

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 1,2-Benzisothiazolin-3(2H)-on; Reizwirkung; Auge; MAK-Wert; Entwicklungstoxizität; Kanzerogenität; Keimzellmutagenität; Hautresorption; Sensibilisierung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jan;3(1):46-75]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb263433kskd0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb263433kskd0064>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 24 Jan 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-one / 1,2-Benzothiazol-3-one

[1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb263433kskd0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one [2634-33-5] considering all toxicological endpoints. Available publications are described in detail.

Critical effect of 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one is its strong irritancy seen in the rabbit eye test. Irritation of the respiratory tract after inhalation was not investigated but is to be expected. As there are no inhalation studies available, the derivation of a maximum concentration at the workplace (MAK value) for 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one is still not possible and the substance remains assigned to chapter II b of the List of MAK and BAT values.

In three prenatal toxicity studies in rats with gavage application, 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one results in reduced foetal body weights and delayed ossifications at 73 or 90 mg/kg body weight and day. The NOAELs for developmental toxicity are 29, 30, and 55 mg/kg body weight and day.

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-one is a skin sensitizer and therefore remains designated with "Sh". It is not genotoxic and valid carcinogenicity studies are lacking. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

1,2-Benzisothiazolin-3(2H)-on; 1,2-Benzisothiazolon; 3-Oxo-1,2-benzisothiazolin; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on

[2634-33-5]

Nachtrag 2018

MAK-Wert nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK-und BAT-Werte-Liste

Spitzenbegrenzung –

Hautresorption –

Sensibilisierende Wirkung (1990) Sh

Krebserzeugende Wirkung –

Fruchtschädigende Wirkung –

Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

Schmelzpunkt 156,6 °C (SCCS 2012)

Siedepunkt 327,6 °C (SCCS 2012)

Dampfdruck bei 25 °C 0,0000037 hPa (SCCS 2012)

log K_{ow} bei 20 °C 0,4 (SCCS 2012)

Löslichkeit bei 20 °C 1100 mg/l Wasser (SCCS 2012)

pKa-Wert 7,3 bei 25 °C (SCCS 2012)

1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 6,273 mg/m³ 1 mg/m³ $\triangleq$ 0,159 ml/m³ (ppm)

Stabilität stabil gegenüber Sonnenlicht und normalen oder erhöhten Temperaturen, nicht stabil gegenüber Kupfer und Eisen(III)-Ionen (US EPA 2005 c)

Herstellung aus Dithiosalicylsäure nach Spaltung mit Thionyl-/Sulfurylchlorid, Umsetzung mit Ammoniak und Natronlauge und Behandlung mit Salzsäure (Begründung 1990)

Reinheit	in einigen Studien mit 99,02 % angegeben, mit aktivem Wirkstoffgehalt von 70,02–84,02 % (w/w), Wassergehalt 15–29 % (w/w) und Verunreinigungen von 0,26–0,33 % (w/w) (SCCS 2012)
Verunreinigungen	5-Chlor-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on: 0,15–0,22 % (w/w), 2,2'-Dithiobisbenzamid: <0,1 % (w/w) (SCCS 2012)
Verwendung	als Biozid in vielen Bereichen, darunter auch in Kühlschmierstoffen (SCCS 2012)

Zu 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on liegt eine Begründung aus dem Jahr 1990 vor. Seit 1990 sind zahlreiche Studien mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on durchgeführt worden, die in aktuelleren Datenzusammenfassungen beschrieben werden. Dieser Nachtrag beruht im Wesentlichen darauf (SCCS 2012; US EPA 2005 a, b, c).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on ist stark reizend am Auge von Kaninchen. Der Stoff wirkt beim Menschen und am Tier hautsensibilisierend.

Im Tierversuch weist 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on eine geringe akute Toxizität auf.

Bei den vorliegenden 90-Tage-Schlundsondenstudien an Ratten und Hunden steht die Reizwirkung am Magen im Vordergrund. Bei Ratten treten ab 25 mg/kg KG und Tag histopathologische Veränderungen im Magen und bei Hunden Erbrechen ab 20 mg/kg KG und Tag auf. Systemische Wirkungen wie verminderte Körpergewichtszunahme und hämatologische Veränderungen werden bei Ratten ab 63 mg/kg KG und Tag und signifikante Veränderungen klinisch-chemischer Parameter bei Hunden bei 50 mg/kg KG und Tag beobachtet.

In drei Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten werden bei 73 bzw. 90 mg/kg KG und Tag bei den Feten verringerte Körpergewichte und verzögerte Ossifikationen zum Teil bei maternaltoxischen Dosierungen festgestellt.

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wirkt in Bakterien und Säugerzellen in vitro nicht mutagen. Das in vitro festgestellte klastogene Potenzial hat sich in vivo in mehreren Mikronukleustests nicht bestätigt.

Geeignete Untersuchungen zu einer möglichen kanzerogenen Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Wie auch das 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und das 5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on (Aptula et al. 2005), beides Stoffe mit hautsensibilisierender

Wirkung, besitzt 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on ein elektrophiles Zentrum am Schwefelatom, an dem Reaktionen mit nukleophilen Gruppen unter Öffnung des Isothiazolinon-Ringes erfolgen können. Untersuchungen mit Modellpeptiden zeigen, dass 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (ähnlich dem 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on) mit Glutathion oder mit freien SH-Gruppen von Cystein-Resten reagiert, jedoch praktisch nicht mit freien Amino-Gruppen von Lysin- oder Histidin-Resten (Gerberick et al. 2007). Im Falle des 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on wird die initiale rasche Reaktion mit den SH-Gruppen von einer Regenerierung freier SH-Gruppen gefolgt (Roberts und Natsch 2009). 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on dürfte daher, wie es auch für die Reaktion von 5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on mit Cystein angenommen wird (Roberts et al. 2007 a, b), in einer nukleophilen Substitutionsreaktion 2. Ordnung am elektrophilen Schwefel reagieren. Möglicherweise folgt der primären Substitutionsreaktion eine Reaktion mit weiteren Thiolgruppen unter Freisetzung von 2-Thiobenzamid und Bildung eines Disulfids. Das 2-Thiobenzamid wiederum kann mit unverändertem 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on zu Dithio-2,2'-bisbenzamid reagieren (Cóllier et al. 1990).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es liegen weiterhin keine Daten zur inhalativen Aufnahme von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on vor.

In einer In-vivo-Studie zur oralen Resorption wurde männlichen Sprague-Dawley-Ratten ¹⁴C-markiertes 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 96,8 %) in einer Dosis von 10 mg/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. Nach 4, 8, 24, 48 oder 72 Stunden wurde der Gehalt an Radioaktivität in Blut und Organen untersucht, zu jedem Zeitpunkt nur in einem Tier. 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wurde innerhalb von vier Stunden vollständig resorbiert und innerhalb von 72 Stunden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden (k. w. A.). Die Gehalte im Blut und im Gewebe lagen nach 72 Stunden unter der Hintergrundbelastung. Geringe Mengen verblieben nach 72 Stunden in der Präputialdrüse (US EPA 2005 a, b).

In einer In-vivo-Studie zur dermalen Resorption wurde männlichen Sprague-Dawley-Ratten ¹⁴C-markiertes 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 96,8 %) für die Dauer von 4, 8, 24, 48 oder 72 Stunden in einer Dosis von 10 mg/kg KG auf die Haut (12 cm²) appliziert. Zu jedem Zeitpunkt wurde nur ein Tier untersucht. Die dermale Resorption betrug 1,7 % nach 4 Stunden; 3,2 % nach 8 Stunden; 19,1 % nach 24 Stunden und 35,3 % nach 48 Stunden. Nach 72 Stunden wurde eine maximale dermale Resorption von 40,6 % festgestellt. Auch nach dem Abwaschen (k. w. A.) verblieb resorbierbares Material auf der Haut: 15,1 % nach 4 Stunden; 23,9 % nach 8 Stunden; 36,8 % nach 24 Stunden; 48,7 % nach 48 Stunden und 47,6 % nach 72 Stunden (US EPA 2005 a, b).

In einer In-vitro-Studie zur perkutanen Resorption nach OECD-Prüfrichtlinie 428 an menschlicher Haut wurde ^{14}C -markiertes 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 97 %) als 0,01%ige (w/v) wässrige Lösung in einer Dosis von $20\text{ }\mu\text{l}/\text{cm}^2$ eingesetzt. Es wurden innerhalb von 24 Stunden 25,63 % der applizierten Dosis resorbiert. Die Wiederfindung lag bei 96,85 % (SCCS 2012). Somit ergibt sich ein Flux von $0,02\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde.

In einer In-vitro-Studie zur perkutanen Resorption von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on an Schweinehaut ($0,64\text{ cm}^2$) wurden innerhalb von acht Stunden 1,98 % der in 1 ml wässriger Lösung ($2000\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$) verabreichten Dosis resorbiert (Vijay et al. 2009). Damit ergibt sich ein Flux von $7,7\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde.

In einer Toxikokinetikstudie erhielten Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in 2, 3 oder 4 täglichen, vermutlich oralen Dosen von je $10\text{ mg}/\text{kg KG}$ (k. w. A.). Abdominales Fettgewebe und Leberproben der Tiere wurden untersucht. Im Fettgewebe konnte keine Akkumulation festgestellt werden. Im Lebergewebe wurde maximal $0,22\text{ mg}$ 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg nachgewiesen (US EPA 2005 c).

In der Begründung 1990 ist beschrieben, dass 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on bei Mäusen nach intravenöser Verabreichung hauptsächlich renal und innerhalb von 24 Stunden fast vollständig ausgeschieden wird. Bei Ratten wurden 96 % einer oralen Dosis von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on innerhalb von fünf Tagen ausgeschieden, wobei weder 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on noch seine Metaboliten in Leber oder Fettgewebe akkumulierten.

In einer Toxikokinetikstudie erhielten Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in einer einmaligen, vermutlich oralen Dosis von $20\text{ mg}/\text{kg KG}$ (k. w. A.). Urin und Fäzes der Tiere wurden gesammelt und untersucht. Innerhalb von 5 Tagen wurden 91 % der Radioaktivität mit dem Urin und innerhalb von 3 Tagen 5 % mit den Fäzes ausgeschieden (US EPA 2005 c).

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine neuen Daten vor. In der Begründung 1990 ist beschrieben, dass in Metabolismusstudien an Ratte und Hund im 24-Stunden-Sammelurin kein unverändertes 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on mehr nachgewiesen werden konnte. Der Abbau von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on verlief bei beiden Spezies schnell und vollständig. Als Hauptmetabolit wurde o-Methylsulfonylbenzamid mit 66 bis 81 % der Gesamtradioaktivität im 24-Stunden-Sammelurin bei beiden Spezies bestimmt. Daneben wurde o-Methylsulfonylbenzamid mit 9 bis 19 % sowie ein nicht identifizierter Metabolit mit 7 bis 25 % nachgewiesen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Daten zu einmaliger und wiederholter Exposition, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität beim Menschen liegen nicht vor.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Bei einer vergleichenden Testung reagierten 10 von 56 Freiwilligen auf eine 0,1%ige 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-Zubereitung in Vaseline, aber keiner auf die Substanz aus einer kommerziellen Zubereitung (20 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in wässrigem Dipropylenglykol) in 0,002%iger und 0,05%iger Verdünnung in wässrigem Dipropylenglykol. Bei den nach vier Tagen beurteilten Reaktionen handelte es sich um eine erythematöse Reaktion mit Infiltrat sowie um sieben erythematöse und zwei fragliche Reaktionen. Nur eine der sieben erythematösen Reaktionen war bei erneuter Testung mit der 0,1%igen Zubereitung reproduzierbar (Chew und Maibach 1997).

Für die Epikutantestung mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on steht eine Zubereitung von 0,05 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Vaseline zur Verfügung. Diese Testzubereitung hat jedoch einen ungünstigen Reaktionsindex¹⁾ von –0,34, auch sie löst also oft fragliche oder irritative Reaktionen aus (Aalto-Korte et al. 2006). In Deutschland wird 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on im Epikutantest zumeist als 0,1%ige Zubereitung des Natriumsalzes in Vaseline getestet. Der Reaktionsindex von 0,1 bis 0,4 für diese Zubereitung und die Positivity Ratio²⁾ von 67 bis 71 % (Geier und Schnuch 1996; Geier et al. 2012) weisen diese Testzubereitung als für den Epikutantest ausreichend bis gut geeignet aus.

Fallberichte über beruflich bedingte Sensibilisierungen

Beruflich bedingte Sensibilisierungen gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wurden in der Literatur häufig beschrieben. Die Fallberichte oder Fallserien stehen zumeist im Zusammenhang mit der Handhabung von mehr oder weniger hoch konzentrierten, 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-haltigen Konservierungsmitteln bei nicht näher beschriebenen Labortätigkeiten oder bei der Herstellung von Farben und Lacken sowie anderen Produkten. In weiteren Fallberichten wurden Sensibilisierungen gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Farben, Kühlschmierstoffen oder Kleister sowie in PVC-Handschuhen beschrieben. In anderen Fällen konnte die ursächliche Exposition gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-haltige Produkte nicht nachgewiesen werden oder wurde nicht überprüft (siehe Tabelle 1).

Berichte über Kreuzreaktionen

Über die Häufigkeit von simultanen Reaktionen gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und andere Isothiazolinone gibt es unterschiedliche Angaben. Möglicherweise stehen die in einigen Untersuchungen beobachteten simultanen Reaktionen gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und gegen das Gemisch aus 5-Chlor-2-methyl-2,3-di-

1) Der Reaktionsindex ist definiert als der Quotient: $(a - d - i) / (a + d + i)$; mit: a = Anzahl allergischer Reaktionen, d = Anzahl fraglicher Reaktionen, i = Anzahl irritativer Reaktionen (Brasch und Henseler 1992).

2) Die Positivity Ratio ist definiert als der Prozentsatz einfach positiver Reaktionen an der Gesamtheit der positiven Reaktionen (Geier et al. 2003).

hydroisothiazol-3-on und 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on (MCI/MI) oder gegen 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on im Zusammenhang mit einer Koexposition, da 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on häufig in Kombination mit 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und früher auch in Kombination mit MCI/MI eingesetzt wurde.

So fand sich in einer Untersuchung des IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) nur bei 2 von 36 gegen MCI/MI Sensibilisierten und bei 2 von 12 gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on Sensibilisierten eine simultane Reaktion auf beide Substanzen. Eine simultane Reaktion auf 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on (ohne gleichzeitige Reaktion auf MCI/MI) fand sich bei einem weiteren der 12 gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on Sensibilisierten (Geier und Schnuch 1996). In einer späteren Untersuchung wurden relativ geringe Quoten konkordanter Reaktionen auf 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on oder 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on beobachtet (Geier et al. 2015; siehe Tabelle 1). In einer Zusammenfassung wird berichtet, dass 3 von 4 Beschäftigten mit einer Sensibilisierung gegen MCI/MI auch auf 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und einer von diesen Dreien auch auf 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on positiv reagierte (Rustemeyer und Bruynzeel 2004). Von vier Beschäftigten mit bestehender Sensibilisierung gegen 0,105 % 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on in Wasser zeigte lediglich einer eine fragliche Reaktion auf 0,05 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Vaseline (Thyssen et al. 2006). In einer anderen Untersuchung reagierte keiner von drei Beschäftigten mit einer positiven Reaktion auf 0,05 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Ethanol auch auf das in der Standardreihe getestete MCI/MI (Dias et al. 1992). Hingegen fand sich bei 10 von 556 unselektiert mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on getesteten Patienten eine positive Reaktion, bei acht von ihnen auch mit einer positiven Reaktion auf MCI/MI. Von den 556 Getesteten reagierten 48 weitere Patienten singularär auf MCI/MI (Damstra et al. 1992). Ein gegen N-Butyl-1,2-benzisothiazolinon sensibilisierter Metallarbeiter reagierte im Epikutantest positiv auf eine 0,05%ige Zubereitung dieser Substanz in Vaseline sowie eine 0,5%ige und eine 0,005%ige Zubereitung in Ethanol, nicht aber auf 0,05 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on, 0,1 % 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on (jeweils in Vaseline) sowie eine 0,2%ige Zubereitung von 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und 0,02 % MCI/MI (jeweils in Wasser) (Dahlin und Isaksson 2015).

Weitere Befunde

Bei je einem Beschäftigten mit vermuteter Sensibilisierung gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und einfach bzw. zweifach positiver Reaktion im Epikutantest mit einer 2%igen Zubereitung einer 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-Formulierung (k. w. A.) war der Lymphozytentransformationstest (LTT) positiv. Für beide lieferte der LTT mit 5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on ebenfalls ein positives Ergebnis mit einer um etwa 60 bis 70 % geringer ausgeprägten Proliferationssteigerung. Nur der Beschäftigte mit einfach positiver 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-Reaktion zeigte auch auf eine 0,02%ige Zubereitung von 5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on eine positive Epikutantest-Reaktion (Stejskal et al. 1990).

In einem Human Repeat Insult Patch Test (HRIPT) traten bei 5 von 58 Freiwilligen Reaktionen nach Behandlung mit 0,0725 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on auf, während sich bei 54 Freiwilligen keine Reaktionen nach Behandlung mit 0,036 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on zeigten (Basketter et al. 1999).

Ein offener vierwöchiger Anwendungstest an 15 gegen MCI/MI sensibilisierten Freiwilligen erfolgte mit zweimal täglicher Applikation von 1 bis 1,5 ml einer 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on (jeweils 0,0075 %) enthaltenden Creme. Nach vier Wochen hatten drei Probanden den Test wegen aufgetretener Reaktionen abgebrochen und für zwei Probanden war kein Ergebnis verfügbar. Bei einem der zehn übrigen Probanden war eine erythematöse Reaktion aufgetreten (SCCNFP 2004). Dieser Test ist wegen der gleichzeitigen Exposition gegen das hautsensibilisierende 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on für die Bewertung der hautsensibilisierenden Wirkung des 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on nicht heranziehbar.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Etwa zwei Monate, nachdem ein Chemielaborant begonnen hatte, die Rohmaterialien, unter anderem Enzyme wie Alkalase oder alpha-Amylase, Benzalkoniumchlorid sowie 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on, für die Herstellung von Reinigungsmitteln in eine Mischapparatur abzufüllen, traten bei ihm arbeitsplatzbezogen Rhinitis und Asthma auf. Die Symptome stellten sich direkt bei der beschriebenen Tätigkeit ein, besserten sich aber nach 15 bis 30 Minuten. Wurde die Tätigkeit jedoch fortgeführt, persistierte die Symptomatik zuweilen auch bis nach Arbeitsende. Im offenen 20-minütigen Provokationstest mit einer vernebelten 0,04%igen wässrigen Lösung von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on trat eine Sofortreaktion auf, mit einem Abfall der Einsekundenkapazität (FEV1) nach 15 Minuten um 26 %. Das FEV1 erreichte zwei Stunden später wieder den Normalwert, und es trat keine Spätreaktion auf. Provokationstests mit Alkalase (20 Minuten; 0,06 µg/m³), alpha-Amylase (20 Minuten; vernebelte 0,1%ige wässrige Lösung) und Benzalkoniumchlorid (30 Minuten; Umfüllen einer 10%igen wässrigen Lösung) führten zu keinen signifikanten Abweichungen der Lungenfunktion. Zwei zur Kontrolle getestete Personen mit Sensibilisierung gegen Phthalsäureanhydrid bzw. Hausstaubmilbe zeigten keine Reaktion bei der Provokation mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Moscato et al. 1997).

Tab. 1 Berichte über positive Epikutantests auf 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
2264 Patienten des FIOH	0,05 % (Ethanol); 0,05 % (Vaseline); 0,1 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 20/2264 Patienten (8 × 1+, 8 × 2+, 4 × 3+)	Testzeitraum: 1991–1993 (alkoholische Zubereitung) u. 1994–2005 (Vaseline-Zubereitung), 1999 (0,1%ige Zubereitung); in 6 Fällen BIT-haltige PVC-Handschuhe als Ursache vermutet; in 3 Fällen Handhabung von BIT-Konzentraten; 1× Exposition gegen 0,1 % BIT enthaltenden Kühlschmierstoff; in 10 Fällen keine BIT-Exposition nachgewiesen; in 4 u. 2 Fällen auch positive Reaktion auf MCI/MI bzw. OIT	Aalto-Korte et al. 2006
3 Patienten des FIOH mit Kontaktekzem der Hände	0,05 % (Vaseline)	3 × 2+	bei allen 3 Patienten beruflicher Kontakt mit BIT-haltigen PVC-Handschuhen	Aalto-Korte et al. 2007
5450 Patienten des Helsinki University Central Hospital	0,05 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 16/5450 Patienten (k. w. A.)	Testzeitraum: Januar 2000 bis April 2006; in einem Fall BIT-haltige PVC-Handschuhe als Ursache angenommen; in 2 weiteren Fällen waren PVC-Handschuhe ursächlich, deren BIT-Gehalt aber nicht analysiert wurde; in keinem Fall positive Reaktion auf MCI/MI	Aalto-Korte et al. 2007
194 Patienten mit positiver Reaktion auf MI oder MCI/MI	0,05 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 12/194 Patienten	Testzeitraum 2010–2012; bei 8 von 12 Patienten auch positive Reaktion auf OIT	Aerts et al. 2014
ein Beschäftigter in der Schuh-Fabrikation	0,1 % (Vaseline)	2+ nach 48 h, 1+ nach 96 h	BIT-haltiger, Wasser-basierter Gummi-Klebstoff als Ursache vermutet	Ayadi und Martin 1999
eine Laborantin	0,1 % (Methylethylketon); 0,1 % (Ethanol)	2+-Reaktion auf beide Zubereitungen (nach 48 und 96 h)	Handhabung konzentrierter Zubereitungen von BIT, MI u. MCI/MI; auch positive Reaktion auf 0,01 % MI, nicht aber auf 0,01 % MCI/MI	Burden et al. 1994

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
ein Beschäftigter in der Herstellung von Wasser-Enthärtern	0,05 % (Vaseline)	1+ (nach 48 und 96 h)	Handhabung von Konzentrat mit 20 % BIT-Na-Salz zur Herstellung einer Konservierungslösung; keine Reaktion auf MCI/MI	Cooper und Shaw 1999
4 Beschäftigte: je ein Maler, Klempner, Siebdrucker, Kühlschmierstoff-Exponierter	0,001 %–0,16 % (Wasser)	positive Reaktion ab 0,003 %	BIT-haltiger Kleister; keine Reaktion auf MCI/MI; für 3 weitere Beschäftigte (1 Klempner, 1 Siebdrucker, 1 Kühlschmierstoff-Exponierter) mit positiver Reaktion auf BIT (k. w. A.) fehlen detaillierte Angaben zu den möglicherweise BIT enthaltenden Kontaktstoffen	Damstra et al. 1992
556 konsekutiv getestete Patienten	0,04 % (Wasser)	positive Reaktion bei 10/556 (k. w. A.)	in den meisten Fällen kein eindeutiger Hinweis auf BIT-haltige Kontaktstoffe; bei 8/10 auch positive Reaktion auf MCI/MI	Damstra et al. 1992
4 Beschäftigte in der Herstellung von „Luft-Erfrischern“	0,05 % (Ethanol)	3/4 positiv (2 × 2+, 1 × 3+)	keine Reaktion auf MCI/MI	Dias et al. 1992
ein Maler	0,1 % (Vaseline)	2+	im ersten Fall BIT- u. MCI/MI-haltiger Kleister u. im zweiten Fall 50–250 ppm BIT enthaltende Farben; in beiden Fällen auch positive Reaktion auf MCI/MI	Ezzelarab 1994
ein Maler	0,01 % u. 0,1 % (Ethanol) sowie 0,1 % (Vaseline)	1+ (auf 0,01 %) sowie jeweils 3+		
202 Maler aus 8 Betrieben	0,1 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 7/202 Beschäftigten	epidemiologische Untersuchung zur Abklärung der Häufigkeit von beruflich bedingten Hauterkrankungen; berufliche Relevanz mit Handekzem bei 2 der positiv Getesteten	Fischer et al. 1995
928 Patienten	0,1 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 12/928 Patienten (8 × 1+, 3 × 2+, 1 × 3+)	Testzeitraum: 1990–1994; außerdem 5 fragliche Reaktionen; positive Reaktion auf MCI/MI u. OIT bei 36 bzw. 6 Patienten; Kollektiv-überschneidung mit Schnuch et al. 1998	Geier und Schnuch 1996

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
181 Kühlschmierstoff-exponierte Patienten	0,1 % (Vaseline) (als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 4/181 Patienten (k. w. A.)	Testzeitraum: April 2000–Juli 2002; Kollektivüberschneidung mit Geier et al. 2004 a, b, 2006	Geier et al. 2003
129 Kühlschmierstoff-exponierte Patienten	0,1 % (Vaseline) (als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 4/129 Patienten (k. w. A.)	Testzeitraum: 1999–2001; Kollektivüberschneidung mit Geier et al. 2003, 2004 b, 2006	Geier et al. 2004 a
152 Kühlschmierstoff-exponierte Patienten	0,1 % (Vaseline) (als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 3/152 Patienten (2 × 1+, 1 × 2+)	Testzeitraum: 2002–2003; außerdem eine irritative und 3 fragliche Reaktionen; Kollektivüberschneidung mit Geier et al. 2003, 2004 a, 2006	Geier et al. 2004 b
103 und 37 Kühlschmierstoff-exponierte Patienten	0,1 % (Vaseline) bzw. 0,05 % (Vaseline) (jeweils als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 4/103 u. 0/37 Patienten (k. w. A.)	Testzeitraum: 2000–2002; Kollektivüberschneidung mit Geier et al. 2003, 2004 a, b	Geier et al. 2006
1362 Patienten	0,1 % (Vaseline) (als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 55/1362 Getesteten	Testzeitraum: 2005–2009; Testung der Patienten mit der DKG-Testreihe „Industrielle Biozide“	Geier et al. 2012
3361 Patienten	0,1 % (Vaseline) (als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 107/3361 Getesteten	Testzeitraum: 2005–2009; Testung der Patienten mit der DKG-Testreihe „Leder und Schuhe“	Geier et al. 2012
8728 Patienten	0,1 % (Vaseline) (als Na-Salz getestet)	positive Reaktion bei 141 von 8728 Getesteten (112 × 1+, 25 × 2+, 4 × 3+)	Testzeitraum: 2009–2013; außerdem 91 × fragliche u. 31 × irritative Reaktion; bei 24/117 Getesteten mit positiver Reaktion auf BIT auch positive Reaktion auf MI; bei 42/4213 Getesteten positive Reaktion auf OIT, davon in 3 Fällen auch positive Reaktion auf BIT	Geier et al. 2015
ein Beschäftigter in der Herstellung von Künstler-Farben	0,01 % und 0,1 % (Vaseline)	jeweils 2+-Reaktion (nach 48 und 96 h)	Testung mit einem Rohstoff aus BIT in Wasser (k. w. A.); keine Reaktion auf MCI/MI	Greig 1991

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
3 Beschäftigte in der Herstellung von Farben und Lacken	0,1 % (Vaseline)	jeweils 1+ nach 48 h u. 2 × 1+, 1 × 3+ nach 96 h	je 1× auch Reaktion auf OIT u. MCI/MI bzw. nur auf MCI/MI	Hardcastle und Gawkrödger 2005
ein Beschäftigter	0,1 % (Vaseline)	positiv (k. w. A.)	Handhabung eines BIT-Konzentrates; zunächst keine Reaktion auf MCI/MI; etwa 2 Jahre später entwickelte sich eine aerogen vermittelte generalisierte Symptomatik u. es zeigte sich auch eine positive Reaktion auf MCI/MI	Kaur-Knudsen et al. 2012
2 Beschäftigte mit Drucktätigkeiten	0,05 % (Vaseline)	1+ (nach 48 u. 96 h) bzw. 2+ (nach 48 und 96 h)	Handhabung von mit BIT konservierten Wasser-basierten Druckfarben u. im zweiten Fall auch Verwendung einer mit BIT-konservierten Flüssigseife	Meysman und Goossens 2017
84 Lehrer für die Holzbearbeitung	0,1 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 6/84 (k. w. A.)	Verwendung von MCI/MI-haltigen Leimen; keine Angaben zu einem möglichen BIT-Gehalt; bei 1/84 positive Reaktion auf MCI/MI	Meding et al. 1996
37 Maler	n. a.	positive Reaktion bei 7/37 Getesteten (k. w. A.)	Testzeitraum: 2001–2010; Vergleich der Ergebnisse bei insgesamt 219 Malern u. 1095 Kontrollpersonen; positive Reaktion auf MCI/MI bei 22/219 Getesteten; Reaktion auf MI und OIT bei 11/41 bzw. 5/21 Getesteten	Mose et al. 2012
2 Beschäftigte in der Herstellung von Farben für die Textil- und Papierindustrie	0,05 % (Vaseline)	1 × 2+ und 1 × 1+ (jeweils nach 48 u. 96 h)	bei beiden Patienten keine Reaktion auf MCI/MI und OIT	Muhn und Sasseeville 2003
ein Beschäftigter in der Herstellung von Wasser-Enthärtern	0,05 % (Vaseline)	1+ (nach 48 h) u. 2+ (nach 96 h)	Handhabung eines Konzentrats mit 10–25 % BIT-Na-Salz zur Herstellung einer Lösung zur Konservierung von Membranen; keine Reaktion auf MCI/MI	Reddy et al. 2009

Tab. 1 (Fortsetzung)

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
2 Patienten	n. a.	2 × 2+ (jeweils nach 48 u. 96 h)	2/5 Patienten mit Sensibilisierung gegen OIT auch mit BIT getestet; bei beiden auch (schwach) positive Reaktion auf MCI/MI	Reyes Balaguer et al. 2008
ein Beschäftigter in der Herstellung von Farben	0,1 % (Vaseline)	2+ (nach 48 und 96 h)	Testung mit einem BIT-haltigen Biozid-Rohstoff; keine Reaktion auf MCI/MI	Sanz-Gallén et al. 1992
1191 Patienten	0,1 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 14/1191 Patienten	außerdem 5× fragliche od. irritative Reaktion; Kollektivüberschneidung mit Geier und Schnuch 1996	Schnuch et al. 1998
3636 Patienten	0,1 % (Wasser) bei 2415 Patienten, 0,05 % (Wasser) bei 1221 Patienten	positive Reaktion bei 32/3636 Patienten (27 × 1+, 5 × 2+)	Testzeitraum: 2009–2013; 2 weitere Patienten nicht getestet, aber als sensibilisiert aufgeführt; bei 5, 6 und 10 Patienten auch positive Reaktion auf MI, MCI/MI und MI bzw. MCI/MI	Schwensen et al. 2014
ein Beschäftigter mit Exposition gegen Latex in der Teppich-Fabrikation	0,05 % (Ethanol)	2+ (k. w. A.)	Handhabung eines Konzentrates mit etwa 20 % BIT-Na-Salz; auch schwach positive Reaktion auf MCI/MI; keine Reaktion auf 0,05 % BIT bei 5 Kontrollpersonen	Taran und Delaney 1997
4 Beschäftigte in der Farben-Herstellung	0,05 % (Vaseline)	bei 1/4 fraglich positive Reaktion nach 2, 3 und 7 Tagen	Handhabung von Biozid-Rohstoffen mit 7–10 % od. 0,2–0,4 % MI; 1–2,5 % OIT; 0,5–1 % MCI/MI oder jeweils 2,5 % MI und BIT; bei 2/4 positive Reaktion auf MCI/MI und bei allen 4 positive Reaktion auf 0,105 % MI	Thyssen et al. 2006
ein Beschäftigter in der Herstellung von Wasser-basierten Lacken	0,05 % (Vaseline)	2+ (k. w. A.)	wahrscheinlich Handhabung eines 10%igen BIT-Konzentrates	Walker et al. 2004

BIT: 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on; DKG: Deutsche Kontaktallergie-Gruppe; FIOH: Finnish Institute of Occupational Health; k. w. A.: keine weiteren Angaben; MCI/MI: Gemisch aus 5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on; MI: 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on; OIT: 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on; PVC: Polyvinylchlorid

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In der Begründung 1990 wird die orale LD₅₀ von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on bei der Ratte mit 900 bis 1200 mg/kg KG und an der Maus mit 1150 mg/kg KG angegeben. In einer weiteren Untersuchung enthielt die Testsubstanz 73 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on. Es wurde eine orale LD₅₀ an männlichen und weiblichen Ratten von 670 bzw. 784 mg/kg KG ermittelt (Begründung 1990).

An Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 82,3 %, 17,7 % Wasser) als 40%ige Suspension in Wasser untersucht. Die LD₅₀ der Testsubstanz wurde mit 1450 mg/kg KG (entspricht 1193 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG) bestimmt (SCCS 2012).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In der Begründung 1990 ist beschrieben, dass nach einmaliger okklusiver Applikation einer Testsubstanz mit 73,1 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on bei Wistar-Ratten eine dermale LD₅₀ von mehr als 2000 mg/kg KG erhalten wurde.

Je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 82,3 %; 17,7 % Wasser) einmalig 24 Stunden lang auf die Haut appliziert (k. w. A.). Die mit Wasser angefeuchtete Testsubstanz wurde in einer Dosis von 5000 mg/kg KG verabreicht. Innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit und bei der abschließenden Nekropsie wurden keine auffälligen Befunde erhoben. Die dermale LD₅₀ liegt höher als 5000 mg/kg KG (entspricht 4115 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG) (SCCS 2012).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die in der Begründung 1990 beschriebenen 90-Tage-Studien an Hunden und Ratten wurden Anfang der 1970er Jahre durchgeführt. Dabei wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on technischer Qualität mit bis zu 20 % Verunreinigungen verwendet. Bei den Hunden wurden bei 495 mg/kg KG und Tag verminderte Nahrungsaufnahme und verringerte Gewichtszunahme sowie leichte Anämie, Lebervergrößerung, und

bei männlichen Tieren Zunahme des Gehirngewichts und signifikant vermindertes Milzgewicht beobachtet. Der NOEL wurde mit 165 mg/kg KG und Tag bzw. 0,5 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on im Futter angegeben. Bei den Ratten wurde die höchste Konzentration von 0,1 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on im Futter als NOEL angegeben, was ca. 90 mg/kg KG und Tag entspricht (Umrechnungsfaktor 0,09 nach EFSA 2012).

Weiterhin ist in der Begründung 1990 eine 90-Tage-Studie an Ratten mit 28-Tage-Dosisfindungsstudie beschrieben, die Ende der 1970er Jahre mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 76 %, k. A. zu Verunreinigungen) durchgeführt wurde. In der 90-Tage-Studie wurde nur eine Futterkonzentration von 0,76 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on untersucht, was ca. 684 mg/kg KG und Tag entspricht (Umrechnungsfaktor 0,09 nach EFSA 2012). Es wurden verminderte Körpergewichtszunahme und geringere Futteraufnahme sowie eine Verdickung des Vormagens, z. T. auch mit Entzündung der Submukosa festgestellt. Das Herzgewicht nahm zu, und weibliche Tiere zeigten außerdem eine Hypoplasie der Thymusrinde.

In einer 28-Tage-Schlundsondenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 erhielten Gruppen von je sechs männlichen und weiblichen Wistar-Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 84,29 %, 15 % Wasser) suspendiert in 0,5 % Carboxymethylcellulose täglich in Dosen von 0, 15, 45 oder 135 mg/kg KG und Tag (entspricht 0; 12,6; 37,9 oder 113,7 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag). Nachbeobachtungsgruppen wurden mitgeführt (k. w. A.). In der hohen Dosisgruppe wurden bei allen männlichen Tieren ab dem 17. Behandlungstag und bei je zwei weiblichen Tieren in der Hauptgruppe und der Nachbeobachtungsgruppe ab dem 20. Tag bis zum Ende der Behandlung leichter Speichelfluss festgestellt. Dieser Effekt war in der Nachbeobachtungszeit reversibel. Das Körpergewicht war in den unteren Dosisgruppen unbeeinflusst. In der hohen Dosisgruppe war es bei den männlichen Tieren während der gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungszeit signifikant vermindert, bei den weiblichen Tieren nur von der 4. bis zur 6. Woche. Die Körpergewichtszunahme der männlichen und weiblichen Tiere war in der hohen Dosisgruppe ab der zweiten Woche bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit signifikant vermindert. Ab der mittleren Dosis traten bei männlichen und weiblichen Ratten im Vormagen erhöhte Inzidenzen histopathologischer Läsionen wie Hyperkeratose, Epithelhyperplasie und Ulzeration auf. Der Schweregrad dieser Läsionen war in der Nachbeobachtungszeit bei der hohen Dosisgruppe vermindert. Der NOAEL der Studie wird mit 15 mg/kg KG und Tag (12,6 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag) angegeben. Die histopathologischen Veränderungen im Magen lassen sich sehr wahrscheinlich auf die Reizwirkung von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on zurückführen (SCCS 2012).

In einer 90-Tage-Schlundsondenstudie aus dem Jahr 2002 nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten Gruppen von je zehn männlichen und weiblichen Wistar-Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 84,29 %, 15 % Wasser) suspendiert in 0,5 % Carboxymethylcellulose täglich in Dosen von 0, 10, 30 oder 75 mg/kg KG und Tag (entspricht 0; 8,4; 25,3 oder 63,2 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag). Weitere Gruppen von je 10 männlichen und weiblichen Tieren erhielten 90 Tage lang 0 oder 75 mg/kg KG und Tag (entspricht 0 oder 63,2 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag) und wurden anschließend 28 Tage lang nachbeobachtet.

Es wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen bezüglich Ophthalmologie, neurologische Tests, klinische Chemie, Spermienparameter, Organengewichte oder Mortalität beobachtet. Darüber hinaus waren in der unteren Dosisgruppe Wachstum, Futterraufnahme, Hämatologie sowie makroskopische und histopathologische Untersuchungen unauffällig. Bei 30 mg/kg KG und Tag war die Futterraufnahme bei den weiblichen Tieren in der zweiten und vierten Woche vermindert. Behandlungsbedingte makroskopische und histopathologische Veränderungen wurden im Vormagen bei männlichen und weiblichen Tieren festgestellt, die möglicherweise auf die Reizwirkung der Substanz zurückgeführt werden können. Die Inzidenzen histopathologischer Läsionen wie Hyperkeratose, Epithelhyperplasie und Ulzeration waren dort erhöht. Bei 75 mg/kg KG und Tag traten behandlungsbedingte Anzeichen von leichtem Speichelfluss bei vier männlichen und drei weiblichen Tieren der Hauptgruppe und drei männlichen und fünf weiblichen Tieren der Nachbeobachtungsgruppe während der Behandlungsphase auf. Während der Nachbeobachtungszeit wurden diese Wirkungen nicht mehr beobachtet. Die wöchentlich festgestellten Körpergewichte und Körpergewichtszunahmen (–67 %) waren bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe während der gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungszeit bis auf die Körpergewichte in der 3. Woche signifikant vermindert. Die Körpergewichtszunahme war bei männlichen und weiblichen Tieren während der Nachbeobachtungsphase von der 15. bis zur 17. Woche signifikant erhöht. Die Futterraufnahme war bei den männlichen Tieren in der 1., 2., 7., 8., 12. und 13. Woche sowie bei den weiblichen Ratten in der 1., 2. und 4. Woche signifikant vermindert. Während der Nachbeobachtungszeit war dieser Effekt reversibel. Mögliche behandlungsbedingte hämatologische Effekte traten bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe auf und umfassten signifikante Zunahmen der Anzahl von weißen Blutzellen und von MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) sowie eine Abnahme der Erythrozytenzahl. Die Veränderungen von MCH und Erythrozytenzahl bei den männlichen Tieren wichen um weniger als 5 % von der Kontrolle ab, aber die Veränderungen waren statistisch signifikant und während der Nachbeobachtungszeit anhaltend. Die erhöhte Anzahl von weißen Blutzellen wird als behandlungsbedingt angesehen, sie war in der Nachbeobachtungszeit reversibel. Bei den weiblichen Tieren wurde bei dieser Dosis eine signifikante Zunahme der Thrombozyten beobachtet, die nicht mit Veränderungen der Prothrombinzeit verbunden und in der Nachbeobachtungszeit reversibel war. Im Vormagen traten erhöhte Inzidenzen und Schweregrade histopathologischer Läsionen wie Verdickung, Hyperkeratose, Epithelhyperplasie und Ulzeration bei männlichen und weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppe auf. Der Schweregrad dieser Läsionen war in der Gruppe mit Nachbeobachtungszeit vermindert. Der NOAEL der Studie wird mit 10 mg/kg KG und Tag angegeben, was einem Gehalt an 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on von 8,4 mg/kg KG und Tag entspricht. Er beruht auf den histopathologischen Veränderungen im Magen, die vermutlich auf die Reizwirkung von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on zurückzuführen sind. Der NOAEL für systemische Effekte liegt bei 30 mg/kg KG und Tag, entsprechend 25,3 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag (SCCS 2012; US EPA 2005 b).

In einer weiteren 90-Tage-Studie aus dem Jahr 1990 erhielten Gruppen von je 12 männlichen und weiblichen Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on mit dem Futter in

Konzentrationen von 0, 200, 900 oder 4000 mg/kg (entspricht 0; 15,3; 69,0 oder 322 mg/kg KG und Tag für männliche und 0; 17,6; 78,3 oder 356 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere). Untersucht wurden unter anderem Körpergewicht, Futteraufnahme, Ophthalmologie, Hämatologie, klinische Chemie, Organgewichte, Pathologie und Histopathologie. Die einzigen toxikologisch bedeutsamen Veränderungen waren vermindertes Körpergewicht in der hohen Dosisgruppe während des gesamten Studienverlaufs sowie bei einigen männlichen Tieren der mittleren Dosisgruppe. Hyperplasie der Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen wurde bei je 11 von 12 männlichen und weiblichen Tieren der 4000-mg/kg-Gruppe beobachtet. Dieser Effekt trat bei den Tieren der mittleren Dosisgruppe nicht auf, jedoch wurde bei je einem männlichen und weiblichen Tier bei der pathologischen Untersuchung eine Verdickung der Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen festgestellt. Bei der unteren Dosisgruppe traten keine Wirkungen auf. Der NOAEL wurde mit 15,3 mg/kg KG und Tag für männliche Tiere und mit 78 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere angegeben (EFSA 2006; US EPA 2005 c).

In einer 90-Tage-Studie an Beagle-Hunden aus dem Jahr 1991 wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 94,6 %) in Dosierungen von 0, 5, 20 oder 50 mg/kg KG und Tag an je vier männliche und weibliche Tiere in Kapseln verabreicht. Mortalität war nicht zu beobachten. Ab 20 mg/kg KG und Tag trat Erbrechen auf. In der hohen Dosisgruppe wurden bei beiden Geschlechtern signifikant verringertes Plasmaalbumin (um 9–11 %), Gesamtprotein (um 7–13 %) und Alaninaminotransferase (um 26–30 %) sowie signifikant erhöhte Triglyceride (um 30–49 %) festgestellt. Diese Wirkungen waren von einem erhöhten absoluten Lebergewicht (um 17 %) bei beiden Geschlechtern in der hohen Dosisgruppe und bei den weiblichen Tieren (um 12 %) in der mittleren Dosisgruppe begleitet. Es wurden keine behandlungsbedingten pathologischen oder histopathologischen Veränderungen berichtet. Der NOAEL wird mit 5 mg/kg KG und Tag angegeben (US EPA 2005 b, c).

Fazit

In den 90-Tage-Studien mit Bolusgabe (Schlundsonde bei Ratten, Kapseln bei Hunden) stehen die lokalen Wirkungen von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on am Magen im Vordergrund. Entsprechend liegt in den 90-Tage-Studien der NOAEL für Ratten bei 8,4 und bei Hunden bei 5 mg/kg KG und Tag. Bei Ratten traten ab 25,3 mg/kg KG und Tag histopathologische Veränderungen im Magen und bei Hunden Erbrechen ab 20 mg/kg KG und Tag auf. Bezüglich der systemischen Effekte liegt der NOAEL für Ratten bei 25,3 und für Hunde bei 20 mg/kg KG und Tag. Systemische Wirkungen wie verminderte Körpergewichtszunahme und hämatologische Veränderungen waren bei den Ratten ab 63,2 mg/kg KG und Tag und signifikante Veränderungen klinisch-chemischer Parameter bei den Hunden bei 50 mg/kg KG und Tag zu verzeichnen.

Bei den 90-Tage-Fütterungsstudien wurden lokale Wirkungen am Magen von Ratten erst bei höheren Dosierungen ab 322 mg/kg KG und Tag beobachtet (NOAEL 69 mg/kg KG und Tag). Die empfindlichste systemische Wirkung war vermindertes Körpergewicht ab 69 mg/kg KG und Tag bei männlichen Ratten (NOAEL 15,3 mg/kg KG und Tag). In einer älteren 90-Tage-Fütterungsstudie wurde bei Hunden bei 495 mg/kg KG und Tag verminderte Nahrungsaufnahme und verringerte Gewichts-

zunahme, leichte Anämie, Lebervergrößerung, und bei männlichen Tieren Zunahme des Hirngewichts und signifikant vermindertes Milzgewicht beobachtet. Der NOEL wurde mit 165 mg/kg KG und Tag angegeben.

5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer dermalen 90-Tage-Studie erhielten Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag (k. A. zu Gruppengröße und Applikationsform). In allen Gruppen ab 100 mg/kg KG und Tag traten pathologische Veränderungen am Magen auf, die eine orale Aufnahme der reizenden Testsubstanz vermuten lassen. Der systemische NOAEL lag bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag (US EPA 2005 c).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In der Begründung 1990 ist beschrieben, dass sich 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on an der Rattenhaut bei Konzentrationen von 25 % als stark reizend und bei 12,5 % als reizend erwiesen hat. Ein weiterer Test mit einer 33 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on enthaltenden wässrigen Dispersion ergab bei Kaninchen nach vierstündiger okklusiver Applikation eine reizende und nach einstündiger okklusiver Applikation eine leicht reizende Wirkung (Begründung 1990).

Je drei männliche und weibliche Neuseeländer-Kaninchen erhielten 0,5 g 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 82,3 %, 17,7 % Wasser) in 0,5 ml Wasser vier Stunden lang semi-okklusiv auf die Haut verabreicht. Beobachtungen erfolgten eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 Tage nach Ende der Behandlung. Nach einer Stunde waren klar abgegrenzte mäßige Erytheme und Ödeme an allen behandelten Hautarealen aufgetreten, die mit der Zeit zurückgingen. Bei einem Tier wurde Abschuppung/Desquamation beobachtet. Alle Veränderungen waren bis zum 7. Tag reversibel (k. A. zu den Scores). 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wurde als hautreizend bewertet (SCCS 2012).

5.3.2 Auge

In der Begründung 1990 ist ohne weitere Angaben beschrieben, dass sich 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in einer Konzentration von 12,5 % als stark reizend am Kaninchenauge erwiesen hat.

Zur Bestimmung der augenreizenden Wirkung wurde eine Testsubstanz, bestehend aus >20 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on gemischt mit <10 % 3,5-Dimethyl-2-(4-morpholinylmethyl)phenol, >10 % Triethanolamin und >10 % Diethanolamin, in wässrigen Lösungen von 1, 5, 10 und 20 % in einer Menge von 0,1 ml in den Bindehautsack eines Auges von je einem männlichen Kaninchen appliziert. Die Testsubstanz wurde nicht ausgewaschen, Beobachtungen erfolgten nach einer Stunde und 4 Stunden sowie nach 1 Tag, 2, 3 und 7 Tagen. Eine Stunde nach der Verabreichung

der höchsten Konzentration traten schwere Augenschäden auf (Trübung der Hornhaut, Iris nicht sichtbar, schwere Rötung, leichte Schwellung und reichlich blutiger Ausfluss an den Konjunktiven), so dass das Tier getötet wurde. Bei Konzentrationen von 10 und 5 % waren starke bis mäßige Wirkungen zu beobachten, die Tiere wurden nach einem Tag getötet. Die 1%ige wässrige Lösung verursachte leichte Hornhauttrübung, keine Iritis und leichte Konjunktivitis. Die Wirkungen waren nach sieben Tagen reversibel (E.I. du Pont de Nemours and Company 1980).

Gruppen von vier männlichen und fünf weiblichen Neuseeländer-Kaninchen erhielten je 0,1 g 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 82,3 %, 17,7 % Wasser) in ein Auge appliziert. Bei drei Tieren wurde die Testsubstanz nach 20 bis 30 Sekunden wieder ausgewaschen, bei den übrigen Tieren nicht. Innerhalb von einer Stunde bis 48 Stunden trat bei allen behandelten Tieren eine starke bis maximale Reizung mit Hornhauttrübung, Iritis und Konjunktivitis auf. Die Stärke der Reizwirkung nahm mit der Zeit zu. Auf Grund der irreversiblen Veränderungen wurde der Test nach 48 Stunden beendet. Die Testsubstanz war stark reizend am Kaninchenauge (SCCS 2012).

In einem zum damaligen Zeitpunkt noch nicht validierten In-vitro-Test an Rinderäugen wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit >99 %) in wässriger Lösung als das Natriumsalz in Konzentrationen von 75, 750 oder 7500 mg/l untersucht. Dabei wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on unter den gewählten Testbedingungen als nicht augenreizend angesehen (SCCS 2012). Da das Natriumsalz getestet wurde, ist das Ergebnis nicht für die Ausgangsubstanz gültig.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest wurde ein technisches 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-Produkt (79,8 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on; 19,2 % Wasser) in 0,1%iger Konzentration für die intradermale und in 20%iger Konzentration für die topische Induktionsbehandlung eingesetzt. Als Vehikel diente jeweils Maiskeimöl. Bei der Auslösung mit einer 10%igen Zubereitung von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Ethanol zeigten 9 von 20 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen eine positive Reaktion (SCCNFP 2004; SCCS 2012)

Hingegen reagierte in einem weiteren Maximierungstest keines von 20 weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen. In dieser Untersuchung wurde ein technisches 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-Produkt (20,2 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in einem nicht angegebenen Lösemittel) in 1%iger Konzentration für die intradermale Induktionsbehandlung (Vehikel Propylenglykol oder Maiskeimöl) eingesetzt. Für die topische Induktionsbehandlung diente eine 3%ige und für die Auslösebehandlung eine 1%ige Zubereitung des Produktes in Vaseline (Zissu 2002).

In einem dritten Maximierungstest mit Gruppen von fünf oder zehn Hartley-Meerschweinchen wurde 0,005%iges 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on als minimale Konzentration für die intradermale Induktionsbehandlung, mit der mindestens ein Tier sensibilisiert wurde, ermittelt. Mit einer 0,5%igen Zubereitung von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wurde etwa die Hälfte der Tiere sensibilisiert. Eine alleinige topi-

sche Induktionsbehandlung war für eine Sensibilisierung nicht ausreichend. Als minimal für die Auslösung erforderliche Konzentration wurde ein Wert von 0,0048 % angegeben, entsprechend einer Flächendosis von 3,1 µg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/cm² (Yamano et al. 2005).

In einem Bühler-Test wurde eine 95%ige Zubereitung eines technischen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-Produktes (82,3 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on; 17,7 % Wasser) in Maiskeimöl für die topische Induktionsbehandlung verwendet. Die Auslösebehandlung erfolgte mit der gleichen Zubereitung und führte bei 20 Hartley-Meer-schweinchen zu keiner Reaktion (SCCNFP 2004; SCCS 2012).

Local Lymph Node Assay

Das Sensibilisierungsvermögen von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wurde auch in mehreren LLNA (Local Lymph Node Assay) untersucht. In einem Fall wurde ein EC₃-Wert (Testkonzentration, die zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führt) in Höhe von 10,4 % ermittelt. Das untersuchte Produkt wurde mit einer Reinheit von 78 % spezifiziert und enthielt außerdem 21,5 % Ethylendiamin (Basketter et al. 1999). In Publikationen, in denen Befunde im Direct Peptide Reactivity Assay mit LLNA-Daten korreliert wurden, wird für 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on ein EC₃-Wert in Höhe von 2,3 % angegeben (Gerberick et al. 2007; Roberts et al. 2007 b). In einem dritten LLNA mit CBA/Ca-Mäusen wurden mit 3 %, 10 %, 30 % und 50 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit „100 %“) Stimulationsindices (SI) in Höhe von etwa 1,6; 1,2; 2,8 und 4,5 ermittelt. Ein weiterer Test mit den gleichen Konzentrationen lieferte SI-Werte in Höhe von etwa 2,7; 3,8; 4,5 und 5,0 (Botham et al. 1991). Unter Verwendung von Dimethylsulfoxid führte 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in einem modifizierten LLNA mit Messung des 5-Brom-2'-desoxyuridin (BrdU)-Einbaus in 0,3%iger und 1%iger Konzentration zu keinen signifikanten Effekten auf die Lymphozytenproliferation und den BrdU-Einbau. Den nach Applikation einer 3%igen Zubereitung beobachteten, jeweils 1,3-fachen Anstieg von Lymphozytenproliferation und BrdU-Einbau (kombinierter Stimulationsindex: 1,7) führten die Autoren auf irritative Effekte zurück (Yamano et al. 2005).

Bei gegen 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on sensibilisierten weiblichen CBA-Mäusen wurde in einem modifizierten LLNA unter Verwendung von 5-Brom-2'-desoxyuridin Kreuzreaktivität mit 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on beobachtet. Die Tiere wurden zunächst an drei aufeinanderfolgenden Tagen an den Ohren mit je 25 µl einer 0,13%igen; 0,4%igen oder 1,2%igen Zubereitung von 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on in Aceton/Olivenöl (4:1) behandelt. Am 23. Tag folgte eine Auslösebehandlung mit 25 µl der Isothiazolinon-Zubereitungen (0,4 % 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on; 0,7 % 2-n-Octyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on oder 1,9 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on). Hierbei zeigte sich in den aurikulären Lymphknoten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zunahme der Ohrdicke und der Proliferation der CD4⁺- und der CD8⁺-T-Zellen sowie der CD19⁺-B-Zellen (Schwensen et al. 2017).

In-vitro-Befunde

Auch in mehreren, mittlerweile in den OECD-Prüfrichtlinien 442 C bis 442E aufgenommenen In-vitro-Befunden wurden mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on positive

Resultate erzielt: Im Direct Peptide Reactivity Assay führte 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on zu einer etwa 98%igen Depletion des Cystein-haltigen Modellpeptids und zu einer etwa 10%igen Depletion des Lysin-haltigen Peptids (Gerberick et al. 2007). Die Addukt-Bildung konkurriert möglicherweise auch mit oxidativen Effekten des 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-ons (Natsch und Gfeller 2008). Für den KeratinoSens-Assay wurde ebenfalls ein positives Resultat in einer tabellarischen Übersicht aufgeführt (Natsch et al. 2013). Im Human Cell Line Activation Test (hCLAT) wurde hinsichtlich der CD54-Expression durch THP-1-Zellen (menschliche Leukämie-Zelllinie), nicht aber hinsichtlich der CD86-Expression ein positives Ergebnis erzielt. Als Konzentration an 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on, die für die Verdoppelung der CD54-Expression erforderlich ist, wurde dabei ein Wert von 0,55 µg/ml ermittelt. Als Konzentration, bei der 75 % der Zellen lebensfähig blieben, wurde ein Wert von 1,83 µg/ml angegeben (Takenouchi et al. 2015).

Für den Myeloid U937 Skin Sensitisation Test (MUSST) wurde in einer tabellarischen Übersicht ein positives Ergebnis angegeben (Natsch et al. 2013).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationen-Studie nach Prüfrichtlinie OPPTS 870.3800 der US EPA (Environmental Protection Agency) erhielten je 24 männliche und weibliche CrI:WI (GlX/BRL/Han)BR-Ratten der Elterngeneration 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 92,7 %) mit dem Futter in Konzentrationen von 0, 250, 500 oder 1000 mg/kg (18,5–24,0; 37,2–48,0 und 75,1–97,8 mg/kg KG und Tag für männliche und 21,7–27,4; 43,0–55,6 und 86,3–115,7 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere). Die Verabreichung erfolgte zehn Wochen lang vor der Verpaarung, während der zweiwöchigen Verpaarungs-Phase und der anschließenden Trächtigkeit. Nach der Geburt wurde die Verabreichung der Testsubstanz während der Laktation bis zur Entwöhnung der Nachkommen und zur Nekropsie kontinuierlich beibehalten.

In der ersten Lebenswoche war das mittlere Körpergewicht der Nachkommen der hohen Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrolle leicht verringert (k. w. A.). In der hohen Dosisgruppe war das mittlere Lebergewicht der männlichen Tiere leicht erhöht und das Hodengewicht leicht vermindert (k. w. A.). Bei einigen Tieren der mittleren und bei vielen Tieren der hohen Dosisgruppe traten im Magen leichte Hyperplasie der Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen, bei einigen Tieren auch Plattenepithel-Hyperplasie und Gastritis des Vormagens auf.

Die männlichen F1-Tiere der hohen Dosisgruppe hatten während der gesamten Studiendauer eine leicht verzögerte Körpergewichtsentwicklung, bei den weiblichen Tieren war dieser Effekt nur in der Zeit vor der Verpaarung zu beobachten. Das Überleben der Nachkommen bis zum 4. Lebenstag und die mittlere Körpergewichts-

zunahme der Nachkommen waren in der hohen Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrolle leicht vermindert (k.w.A.), und eine verzögerte Präputial-Trennung wurde berichtet. Bei der mittleren und bei der hohen Dosisgruppe trat im Magen Hyperplasie der Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen auf. Am stärksten ausgeprägt war dieser Effekt bei den weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppe, die auch Plattenepithel-Hyperplasie, Gastritis des Vormagens, Hyperkeratose und Erosion/Ulzeration aufwiesen. Alle weiteren untersuchten Parameter waren unauffällig (SCCS 2012; US EPA 2005 b, c). In den letzten vier Wochen der Studie enthielt das Futter geringere Konzentrationen der Testsubstanz als beabsichtigt. Dennoch kann die Studie als belastbar angesehen werden, da die Konzentrationen in der überwiegenden Studienzeit korrekt waren (US EPA 2005 b).

Der NOAEL für die Elterntiere liegt bei 250 mg/kg Futter (18,5–27,4 mg/kg KG und Tag für männliche und weibliche Tiere), der LOAEL (Hyperplasie der Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen) bei 500 mg/kg Futter (37,2–48,0 mg/kg KG und Tag für männliche und 43,0–55,6 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere). Bei den Nachkommen liegt der NOAEL für Fetotoxizität bzw. postnatale Entwicklungstoxizität bei 500 mg/kg Futter (37,2–48,0 mg/kg KG und Tag für männliche und 43,0–55,6 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere) und der LOAEL (Überleben und Körpergewichtszunahme vermindert und verzögerte Präputial-Trennung als Zeichen eines verzögerten Pubertätseintritts) bei 1000 mg/kg Futter (75,1–97,8 mg/kg KG und Tag für männliche und 86,3–115,7 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere) (US EPA 2005 b).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der Begründung 1990 wird berichtet, dass Gruppen von je acht weiblichen Ratten eine Testsubstanz mit 73,4 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 25, 50, 75 oder 100 mg/kg KG und Tag (entspricht 0; 18,4; 36,7; 55,0 oder 73,4 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag) vom 7. bis zum 16. Tag der Trächtigkeit verabreicht wurde. Zwei Tiere der hohen und eines der mittleren Dosisgruppe wurden in extremis getötet. In der höchsten Dosisgruppe war die Embryoletalität leicht erhöht; bei allen anderen Dosisgruppen fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte Embryoletalität oder -toxizität. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 55 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag.

In einer weiteren, bereits in der Begründung 1990 dargestellten Studie wurde Gruppen von je 24 weiblichen Ratten eine Testsubstanz mit 73,4 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on in Dosierungen von 0, 10, 40 oder 100 mg/kg KG und Tag (entspricht 0; 7,3; 29,4 oder 73,4 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag) per Schlundsonde vom 7. bis zum 16. Tag der Trächtigkeit verabreicht. In der unteren Dosisgruppe wurde keine maternal- oder fetotoxische Wirkung festgestellt. Bei 40 mg/kg KG und Tag trat eine minimale und bei 100 mg/kg KG und Tag eine mäßige maternaltoxische Wirkung (abnorme Atemgeräusche, verminderte Gewichtszunahme, reduzierte Nahrungsaufnahme und in der hohen Dosis Magenläsionen) auf. Die mittlere Dosis wirkte nicht fetotoxisch und nicht teratogen. Eine leichte fetotoxische Wirkung zeigte sich bei 100 mg/kg KG und Tag, weil die Feten im Mittel 4 % leichter waren und geringe Ossifikationsverzögerungen gesehen wurden. Eine teratogene

Wirkung war jedoch nicht zu beobachten. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 29 mg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/kg KG und Tag.

In einer weiteren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie erhielten weibliche Ratten 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 100 %) in Carboxymethylcellulose mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 10, 30 oder 90 mg/kg KG und Tag (k. w. A.). Bei den Muttertieren traten ab 30 mg/kg KG und Tag Atemgeräusche, verfärbtes Fell in der Anogenital-Region, trockenes braunes Material an der Nase sowie erhöhte Mortalität auf. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 10 mg/kg KG und Tag. Bei den Feten waren bei 90 mg/kg KG und Tag erhöhte Inzidenzen von zusätzlichen Ossifikationskernen der Schädelknochen und nicht-ossifizierten Brustbeinsegmenten, aber keine externen oder internen Fehlbildungen zu verzeichnen. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 30 mg/kg KG und Tag (US EPA 2005 b, c). Die Studie liegt nicht im Original vor.

In der 2-Generationenstudie (siehe Abschnitt 5.5.1) traten nur in der hohen Dosisgruppe von 1000 mg/kg Futter (75,1–97,8 mg/kg KG und Tag für männliche und 86,5–113,4 mg/kg KG für weibliche Tiere) Effekte bei den Nachkommen in Form von leicht verringertem Überleben bis zum 4. Lebenstag, verringerter mittlerer Körpergewichtszunahme und verzögerter Präputial-Trennung im Vergleich zur Kontrolle auf. Der NOAEL für Fetotoxizität bzw. postnatale Entwicklungstoxizität liegt bei 500 mg/kg Futter (37,2–48,0 mg/kg KG und Tag für männliche und 43,0–55,6 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere), wobei die Teratogenität nicht untersucht wurde (SCCS 2012; US EPA 2005 c).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In der Begründung 1990 sind mehrere bakterielle Mutagenitätstests, ein UDS-Test an Rattenhepatozyten und ein TK^{+/−}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen aufgeführt, die alle ein negatives Ergebnis erbrachten.

Seither neu vorliegende Studien sind im Folgenden beschrieben.

In einem Test auf differenzielle Abtötung mit *Bacillus subtilis* („Rec-Assay“) mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 100 %) an den Stämmen M45 Rec[−] und H17 Rec⁺ wurden Mengen von 0,06 bis 6,0 µg eingesetzt. Eine in beiden Stämmen ähnliche starke Zytotoxizität wurde ab 0,3 µg beobachtet. Die Autoren sehen das Testergebnis als positiv an (Ozaki et al. 2004). Da es sich um einen Indikatorientest handelt, haben Befunde aus diesem Test bei der Beurteilung mutagener Wirkungen nur untergeordnete Bedeutung.

Ein weiterer Test auf differenzielle Abtötung mit *Bacillus subtilis* („Rec-Assay“) mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit k. A.) in einer Menge von 1200 µg ergab ein negatives Ergebnis (Zani et al. 1991).

In einem bakteriellen Mutagenitätstest mit den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 wurde mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit k. A.) in Konzentrationen von 10 bis 1000 µg/Platte ein negatives Ergebnis erzielt. Die höchste Konzentration war zytotoxisch (Zani et al. 1991).

In einem weiteren bakteriellen Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 mit den *Salmonella-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie *E. coli* WP2uvrA pKM 101 wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 99,02 %) in Konzentrationen von 20 bis 180 µg/Platte untersucht. Auf Grund der hohen Toxizität für Bakterienzellen kann die Studie nicht zur Bewertung herangezogen werden (SCCS 2012). Die Studie liegt nicht im Original vor.

In einem alkalischen Comet-Assay an HL-60-Zellen wurde ab 1 µg 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on/ml eine signifikante Zunahme stark geschädigter Zellen (von 0,8 % in der Kontrolle auf 9,6 %) festgestellt. Die Zellviabilität, ermittelt durch Trypanblau-Ausschluss, verminderte sich von 90 % bei 1 µg/ml auf 5 % bei 5 µg/ml. Die Autoren sehen das Testergebnis als positiv an (Ozaki et al. 2004). Möglicherweise ist das Ergebnis durch die Zytotoxizität verursacht.

In einem In-vitro-Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an CHO-Zellen wurde mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 99,02 %) in Konzentrationen von bis zu 6,4 µg/ml in Anwesenheit und von bis zu 5,0 µg/ml in Abwesenheit von metabolischer Aktivierung inkubiert. Zytotoxizität wurde in Konzentrationen von 75 bis 5000 µg/ml und in einem weiteren Test zwischen 14 und 58,94 µg/ml festgestellt. Die Testsubstanz induzierte Chromosomenaberrationen bei der höchsten untersuchten Konzentration in Anwesenheit metabolischer Aktivierung und bei allen untersuchten Konzentrationen in Abwesenheit metabolischer Aktivierung (SCCS 2012). Die Studie liegt nicht im Original vor.

In einem HPRT-Test an CHO-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 wurde mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 99,02 %) in Konzentrationen von bis zu 5,2 µg/ml 5 Stunden lang in An- und Abwesenheit von metabolischer Aktivierung inkubiert. Toxizität trat mit metabolischer Aktivierung zwischen 4 und 6 µg/ml und ohne metabolische Aktivierung zwischen 2 und 4 µg/ml auf. Es wurde keine Zunahme von Mutationen festgestellt (SCCS 2012). Die Studie liegt nicht im Original vor.

5.6.2 In vivo

In der Begründung 1990 wird berichtet, dass ein Mikronukleustest an der Maus mit oraler Applikation der Testsubstanz (73,4 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on) ein negatives Ergebnis erzielte.

Seither neu vorliegende Studien sind im Folgenden beschrieben.

In einem In-vivo-UDS-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 486 an Wistar-Ratten wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 99,02 %) in Dosierungen von 0, 375 oder 750 mg/kg KG einmalig per Schlundsonde verabreicht. Die Tiere wurden nach zwei oder nach 16 Stunden getötet. In Vorstudien verursachten Dosierungen von 1000 bzw. 1200 mg/kg KG toxische Wirkungen. Es gab keine Hinweise auf die Induktion von außerplanmäßiger DNA-Synthese in Hepatozyten durch die Testsubstanz. Zwei Positivkontrollen ergaben das erwartete Ergebnis (SCCS 2012). Die Studie liegt nicht im Original vor.

In einem In-vivo-Mikronukleustest nach OECD-Prüfrichtlinie 474 an Swiss-Mäusen wurde 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit 99,02 %) in Dosierungen von 0;

63,2; 126,3 und 210,5 mg/kg KG zweimal mit der Schlundsonde im Abstand von 24 Stunden verabreicht. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der zweiten Behandlung getötet. In einer Vorstudie erwies sich eine Dosis von 250 mg/kg KG als nicht toxisch, während Dosierungen von 450 und 900 mg/kg KG toxisch waren. Die Testsubstanz verursachte im Vergleich zur Kontrolle keine erhöhte Anzahl an Mikronuklei. Bei allen behandelten Mäusen wurde ein vermindertes PCE/NCE-Verhältnis festgestellt, was auf das Erreichen der Zielzellen hinweist. Die Positivkontrolle ergab das erwartete Ergebnis (SCCS 2012). Die Studie liegt nicht im Original vor.

Fazit:

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wirkt in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen. Das in vitro nur bei gleichzeitiger Zytotoxizität festgestellte klastogene Potenzial bestätigt sich in vivo in Mikronukleustests nicht. Insgesamt ist 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on als nicht genotoxisch anzusehen.

5.7 Kanzerogenität

In der Begründung 1990 wird von einer 2-Jahre-Studie berichtet, die auf Grund methodischer Limitierungen nur begrenzt zur Bewertung herangezogen werden kann. Darin waren bei Wistar-Ratten, die die Testsubstanz (78,8 % 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on) im Futter erhielten, keine erhöhten Tumorzinzenzen aufgetreten.

Neue Daten liegen hierzu nicht vor.

5.8 Sonstige Daten

In einem In-vitro-Phototoxizitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 432 mit Balb/c 3T3-Zellen ergab 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on (Reinheit >99 %) bei der Untersuchung in Konzentrationen von 0,2 bis 50 µg/ml in An- und in Abwesenheit von UV-A-Licht (5 J/cm²) einen „Photo-Irritation-Factor“ (PIF) von im Mittel 1,54. Die Positivkontrolle Chlorpromazin erzielte einen PIF von etwa 100. An Hand der Testergebnisse wird 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on als nicht phototoxisch angesehen (SCCS 2012).

6 Bewertung

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wirkt stark reizend am Auge von Kaninchen.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Es liegen keine zur MAK-Wert-Ableitung geeigneten Daten beim Menschen vor.

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on ist stark augenreizend. Nach inhalativer Exposition muss daher mit einer Reizwirkung gerechnet werden, es liegen jedoch keine Inhalationsstudien vor. Daher bleibt 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Eine Spitzenbegrenzung entfällt damit.

Fruchtschädigende Wirkung. In drei Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten werden bei 73 bzw. 90 mg/kg KG und Tag bei den Feten verringerte Körpergewichte und verzögerte Ossifikationen festgestellt, zum Teil bei maternaltoxischen Dosierungen. Die NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten liegen bei 29, 30 bzw. 55 mg/kg KG und Tag.

Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Keimzellmutagene Wirkung. Studien zur Keimzellmutagenität von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on liegen nicht vor. An Hand der vorliegenden Studien zur Genotoxizität wird 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on als nicht genotoxisch angesehen. Somit erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Krebserzeugende Wirkung. Geeignete Studien zur Bewertung der Kanzerogenität von 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on liegen nicht vor, jedoch ergibt sich aus der vorliegenden Studie mit begrenzter Validität auch kein Verdacht. Zudem wird 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on an Hand der vorliegenden Daten als nicht genotoxisch angesehen. Somit erfolgt keine Einstufung in eine Kanzerogenitäts-Kategorie.

Hautresorption. Wegen der ab 0,05 % hautreizenden Wirkung werden Studien mit höheren Konzentrationen nicht zur Abschätzung der Hautpenetration verwendet. Aus In-vitro-Penetrationsexperimenten mit Humanhaut und einer 0,01%igen wässrigen Lösung wurde ein Flux von 0,02 µg/cm² und Stunde berechnet. Unter Annahme einer einstündigen dermalen Exposition beider Hände und Unterarme (ca. 2000 cm²) würde dies eine Aufnahme von 40 µg ergeben.

Bezüglich der systemischen Effekte liegt der NOAEL für Ratten in einer oralen 90-Tag-Studie mit täglicher Applikation bei 25,3 mg/kg KG und Tag.

Unter Annahme eines oralen systemischen subchronischen NOAEL bei Ratten von ca. 25 mg/kg KG werden zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosis als systemischen NOAEL auf den Menschen berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentelle orale Resorption von ca. 100 %, die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), das Körpergewicht (70 kg) des Menschen, eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) und die Übertragung des NOAEL des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Damit errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 153 mg.

Die Hautresorption bei nicht reizenden Lösungen ist daher nicht relevant für die systemische Toxizität, und 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wird nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen zahlreiche neuere positive klinische Befunde im Epikutantest mit 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on vor, die zeigen, dass die Exposition gegen 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on eine Sensibilisierung induzieren kann. Nicht immer ist jedoch erkennbar, ob diese auf eine alleinige Exposition gegen die Substanz selbst oder auf eine Kreuzreaktion nach Sensibilisierung gegen andere Isothiazolinone zurückzuführen ist. Ergebnisse experimenteller Untersuchungen an

Meerschweinchen und Mäusen belegen ebenfalls die kontaktsensibilisierende Wirkung des 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on. Zur Wirkung an den Atemwegen liegt lediglich ein Fallbericht vor, mit dem eine atemwegssensibilisierende Wirkung nicht hinreichend zu belegen ist. 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on wird daher weiterhin mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R (2006) Antimicrobial allergy from polyvinyl chloride gloves. *Arch Dermatol* 142: 1326–1330
- Aalto-Korte K, Ackermann L, Henriks-Eckerman ML, Välimaa J, Reinikka-Railo H, Leppänen E, Jolanki R (2007) 1,2-Benzisothiazolin-3-one in disposable polyvinyl chloride gloves for medical use. *Contact Dermatitis* 57: 365–370
- Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulan B, Jacobs MC, Kerre S, Lapeere H, Pierret L, Wouters K, Goossens A (2014) The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 71: 41–48
- Aptula AO, Patlewicz G, Roberts DW (2005) Skin sensitization: reaction mechanistic applicability domains for structure-activity relationships. *Chem Res Toxicol* 18: 1420–1426
- Ayadi M, Martin P (1999) Pulpitis of the fingers from a shoe glue containing 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT). *Contact Dermatitis* 40: 115–116
- Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I, Wahlberg JE (1999) Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis* 40: 150–154
- Botham PA, Hilton J, Evans CD, Lees D, Hall TJ (1991) Assessment of the relative skin sensitizing potency of 3 biocides using the murine local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 25: 172–177
- Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27: 203–204
- Burden AD, O'Driscoll JB, Page FC, Beck MH (1994) Contact hypersensitivity to a new isothiazolinone. *Contact Dermatitis* 30: 179–180
- Chew AL, Maibach HI (1997) 1,2-Benzisothiazolin-3-one (Proxel): irritant or allergen? A clinical study and literature review. *Contact Dermatitis* 36: 131–136
- Cóllier PJ, Ramsey A, Waigh RD, Douglas KT, Austin P, Gilbert P (1990) Chemical reactivity of some isothiazolone biocides. *J Appl Bacteriol* 69: 578–584
- Cooper SM, Shaw S (1999) Occupational hand dermatitis due to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the water-softener manufacturing industry. *Contact Dermatitis* 40: 221
- Dahlin J, Isaksson M (2015) Occupational contact dermatitis caused by N-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 73: 60–62
- Damstra RJ, van Vloten WA, van Ginkel CJ (1992) Allergic contact dermatitis from the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (1,2-BIT; Proxel): a case report, its prevalence in those occupationally at risk and in the general dermatological population, and its relationship to allergy to its analogue Kathon CG. *Contact Dermatitis* 27: 105–109
- Dias M, Lamarão P, Vale T (1992) Occupational contact allergy to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the manufacture of air fresheners. *Contact Dermatitis* 27: 205–207

- EFSA (European Food Safety Authority) (2006) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on the presence of 1,2-benzisothiazolin-3-one as an impurity in saccharin used as a food additive. EFSA J 4: 416, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2007.416/epdf>
- EFSA (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. EFSA J 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- E.I. du Pont de Nemours and Company (1980) Eye irritation test on rabbits. NTIS/OTS 0546408, EPA/OTS Doc ID 88-920009125, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Ezzelarab M (1994) Occupational allergy caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in water-based paints and glues. Am J Contact Dermatitis 5: 165–167
- Fischer T, Bohlin S, Edling C, Rystedt I, Wieslander G (1995) Skin disease and contact sensitivity in house painters using water-based paints, glues and putties. Contact Dermatitis 32: 39–45
- Geier J, Schnuch A (1996) No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. Contact Dermatitis 34: 148–149
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2003) The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. Contact Dermatitis 48: 280–282
- Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004 a) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Contact Dermatitis 51: 118–130
- Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W (2004 b) Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project “FaSt”. Int Arch Occup Environ Health 77: 543–551
- Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pföhler C, Skudlik C (2006) Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. Contact Dermatitis 55: 322–329
- Geier J, Werfel T, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Zagrodnik F, Diepgen TL (2012) Auswirkungen berufsbedingter Kontaktallergien gegen Methylisothiazolinon (MI), Benzisothiazolinon (BIT) und/oder Octylisothiazolinon (OIT) bei der BK 5101. Derm Beruf Umwelt 60: 10–17
- Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W (2015) Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009–2013. Contact Dermatitis 72: 337–339
- Gerberick GF, Vassallo JD, Foertsch LM, Price BB, Chaney JG, Lepoittevin JP (2007) Quantification of chemical peptide reactivity for screening contact allergens: a classification tree model approach. Toxicol Sci 97: 417–427
- Greig DE (1991) Another isothiazolinone source. Contact Dermatitis 25: 201–202
- Hardcastle NJ, Gawkrödger DJ (2005) Occupational contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one and 5-chloro-2-methylisothiazolin-3-one/2-methylisothiazolin-3-one in paint manufacturers. Contact Dermatitis 53: 115–116
- Kaur-Knudsen D, Menné T, Carlsen BC (2012) Systemic allergic dermatitis following exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. Contact Dermatitis 67: 310–312
- Meding B, Ahman M, Karlberg AT (1996) Skin symptoms and contact allergy in wood-work teachers. Contact Dermatitis 34: 185–190
- Meysman T, Goossens A (2017) Occupational allergic contact dermatitis caused by benzisothiazolinone in printing ink and soap. Contact Dermatitis 76: 51–53

- Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, Colli MC, Pugliese F, Locatelli C, Scibilia J (1997) Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. *Occup Med (Lond)* 47: 249–251
- Mose AP, Lundov MD, Zachariae C, Menné T, Veien NK, Laurberg G, Kaaber K, Avnstorp C, Andersen KE, Paulsen E, Mørtz CG, Sommerlund M, Danielsen A, Thormann J, Kristensen O, Kristensen B, Andersen BL, Vissing S, Nielsen NH, Johansen JD (2012) Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis* 67: 293–297
- Muhn C, Sasseeville D (2003) Occupational allergic contact dermatitis from 1,2-benzisothiazolin-3-one without cross-sensitization to other isothiazolinones. *Contact Dermatitis* 48: 230–231
- Natsch A, Gfeller H (2008) LC-MS-based characterization of the peptide reactivity of chemicals to improve the in vitro prediction of the skin sensitization potential. *Toxicol Sci* 106: 464–478
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern P (2013) A dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33: 1337–1352
- Ozaki A, Yamaguchi Y, Fujita T, Kuroda K, Endo G (2004) Chemical analysis and genotoxicological safety assessment of paper and paperboard used for food packaging. *Food Chem Toxicol* 42: 1323–1337
- Reddy H, Ng S, Cooper SM (2009) Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the water softener manufacturing industry. *Contact Dermatitis* 61: 184–185
- Reyes Balaguer J, Martin Herrera A, de la Quadra Oyanguren J, Hernandez Fernandez de Rojas D (2008) Occupational allergic contact dermatitis to 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one. *J Investig Allergol Clin Immunol* 18: 71–77
- Roberts DW, Aptula AO, Patlewicz G (2007 a) Electrophilic chemistry related to skin sensitization. Reaction mechanistic applicability domain classification for a published data set of 106 chemicals tested in the mouse local lymph node assay. *Chem Res Toxicol* 20: 44–60
- Roberts DW, Patlewicz G, Kern PS, Gerberick F, Kimber I, Dearman RJ, Ryan CA, Basketter DA, Aptula AO (2007 b) Mechanistic applicability domain classification of a local lymph node assay dataset for skin sensitisation. *Chem Res Toxicol* 20: 1019–1030
- Roberts DW, Natsch A (2009) High throughput kinetic profiling approach for covalent binding to peptides: application to skin sensitization potency of Michael acceptor electrophiles. *Chem Res Toxicol* 22: 592–603
- Rustemeyer T, Bruynzeel D (2004) Occupational allergic contact dermatitis from isothiazolins. *Contact Dermatitis* 50: 159–160
- Sanz-Gallén P, Planas J, Martínez P, Giménez-Arnau JM (1992) Allergic contact dermatitis due to 1,2-benzisothiazolin-3-one in paint manufacture. *Contact Dermatitis* 27: 271–272
- SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers) (2004) Opinion concerning benzisothiazolinone, COLIPA no P96. SCCNFP/0811/04
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) (2012) Opinion on benzisothiazolinone, COLIPA no P96, 26–27 June 2012, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_099.pdf
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (1998) Patch testing with preservatives, antimicrobials, and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 138: 467–476
- Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund M, Johansen JD (2014) Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009–2012). *Contact Dermatitis* 71: 295–302

- Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C, Agerbeck C, Petersen TH, Geisler C, Bollmann UE, Bester K, Johansen JD (2017) Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol* 176: 176–183
- Stejskal VD, Forsbeck M, Nilsson R (1990) Lymphocyte transformation test for diagnosis of isothiazolinone allergy in man. *J Invest Dermatol* 94: 798–802
- Takenouchi O, Fukui S, Okamoto K, Kurotani S, Imai N, Fujishiro M, Kyotani D, Kato Y, Kasahara T, Fujita M, Toyoda A, Sekiya D, Watanabe S, Seto H, Hirota M, Ashikaga T, Miyazawa M (2015) Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. *J Appl Toxicol* 35: 1318–1332
- Taran JM, Delaney TA (1997) Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the carpet industry. *Australas J Dermatol* 38: 42–43
- Thyssen JP, Sederberg-Olsen N, Thomsen JF, Menné T (2006) Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermatitis* 54: 322–324
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2005 a) Reregistration eligibility decision for 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT), September 29, 2005, <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi?Dockey=P1009GUF.PDF>
- US EPA (2005 b) 1,2-Benzisothiazolin-3-one (BIT)-Revised Report of the Antimicrobials Division's Toxicology Endpoint Selection Committee (ADTC), April 22, 2005, <https://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0200-0008>
- US EPA (2005 c) 1,2-Benzisothiazolin-3-one (BIT) Risk Assessment, Antimicrobials Division Office of Pesticide Programs, September 8, 2005, <https://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0200-0014>
- Vijay V, White EM, Kaminski MD Jr, Riviere JE, Baynes RE (2009) Dermal permeation of biocides and aromatic chemicals in three generic formulations of metalworking fluids, *J Toxicol Environ Health Part A* 72: 832–841
- Walker SL, Yell JA, Beck MH (2004) Occupational allergic contact dermatitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a varnish maker, followed by sensitization to benzalkonium chloride in Oilatum Plus bath additive. *Contact Dermatitis* 50: 104–105
- Yamano T, Shimizu M, Noda T (2005) Quantitative comparison of the results obtained by the multiple-dose guinea pig maximization test and the non-radioactive murine local lymph-node assay for various biocides. *Toxicology* 211: 165–175
- Zani F, Maggiali CA, Mingiardi MR, Mazza P (1991) Biological studies on 1,2-benzisothiazole derivatives. IV. Relationships between chemical structure and genotoxicity. *Farmaco* 46: 639–646
- Zissu D (2002) The sensitizing potential of various biocides in the guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis* 46: 224–227

abgeschlossen am 22.03.2017