

Kontrollierte klinische Evaluierungen von Chlordioxid, Chlorit und Chlorat am Menschen

von Judith R. Lubbers, Sudha Chauhan, und Joseph, R. Bianchine¹

Um die relative Sicherheit von chronisch verabreichten Chlorwasser-Desinfektionsmitteln beim Menschen zu untersuchen, wurde eine kontrollierte Studie durchgeführt. Die klinische Bewertung wurde in den drei Phasen durchgeführt, die für Arzneimitteluntersuchungen üblich sind. In Phase I, einer Untersuchung zur Erhöhung der Toleranz, wurden die akuten Auswirkungen einer progressiven Erhöhung der Einzeldosen von Chlordesinfektionsmitteln auf normale gesunde erwachsene männliche Freiwillige untersucht. In Phase II wurden die Auswirkungen der täglichen Einnahme der Desinfektionsmittel in einer Konzentration von 5 mg/l. über zwölf aufeinanderfolgende Wochen auf Normalprobanden untersucht. Bei Personen mit einem niedrigen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Spiegel ist zu erwarten, dass sie besonders anfällig für oxidative Bereiche sind; daher wurde in Phase III Chlorit in einer Konzentration von 5 mg/l. zwölf aufeinanderfolgende Wochen lang täglich einer kleinen Gruppe potenziell gefährdeter Personen mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel verabreicht. Die physiologischen folgt bewertet: Auswertung einer Reihe von qualitativen und quantitativen Tests. Die drei Phasen dieser kontrollierten doppelblinden klinischen Bewertung von Chlordioxid und potenziellen Metaboliten in menschlichen männlichen Probanden wurden ereignislos abgeschlossen. Es gab keine offensichtlichen unerwünschten klinischen Folgeerscheinungen, die von einer der teilnehmenden Versuchspersonen oder von dem sie betreuenden Ärzteteam festgestellt wurden. In mehreren Fällen waren statistisch signifikante Trends bei bestimmten biochemischen oder physiologischen Parametern mit der Behandlung verbunden; Keiner dieser Trends wurde jedoch als physiologisch relevant eingestuft. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Tendenzen über einen längeren Behandlungszeitraum tatsächlich Anteile von klinischer Bedeutung erreichen. Durch das Fehlen schädlicher physiologischer Reaktionen innerhalb der Grenzen der Studie wurde jedoch die relative Sicherheit der oralen Aufnahme von Chlordioxid und seinen Metaboliten Chlorit und Chlorat nachgewiesen.

Einführung

Chlordioxid wird derzeit in den Vereinigten Staaten als Alternative zur Chlorwasseraufbereitung ernsthaft in Betracht gezogen. Bevor Chlordioxid routinemäßig als Wasserdesinfektionsmittel verwendet werden darf, muss die Sicherheit der oralen Einnahme von Chlordioxid und seinen Nebenprodukten durch den Menschen bewertet werden. Zu diesem Zweck wurde unter der Schirmherrschaft von USEPA HERL #CR805643 eine kontrollierte klinische Bewertung von Chlordioxid, Chlorit und Chlorat durchgeführt.

Die Studie wurde in drei Teilen durchgeführt. Phase I war für die Bewertung der akuten physiologischen Auswirkungen der progressiv ansteigenden Dosen von Desinfektionsmitteln, die normalen gesunden erwachsenen Männern verabreicht werden. Die chronische Einnahme durch normale männliche Probanden wurde in Phase II untersucht. In Phase III wurde die

physiologisch-logische Reaktion einer kleinen Gruppe potenziell anfälliger Personen, die einen Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase aufweisen, auf die chronische Einnahme von Chlorit untersucht.

Methoden

Themenauswahl

Für Phase I und für Phase II wurden normale gesunde erwachsene männliche Freiwillige ausgewählt. Kein prospektiver Studienteilnehmer, der bei der routinemäßigen klinischen Serumanalyse eine signifikante Anomalie aufwies, wurde ein Blutbild, eine Urinanalyse oder ein Elektrokardiogramm gewählt. Die Probanden wiesen bei der Voruntersuchung keine körperlichen Abnormalitäten auf, waren 21 bis 35 Jahre alt und wogen nicht mehr oder weniger als $\pm 10\%$ vom normalen

¹ Die Abteilung für Pharmakologie, Ohio State University, College of Medicine, 338 W. 10th Avenue, Columbus, OH 43210, USA

Körpergewicht für ihren Körperbau und ihre Statur. Eine Krankheitsgeschichte oder eine medizinische oder chirurgische Bedingung, welche die Absorption, Ausscheidung oder den Stoffwechsel von Substanzen durch den Körper beeinträchtigen könnte, schloss eine Aufnahme aus. Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten vor Beginn der Untersuchung, sei es zu therapeutischen oder Freizeitzwecken, führte zum Ausschluss aus der Studie. Normale Methämoglobinspiegel, Schilddrüsenfunktion und Glutathionspiegel waren obligatorisch. Von jedem Probanden wurde vor Beginn der Behandlung eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt.

Für die Phase III wurden die Probanden als Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PD) - defizient definiert, und zwar auf der Grundlage eines Hämoglobin-G-6-PD-Spiegels von weniger als 5,0 IU/GM-Hämoglobin im Screening vor der Studie. Die Phase-III-Probanden waren in allen anderen Aspekten normal.

Wasserdesinfektionsmittel- Aufbereitung

Eine detaillierte Beschreibung der Wasserdesinfektionsmittel-Aufbereitungstechniken wurde von Lubbers und Bianchine¹ vorgelegt. Im Allgemeinen wurden frisch vorgefertigte Stammlösungen von Chlordioxid, Natriumchlorit, Natriumchlorat, Chlor und Chloramin mit den kolorimetrischen Techniken von Palin² untersucht und dann mit organisch-freiem entmineralisiertem deionisiertem Wasser auf geeignete Konzentrationen verdünnt. Einzelne Flaschen wurden verschlossen und bis zur Verwendung im Dunkeln unter Kühlung gelagert. Alle Flaschen wurden von einem unabhängigen Beobachter kodiert, und die Identität jeder Flasche blieb sowohl für das Untersuchungspersonal als auch für die freiwilligen Versuchspersonen "doppelblind".

Studiendesign: Phase I

Die 60 Freiwilligen in Phase I wurden nach dem Zufallsprinzip in sechs Behandlungsgruppen aufgeteilt¹. Zehn Personen wurden für jede der Desinfektionsmittel eingeteilt; die zehn Mitglieder der Kontrollgruppe erhielten unbehandeltes Wasser. Die Studie umfasste eine Serie von sechs Sequenzen von jeweils drei Tagen. Die Behandlungskonzentrationen wurden für jede Behandlung erhöht. Die spezifischen Konzentrationen oder Desinfektionsmittel, die den Studienteilnehmern verabreicht wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Der ersten Behandlung ging eine klinische Auswertung der Entnahme von Blut- und Urinproben zur Bestimmung der Laborgrundwerte der Vorbehandlung voraus. Am ersten Tag jeder dreitägigen Behandlungssequenz nahm jeder Freiwillige 1000 ml des Wassers in zwei Portionen zu sich. Die zweite 500-ml-Portion Aliquot wurde 4 Stunden nach der ersten verabreicht. Jede 500-ml-Portion wurde innerhalb von 15 Minuten verzehrt. Nur am ersten Tag jeder Behandlungssequenz wurden zwei Dosen Desinfektionsmittel verabreicht. Am zweiten und dritten Tag jeder Sequenz wurde kein Desinfektionsmittel verabreicht, da diese

beiden Tage als Nachbeobachtungstage dienen sollten. Der zweite Tag der Behandlungssequenz bestand aus einer körperlichen Untersuchung und der Entnahme von Blut- und Urinproben zur Bestimmung der Laborwerte nach der Behandlung. Am dritten Tag wurde jeder Freiwillige einer körperlichen Untersuchung unterzogen, um die Restwirkung der Behandlung mit den Wasserdesinfektionsmitteln und Nebenprodukten zu bestimmen.

Bei jedem Niveau der Dosierung wurde eine Geschmacksbewertung erhalten. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, die behandelten Wasser als sehr unangenehm, leicht unangenehm, nicht angenehm, angenehm oder geschmacklos zu bewerten.

Studiendesign: Phase II

Die sechzig Freiwilligen der Phase II wurden nach dem Zufallsprinzip in sechs Behandlungsgruppen zu je zehn Probanden aufgeteilt³. Um ein effizientes Management der 60 Probanden zu gewährleisten, wurden sie nach dem Zufallsprinzip in drei Untergruppen eingeteilt. Diese Untergruppen wurden nacheinander an drei aufeinanderfolgenden Tagen in die Studie aufgenommen und in ähnlicher Weise wieder aus der Studie entlassen. Für alle Behandlungsgruppen betrug die Konzentration der aufgenommenen Desinfektionsmittel 5 mg/l. Die Kontrollgruppe erhielt unbehandeltes Wasser. Jeder Proband erhielt 12 Wochen lang 500 ml täglich. Physikalische Untersuchungen, die Entnahme von Blut- und Urinproben für Laboruntersuchungen und geschmackliche Beurteilungen wurden wöchentlich während der Behandlungszeit und für 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung durchgeführt.

Studiendesign: Phase III

Die drei Probanden mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenmangel der Phase III erhielten Natriumchlorit in einer Konzentration von 5 mg/l Chlorit⁴. Das Behandlungsprotokoll war identisch mit dem der Phase II, wobei jedem Freiwilligen täglich 500 ml Lösung verabreicht wurden.

Verfahren zur Bewertung

Eine umfangreiche Reihe von Parametern wurde überwacht, um die biochemischen und physiologischen Faktoren auf die orale Einnahme von Wasserdesinfektionsmitteln und Nebenprodukten der Wasseraufbereitung zu bewerten (Tabelle 2). Alle Laborbestimmungen der biochemischen Parameter wurden von einem lizenzierten medizinischen Labor, Consolidated Biomedical Laboratories, Inc. (CBL), Columbus, Ohio, HEW-Lizenznummer 34-1030, durchgeführt. Für jeden Probanden wurden die Ausgangswerte vor der Behandlung und sechs Sätze von Nachbehandlungswerten zusammengestellt. Die Labortests wurden sorgfältig ausgewählt.

Orale Aufnahme von Chlordesinfektionsmitteln beim Menschen

Tabelle 1. Konzentration der Desinfektionsmittel in Phase I: akute Toleranz bei steigender Dosis.*

Desinfektionsmittel für Wasser	Desinfektionsmittelkonzentration, mg/l					
	Tag 1	Tag 4	Tag 7	Tag 10	Tag 13	Tag 16
Chlorat 0.01	0.01	0.1	0.5	1.0	1.8	2.4
Wasserkontrolle	0	0	0	0	0	0
Chlordioxid	0.1	1.0	5.0	10.0	18.0	24.0
Chlorit	0.01	0.1	0.5	1.0	1.8	2.4
Chlor	0.1	1.0	5.0	10.0	18.0	24.0
Chloramin	0.01	1.0	8.0	18.0	24.0	

*Für jede Dosis wurden zwei Portionen von jeweils 500 ml in Intervallen von 4 Stunden verabreicht.

Tabelle 2. Biochemische Parameter, die bei der kontrollierten klinischen Bewertung von Chlordioxid, Chlorit und Chlorat beim Menschen untersucht wurden.

Serum-Chemie	Plasma-Glukose, Natrium, Kalium, Chlorid, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, BUN/Kreatinin-Verhältnis, Harnsäure, Kalzium, Phosphor, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Gesamtbilirubin, Serum-Glutaminsäure-oxalacetat-Transaminase, Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase, Milchsäuredehydrogenase, Cholesterin, Triglyceride, Gesamtprotein-Albumin, Globulin, Albumin/Globulin-Verhältnis, Eisen
Blutbild	Thrombozytenzahl, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Anzahl der roten Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen, mittleres korpuskuläres Volumen, mittleres korpuskuläres Hämoglobin, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, hohe Peroxidaseaktivität, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile, große ungefärbte Zellen
Urin Analyse	Farbe*, Aussehen*, spezifisches Gewicht, pH-Wert, Protein, Zucker*, Aceton, Blut*, weißes Blutbild, rotes Blutbild, Abgüsse*, Kristalle*, Bakterien*, Schleim*, amorphe Cells*, Epithelzellen
Spezielle Tests	Serum-Haptoglobin, Sichelzelle*, Methämoglobin, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Coombs-Test*, Hämoglobin-Elektrophorese*, T-3 (Aufnahme), T-4 (RIA), freier Thyroxin-Index, Elektrokardiogramm*
Körperliche Untersuchung	systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Mundtemperatur

* Diese Parameter ergaben nur qualitative Daten; Es wurde keine statistische Analyse durchgeführt.

Auf der Grundlage der Literatur (5-8) wurden Bereiche der zu erwartenden biochemischen Reaktion auf die Einnahme von Chlor Oxidationsmittel definiert; ein Teil der Testreihe wurde speziell der Überwachung dieser Reaktion gewidmet. Die Bildung von Antikörpern an der Oberfläche der roten Blutkörperchen wurde klinisch durch den qualitativen Coombs-Test überwacht; die Schilddrüsenfunktion durch T-3 (Aufnahme), T-4 (RIA) und freies Thyroxin; und die Reaktion auf oxidativen Stress durch Glukose-6-Phosphatdehydrogenase, Methämoglobin- und Glutathions-Spiegel. Die Hämoglobin-Elektrophorese wurde zum Nachweis möglicher abnormaler Hämoglobin-Bindungen eingesetzt. Eine Reihe von peripheren Parametern wurde untersucht, um zusätzliche Informationen zu erhalten und die Beurteilung des allgemeinen physiologischen Wohlbefindens zu

unterstützen. Die untersuchten spezifischen Serum-, Blut- und Urinparameter wurden von Lubbers und Bianchine diskutiert¹.

Die erhaltenen numerischen Werte wurden gesammelt und analysiert, indem die Einrichtungen der Ohio State University Division of Computing Services for Medical Education and Research genutzt wurden. Speziell entwickelte Programme ermöglichten eine schnelle klinische Rückmeldung. Jeder Wert für einen einzelnen Probanden, der sich vom Gruppenmittelwert um mehr als zwei Standardabweichungen unterschied, wurde notiert. Außerdem wurde jeder einzelne Wert, der außerhalb des normalen Laborbereichs für diesen Parameter lag, als abnormal bezeichnet. Chemische Parameter für Freiwillige, die abnormale Werte aufwiesen, wurden einer sorgfältigen Untersuchung

unterzogen; die Sicherheit und die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit gegenüber den Desinfektionsmitteln wurden für jede dieser Personen während der gesamten Studie kontinuierlich bewertet.

Für statistische Analysen wurden kommerziell erhältliche Computerpakete verwendet, insbesondere die Biomedizinischen Computerprogramme (BMDP) und das Statistikpaket für die Sozialwissenschaften (SPSS). Für zweiseitige Varianzanalysen mit wiederholten Messungen wurden die BMDP2V verwendet. BMDP1R wurde zur Durchführung multipler linearer Regressionsanalysen verwendet. Für paarweise t-Tests und einfache t-Tests wurde der SPSS-T-Test verwendet.

Ergebnisse

Qualitative

Ein wichtiger Aspekt dieser Studie war die sorgfältige und kontinuierliche medizinische Beobachtung aller Probanden. Die allgemeine klinische Anamnese und die körperliche Untersuchung allein mit subjektiven Beobachtungen und qualitativen Labortests während dieser Studie wurden in der medizinischen Datei jedes Probanden gesammelt. Eine sorgfältige Die Einsichtnahme in jede dieser medizinischen Akten ergab einen Überblick über den allgemeinen klinischen Gesundheitszustand jedes Probanden. Die sorgfältige klinische Bewertung jedes Probanden in den Phasen I, II und III ergab keine klinisch wichtige Auswirkung auf das medizinische Wohlbefinden eines jeden Probanden infolge der Einnahme von Desinfektionsmitteln. Ferner gab es keine offensichtliche Gruppierung der geringfügigen subjektiven Symptome und objektiven Anzeichen, die während der gesamten Studie festgestellt wurden; die episodisch festgestellten "Erkältungen", "Lymphadenopathien", "Halsschmerzen" und "Grippe"-Probleme scheinen zufällig auf die Behandlungsgruppen verteilt zu sein. Alle Testpersonen blieben während der Untersuchung negativ in Bezug auf die Coombs-Tests und die Sichelzell-Tests. Die Ergebnisse der Hämoglobin-Elektrophorese deuteten darauf hin, dass in Phase II bei einer kleinen Anzahl von Testpersonen abnorme Hämoglobinverteilungen auftraten, aber es zeigte sich, dass diese Personen sowohl in den Behandlungsgruppen als auch in der Kontrollgruppe zufällig verteilt waren.

Die Vitalfunktionen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur) wurden regelmäßig gemessen, um dem überwachenden Arzt eine sofortige Rückmeldung über die akute physiologische Reaktion der Studienteilnehmer auf die Behandlung zu geben. Die statistische Analyse der Vitalfunktionen beschränkte sich auf die Berechnung von arithmetischen Gruppenmitteln und Standardabweichungen vom Mittelwert. Die zusammengestellten Vitalfunktionen wurden auf Anzeichen eines konsistenten Ansprechens auf die Behandlung untersucht. Es wurden keine derartigen Beweise gefunden.

Die subjektiven Bewertungen der Schmeckhaftigkeit zeigten, dass nur wenige Probanden fanden, dass die Testsubstanzen bei Konzentrationen von bis zu 24 mg/l einen unangenehmen Geschmack hatten.

Quantitative

Für die Phase-I-Studie zur akuten Steigdosis-Toleranz wurde eine zweiseitige Varianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt, um die Werte der Behandlungsgruppe für jeden biochemischen Parameter mit den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe zu vergleichen. Die Varianzanalyse ermöglichte eine Unterscheidung zwischen den möglichen Variationsquellen. Unterschiede zwischen zwei Gruppen, die bereits vor der Behandlung bestanden, parallele Variationen in den quantitativen chemischen Werten aufgrund von Labordrift und authentische behandlungsbedingte Veränderungen der physiologischen Parameter konnten unterschieden werden. Für jeden Fall wurden drei Wahrscheinlichkeiten berechnet: die Gruppen-Hauptwirkung (G), die Zeit-Hauptwirkung (R) und die Gruppen-Zeit-Wechselwirkung (RG). Die Behandlungsgruppen und die entsprechenden biochemischen Parameter, für die eine starke Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedingten Veränderung berechnet wurde (d.h. RG 0,05), sind in der ersten Spalte von Tabelle 3 aufgeführt.

Um die klinische Bedeutung der statistisch signifikanten Gruppenzeitwechselwirkungen zu bestimmen, wurden die Gruppen-, Mittelwert- und Standardabweichungen vom Mittelwert für den Vorbehandlung Basis Assay und jeden Nachbehandlung Assay für jede der Behandlungsgruppen untersucht. In allen Fällen bleiben die Gruppenmittelwerte deutlich innerhalb der festgelegten Normalbereiche.

Aufgrund des geringen Ausmaßes der Veränderung innerhalb des Normalbereichs und der Dauer der Studie kam man zu dem Schluss, dass die durch die Varianzanalyse identifizierten Trends wahrscheinlich keine klinische Bedeutung haben werden. Die Möglichkeit, dass die Trends mit zunehmender Exposition klinisch wichtig werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Für Phase II wurden alternative statistische Techniken eingesetzt. Zunächst wurde eine Omnibustesttechnik verwendet. Um die Hypothese zu testen, dass die Reaktion einer oder mehrerer der Gruppen sich von der der übrigen Gruppen unterschied, wurde eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt, in die Werte für alle sechs Behandlungsgruppen einbezogen wurden. Für die Parameter Harnstoff-Stickstoff und mittleres korpuskuläres Hämoglobin wurden RG-Werte $< 0,05$ erhalten. Es wurden ergänzende Tests durchgeführt. Es wurden Varianzanalysen mit wiederholten Messungen durchgeführt, bei denen die Werte jeder Behandlungsgruppe mit den korpuskulären Ansprechwerten der Kontrollgruppe verglichen wurden. Die Verwendung der Varianzanalyse auf diese Weise ist bei der gemeinsamen Kontrollgruppe fehlerhaft. Die Ergebnisse der Analysen können jedoch mit Vorsicht verwendet werden. Die Varianzanalyse ergab statistisch signifikante RG-Werte beim Vergleich der Gruppenmittelwerte des Korpuskularhämoglobins für die Chlorit- und die Chloratgruppe und der Gruppenmittelwerte des Harnstoffstickstoffs der Chlorat- und Chlordioxid Behandlungsgruppen mit den korrespondierenden Kontrollgruppenwerten, wie in Tabelle 3 dargestellt. Bei der linearen Regressionsanalyse der mittleren korpuskularen Hämoglobinwerte der Chloritgruppe, der Harnstoffstickstoffwerte der Chloratgruppe und der Harnstoffstickstoffwerte der Chloritgruppe wurden keine linearen Trends festgestellt.

Die mittleren korpuskulären Hämoglobinwerte in der Chlorat-Gruppe ergaben bei linearer Regressionsanalyse eine Wahrscheinlichkeit von 0,01. Die relative Steigung, die mit der

Veränderung während der 12-wöchigen Behandlungsperiode verbunden war, betrug etwa 1% des normalen physiologischen Bereichs pro Woche. Wir glauben, dass der Variation keine physiologische Bedeutung mit Sicherheit zugeschrieben werden kann. Auf der Grundlage dieser Studie ist es jedoch unmöglich, die potenzielle physiologische Bedeutung des Trends auszuschließen. Weitere Studien sind gerechtfertigt.

Die geringe Anzahl von Probanden (drei) in Phase III negierte den Wert vieler statistischer Verfahren. Es wurden lineare Regressionsanalysen gewählt. In der dritten Spalte von Tabelle 3 sind die biochemischen Parameter aufgeführt, für die eine hohe Wahrscheinlichkeit einer zeitlichen Veränderung berechnet wurde. Die p-Werte, die berechnet wurden durch die lineare Regressionsanalyse für vier biochemische Parameter weniger als

Orale Aufnahme von Chlordesinfektionsmitteln beim Menschen

Tabelle 3. Biochemische Parameter und Behandlungsgruppen, in denen statistische Analysen eine hohe Änderungswahrscheinlichkeit zeigten, die auf die Einnahme von Desinfektionsmittel zurückzuführen war.

Test	Phase I (a)	Phase II (b)	Phase III (c)
Harnstoffstickstoff (BUN)	Chlorit	Chlorat	
		Chlordioxid	
Kreatinin	Chlorit		
	Chlor		
BUN / Kreatinin Verhältnis	Chlorit		
Harnsäure	Chlordioxid		
Kalzium	Chlor		
Gamma-Glutamyltransferase	Chlor		
Gesamt-Bilirubin	Chlorat		
Albumin / Globulin-Verhältnis			Chlorit
Eisen	Chlorat		
Methämoglobin	Chlorat		Chlorit
T-4 (RIA)			Chlorit
Freier Thyroxin-Index			Chlorit
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin		Chlorit	
		Chlorat	
Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration			
Lymphozyten	Chlor		

a) Die Zweifachvarianzanalyse ergab Gruppen-Zeit-Wechselwirkungen (RG-Werte) < 0,05 bei Vergleichen der Behandlungsgruppenwerte mit die der Kontrollgruppe.

b) Die Zwei-Wege-Varianzanalyse ergab Gruppen-Zeit-Wechselwirkungen (RG-Werte) < 0,05 sowohl in der Omnibus- als auch in der Behandlungsgruppenkontrolle Gruppenvergleiche.

c) Die lineare Regressionsanalyse zeigte eine starke Wahrscheinlichkeit einer zeitlichen Änderung. p-Werte < 0,05.

Diskussion

Mehrere Forscher haben sich mit den physiologisch-logischen Auswirkungen der oralen Einnahme der Oxidationsmittel Chlordioxid, Chlorit und Chlorat befasst. Musil et al.⁵ assoziierten die orale Einnahme von Chlorit mit der Bildung von Methämoglobin. In Studien von Heffernan et al.^{6,7} Abdel-Rahman et al.⁸ und Court et al.⁹ wurden bei Tieren, die mit Chlorit behandelt wurden, eine hämolytische Anämie und unterdrückte Glutathionspiegel beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die orale

0,05 betrug. Um die relative Größe der Veränderung zu bestimmen, wurde die prozentuale Veränderung des Normalbereichs pro Woche berechnet. Diese statistischen Analysen zeigen eine gute Wahrscheinlichkeit, dass für das A/G-Verhältnis, T-4 (RIA), freies Thyroxin, die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration und die Methämoglobinwerte während der 12-wöchigen Behandlungsdauer eine zeitliche Veränderung auftritt. In Ermangelung einer gleichzeitigen Kontrollgruppe und unter Berücksichtigung der kleinen Gruppengröße und der Möglichkeit einer Labordrift ist jedoch Vorsicht im Umgang mit den Ergebnissen geboten. Wir können mit Zuversicht nur sagen, dass Trends angezeigt wurden. Wir können weder sagen, dass diese Trends physiologischen Ursprungs waren, noch können wir ihnen physiologische Konsequenzen zuschreiben.

Verabreichung von Chlorat an Labortiere oxidativ induziert zu der Zerstörung der Hämoglobin- und Methämoglobinbildung führt^{10,11}. Die Möglichkeit einer renalen Toxizität bei hohen Chlorit-Aufnahmemengen wurde durch das von Heffernan et al. berichtete erhöhte Nieren/Körpergewichtsverhältnis angedeutet⁷.

Haller und Northgraves¹² und Fridlyand und Kagan¹³ untersuchten die chronische Toxizität von oral verzehrtem Chlordioxid bei Ratten; es wurde eine leicht erhöhte Zweijahresmortalitätsrate und eine verringerte Gewichtszunahme beobachtet. Die orale Verabreichung von Chlorit^{14,15,16} an Mäuse erhöhte nachweislich

das mittlere Korpuskularvolumen, die osmotische Fragilität und die Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Aktivität der Erythrozyten; es wurde über morphologische Veränderungen berichtet. Beim Afrikanischen Grünen Meerkatzen beeinträchtigte Chlordioxid die Schilddrüsenfunktion; die Einnahme von Chlorit führte zu vorübergehenden Veränderungen des Hämoglobinspiegels und der Erythrozyten Zahl¹⁷.

Die mütterliche Toxizität, die embryonale Toxizität und das teratogene Potenzial von Natriumchlorit Konzentrationen wurden bei Ratten untersucht¹⁸.

Leider sind die verfügbaren Informationen über die Auswirkungen der Einnahme von Chlordioxid, Chlorit und Chlorat beim Menschen sehr begrenzt. Epidemiologische Studien^{19,20} konnten keine signifikanten expositionsbedingten Auswirkungen eindeutig identifizieren.

Die in diesem Bericht beschriebene klinische Bewertung war ein Versuch, die Wirkungen von Chlorit, Chlordioxid und Chlorat beim Menschen unter kontrollierten klinischen Bedingungen zu klären.

REFERENCES

¹ Lubbers, J. R., and Bianchine, J. R. The effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 5 (2, 3): 865-878 (1982).

² Palin, A. T. Methods for the determination, in water of free and combined available chlorine, chlorine dioxide and chlorite, bromine, iodine and ozone, using diethyl-p-phenylene diamine (DPD). *J. Inst. Water Engr.* 21: 537-549 (1976).

³ Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K., and Bianchine, J. R. The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 5 (2, 3): 879-888 (1982).

⁴ Lubbers, J. R., Chauhan, S., Miller, J. K. and Bianchine, J. R. The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 5 (2, 3): 889-892 (1982).

⁵ Musil, J., Kontek, Z., Chalupa, J., and Schmidt, P. Toxicological aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenol. *Chem. Technol. Praze.* 8: 327-345 (1964).

⁶ Heffernan, W. P., Guion, C., and Bull, R. J. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vitro. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2(6): 1487-1499 (1979).

⁷ Heffernan, W. P., Guion, C., and Bull, R. J. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vitro. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2(6): 1501-1510 (1979).

⁸ Abdel-Rhman, M. S., Couri, D., and Bull, R.J. Kinetics of C102 and effects of C102, and C102, and C103 in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. *J. Environ. Path. Toxicol.* 3(1,2): 431-449 (1979).

⁹ Couri, D., and Abdel-Rahman, M.S. Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 3(1,2): 451-460 (1979).

Im Verlauf der dreiphasigen Studie wurde ein riesiges Volumen an Rohdaten erfasst. Routinemäßige Urinuntersuchungen wurden durchgeführt und eine sorgfältige Untersuchung dieser Informationen durchgeführt. In keiner der drei Phasen dieser menschlichen Untersuchung der relativen Sicherheit und Verträglichkeit der oralen Einnahme von Chlordesinfektionsmitteln wurde ein endgültiger Befund über schädliche physiologische Auswirkungen festgestellt. In mehreren Fällen waren statistisch signifikante Trends mit der Behandlung verbunden; Es wurde jedoch festgestellt, dass keiner dieser Trends unmittelbare physiologische Konsequenzen hat.

Man kann nicht ausschließen, dass diese Trends über einen längeren Behandlungszeitraum tatsächlich auftreten könnten und Proportionen von klinischer Bedeutung erreichen. Im Rahmen der Studie liegt jedoch die relative Sicherheit.

Die orale Aufnahme von Chlordioxid und seinen Metaboliten Chlorit und Chlorat wurde durch das Fehlen einer schädlichen physiologischen Reaktion nachgewiesen.

¹⁰ Richardson, A. P. Toxic potentialities of continued administration of chlorate for blood and tissues. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 59: 101-103, (1937).

¹¹ Jung, F., and Kuon, R. Zum inaktiven hemoglobin das Bluter. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol.* 216: 103-111 (1951).

¹² Haller, S. F., and Northgraves, W.W. Chlorine dioxide and safety. *TAPPI* 33: 199-202 (1955).

¹³ Fridlyand, S. A., and Kagan, G. Z. Experimental validation of standards for residual chlorine dioxide in drinking water. *Hygiene Sanitation* 36: 18-21 (1971).

¹⁴ Moore, G. S., and Calabrese, E. J. The effects of chlorine dioxide and sodium chlorite on erythrocytes of A-J and C-57L-J mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4(2, 3): 513-524 (1980).

¹⁵ Moore, G. S. and Calabrese, E. J. G-6-PD-deficiency-a potential high-risk group to copper and chlorite ingestion. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4(2, 3): 271-279 (1980).

¹⁶ Moore, G. S., Calabrese, E. J. and Ho, S. C. Groups at potentially high-risk from chlorine dioxide treated water. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4(2, 3): 465-470 (1980).

¹⁷ Berez, J. P., DiBiasi, D. L., Jones, L., Murray, D., and Boston, J. Subchronic toxicity of alternate disinfectants and related compounds in the non-human primate. *Environ. Health Perspect.* 46: 47-55 (1982).

¹⁸ Couri, D., Miller, C. H., Bull, R. J., Delphia, J. M., and Ammar, E. M. Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in SpragueDawley rats. *Environ. Health Perspect.* 46: 25-29 (1982).

¹⁹ Haring, B. J., and Zoetman, B. C. Corrosiveness of drinking water and cardiovascular disease mortality. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 25: 658-662 (1981).

²⁰ Michael, G. E., Miday, R. K., Bercz, J. P., Miller, R. G., Greathouse, D. G., Kraemer, D. F., and Lucas, J. B. Chlorine dioxide water disinfection: a prospective epidemiology. *Arch. Environ. Health* 36(1): 20-27 (1981).