Cytochrom-c-oxidase, die auch als Ferrocytochrom-c Sauerstoff-Oxidoreduktase bekannt ist. Der Stillstand des Elektronentransportes durch die innere Mitochondrienmembran führt zu einer Inhibition der Sauerstoffnutzung und verursacht Hypoxie und eine Zerstörung von Zellen.

In vier Studien wurden Ratten wiederholt gegenüber Acetoncyanhydrin-Konzentrationen von etwa 10, 30 und 60 ppm an 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über insgesamt 4 Wochen (Monsanto Co., 1986a; Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Ratten), 10 Wochen (Monsanto Co., 1982b; Gruppen von 15 männlichen Ratten) und 14 Wochen (Monsanto Co., 1986b; Gruppen von 15 männlichen und 15 weiblichen Ratten) oder an 6 Stunden/Tag für 21 Tage (Monsanto Co., 1982c; Gruppen von 15 weiblichen Ratten) exponiert. Drei Tiere starben nach der ersten Exposition gegenüber 60 ppm in der Studie von Monsanto Co. (1986a), nicht jedoch bei den nachfolgenden Expositionen oder in den anderen Studien mit ähnlichem Protokoll. Vor dem Tod waren Atemnot, Prostration, Krämpfe und Zittern augenfällig. In allen Studien verursachte die Exposition gegenüber 60 und 30 ppm Anzeichen von Reizeffekten (roter Nasenausfluss, klarer Nasenausfluss, periorale Nässe und Krustenbildung) während der ersten und nachfolgenden Expositionswochen. Bei 10 ppm wurde roter Nasenausfluss in einer Studie (Monsanto Co., 1986a) nicht beobachtet, in zwei Studien (Monsanto Co., 1982b; 1982c) war die Häufigkeit gegenüber der mitgeführten Kontrollgruppe nicht erhöht und in der vierten Studie (Monsanto Co., 1986b) wurde ein gegenüber der Kontrollgruppe erhöhtes Auftreten festgestellt. In den vier Studien wurden keine weiteren Anzeichen einer Vergiftung berichtet.

Die Ableitung der AEGL-1-Werte basiert auf der Tatsache, dass Acetoncyanhydrin spontan zu Cyanwasserstoff und Aceton zerfällt und dass sowohl die lokalen als auch die systemisch toxischen Effekte von Acetoncyanhydrin auf freies Cyanid zurückgehen. Einmal resorbiert verhält sich eine gegebene Dosis Acetoncyanhydrin in identischer Weise wie ihr molares Äquivalent an resorbiertem freiem Cyanid. Es ist angemessen, die für Cyanwasserstoff abgeleiteten AEGL-1-Werte (auf ppm-Basis) (NRC, 2002) auf Acetoncyanhydrin anzuwenden. Dieses Vorgehen wird durch die Tatsache gestützt, dass ähnliche Werte auf Basis der vorliegenden Rattenstudien mit Acetoncyanhydrin (Ableitungsbasis wäre eine Exposition gegenüber 9,2 ppm an 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 4 Wochen, die keinen roten Nasenausfluss verursachte (Monsanto Co., 1986a) mit einem Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 abgeleitet würden.

Der Geruchsschwellenwert für Acetoncyanhydrin ist nicht sicher etabliert worden. Shkodich (1966) veröffentlichte den Geruchsschwellenwert für Acetoncyanhydrin in Wasser (0,06

mg/l). Der Geruch wäre allerdings notwendigerweise die Konsequenz der gleichzeitigen Anwesenheit von HCN und Acetoncyanhydrin in der Luft. Da keine maßgeblichen Berichte zum Geruchsschwellenwert von Acetoncyanhydrin in der Literatur lokalisiert wurden, wurde kein „level of distinct odor awareness“ (LOA) abgeleitet.

Die Ableitung der AEGL-2-Werte basiert auf der Tatsache, dass Acetoncyanhydrin spontan zu Cyanwasserstoff und Aceton zerfällt und dass die systemische Toxizität von Acetoncyanhydrin auf freies Cyanid zurückgeht. Einmal resorbiert verhält sich eine gegebene Dosis Acetoncyanhydrin in identischer Weise wie ihr molares Äquivalent an resorbiertem freiem Cyanid. Es ist angemessen, die für Cyanwasserstoff abgeleiteten AEGL-2-Werte (auf ppm-Basis) (NRC, 2002) auf Acetoncyanhydrin anzuwenden. Dieses Vorgehen wird durch die Tatsache gestützt, dass ähnliche Werte auf Basis der vorliegenden Rattenstudien mit Acetoncyanhydrin (Ableitungsbasis wäre eine Exposition gegenüber 29,9 ppm an 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 4 Wochen, die Anzeichen von Reizungen verursachte, während die nächst höhere Konzentration Atemnot, Prostration, Krämpfe und Zittern hervorrief (Monsanto Co., 1986a) mit einem Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 10 abgeleitet würden.

Die Ableitung der AEGL-3-Werte basiert auf der Tatsache, dass Acetoncyanhydrin spontan zu Cyanwasserstoff und Aceton zerfällt und dass die systemische Toxizität von Acetoncyanhydrin auf freies Cyanid zurückgeht. Einmal resorbiert verhält sich eine gegebene Dosis Acetoncyanhydrin in identischer Weise wie ihr molares Äquivalent an resorbiertem freiem Cyanid. Es ist angemessen, die für Cyanwasserstoff abgeleiteten AEGL-3-Werte (auf ppm-Basis) (NRC, 2002) auf Acetoncyanhydrin anzuwenden. Dieses Vorgehen wird durch die große Ähnlichkeit von Acetoncyanhydrin und Cyanwasserstoff hinsichtlich letaler Effekte in Ratten gestützt: Blank (1983) berichtete, dass 3/10 Ratten nach der ersten Exposition gegenüber 68 ppm Cyanwasserstoff starben, während zwei nachfolgende Expositionen an den darauffolgenden Tagen zu keinen weiteren Todesfällen führten. Dieser Befund ähnelt stark dem von Monsanto (1986a) mit 3/20 toten Tieren nach der ersten Exposition gegenüber 60 ppm Acetoncyanhydrin (die tatsächliche Expositionskonzentration am ersten tag kann leicht über der durchschnittlichen Konzentration von 59,6 ppm gelegen haben). In den nachfolgenden 19 Expositionen wurden keine weiteren Todesfälle gefunden.

Die abgeleiteten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR ACETONCYANHYDRIN^{a b}						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	2,5 ppm (8,8 mg/m ³)	2,5 ppm (8,8 mg/m ³)	2,0 ppm (7,0 mg/m ³)	1,3 ppm (4,6 mg/m ³)	1,0 ppm (3,5 mg/m ³)	Anwendung der AEGL-1-Werte für Cyanwasserstoff
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	17 ppm (60 mg/m ³)	10 ppm (35 mg/m ³)	7,1 ppm (25 mg/m ³)	3,5 ppm (12 mg/m ³)	2,5 ppm (8,8 mg/m ³)	Anwendung der AEGL-2-Werte für Cyanwasserstoff
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	27 ppm (95 mg/m ³)	21 ppm (74 mg/m ³)	15 ppm (53 mg/m ³)	8,6 ppm (30 mg/m ³)	6,6 ppm (23 mg/m ³)	Anwendung der AEGL-3-Werte für Cyanwasserstoff

^a Acetoncyanhydrin zerfällt in Anwesenheit von Wasser spontan zu Cyanwasserstoff und Aceton. Daher sollten sowohl die Acetoncyanhydrin- als auch die Cyanwasserstoff-Konzentrationen berücksichtigt werden.

^b Dermale Aufnahme kann vorkommen, der direkte Hautkontakt mit der Flüssigkeit sollte vermieden werden

Literatur

El Ghawabi A., M. Gaafar, A. El Saharta, S.H. Ahmed und K.K. Malash, 1975. Chronic cyanide exposure: a clinical radioisotope and laboratory study. *British Journal of Industrial Medicine* 32, 215-219.

Monsanto Co., 1982b. Male fertility study of Sprague-Dawley rats exposed by inhalation route to acetone cyanohydrin. Monsanto Co. Report No. ML-82-144, Monsanto Co., St. Louis, MO, USA.

Monsanto Co., 1982c. Female fertility study of Sprague-Dawley rats exposed by inhalation route to acetone cyanohydrin. Monsanto Co. Report No. ML-82-125, Monsanto Co., St. Louis, MO, USA.

Monsanto Co., 1986a. One-month inhalation toxicity of acetone cyanohydrin in male and female Sprague-Dawley rats with cover letter dated 04-25-86. Report No. BN-81-178, Monsanto Co., St. Louis, MO, USA.

Monsanto Co., 1986b. Three-month inhalation toxicity of acetone cyanohydrin in male and female Sprague-Dawley rats with cover letter dated 04-25-86. Report No. ML-82-143, Monsanto Co., St. Louis, MO, USA.