

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Chlorthalonil

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: Chlorthalonil; Reizwirkung; Nierentoxizität; Sensibilisierung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Chlorthalonil. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Feb;3(1):114-170]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb189745d0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb189745d0064>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 15 Feb 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.

Chlorothalonil / 2,4,5,6-Tetrachlorobenzene-1,3-dicarbonitrile

[Chlorthalonil]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb189745d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated chlorothalonil [1897-45-6], considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

In several carcinogenicity studies, orally applied chlorothalonil causes kidney toxicity in mice and rats and kidney tubular carcinomas only in F344 rats, but not in Osborne-Mendel or Sprague Dawley rats. The reason for this strain difference is unknown. In cells of the kidney proximal tubuli thiols are formed which inhibit mitochondrial breathing. This results in cytotoxicity and necrosis followed by cell proliferation, hyperplasia, and tumours. The thiols are generated via β -lyase which is more active in rats than in humans. As the mechanism of the formation of kidney tumours is evaluated as non-genotoxic and no carcinomas occurred in Osborne-Mendel or Sprague Dawley rats at doses higher than those used in F344 rats, chlorothalonil is no longer classified in Category 3 B for carcinogens.

Chlorothalonil is irritating to nose, eyes and throat of workers at about 0.3 to 1.2 mg/m³ and corrosive to the eye of rabbits. A NOAEC after repeated inhalation in humans or animals is not known, therefore no maximum concentration at the workplace (MAK value) can be derived and chlorothalonil is assigned to Section II b of the List of MAK and BAT Values.

Chlorothalonil shows a skin sensitizing potential in humans and animals and labelling with "Sh" (for substances which cause sensitization of the skin), but not with "Sa" (for substances which cause sensitization of the airways) is retained.

Dermal absorption of chlorothalonil is low and does not contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

Chlorthalonil; 2,4,5,6-Tetrachlorbenzo-1,3-dinitril; Tetrachlorisophthalonitril; Tetrachlorisophthalsäuredinitril; 2,4,5,6-Tetrachlor-1,3-benzodicarbonitril; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; 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)

Chlorthalonil

1897-45-6

Nachtrag 2018

MAK-Wert

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

Spitzenbegrenzung

–

Hautresorption

–

Sensibilisierende Wirkung (1992)

Sh

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung

–

Keimzellmutagene Wirkung

–

BAT-Wert

–

Synonyma

2,4,5,6-Tetrachlorbenzo-1,3-dinitril
Tetrachlorisophthalonitril
Tetrachlorisophthalsäuredinitril

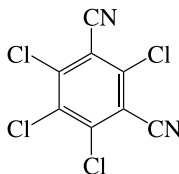
Chemische Bezeichnung

2,4,5,6-Tetrachlor-1,3-benzodicarboni-
tril

CAS-Nr.

1897-45-6

Formel

C₆Cl₄N₂

Molmasse

265,9 g/mol

Schmelzpunkt

253 °C (ECB 2000)

Dampfdruck bei 40 °C

<0,013 hPa (ECB 2000)

log K _{OW} bei 22 °C	2,9 (ECB 2000)
Löslichkeit bei 20 °C	0,96 mg/l Wasser (ECB 2000)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 11,0 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,09 ml/m³ (ppm)
Stabilität in Wasser	t _{1/2} bei pH-Wert 5 und 50 °C: 62 Tage t _{1/2} bei pH-Wert 7 und 50 °C: 14 Tage t _{1/2} bei pH-Wert 9 und 50 °C: 0,3 Tage (k. w. A.; ECB 2000)
Herstellung	Chlorierung von Isophthalonitril oder Reaktion von Tetrachlorisophthaloylchlorid mit Ammoniak und anschließender Dehydratisierung durch z.B. Phosphorpentoxid (Müller et al. 2011)
Reinheit	98,9 % (Syngenta Crop Protection Inc 2005 a)
Verunreinigungen	Hexachlorbenzol
Verwendung	nicht-systemisch wirkendes Fungizid gegen Pilze auf Blättern von Getreide und Kartoffeln (WHO 2009)

Zu Chlorthalonil liegt eine Begründung von 1992 mit der Einstufung in die Kategorie 3B für Kanzerogene und der Markierung als hautsensibilisierend sowie ein Nachtrag von 2000 mit ausführlicher Darstellung der Daten zur hautsensibilisierenden Wirkung vor. Neue Daten ermöglichen eine Überprüfung der Bewertung aller Endpunkte.

Expositionserfassung

Arbeiter, die auf vier Plantagen („A“–„D“), auf denen vorher einmal Chlorthalonil versprüht worden war, an einer Tomaten-Erntemaschine arbeiteten, trugen wasserdichte Latexhandschuhe und ungefähr die Hälfte von ihnen gegen den Staub einen Baumwollschutz über Nase und Mund. Die Gruppen bestanden jeweils aus 6 bis 10 Personen, ungefähr die Hälfte waren Frauen. Zur Expositionsbestimmung trugen die Arbeiter am Ort „A“ auf der Kleidung Gaze-Pads entlang des Kragens, vorne an der Taille, oben auf den Schultern, den Ober- und Unterarmen. Die Gesamtexposition wurde aus den Konzentrationen auf diesen Pads anhand eines anatomischen Modells auf die gesamte Körperoberfläche hochgerechnet. Eine Konzentrationsbestimmung von Chlorthalonil-Rückständen erfolgte für die Orte „B“–„D“ an Baumwoll-Armstulpen und Baumwoll-Unterhemden, die unter der normalen Arbeitskleidung getragen wurden. Aus der Expositionsbestimmung an Ort „A“ von 499,6 µg/h und 43,4 µg/h an den Orten „B“–„D“ errechnete sich ein Kleidungs-Penetrations-Anteil von 8,7 % für Chlorthalonil. An der Haut der Hände wurde die

Menge an Chlorthalonil durch Waschen mit 400 ml einer 1%igen Diocetyl-Natrium-sulfosuccinat-Lösung bestimmt. Diese betrug 1,8 µg/h an den Orten „B“–„D“. Die aus den Expositionsdaten errechnete dermale Exposition bei 8-stündiger Exposition und einem Körpergewicht von 54,8 kg für die Arbeiterinnen beträgt in dieser Untersuchung 7,2 µg/kg KG und Tag. Im Atembereich der Arbeiter erfolgte eine Messung der Summe von Dampf und Aerosol von Chlorthalonil, die am Arbeitsplatz „A“ 0,02 mg Chlorthalonil/m³ und an den anderen 0,005 mg/m³ ergab. Der Beitrag der Inhalation an der gesamten Exposition betrug 8–28 % (Spencer et al. 1991). Diese Untersuchung diente nur der Expositionserfassung, es erfolgte keine Untersuchung und Protokollierung von Effekten bei den Arbeitern.

Bei 5 Arbeiterinnen (25 bis 60 Jahre alt) wurde 5 Tage lang die inhalative und dermale Exposition von Chlorthalonil durch den Aufenthalt in einem 25 500 m³ großen Gewächshaus bestimmt, in dem 38 Stunden vorher insgesamt 563 g Chlorthalonil angewendet worden war. Die Arbeiterinnen betraten am Montag um 8 Uhr das Gewächshaus, um Pflanzen an einer moosigen Rankhilfe zu befestigen. Sie trugen Baumwoll-Schutzanzüge ohne Mütze und über den Baumwollhandschuhen Latexhandschuhe. Eine Urinprobe wurde am Montag vor der Arbeit genommen und nachfolgend jeweils der 24-Stunden-Urin auf Chlorthalonil untersucht. Mit personenbezogenen Messungen wurden einatembare Chlorthalonil-Partikel und -Dampf an jedem der Wochentage bestimmt. Der geometrische Mittelwert aller Wochentage betrug 5,6 µg/m³, in diesem Zeitraum lagen die Werte zwischen 3,14 und 11,57 µg/m³. Der Gehalt an Chlorthalonil an Kopf und Nacken wurde auf einem dort befestigten Pad, der von unexponierter Haut durch Befestigung von 8 Pads unter der Kleidung bestimmt. Chlorthalonil an der Haut der Hände wurde durch Waschen mit 150 ml 95%igen Ethanol festgestellt. Die größten Mengen auf der Haut wurden am Unterarm mit 0,82–318,7 µg/cm², Arm mit 0,2–66,5 µg/cm² oder hinterem Oberschenkel mit 3,88–75 µg/cm² nachgewiesen und waren damit höher als im Gesicht (Aprea et al. 2002). Auch diese Untersuchung diente ausschließlich der Expositionserfassung.

Für verschiedene Varianten eines 30 Sekunden dauernden Verschüttens von Chlorthalonil wurde die Aerosol-Konzentration in der Luft berechnet: (1) das Fließen der unverdünnten Formulierung auf eine trockene horizontale Metalloberfläche, (2) das Fließen der unverdünnten Formulierung auf einen schnell rotierenden Stab, (3) das Fließen der unverdünnten Formulierung in einen Container mit Wasser. Die Menge an Aerosolbildung wurde mit derjenigen verglichen, die durch zwei verschiedene hydraulische Zerstäuber erzeugt wurde. Die durch Verschütten simulierten Aerosol-Gehalte lagen mit 2,1–5,3 ng/l etwas oberhalb der Nachweisgrenze von 1,7 ng/l und des Hintergrundwertes von 2,2 ng/l. Die beiden Zerstäuber führten zu Werten von 96 und 354 ng/l. Aus den Luftwerten wurde abgeschätzt, dass männliche Arbeiter bei einem Atemvolumen von 29 l/min während eines 30 Sekunden-Verschütt-Vorganges und einer 1%igen Transfer-Effektivität 0,32–0,78 ng Chlorthalonil aufnehmen (Wolf et al. 1999). Auch hier erfolgte keine Untersuchung der Beschäftigten.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Chlorthalonil wird von Ratten oral zu ca. 32 % und dermal zu ca. 10 % resorbiert. Informationen zur inhalativen Aufnahme fehlen. Chlorthalonil wirkt bei beruflich Exponierten im Bereich von 0,3–1,2 mg/m³ reizend an Auge, Nase und Rachen. Es ist leicht reizend an der Haut und stark reizend am Auge von Kaninchen sowie bei akuter Inhalation an den Atemwegen von Ratten. Durch die Reizwirkung kommt es nach oraler Gabe bei Ratten und Mäusen zu Hyperplasie, Hyperkeratose, Papillomen und Karzinomen des Plattenepithels im Vormagen, die jedoch aufgrund der anderen Anatomie für den Menschen nicht bewertungsrelevant sind. Studien mit oraler Gabe an Ratten und Mäusen zeigen bei behandelten Tieren in den Nieren vakuoläre degenerative Veränderungen, Hypertrophie und Hyperplasie im proximalen Tubulusepithel sowie interstitielle Fibrose und Adenome bei männlichen und weiblichen Ratten ab 40 mg/kg KG und Tag und bei männlichen Mäusen bei 100 mg/kg KG und Tag. In zwei Kanzerogenitätsstudien mit Gabe von Chlorthalonil mit dem Futter treten bei F344-Ratten bei 175 bzw. 183 mg/kg KG und Tag Karzinome im Epithel der proximalen Nieren-Tubuli auf. Trotz beobachteter Nierentoxizität kommt es jedoch weder in einer Kanzerogenitätsstudie mit Osborne-Mendel-Ratten bei bis zu 506 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag noch in vier Kanzerogenitätsstudien mit Sprague-Dawley-Ratten bei bis zu 750 mg/kg KG und Tag, jeweils bei oraler Aufnahme mit dem Futter, zu Nierentubuluskarzinomen. Die Niereneffekte werden auf spezifisch in den Nierenzellen verstoffwechselte Thiolverbindungen zurückgeführt, die die mitochondriale Atmung hemmen und durch Zytotoxizität in den Epithelzellen der proximalen Tubuli der Niere eine Zellproliferation auslösen.

Bei Hunden treten bei maximal zweijähriger oraler Exposition gegen 375 mg/kg KG und Tag keine Tumoren auf.

Chlorthalonil wirkt *in vitro* und *in vivo* in den meisten Tests nicht genotoxisch. Die einzelnen positiven Ergebnisse zur Induktion von DNA-Strangbrüchen, chromosomalen Aberrationen und Mikronuklei sind von Zytotoxizität und Mortalität begleitet und werden daher als sekundärer Effekt bewertet.

Der Stoff wirkt sensibilisierend an der Haut des Menschen sowie bei Meerschweinchen und Mäusen.

Bei 400 mg/kg KG und Tag wirkt Chlorthalonil bei Ratten und Mäusen bei gleichzeitiger maternaler Toxizität fetotoxisch, aber nicht teratogen.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Organspezifität

Vormagen

Wie in der Begründung von 1992 ausgeführt, kommt es bei Ratten und Mäusen beider Geschlechter nach oraler Langzeitgabe zu Papillomen und Karzinomen des Plattenepithels im Vormagen. Chlorthalonil ist eine reizend wirkende Substanz. Die Verweilzeit oral aufgenommener Nahrung ist im drüsenlosen Vormagen von Ratten

und Mäusen länger, als im drüsenhaltigen Magen des Menschen. Wegen der unterschiedlichen Anatomie und Verweilzeit werden diese Befunde deshalb als spezies-spezifisch für Ratten und Mäuse gewertet und damit nicht in die Bewertung der Kanzerogenität beim Menschen mit einbezogen.

Bei Gabe von Chlorthalonil mit dem Futter zeigen sich deutlich mehr vakuoläre Degenerationen im Epithel der proximalen Nierentubuli als bei Schlundsondengabe. Die Autoren diskutieren, dass dies auf die direkt reizende Wirkung von Chlorthalonil im Vormagenepithel zurückzuführen ist (Fermenta Plant Protection Company 1988 a). Die Verweilzeit im Vormagen müsste bei Gabe mit dem Futter demnach länger sein als bei Applikation mit der Schlundsonde.

Nieren

Studien mit oraler Gabe an Ratten zeigen bei allen behandelten Tieren vakuoläre degenerative Veränderungen in den proximalen Tubuli der Nieren, die von den Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums auszugehen scheinen (siehe Abschnitt 5.2.2). Diese vakuoläre Degeneration ist so ähnlich wie sie bei Verabreichung hypertonischer Kohlenhydrate wie Glukose, Mannitol, Sucrose oder Dextran beobachtet worden ist, die Wasser in die Zellen ziehen. Daher kann vermutet werden, dass eine Unterbrechung der osmotischen Kontrolle in den proximalen Tubulizellen erfolgt. Dies könnte mit der bekannten Inhibierung der Phosphorylierung in den Mitochondrien durch Metaboliten von Chlorthalonil zusammenhängen, die wahrscheinlich den zellulären Energiegehalt beeinflusst. So haben Untersuchungen gezeigt, dass Di- und Trithiol-Metaboliten von Chlorthalonil den Komplex-II der mitochondrialen Atmung hemmen, wodurch der Energiefluss in den Tubuluszellen und der Kaliumhaushalt gestört werden. Es ist jedoch nicht klar, auf Basis von welchem Mechanismus Kohlenhydrate und Chlorthalonil die gleichen Effekte haben könnten (ISK Biotech Corporation 1993 b).

Die bei oraler Langzeitgabe beobachtete Nierentubulustoxizität und Nierenkanzerogenität bei einigen Tieren wird auf eine toxische Wirkung der spezifisch in den Nieren verstoffwechselten Thiolverbindungen zurückgeführt, die metabolisch auch unter Beteiligung der β -Lyase aus Glutathion-Konjugaten gebildet werden. Die Di- und Trithiolverbindungen hemmen die mitochondriale Atmung und lösen durch ihre zytotoxische Wirkung eine Zellproliferation in der Niere aus (Wilkinson und Killeen 1996).

Nur bei Fischer-Ratten, nicht jedoch bei Sprague-Dawley- oder Osborne-Mendel-Ratten treten Nierenkarzinome mit signifikant erhöhter Inzidenz auf. Bei B6C3F1- und CD1-Mäusen kommt es nicht zu erhöhten Inzidenzen an Nierenkarzinomen. Vermutlich wegen einer geringeren Resorption von Chlorthalonil und damit einhergehender geringerer Bildung von Thiolverbindungen sind Hunde im Vergleich zu Nagern weniger empfindlich hinsichtlich der Nierentoxizität (Begründung 1992; WHO 2009; Wilkinson und Killeen 1996). Da die β -Lyase in der menschlichen Niere weniger aktiv ist als bei Nagern, reagiert der Mensch vermutlich unempfindlicher auf Chlorthalonil. Daten für einen quantitativen Vergleich fehlen jedoch (WHO 2009).

2.2 Reizwirkung und Sensibilisierung

Als elektrophiler Aromat geht Chlorthalonil, wie auch 2,4-Dinitrochlorbenzol, Substitutionsreaktionen mit nukleophilen Bestandteilen von Proteinen ein, z.B. mit freien Thiol-Resten (Enoch et al. 2009; Natsch et al. 2011; Roberts et al. 2015), durch die immunologisch prozessierbare, körperfremde Strukturen gebildet werden.

In einer vergleichenden In-vitro-Untersuchung über die Reaktivität von derartigen Elektrophilen gegenüber einem Cystein-haltigen Heptapeptid liegt die Reaktivität des Chlorthalonils zwischen der des 2,4-Dinitrofluorbenzols und der des 2,4-Dinitrochlorbenzols, die beide sensibilisierend und reizend wirken. Chlorthalonil führt nach 24 Stunden zu einer mehr als 99,5%igen Depletion des freien Heptapeptids, wobei zwei mengenmäßig ähnliche Addukte unter Substitution eines bzw. zweier Chlorreste gebildet werden (Natsch et al. 2011).

Diese Reaktivität mit thiolhaltigen Proteinen oder Peptiden könnte die Ursache für die Reizwirkung und die sensibilisierende Wirkung sein.

2.3 Oxidative Schädigungen

An isolierten Rattenhepatozyten ist das durch Chlorthalonil hervorgerufene Ausmaß an Zytotoxizität und Lipid-Peroxidation im Vergleich zu zwei bekanntermaßen wirksamen Fungiziden untersucht worden. Chlorthalonil führt bei Konzentrationen von 25 bis 1000 µM im Vergleich zu der Kontrolle nach einer Stunde zu einem 20-fachen Anstieg des Hydroperoxid-Phosphatidylcholins, der Anstieg der wirksamen Fungizide Captan steigt um das 300-Fache und der von Dichlofluanid um das 400-Fache. Dosisabhängige Zytotoxizität, gemessen als Laktatdehydrogenase- und Proteingehalt außerhalb der Zellen, wird mit Chlorthalonil nach 60-minütiger Inkubation beobachtet, der eine Lipid-Peroxidation vorangeht. Das Antioxidans α -Tocopherol und der Cytochrom-P450-Inhibitor SKF-525 A verhindern das Auftreten von Lipid-Peroxidation und Zytotoxizität. Daraus ist zu schließen, dass nicht Chlorthalonil selbst für diese Wirkung verantwortlich ist, sondern ein Metabolit oder mehrere Metaboliten (Suzuki et al. 2004), die jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht charakterisiert worden sind.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Orale Applikation

Die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Chlorthalonil wurde in einigen Studien untersucht (Tabelle 1 und WHO 2009). Die orale Resorption betrug bei Hunden nach einmaliger Gabe von 50 mg/kg KG ca. 8 %. Bei einmaliger oraler Gabe von 1,5 bis 50 mg Chlorthalonil/kg KG an Ratten betrug die Resorption 32 %. Die höchste Gewebekonzentration wurde bei Ratten in der Niere gefunden, was ver-

mutlich auf der hohen Bindungsstärke an Nierenproteine beruht. Bei einmaliger Gabe von 5, 50 oder 200 mg ^{14}C -Chlorthalonil/kg KG mit der Schlundsonde an Sprague-Dawley-Ratten traten die maximalen Konzentrationen im Blut nach 6,1; 8,9 und 15,9 Stunden auf, und die daraus berechneten Halbwertszeiten betrugen 6; 7,3 und mehr als 10 Stunden. Bei einmaliger oraler Gabe von 1,5 bis 50 mg Chlorthalonil/kg KG an Ratten wurden 16–22 % der Dosis mit der Gallenflüssigkeit und 7–8 % mit dem Urin ausgeschieden. Erfolgte eine einmalige orale Gabe von 200 mg/kg KG, so wurden nur 8 % der Dosis mit der Gallenflüssigkeit und 5 % mit dem Urin ausgeschieden, was auf eine gesättigte Aufnahmekapazität zurückgeführt werden könnte. Weibliche Ratten schieden von der Dosis mit der Gallenflüssigkeit 20 % weniger und mit dem Urin 35 % mehr aus als männliche Ratten. Die Ausscheidung mit dem Urin betrug nach oraler Gabe bei Mäusen 5–10 % und bei Hunden 1,4 % der Dosis. Hunde schieden 2,4–7,4 % (im Mittel 5,1 %) der Dosis mit der Galle aus, also ca. 27 % im Vergleich zur Exkretion mit der Galle bei Ratten. Bei der Metabolisierung und Ausscheidung von Chlorthalonil spielt ein enterohepatischer Kreislauf eine Rolle. Durch die Gabe von Probenecid, einem Inhibitor verschiedener zellulärer Nieren-Transporter, wurde festgestellt, dass die Ratten bei Gabe von ^{14}C -Chlorthalonil eine um ca. 50 % niedrigere Exkretion von ^{14}C im Urin hatten. Es scheint daher ein aktiver Transport an der Ausscheidung beteiligt zu sein (ISK Biosciences Corporation 1995 a; WHO 2009).

In der Leber von Ratten gebildete Glutathion-S-Konjugate wurden mittels eines hoch affinen Transporters durch die canaliculäre Membran geschleust und effektiv mit der Galle ausgeschieden. Um die Glutathion-S-Konjugate besser und quantitativ in der Galle nachweisen zu können, wurden Ratten mit dem irreversiblen γ -Glutamyltranspeptidase-Inhibitor Acivicin behandelt. Innerhalb von 3 Stunden nach der oralen Gabe von 50 mg Chlorthalonil/kg KG wurden geringe Konzentrationen von 4,6-Bis(glutathion-S-yl)-2,5-dichlorisophthalonitril (maximal 0,1 % der verabreichten Chlorthalonil-Menge) in der Galle nachgewiesen. Unverändertes Chlorthalonil oder 4-Hydroxyhydroisophthalonitril waren in der Galle nicht vorhanden. Im Urin wurden 2,4-Bis(glutathion-S-yl)-2,5-dichlorisophthalonitril und 2,5,6-Tris(glutathion-S-yl)-2,5-dichlorisophthalonitril nachgewiesen, deren Konzentrationen jedoch jeweils im Bereich der Nachweisgrenze lagen (Rosner et al. 1996).

An je 4 „konventionelle“ und je 4 „keimfreie“ Sprague-Dawley-Ratten wurde mit der Schlundsonde einmalig 50 mg ^{14}C -Chlorthalonil/kg KG verabreicht und die Ausscheidung mit dem Urin 4 Tage lang untersucht. Generell schieden die „konventionellen“ Ratten mit 5,48 % (innerhalb von 24 Stunden) bzw. 6,56 % (innerhalb von 96 Stunden) der Dosis ca. 35 % mehr kumulative Radioaktivität mit dem Urin aus als die „keimfreien“ Tiere mit 3,56 % (innerhalb von 24 Stunden) oder 4,24 % (innerhalb von 96 Stunden). Der größte Anteil an Radioaktivität waren Dimethyl- und Trimethylthio-Metaboliten. Am 5. Tag erfolgte eine weitere Schlundsondengabe von 50 mg/kg KG, und die Tiere wurden nach 90 Minuten anästhesiert. Die Ausscheidung von Radioaktivität mit der Galle betrug zwischen der 2. und 8. Stunde nach der Substanzgabe bei „konventionellen“ Ratten 3,7 % und bei „keimfreien“ Tieren 1,7 %. Auch hier wurden vor allem Di- und Trithiol-Metaboliten ausgeschieden, bei den „konventionellen“ Tieren immer etwas mehr als bei den „keimfreien“. Bei „konventionellen“ Tieren trat in der Galle auch ein unmethylierter Dithiol-Me-

Tab. 1 Daten zur oralen Aufnahme von Chlorthalonil (WHO 2009)

	Ratte	Maus	Hund
Dosierung	je 6 ♂, Sprague Dawley, ^{14}C , einmalig, Gavage 0; 1,5; 5; 50; 200 mg/kg KG Gallengang-kantüliert	je 16 ♂, CD-1, ^{14}C , einmalig, Gavage 0; 1,5; 15; 105 mg/kg KG k. A.	je 4 ♂, Beagle, ^{14}C 50 mg/kg KG Gallengang-kantüliert
Aufnahme	Galle, Urin, Feces, Blut bis 48 h, Tiere nach 48 h untersucht $\leq 50 \text{ mg/kg KG}$; ca. 32 %	je 4 Tiere (Blut) u. Urin u. Feces nach 9, 24, 96, 168 h untersucht k. A.	Urin, Feces, Galle, Käfig-Waschung bis 48 h, Tiere nach 48 h untersucht 2/4 Tieren erbrachen → Dosis um 7–9 % ↓, Ergebnisse damit korrigiert, 4,3–11,1 % (MW 7,7 %)
Verteilung	$\leq 50 \text{ mg/kg KG}$; max. Konz. im Blut: 1,5 mg/kg KG: nach 2–6 h, 5 mg/kg KG: nach 4 h, 50 mg/kg KG: nach 6–10 h; max. 2 % im Gewebe 200 mg/kg KG: max. Konz. im Blut: nach 24 h	max. 3 % im Gewebe, v. a. Nieren	max. 0,1 % in Leber u. Nieren, 1 % in Muskel, 0,4 % im Blut, 0,2 % im Fett
Elimination	Feces: k. A. Galle: $\leq 50 \text{ mg/kg KG}$: 16–22 %, 200 mg/kg KG: 8 % Urin: $\leq 50 \text{ mg/kg KG}$: 7–8 %, 200 mg/kg KG: 5 %	Feces: 97 % (24 h), 85 % (24 h), 75 % (96 h) k. A. Urin: 5–10 %	Feces: 81 % Galle: 2,4–7,4 % (MW 5,1 %) (max. nach 10–14 h) Urin: 1,4 % (viele polare nicht identifizierte Metaboliten (evtl. Konjugate mit GSH))

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Ratte	Maus	Hund
Dosierung	je 6 ♂, Sprague Dawley, 0, 1,5; 5; 50; 160 mg/kg KG, 5 Tage: kein Unterschied einmalige – mehrmalige Gabe auf max. Konz. in Blut oder Niere oder prozentuale Ausscheidung		
Dosierung	8 ♂, 4 ♀, Sprague Dawley, ¹⁴ C, einmalig, Gavage, 5 mg/kg KG, Gallengang-kanüliert, Blut nach 6, 24, 48 h, Galle, Urin, Feces bis 48 h		
Aufnahme	ca. 31 % der Dosis		
Verteilung	max. Konz. im Blut 6 h nach Gabe, in Galle 2 h nach Gabe		
Elimination	nach 48 h: ♂: 50 % Feces 21 % Galle, 7,8 % Urin ♀: 61 % Feces, 16,7 % Galle, 12 % Urin		
Dosierung	je 10 ♂, Sprague Dawley, ¹⁴ C, einmalig, Gavage, 5, 50, 200 mg/kg KG; max. Blutkonz. 6 h, 9 h, 15,9 h; berechnete T _{1/2} : 6 h, 7,3 h, > 10 h		

tabolit auf. In der gastrointestinalen Mikroflora sind Bakterien vorhanden, die eine hohe Cys- β -Lyase-Aktivität aufweisen und somit den Metabolismus von in den Darm abgegebenen Glutathion-Konjugaten beeinflussen können (Hillenweck et al. 1999).

In einer vorangegangenen Untersuchung war die Resorption von Chlorthalonil auch ex-vivo im umgestülpten Gastrointestinalsack von „konventionellen“ und „keimfreien“ Sprague-Dawley-Ratten mit < 4 % sehr gering (Hillenweck et al. 1998). Für das strukturähnliche 2,6-Dichlorbenzonitril hingegen wurde bei Ratten aus der Wiederfindung der Radioaktivität in Urin und Galle eine orale Aufnahme von mehr als 70 % bestimmt. Warum die intestinale Resorption bei Chlorthalonil so viel geringer ist, bleibt unklar (Hillenweck et al. 1999).

Dermale Applikation

Bei einer In-vitro-Untersuchung betrug die dermale Resorption nach 24-stündiger, nicht okklusiver Applikation von 7; 0,037 oder 0,0046 mg Chlorthalonil/cm² bei Rattenhaut 0,04 %; 6,8 % bzw. 16,5 % und bei Humanhaut 0,02 %; 0,05 % bzw. 0,28 % (WHO 2009). Aus den Angaben für Humanhaut errechnen sich in Abhängigkeit von der aufgetragenen Menge mittlere Fluxe von 58; 0,77 und 0,54 ng/cm² und Stunde. Die entsprechenden Werte für Rattenhaut sind mit 117; 105 und 31,6 ng/cm² und Stunde mindestens doppelt so hoch.

Wurden Ratten auf der rasierten Rückenhaut über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden dermal okklusiv gegen 3,4; 0,036 oder 0,0042 mg ¹⁴C-Chlorthalonil/cm² in Form eines unverdünnten bzw. mit Wasser verdünnten Suspensionskonzentrates exponiert, betrug die Resorption 0,7 %; 2 % bzw. 10 % der Dosis. Der Großteil der aufgenommenen Radioaktivität wurde via Galle mit den Feces ausgeschieden (WHO 2009). Aus den Angaben zur Dosierung und Resorption errechnen sich in Abhängigkeit von der aufgetragenen Menge für Ratten gemittelte Fluxe von 992; 30 und 17,5 ng/cm² und Stunde. Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen vergleichenden In-vitro-Untersuchungen mit Ratten- und Humanhaut, kann für die höchste Dosierung von 3,4 mg/cm² für Humanhaut ein halb so hoher Flux in Höhe von 496 ng/cm² und Stunde angenommen werden. Für eine einstündige Exposition von 2000 cm² Hautfläche ergäbe sich hieraus eine Aufnahmemenge von 0,99 mg Chlorthalonil.

3.2 Metabolismus

Chlorthalonil wird zuerst mit Glutathion konjugiert und anschließend über Di- und Triglutathion-, Mercaptursäure- und Cystein-Konjugate auch unter Beteiligung von β -Lyase zu N-Acetylcystein, Cysteinyl-Glycin und S-Methylderivaten metabolisiert (siehe Abbildung 1).

Chlorthalonil wurde in vitro mit Rattenleberzytosol inkubiert, dem reduziertes Glutathion zugesetzt war. Durch Glutathion-S-Transferase wurde der Metabolit 2,4-Bis(glutathion-S-yl)-2,5-dichlorisophthalonitril mit einer $V_{\max}$ von 196 nmol/mg $\times$ min⁻¹ und einer K_M von 8,5 mM gebildet. In Abwesenheit von Glutathion-S-Transferase (ohne Zytosol) betrugen $V_{\max}$ 0,8 nmol/mg $\times$ min⁻¹ und K_M 0,3 mM. Als Inter-

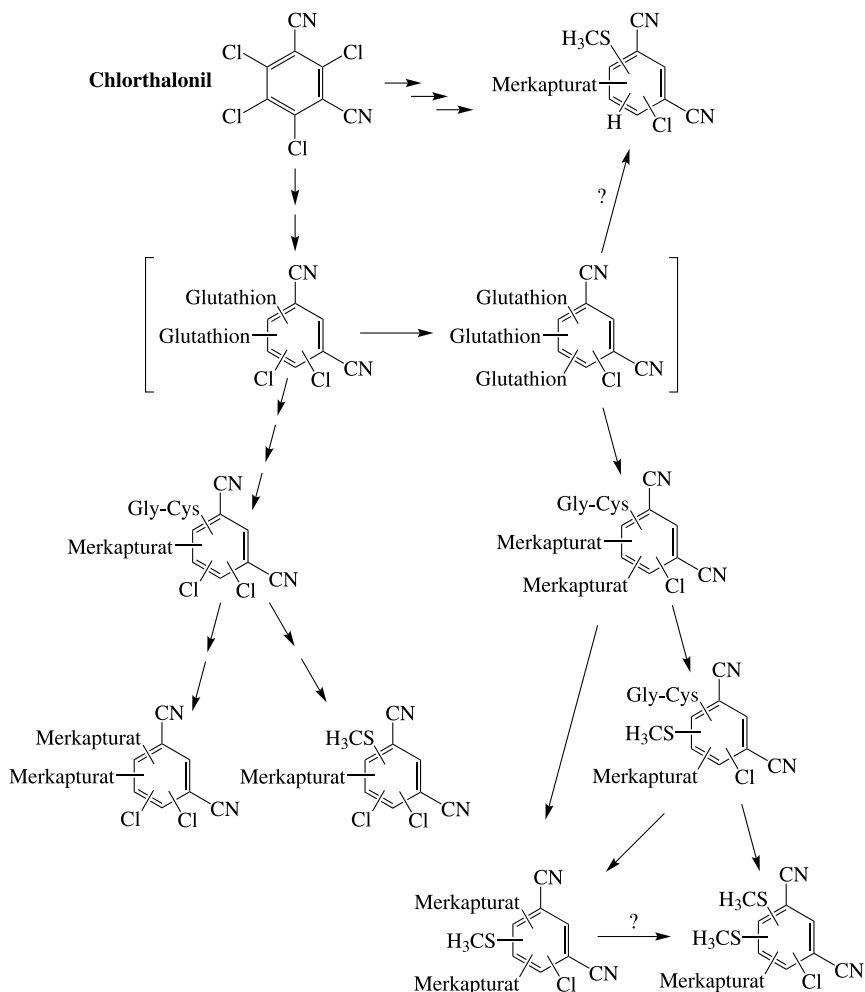


Abb. 1 Vermutete Metabolismuswege von Chlorothalonil zur Bildung der beobachteten Metaboliten im Urin der Ratte (WHO 2009)

mediat trat 30 Sekunden nach Versuchsbeginn 4-(Glutathion-S-yl)-2,5,6-trichlorisophthalonitril auf, 90 Sekunden nach Versuchsbeginn wurde nur noch der Metabolit 2,4-Bis(glutathion-S-yl)-2,5-dichlorisophthalonitril nachgewiesen (Rosner et al. 1996).

Nach oraler Gabe von 0,66 oder 2,64 mmol Chlorothalonil/kg KG (175 bzw. 702 mg/kg KG) mit der Schlundsonde oder im Futter an Ratten wurde im Urin nur der Metabolit 4,6-Bis(N-acetylcystein-S-yl)-2,5-dichlorisophthalonitril nachgewie-

sen. Es handelte sich dabei um einen geringen Anteil der applizierten Chlorthalonil-Menge (ca. 0,5 %), der innerhalb von 36 Stunden mit dem Urin ausgeschieden wurde. Der größte Anteil der verabreichten Chlorthalonil-Menge von 50–70 % wurde als unverändertes Chlorthalonil innerhalb von 48 Stunden mit den Feces ausgeschieden. Die orale Gabe von Chlorthalonil an Ratten führte zu einer nicht dosisabhängigen vermehrten Ausscheidung von γ -Glutamyltranspeptidase, einem sensiblen Parameter für die Schädigung von proximalen Nierentubuli. Auch traten histopathologisch nur sehr minimale Veränderungen an den Nierentubuli auf (Rosner et al. 1996).

Escherichia coli-KAM3-Zellen mit dem Plasmid pTEcGST überexprimieren Glutathion-S-Transferase und wachsen in Anwesenheit von 0,37 mM Chlorthalonil im Medium. Die Zellen, die nur das Vektor-Plasmid enthalten, wachsen in Anwesenheit von 0,37 mM Chlorthalonil nicht. Die aus Escherichia coli extrahierte und gereinigte Glutathion-S-Transferase katalysierte die Reaktion von Glutathion mit Chlorthalonil, wobei das Reaktionsprodukt nicht bestimmt wurde. Die Inkubation von Glutathion mit Chlorthalonil ohne Glutathion-S-Transferase führte nur zu einer geringen Reaktion. Es wurde aus den Daten geschlossen, dass die Glutathion-S-Transferase die Zellen vor der zytotoxischen Wirkung von Chlorthalonil schützt (Kim et al. 2004).

Zusammenfassend kann der β -Lyase-Metabolismusweg durch den erfolgten Nachweis von Thiol-Metaboliten im Urin von Ratten als prinzipiell nachgewiesen gelten. Nicht direkt nachgewiesen ist allerdings, dass dies auch die hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität ist, was jedoch aufgrund von Untersuchungen zu Substanzen, die über die β -Lyase metabolisiert werden (z. B. Hexachlorbutadien, Tetrachlorethylen), sehr wahrscheinlich ist (Wilkinson und Killeen 1996).

4 Erfahrungen beim Menschen

Chlorthalonil wirkte bei beruflich Exponierten im Bereich von 0,3–1,2 mg/m³ reizend an Auge, Nase und Rachen und verursachte Husten, Brustenge und Kurzatmigkeit (Huang et al. 1995).

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Es liegen nur wenige neue, seit dem Nachtrag von 2000 veröffentlichte klinische Befunde zur hautsensibilisierenden Wirkung von Chlorthalonil vor.

Ein 58-jähriger Mann entwickelte in den 6 Monaten vor der Vorstellung in der Klinik bei seiner Tätigkeit in einem Blumen-Auktionshaus nach Kontakt mit aus Kenia importierten Rosen ekzematöse Hautveränderungen. Ähnliche Hautveränderungen zeigten sich bei der Tätigkeit mit Männertreu (Eryngium). Beide Pflanzen waren mit Chlorthalonil-haltigen Mitteln behandelt worden, führten bei anderen Beschäftigten aber zu keinen Hautveränderungen. Im Epikutantest fanden sich nach 3 und 7 Tagen fragliche Reaktionen auf Zubereitungen von 0,1 % und 1 % Chlorthalonil in Methylethylketon, nicht aber auf 0,001%ige und 0,01%ige Verdünnungen. Auch auf eine 0,1%ige Zubereitung in Vaseline zeigte sich eine als fraglich gewertete Reaktion, während eine 0,1%ige Zubereitung zu einer als allergisch gewerteten,

einfach positiven Reaktion führte. Fünf Kontrollpersonen reagierten auf keine der Testzubereitungen (Lensen et al. 2011).

Von 517, zum Zeitpunkt der Untersuchung in 4 von 13 Bananenplantagen im Nordwesten von Panama beschäftigten Personen wurden 366 unter anderem hinsichtlich der dermalen Pestizid-Exposition und vorgenommenen Schutzmaßnahmen befragt. Bei der anschließenden Untersuchung des Hautzustandes wurde bei 37 Beschäftigten die Verdachtsdiagnose auf eine Pestizid-bedingte Kontaktdermatitis gestellt. Diese 37 Personen sowie 23 Büro-Beschäftigte ohne eine derartige Verdachtsdiagnose wurden epikutan mit einer 16 Wirksubstanzen enthaltenden Pestizid-Reihe getestet. Hierbei traten bei den 37 Beschäftigten insgesamt 15 positive Reaktionen auf, in 2 Fällen davon auch auf eine 0,0017 % Chlorthalonil enthaltende Zubereitung in Isooctan. Von den 23 symptomlosen Beschäftigten reagierte keiner auf die Chlorthalonil-Zubereitung und insgesamt 3 Personen reagierten auf Benomyl (2 Reaktionen) sowie Carbaryl und Thiabendazol (je 1 Reaktion) (Penagos et al. 2004). Wegen der möglichen irritativen Wirkung des Isooctans unter okklusiven Bedingungen sind die Reaktionen auf die Chlorthalonil-Zubereitung jedoch schwer einzuordnen.

In einem portugiesischen Betrieb zur Herstellung von Faltcaravans („trailer tents“) traten bei allen 11 Beschäftigten, die gegen Chlorthalonil-behandeltes Zeltgewebe exponiert waren, Erytheme, Konjunktivitis, Pruritus und Schuppung auf Augenlidern, Gesicht und Armen oder Schmerzen im Rachenbereich auf. Im zunächst durchgeführten Epikutantest zeigten die meisten von ihnen, sowie ebenfalls 5 Kontrollpersonen, verzögerte irritative Reaktionen auf Extrakte aus dem verarbeiteten Zeltgewebe (Extraktionsmittel Ethanol oder Aceton; Testkonzentration 10 % in Vaseline) sowie auf die unverdünnt und 10%ig getestete Chlorthalonil-haltige Appretur. Nachdem etwa 1 Jahr später erneut Hautsymptome auftraten, wurde auch Chlorthalonil allein bei 4 betroffenen Beschäftigten getestet. Hierbei traten verzögerte irritative Reaktionen (72-Stunden-Ablesung) auf 0,01 % Chlorthalonil in Vaseline (2 von 4 Getesteten), 0,01 % Chlorthalonil in Wasser (3 von 4 Getesteten), nicht aber auf 0,01 % Chlorthalonil in Aceton auf. Auf eine 1%ige Zubereitung in Aceton zeigten 2 von 3 Getesteten eine entsprechende Reaktion (Lensen et al. 2007).

Zum Zeitpunkt einer japanischen Untersuchung konnte bei keinem von 28 Beschäftigten aus einem Chlorthalonil herstellenden Betrieb Hautveränderungen festgestellt werden. Zwei weitere Beschäftigte waren zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund ihres Urlaubes nicht verfügbar. Die Beschäftigten waren ganztägig in einem 500 m² großen Raum gegen Chlorthalonil exponiert, im Mittel seit etwa 3,8 Jahren. Drei der 28 Beschäftigten berichteten über erythematöse, juckende Hautveränderungen, die sich arbeitsplatzabhängig in den Sommermonaten im Nacken, an den Händen und den Beinen einstellten. Zwei von ihnen, aber keiner der übrigen 25 Exponierten sowie keiner von 18 Nicht-Exponierten, zeigten im Epikutantest eine positive Reaktion auf eine 0,05%ige Zubereitung von Chlorthalonil in Vaseline (Huang et al. 1995).

Außerdem liegt ein Bericht vor, in dem eine Photokontaktsensibilisierung durch Chlorthalonil vermutet wurde. Bei einem 67-jährigen Mann waren über einen Zeitraum von 4 Jahren jeweils von Frühjahr bis Sommer Hautveränderungen an den lichtexponierten Hautarealen aufgetreten. Der Mann war bei Gartenarbeiten gegen

zahlreiche Pestizide, darunter auch Chlorthalonil exponiert. Die MED (minimale Erythemdosis) für UV-A und UV-B war mit 2,25 J/cm² bzw. 3 mJ/cm² erniedrigt. Sowohl im unbelichteten als auch im belichteten Epikutantest zeigte sich eine positive Reaktion auf eine wässrige, 0,002%ige Chlorthalonil-Zubereitung, wobei die Reaktion im belichteten Areal ausgeprägter war (k. w. A.). Trotz Meidung eines weiteren Kontaktes mit Chlorthalonil verringerte sich die Lichtempfindlichkeit zwar, war jedoch auch nach 12 Monaten noch nicht vollständig reduziert (Matsushita et al. 1996).

Fazit: Die kontaktsensibilisierende Wirkung bestätigt sich in den neuen Untersuchungen.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegt nur ein weiterer, seit dem Nachtrag von 2000 veröffentlichter Bericht zur atemwegssensibilisierenden Wirkung von Chlorthalonil vor.

Ein 53-jähriger Beschäftigter eines Betriebes zur Konfektionierung von Fungiziden berichtete über seit 3 Jahren intermittierend auftretende Atemwegsbeschwerden, die er mit der beruflichen Tätigkeit in Zusammenhang brachte. Die Symptomatik persistierte trotz Aufnahme einer im gleichen Gebäude aufgenommenen Bürotätigkeit. Während eines probeweisen, zweimonatigen Wechsels in einen anderen Betrieb besserte sich die Atemwegssymptomatik, so dass die zunächst erforderliche Medikation reduziert werden konnte. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die unspezifische Atemwegsreaktivität unauffällig ($PC_{20(Histamin)} > 16$ mg/ml). Innerhalb von 6 Wochen vorgenommene serielle Messungen des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) zeigten am Arbeitsplatz reduzierte Werte mit Schwankungen von 15–40 %, während an arbeitsfreien Tagen lediglich Schwankungen von 4–10 % auftraten. Im 30-minütigen bronchialen Provokationstest mit einer Mischung aus Chlorthalonil und Laktose (12,5 g Chlorthalonil in 250 g Laktose) trat, beginnend nach etwa 2–3 Stunden, eine etwa 10-stündige Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV1) bis auf maximal 30 % auf. Einen Tag nach der Provokation wurde ein $PC_{20(Histamin)}$ -Wert von 9 mg/ml ermittelt (Draper et al. 2003).

Einer Untersuchung in Japan zufolge, waren 28 Beschäftigte aus einem Chlorthalonil-herstellenden Betrieb im Mittel etwa 3,8 Jahre lang ganztägig in einem 500 m² großen Raum gegen Chlorthalonil exponiert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden Luftkonzentrationen zwischen 0,34 und 1,21 mg/m³ gemessen. Im Vergleich zu 18 nicht exponierten Beschäftigten gaben die exponierten Personen vermehrt Atemwegssymptome an: Augen-, Nasen- und Rachenreizung (12/13/13 gegenüber 0/1/2), chronische(r) Husten/Auswurf/Bronchitis (8/8/3 gegenüber 1/1/1), Brustenge (9 gegenüber 0), Kurzatmigkeit (6 gegenüber 0) und Giemen am Arbeitsplatz (6 gegenüber 0). Während sich die durchschnittlichen Werte für die Lungenfunktionsparameter forcierte Vitalkapazität (FVC), PEF und maximaler mittelexpирatorischer Fluss (MMEF) in den beiden Gruppen nicht wesentlich unterschieden, war die durchschnittliche Einsekundenkapazität deutlicher erniedrigt ($2,29 \pm 0,95$ l gegenüber $2,94 \pm 0,66$ l). Lungenfunktionsmessungen am Arbeitsplatz oder Provokationstests wurden nicht vorgenommen (Huang et al. 1995).

Fazit: Eine atemwegssensibilisierende Wirkung ist aus den vorliegenden Fallberichten nicht ausreichend zu belegen.

Kanzerogenität

In einer prospektiven Kohorte der „Agricultural Health Study“ mit 47 625 lizenzierten Pestizidanwendern in Iowa und North Carolina verwendeten 3657 Anwender Chlorthalonil mit einem Median von 3,5 Tagen pro Jahr. Die Exposition erfolgte in den Jahren 1993 bis 1997 und die Expositionserfassung durch einen ausführlichen Fragebogen. Krebsereignisse wurden bis zum 31. Dezember 2004 mitberücksichtigt. Chlorthalonil war weder mit der „Overall“-Krebsinzidenz noch mit dem Auftreten von Darm-, Lungen- oder Prostatakrebs assoziiert. Nur zu diesen Krebsarten lag eine ausreichende Fallzahl vor, um eine Assoziation prüfen zu können (Mozzachio et al. 2008).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 4-Stunden-LC₅₀ bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten betrug 100 mg Chlorthalonil/m³. Der MMAD lag zwischen 2,5 und 3,6 µm. Während der Exposition wurden Schnappatmung und unruhiges Verhalten beobachtet (Reinheit > 98 %, k. w. A.; ISK Biotech Corporation 1993 c; WHO 2009). Die im Vergleich zur oralen Gabe sehr niedrige LC₅₀ wird auf die Reizwirkung und die dadurch in der Lunge hervorgerufenen Schädigungen, wie pulmonale Stauung, Lungenödem, Bronchitis, Tracheitis und Bronchopneumonie sowie Rhinitis, zurückgeführt (Begründung 1992). Beobachtungen während und nach der Exposition sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt (ISK Biotech Corporation 1993 c).

In einem Sicherheitsdatenblatt wird eine 1-Stunden-LC₅₀ von 310 mg/m³ für Ratten berichtet (Chem Service 2014).

5.1.2 Orale Aufnahme

In der Begründung von 1992 sind LD₅₀-Werte von 5000 und 15 000 mg/kg KG für Ratten, 6000 bis 14 522 mg/kg KG für Mäuse und 5000 mg/kg KG für Hunde angegeben.

In einer danach publizierten Studie wurden diese Werte bestätigt. Die orale LD₅₀ lag bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten oberhalb von 5000 mg Chlorthalonil/kg KG (Reinheit > 98 %, verabreicht in wässriger Carboxymethylzellose; WHO 2009).

Nach einmaliger Schlundsondengabe von 1000 mg Chlorthalonil/kg KG in 1 % Carboxymethylzellulose an männliche Fischer-Ratten wurden die Tiere nach 24, 48 und 96 Stunden vor allem auf Nierentoxizität hin untersucht. Es wurden vier 12-Stunden-Urinproben gesammelt. Der Gehalt an Glukose, Protein und N-Acetylglucosaminidase war im Urin bei 24 und 48 Stunden um das 2–3-Fache erhöht und der von alkalischer Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase und Kreatinkinase im

Tab. 2 Symptome bei Sprague-Dawley-Ratten während der 4-Stunden-Exposition gegen Chlorthalonil (ISK Biotech Corporation 1993 c)

Symptome*	0 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀	80 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀	140 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀	210 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀
feucht um Augen	–	4 h		ab 3 h
Augen teilweise geschlossen	–	ab 1 h	ab 0 h	ab 0,25 h
Schnappatmung	–		4 h	ab 3 h
extreme Atembewegungen	–	ab 1 h	ab 2 h	ab 0,25 h
rastloses Verhalten	–	0; 0,25; 0,5 h: 10/10; 1 h: 3/10; 2 h: 1/10; 3 h: 3/10; 4 h: 0/10	bei 0,5 u. 1 h	nur während 11-minütiger Konzentrations- Einstellung
Ausfluss und Feuchtigkeit um Schnauze	–	–	–	4 h

* Untersuchungszeitpunkte 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4 Stunden; Befunde bei 10/10 Tieren, wenn nicht anders angegeben

Tab. 3 Symptome bei Sprague-Dawley-Ratten nach einer 4-Stunden-Exposition gegen Chlorthalonil (ISK Biotech Corporation 1993 c)

Symptome*	0 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀	80 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀	140 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀	210 mg/m ³ 5 ♂ u. 5 ♀
verendete Tiere		am 1. Tag 3/10 am 2. Tag 4/10	am 1. Tag 3/10 am 2. Tag 6/10	am 1. Tag 6/10 am 2. Tag 9/10
normales Verhalten ab	–	6. Tag 2/10 9. Tag 6/10	4. Tag 1/10 5. Tag 2/10 6. Tag 4/10	11. Tag 1/10
extreme Atembewegungen	–	alle Tiere bis 2 h post exp., abnehmende Zahl, am 8. Tag 2/10, 9. Tag 0/10	1; 6; 6; 6; 4; 2; 2 Tiere bei 0 h; 0,25 h; 0,5 h; 1 d; 2 d; 3 d; 4 d; 5 d p. a.	8; 2; 1; 1 Tiere bei 1 d; 2 d; 3 d; 4 d p. a.
Ausfluss	–	Augen: direkt nach Expos.-Ende: 6/10	Nase: direkt nach Expos.-Ende: 2/10	Nase: 10; 10; 3 Tiere 0 h; 0,25 h; 0,5 h p. a.
Schnappatmung	–	1; 4; 2; 2 Tiere 2 h; 1 d; 2 d; 3 d p. a.	8; 3; 3; 1 Tiere 0 h; 0,25 h; 0,5 h; 1. Tag	10; 10; 10; 8; 2 Tiere 0 h; 0,25 h; 0,5 h; 1 d; 2 d p. a.
laute Atmung	–	3; 4; 1; 1 Tiere 2 d; 3 d; 4 d; 5 d p. a.	1; 1 Tier 4 d; 5 d p. a.	je 1 Tier 4. bis 10. Tag

* Detektion direkt nach Expositionsende und nach 1 Stunde, 2 Stunden und bis zu 14 Tagen danach

Plasma nach 24 und 48 Stunden erniedrigt. Zum Untersuchungszeitpunkt 48 Stunden war in der Niere der Gehalt an reduziertem Glutathion und Cystein erhöht. In der S2-Region des proximalen gewundenen Tubulus war die Zahl an eosinophilen Zellen (v. a. nach 24 Stunden), Vakuolen (v. a. nach 48 und 96 Stunden), Nekrosen in Tubuluszellen und Mitosen zeitabhängig erhöht. Körper- und Nierengewicht waren unbeeinflusst. Da die Plasmakonzentration von Kreatinin und Harnstoff sowie das Urinvolumen und die Urinexkretion normal waren, wurde auf eine leichte Nierentoxizität durch Chlorthalonil geschlossen (Syngenta Crop Protection Inc 2001).

Bei einmaliger Schlundsondengabe von 0, 20, 180 oder 1000 mg Chlorthalonil/kg KG in 1%iger wässriger Carboxymethylzellulose-Suspension an je 10 männliche und weibliche Fischer-344-Ratten pro Dosis wurde auf Toxizität und in einer Vorstudie die Wirkung auf die Zellproliferation in der Niere untersucht. Für die Toxizitätsprüfung wurden je 2 Tiere pro Geschlecht und Gruppe nach 24 oder 96 Stunden eingesetzt. Zur Bewertung der Niereneffekte erhielten die Tiere 7 Tage vor dem Versuch Minipumpen mit Bromdesoxyuridin implantiert und je 3 Tiere pro Geschlecht und Dosis wurden 24 und 96 Stunden nach Chlorthalonil-Gabe untersucht. Die klinischen Beobachtungen wurden täglich dokumentiert, Körpergewicht und Futterverbrauch bestimmt und am Tag der Substanzgabe der Urin gesammelt und analysiert. Alle Ratten wurden makroskopisch und die Nieren lichtmikroskopisch untersucht. Es traten keine substanzbedingten Veränderungen bei den untersuchten Parametern auf. Diese Studie lag nur als Kurzbeschreibung vor (Syngenta Crop Protection Inc 2005 a; WHO 2009).

Die Zellproliferation in der Niere wurde nach einer einzelnen Schlundsondengabe von 0, 20, 60 oder 250 mg Chlorthalonil/kg KG an je 5 männliche und weibliche F344-Ratten nach 24 Stunden (2. Tag) oder 96 Stunden (5. Tag) untersucht. Den Tieren wurde 7 Tage vor der Untersuchung eine Minipumpe mit Bromdesoxyuridin eingesetzt, um eine Zellproliferation nachweisen zu können. Es zeigten sich keine klinischen Anzeichen von Toxizität, kein konsistenter Einfluss auf Futterkonsum oder Körpergewicht und keine substanzbedingten Effekte bei klinisch-chemischen Parametern im Urin oder bei hämatologischen Parametern. Einige klinisch-chemische Parameter im Blut waren leicht verändert, jedoch singulär oder ohne biologische Signifikanz und wurden daher als nicht advers gewertet. Es traten keine behandlungsbedingten Effekte auf Nierengewicht, Nierenpathologie und Zellproliferation in der Niere auf (Syngenta Crop Protection Inc 2005 b).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ lag bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten oberhalb von 5000 mg Chlorthalonil/kg KG (Reinheit > 98 %, verabreicht in Wasser; WHO 2009).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität**5.2.1 Inhalative Aufnahme**

Hierzu liegen auch weiterhin keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In der Begründung von 1992 sind bereits 6 Langzeitstudien mit Ratten und 3 mit Mäusen mit Chlorthalonil und 2 Studien mit dem in Pflanzen und im Boden gebildeten Metaboliten 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril aufgeführt, bei denen das Zielorgan vor allem die Niere, aber auch der (Vor-)Magen war. Die Zielorgane und die Art der Befunde bestätigen sich in weiteren Studien, die in der Tabelle 4 aufgeführt sind.

In einer 13-Wochen-Fütterungsstudie mit CD-Ratten trat bei allen exponierten Tieren eine dosisabhängige Verminderung der Alaninaminotransferase auf. Ein Test mit Blut von nicht exponierten Tieren und der Zugabe von Chlorthalonil zeigte, dass keine direkte Interaktion von Chlorthalonil und Blut dafür verantwortlich ist (Diamond Shamrock Corporation 1981 a).

Aus Kanzerogenitätsstudien ergibt sich, dass der orale NOAEL bei F344-Ratten 1,8 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag war, bei 3,8 mg/kg KG und Tag traten bei einigen Tieren als erste Zeichen einer Nierentoxizität Anzeichen einer chronischen progressiven Nephrose und bei weiblichen Tieren eine geringe Zahl an leichten Hyperplasien in proximalen geknäulten Tubuli auf (Fermenta ASC Corporation 1989). In Sprague-Dawley-Ratten wird für die Niere ein NOAEL von 3,3 mg/kg KG und Tag erhalten (LOAEL 10,6 mg/kg KG; Vischim Srl 1996). Bei Mäusen betrug der orale NOAEL 5,4 mg/kg KG und Tag, wenn die leichte Reizwirkung am Vormagen nicht berücksichtigt wird (LOAEL 23 mg/kg KG; Fermenta Plant Protection Company 1987 b). Nach einjähriger Gabe von Chlorthalonil an Hunde betrug der NOAEL 150 mg/kg KG und Tag (LOAEL 500 mg/kg KG; ISK Biosciences Corporation 1994).

In einer 2-Jahre-Fütterungsstudie mit Hunden traten ab 375 mg/kg KG und Tag Glomerulosklerose und degenerative Veränderungen, wie tubuläre Hypertrophie und Dilatationen in den Nierentubuli, auf. Der NOAEL für Niereneffekte lag bei 37,5 mg/kg KG und Tag, der Gesamt-NOAEL bei 3 mg/kg KG und Tag (k.w.A.; WHO 2009).

Tab. 4 Wirkung von Chlorothalonil nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 5 ♂	1 Tag, 2 Tage, 0; 2 × 87,5 mg/kg KG im Abstand von 8 h, Schlundsonde, technisches Chlorothalonil in 5 % Methylzellulose	12 h nach letzter Gabe Nieren u. Augen histopathologisch untersucht; 175 mg/kg KG: weicher Kot, trockene Rasselatmung, zuerst im apikalen Bereich: vakuoläre degenerative Veränderungen in proximalen Tubuli der Nieren mit festen Einlagerungen, dann in basalen Bereich wandernde und sich vereinigende Vakuolen ohne feste Einlagerungen; 2 Tage: 2/5 KG ↓	ISK Biotech Corporation 1993 b
Ratte, F344, je 3 ♂	4 Tage, 242, 220, 207 mg/kg KG und Tag und Tier, mit dem Futter, technisches Chlorothalonil	nur Nieren histopathologisch untersucht, Futterkonsum u. KG-Entwicklung u. klinische Beobachtungen ohne substanzbedingte Wirkung; 4 Tage: vakuoläre Degeneration im Epithel zahlreicher proximaler Tubuli (S2-Bereich) der Niere	Fermenta Plant Protection Company 1988 a
Ratte, F344, je 3 ♂ Kontrolltiere (24 h, 96 h), je 3 ♂ exponierte Tiere pro Tag	1, 2, 3, 4 Tage, 0; 175 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, technisches Chlorothalonil, 97,9 % Reinheit	Untersuchung 24 u. 96 h nach letzter Gabe, Futterkonsum u. KG-Entwicklung u. klinische Beobachtungen ohne substanzbedingte Wirkung, nur Nieren histopathologisch untersucht; ab 2 Tagen: sehr vereinzelt vakuoläre Degeneration im Epithel proximaler Tubuli der Niere bei 2/3 Tieren; ab 3 Tagen: vakuoläre Degeneration im Epithel einiger proximaler Tubuli (S2-Bereich) der Niere (weniger Tubuli betroffen als bei Gabe mit Futter); 4 Tage: rel. Nierengew. 9 % ↑	Fermenta Plant Protection Company 1988 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 6 ♂	7, 14, 21, 28 Tage, 0; 1,5; 15; 175 mg/kg KG und Tag, mit dem Futter	untersucht wurden Nieren (PCNA-Färbung), (Vor-) Magen (BrdU-Färbung), Zwölffingerdarm (als Kontrolle); ab 15 mg/kg KG: rel. Nierengew. ↑, Vakuolisierung in Zellen des proximalen Nierentubulus am 28. Tag bei 1/6, PCNA-Index ↑ und PCNA-positive Kerne in Zellen des proximalen Nierentubulus, Ödeme u. Blutungen u. Erosion u. Entzündung u. Plattenepithelhyperplasie im Vormagen ab 21. Tag, BrdU-positiv im Epithel des Vormagens am 28. Tag; 175 mg/kg KG: Vakuolisierung in Zellen des proximalen Nierentubulus ab 7. Tag, Vormagengew. ↑, Ödeme u. Blutungen u. Erosion u. Entzündung u. Plattenepithelhyperplasie im Vormagen ab 7. Tag, BrdU-positiv im Epithel des Vormagens ab 7. Tag	SDS Biotech KK 1996
Ratte, Sprague Dawley, je 25 ♂, ♀	13 Wochen mit 13 Wochen Recovery, Zwischenuntersuchungen nach 6 und 13 Wochen, 0; 1,5; 3; 10; 40 mg/kg KG und Tag, mit dem Futter	13. Expositions-Wo: ab 1,5 mg/kg KG: alkalische Phosphatase ↓ (♂), abs. u. rel. Nierengew. ↑ (nicht sign.); ab 3 mg/kg KG: abs. u. rel. Nierengew. ↑; ab 10 mg/kg KG: Vormagen: Hyperplasie u. Hyperkeratose; 40 mg/kg KG: alkalische Phosphatase ↓, ALT ↓, abs. u. rel. Lebergew. ↑ (♂); Recovery 19., 26. Wo: ab 1,5 mg/kg KG: alkalische Phosphatase ↓ (♀)	Diamond Shamrock Corporation 1983 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 28 ♂	1 Woche, 4, 13 Wochen, 0, 175 mg/kg KG und Tag, mit dem Futter, technisches Chlorothalonil	Implantation einer BrdU-Pumpe 3.5 Tage vor Untersuchung; Untersuchung Nieren auf Zellproliferation nach 7 (je 14 ♂), 28 und 91 Tagen (je 7 ♂); ansonsten KG, Futterkonsum und klinisches Verhalten beobachtet, Nieren und Magen histopathologisch untersucht, Zellproliferation in Nieren und Zwölffingerdarm (Kontrolle) untersucht; 175 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, rel. Futterkonsum ↑, Verdickungen und Erosionen in Vormagen, Ödeme in Submukosa und Hyper- keratose und Plattenepithelhyperplasie im Vormagen zu allen Zeitpunkten, Nierengew. ↑, Degeneration und Hyperplasie in proximalen gewundenen Tubuli zu allen Zeitpunkten; 7. Tag: Nekrosen im Epithel der Tubuli; 28.+91. Tag: Hypertrophie in Tubuli, zu allen Zeitpunkten Zellpro- liferation in Nieren ↑ (am stärksten nach 7 Tagen, dann langsam abnehmend)	ISK Biosciences Corporation 1996 a
Ratte, F344, je 15 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 75 mg/kg KG und Tag, 150 mg Mono-Glutathion- Konjugat /kg KG und Tag, Schlundsonde	äquimolare Dosen von Chlorothalonil und Mono-Glutathion-Kon- jugat; exponierte Tiere: Thiolmetaboliten im Urin, Nierengew. ↑; histopathologische Veränderungen in Nieren bei beiden Substanzen gleich: Hypertrophie und Hyperplasie im proximalen Tubulusepithel, vakuolare Degeneration, interstitielle Fibrose, → ähnliche Effekte in ähnlicher Stärke zeigen, dass Glutathion-Kon- jugat-Metabolismus wahrscheinlich für Nierentoxizität verantwor- tlich Chlorothalonil: Verdickung der Mukosa im Vormagen, Hyperplasie des Plattenepithels im Vormagen mit Ulzerationen (Reizwirkung)	Fermenta Plant Protection Company 1987 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, je 20 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 40, 80, 175, 375, 750, 1500 mg/kg KG und Tag, mit dem Futter; technisches Chlorthalomil	ab 40 mg/kg KG: einige Tiere aller Dosisgruppen akute Gastritis im Magen (Zahl invers zur Dosierung: 14/40 bei 40 mg/kg KG, 2/40 bei 1500 mg/kg KG), rel. Nierengew. ↑ ohne histopathologisches Korrelat, ALT ↓ (in 2 verschiedenen Tests nachgewiesen, nur ↑ als advers gewertet); ab 175 mg/kg KG: Serum-T4 (♂) ↓ (korreliert mit ↓ KG-Zunahme); ab 375 mg/kg KG: Futteraufnahme ↑ (14 %, 22 %, 34 %), KG-Zunahme ↓ (♂: 12 %, 23 %, 34 %; ♀: 10 %, 15 %, 19 %), Glukosegehalt (♂) ↓, Blutharnstoff ↓, spezifisches Uringew. (♂) ↑, Urinvolumen (♂) ↓, rel. Gehirngew. ↑ (wegen KG), rel. Herzgew. ↑ (wegen KG); ab 750 mg/kg KG: weicher Stuhl, Mukus im Stuhl, verminderter Stuhl, roter Nasenausfluss oder verkrustete Nasen, Schwellungen und Reizungen am Anus, schlechte physische Konstitution, Glukosegehalt (♀) ↓, rel. Lebergew. ↑ (wegen KG), rel. Testisgew. ↑ (wegen KG); 1500 mg/kg KG: ♀: Futteraufnahme 12 % ↑, Serum-T4 ↓, rel. Ovargew. ↑ (wegen KG)	Diamond Shamrock Corporation 1981 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Fischer 344, je 60 ♂, ♀	♂ 27 Monate , ♀ 30 Monate , 0, 40, 80, 175 mg/kg KG und Tag, mit dem Futter; technisches Chlorthalonil	da Mortalität bis 20. Monat gering, Studienende in Abhängigkeit der Mortalität in Gruppe verlängert bis max. 30 Monate; ab 40 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, abs. u. rel. Nierengew. ↑, Harnstoff u. Kreatinin im Serum ↑, ALT u. alkalische Phosphatase ↓ (↑ als advers gewertet), Serumalbumin (♂) ↑, Reizwirkung in Schleimhaut der Speiseröhre (Hyperplasie u. Hyperkeratose) u. Vormagen (Hyperplasie u. Hyperkeratose → Adenome u. Karzinome u. Foci von Nekrosen u. Geschwüren im Plattenepithel) u. Magenfundus u. Zwölffingerdarm, chronische Glomerulonephritis, Tubulus-Zysten, präneoplastische Hyperplasien u. proliferative Schäden in Nierentubuli (→ Tumoren); ab 80 mg/kg KG: mittleres KG ↓ (Studienende 10 % (♂) 12 % (♀)), Zahl an durchschnittlichen Leukämiefällen ↓, Blutharnstoff (♂) ↑ (wegen Nierenbefunden); 175 mg/kg KG: ab 24. Monat Mortalität (♂) ↑, Urin bis 18. Monat dunkler/gelber, Futterkonsum ↑, mittleres KG ↓ (nach 12 Monaten 12 % (♂) 10 % (♀), nach 24 Monaten 20 % (♂) 15 % (♀), Studienende 29 % (♂) 25 % (♀)), Serum-Kreatinin (♂) ↑ (wegen Nierenbefunden), Serumalbumin (♀) ↑, Foci von Nekrosen u. Geschwüren im Plattenepithel des Drüsenmagens	SDS Biotech Corporation 1985 c

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Fischer 344, je 65 ♂, ♀	♂ 23–26 Monate, ♀ 29 Monate, 0; 1,8; 3,8; 15; 183 mg/kg KG und Tag, mit dem Futter, technisches Chlorthalonil, 98,3 % Reinheit	10 Tiere/Geschlecht/Gruppe nach 1 Jahr untersucht, alle ♂ in 175-mg/kg KG-Gruppe nach 23 Monaten, alle anderen ♂ nach 26 Monaten, alle ♀ nach 29 Monaten untersucht, keine substanzbedingten Befunde bei ophthalmologischen und hämatologischen Untersuchungen, nur Nieren, Magen, renale und mesenteriale Lymphknoten bei allen Tieren histopathologisch untersucht, 1,8 mg/kg KG: NOAEL; ab 3,8 mg/kg KG: rel. Nierengew. (♂) ↑, abs. Nierengew. (♀) ↑, leichte Anzeichen einer chronischen progressiven Nephrose, geringe Zahl an leichten Hyperplasien in proximalen geknäulten Tubuli (♀) ↑, Hyperplasie u. Hyperkeratose u. Erosionen u. Geschwüre bei wenigen Tieren in leichter Ausprägung im Vormagen; ab 15 mg/kg KG: ALT ↓ (↑ als advers gewertet), Harnstoff-Stickstoff im Serum (♂) ↑, rel. Nierengew. (♂) ↑, abs. Nierengew. (♀) ↑, leichte chronische progressive Nephrose, Hyperplasien in proximalen geknäulten Tubuli (♂ nach 1 Jahr, ♀ nach 29 Monaten), Nierentubulus-Adenome oder -Karzinome in 4 ♂/54, Plattenepithel-Papillome im Vormagen (Reizwirkung), Hyperplasie u. Hyperkeratose u. Erosionen u. Geschwüre in leichter Ausprägung im Vormagen, keine Befunde im drüsenhaltigen Teil des Magens;	Fermenta ASC Corporation und SDS Biotech KK 1989

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		183 mg/kg KG: Mortalität ↑, KG-Zunahme ↓, rel. Futteraufnahme ↑, dunkelgelber Urin (nach einem Jahr nachlassende Intensität, verschwunden nach 21 ♂ bzw. 23 ♀ Monaten), Phosphor u. Cholesterin im Serum ↑, Albumin im Serum ↓, Kreatinin im Serum (♂) ↑, Urinvolumen (♂) ↑, spezifische Dichte Urin (♂) ↓, alkalische Phosphatase ↓ (↑ als advers gewertet), rel. Lebergew. ↑ (keine Histopathologie – in vorangegangener Studie keine histopathologischen Befunde in Leber), Niere: rel. Nierengew. ↑, Inzidenz Granula ↑, kortikale Zysten ↑, Hyperplasien im Nierenbeckenepithel (♂) ↑, chronische progressive Nephrose, Hyperplasien in proximalen geknäulten Tubuli, Adenome u. Karzinome der Tubuli ↑ (Abschnitt 5.7), Nebenschilddrüse: Vergrößerung, Hyperplasie ist korreliert mit Nierentoxizität; (Vor)magen: Erosionen in Magenschleimhaut, keine Tumoren im Drüsenteil des Magens, Plattenepithel-Papillome und -Karzinome, Hyperplasie, Hyperkeratose, Erosionen und Geschwüre im Plattenepithel, Zysten im nicht-drüsenhaltigen Magen → gewertet als Folgen einer Dauer-Reizwirkung der Substanz	

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD (SD) BR je 50 (70) ♂, ♀	24 Monate, 0, 15, 60, 240, 1200 mg/kg Futter (♂: 0; 0,7; 2,7; 10,6; 54 mg/kg KG und Tag; ♀: 0; 0,9; 3,3; 13,9; 70 mg/kg KG und Tag), 99,3 % Reinheit	je 20 ♂, ♀ nach 12 Monaten untersucht, 0,7/0,9 mg/kg KG; NOAEL; ab 2,7/3,3 mg/kg KG: dosisabhängig Hyperplasien u. Hyperkeratosen im Vormagen ↑, Inzidenz Ulcera im Vormagen ↑, nach 12 Monaten Inzidenz erweiterter basophiler kortikaler Nierentubuli ↑; ab 10,6/13,9 mg/kg KG: ALT-Enzymaktivität (♀) ↓ (durch β-Lyase induzierte Depletion von Cofaktor Pyridoxal-5'-phosphat); 54/70 mg/kg KG: gelb verfärbtes Fell, ersten 4 Wo: KG-Zunahme ↓, ALT-Enzymaktivität (♂) ↓, Proteingehalt im Urin (♂) ↑, Plattenepi- thel-Adenome u. Karzinome im Vormagen (3 ♂/50; Abschnitt 5.7), abs. u. rel. Lebergew. (♂) ↑, abs. u. rel. Nierengew. (♂) ↑, progressive Glomerulonephrose (♂) ↑	Vischim Srl 1996
Maus, CD1, je 15 ♂, ♀	13 Wochen, 0; 7,3; 14,3; 48,6; 264; 746 mg/kg Futter (♂: 0; 1,2; 2,5; 8,5; 48; 124 mg/kg KG und Tag; ♀: 0; 1,4; 3; 10; 51; 141 mg/kg KG und Tag), 98,4 % Reinheit	nur Vormagen und Nieren histopathologisch untersucht, keine substanzbedingten Wirkungen auf Überleben, physische Konstitution, KG, Futterkonsum, alle Organe konserviert; 2,5/3,0 mg/kg KG; NOEL für Vormagen; ab 8,5/10 mg/kg KG: Hyperplasie u. Hyperkeratose im Plattenepithel des Vormagens; ab 48/51 mg/kg KG: rel. Nierengew. (♀) ↑; 124/141 mg/kg KG: alkalische Phosphatase (♀) ↑, NOEL für Nieren	SDS Biotech Corporation 1983 a
Maus, CD1, je 60 ♂, ♀	24 Monate, 0, 750, 1500, 3000 mg/kg Futter (♂: 0, 119, 251, 517 mg/kg KG und Tag; ♀: 0, 134, 279, 585 mg/kg KG und Tag)	ab 119/134 mg/kg KG: Hyperplasie u. Hyperkeratose in Ösophagus u. Magen, Entzündung u. fokale Nekrose u. Geschwüre im Drüsen- epithel des Vormagens, Plattenepithelkarzinome im Vormagen wegen Reizwirkung, dosisabhängig abs. u. rel. Nierengew. ↑, vergrößerte Nieren, Entfaltungen Niere, Dilatation des Nierenbeckens, Zysten u. Noduli in Niere, Glomerulonephritis, kortikale tubuläre Degenerati- on, kortikale Zysten, nicht dosisabhängige tubuläre Adenome u. Karzinome in Niere (♂) – nur in niedrigster Dosis signifikant; 517/585 mg/kg KG: leicht erhöhte Mortalität (♂)	Diamond Shamrock Corporation 1983 b

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, CD1, 60 ♂	24 Monate, 0, 10/15, 40, 175, 750 mg/ kg Futter (0; 1,8; 5,4; 23,2; 99,7 mg/kg KG und Tag), 98 % Reinheit	niedrigste Dosis nach 18 Wochen auf 15 mg/kg Futter gesetzt um eine Dosis von 1,8 mg/kg KG und Tag beizubehalten; 1,8 mg/kg KG: NOAEL für Vormagen; ab 5,4 mg/kg KG: dosisabhängig: Hyperkeratose (10/48) im Plattenepithel des Vormagens (Reizwirkung), NOAEL für Nieren; ab 23,2 mg/kg KG: geringe Inzidenz von Hyperplasien in proximalen geknäulten Nierentubuli (fraglich substanzbedingt), Karyomegalie in Nierenzellen ↑, Plattenepithel-Papillome im Vormagen; 99,7 mg/kg KG: rel. Nierengew. ↑, Inzidenz u. Schwere von Hyperplasien in proximalen geknäulten Nierentubuli ↑, Plattenepi- theltumoren im Vormagen leicht ↑, Granula und kortikale Zysten in Nieren, Plattenepitheltumore im Vormagen	Fermenta Plant Protection Company 1987 b
Hund, Beagle, je 4 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 15, 150, 500 mg/kg KG und Tag, Gelatinekapsel, techn. Chlorothalonil, 97,9–98,2 % Reinheit	ab 5. Tag 500 mg/kg KG (davor 750 mg/kg KG: 1 Tier verendet durch Aspiration von Erbrochenem, alle anderen starkes Erbrechen); KG-Entwicklung, Verhalten, Ophthalmoskopie, Futterverbrauch untersucht; Gewichtsbestimmung nur von Gehirn, Leber, Nieren, Testis, Schilddrüse; alle Organe histopathologisch untersucht; keine substanzbedingten makroskopischen oder histopathologischen Veränderungen, auch nicht an den Nieren; 15 mg/kg KG: ALT ↓ (↑ als advers gewertet), NOAEL; ab 150 mg/kg KG: KG-Zunahme (♂) ↓, Cholesterin (♀) ↑, Albumin (♂) ↓; 500 mg/kg KG: KG-Zunahme (♀) ↓, alkalische Phosphatase ↑, Blutharnstoff (♂) ↓, Cholesterin (♂) ↑, Albumin (♀) ↓, rel. Lebergew. ↑	ISK Biotech Corporation 1993 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, je 5 ♂, ♀	12 Monate, 0, 15, 150, 500 mg/kg KG und Tag, Gelatinekapsel, techn. Chlorthalonil, 98,3 % Reinheit	15 mg/kg KG: NOAEL; ab 150 mg/kg KG: rel. Lebergew. ↑ (♂ 20 %; ♀ 26 %) ohne histopathologisches Korrelat, dosisabhängig ↑ braunes Pigment in Zytoplasma des Tubulusepithels der Niere; 500 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Gesamtprotein (♂) ↓, vortübergehend sign. Cholesterin (♀) ↑, Serum-Albumin ↓, rel. Lebergew. ↑ (♂ 22 %; ♀ 50 %) ohne histopathologisches Korrelat	ISK Biosciences Corporation 1994
Hund, k. w. A.	2 Jahre, 0; 3; 37,5; ≥ 375 mg/kg KG und Tag, k. w. A.	lag nur als Kurzbeschreibung vor, 3 mg/kg KG: NOAEL; 37,5 mg/kg KG: NOAEL für Nierentoxizität; ab 375 mg/kg KG: Glomerulosklerose u. degenerative Veränderungen wie tubuläre Hypertrophie und Dilatationen in Nierentubuli, k. w. A.	WHO 2009

abs.: absolutes, ALT: Alaninaminotransferase, BrdU: Bromdesoxyuridin, Gew.: Gewicht, KG: Körpergewicht, PCNA: Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen, rel.: relatives, sign.: signifikant, techn.: technisches

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu lagen in der Begründung von 1992 keine Daten vor.

Bei einer 21-tägigen täglichen dermalen Applikation von Chlorthalonil auf die Rückenhaut von Kaninchen oder einer 21-tägigen okklusiven Applikation an Ratten an 5 Tagen pro Woche traten keine systemischen Effekte, aber eine lokale Reizwirkung an der Haut auf (siehe Tabelle 5; ISK Biosciences Corporation 1996 b; SDS Biotech Corporation 1986).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Chlorthalonil ist leicht hautreizend (Begründung von 1992; WHO 2009).

In einer nicht in der Begründung von 1992 beschriebenen Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wirkte Chlorthalonil, mit Wasser angefeuchtet, leicht reizend auf der Haut von Kaninchen. Sehr leichte Erytheme waren bei 2 Tieren nach 1 Stunde und 5 Tagen zu sehen, mittlere bei einem Tier nach 7 Tagen. Sehr leichte Ödeme zeigte ein Tier 2 Tage lang, ein anderes 3 Tage lang. Auch traten Verdickungen, Abschuppungen und Faltenbildungen der Haut auf. Alle Symptome hatten sich nach 10 Tagen zurückgebildet (Zeneca Agrochemicals 2000).

5.3.2 Auge

Chlorthalonil wirkt stark reizend bis ätzend am Auge von Kaninchen (Begründung 1992; WHO 2009).

In einer nicht in der Begründung von 1992 beschriebenen Untersuchung wurde eine Dosis von 0,1 g technischen Chlorthalonils der Reinheit 99,6 % als Pulver in je ein Auge von 3 männlichen und 3 weiblichen Neuseeländer-Kaninchen eingebracht und die Augen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 und 14 Tagen untersucht. Das unbehandelte Auge diente als Kontrolle. Natrium-Fluoreszin-Untersuchungen zur Beurteilung der Cornea wurden nach 72 Stunden und 7 und 14 Tagen durchgeführt. Eine Rötung der Bindehaut, Chemosis, Ausfluss und bleiche Augen traten bei allen Tieren zu allen Untersuchungszeitpunkten auf, bis zum 7. Tag waren kleine Einblutungen in der Bindehaut zu sehen. Bei allen 6 Tieren zeigte sich eine deutliche Reizwirkung und zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde Opazität der Cornea festgestellt, mit Ausnahme von 5 Tieren, die bereits nach 24 Stunden und 4 Tieren, die nach 48 Stunden Opazität zeigten. Zu diesen Zeitpunkten konnte dieser Parameter wegen schwerer Chemosis nicht bestimmt werden. Am 7. Tag war in je 2 Augen Pannus bzw. dentritische Vaskularisierung zu beobachten. Am 14. Tag trat Vaskularisierung der Cornea-Oberfläche bei 5 Tieren auf. Bei allen Tieren wurde ein Abblättern des Cornea-Epithels und Iritis beobachtet. Der höchste mittlere Draize-Bewertungsgrad trat mit 99,9 nach 24 Stunden auf, der höchste individuelle Bewertungsgrad mit 108 ebenfalls nach 24 Stunden. Chlorthalonil wirkt stark reizend am Auge von Kaninchen (SDS Biotech Corporation 1982 b).

Tab. 5 Wirkung von Chlorthalonil nach wiederholter dermaler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen, Neuseeländer, je 6 ♂, ♀	21 Tage, täglich semiokklusiv 6 h/d, danach Applikationsstelle mit feuchtem Tuch abgewischt, 0; 0,1; 2,5; 50 mg/kg KG und Tag in Methylzellulose, technisches Chlorthalonil	Applikation auf rasierten Rücken, Fläche ca. 10 % der Körperoberfläche, 0 mg/kg KG; nur Vehikel appliziert; 0,1 mg/kg KG; lokaler NOAEL; ab 2,5 mg/kg KG: Reizungen an Applikationsstelle, leichte Erytheme und Ödeme ab 1. Woche, Schuppungen in 3. Woche, minimale bis leichte Akanthose und Hyperkeratose am Studienende, ALT im Serum ↓ (evtl. auf maximal 1%ige Verunreinigung Pentachlorbenzonitril zurückzuführen; ↑ als advers bewertet); 50 mg/kg KG; systemischer NOAEL, rel. Nierengew. ↑ (wegen niedriger Gewichte der Kontrolltiere im Vgl. zu 2 weiteren Studien von den Autoren als nicht substanzbedingt bewertet); kein Chlorthalonil und keine Metaboliten im Urin	SDS Biotech Corporation 1986
Ratten, Fischer 344, 10 ♂	21 Tage, 6 h/d, 5 d/w, 0, 60, 100, 250, 600 mg/kg KG und Tag in 0,2 % wässriger Methylzellulose, technisches Chlorthalonil	Applikation auf rasierten Rücken, Fläche ca. 10 % der Körperoberfläche, Tiere mit Halskrause, Substrat mit Patch befestigt für 6 h – danach Abwaschen der Substanz, 0 mg/kg KG; nur Vehikel appliziert; ab 60 mg/kg KG: bei allen exponierten Tieren in etwa ähnlich stark: leichte Erytheme u. Abschuppungen, minimal bis mäßige Hyperkeratose u. Plattenepithel-Hyperplasie; ab 250 mg/kg KG: ALT ↓ (↑ als advers gewertet); 600 mg/kg KG: systemischer NOAEL, Haarfollikel-Atrophie	ISK Biosciences Corporation 1996 b

ALT: Alaninaminotransferase, Gew.: Gewicht, rel.: relatives

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In 2 älteren Experimenten mit dem Local Lymph Node Assay (LLNA) wurden Gruppen zu 4 Tieren mit 0,02 %; 0,1 %; 0,2 % oder 0,5 % bzw. mit 0,003 %; 0,01 %; 0,03 %; 0,1 % oder 0,3 % Chlorthalonil in Dimethylformamid behandelt. Im ersten Experiment betrugen die ermittelten Stimulationsindices 11,1; 15,3; 19,2 und 17,2, woraus ein EC_3 -Wert in Höhe von 0,002 % extrapoliert wurde. Im zweiten Experiment wurden Stimulationsindices von 2,1; 9,4; 13,8; 18,4 und 27,2 und ein EC_3 -Wert von 0,0035 % ermittelt (Boman et al. 2000).

In einem modifizierten LLNA mit Messung des Einbaus von Bromdesoxyuridin traten bei 0,003%igen; 0,01%igen; 0,03%igen und 0,1%igen Chlorthalonil-Zubereitungen in Aceton/Olivenöl (4:1) Stimulationsindices in Höhe von 1,0; 1,8; 7,2 und 9,7 auf (Noda et al. 2006 b).

Im Cumulative Contact Enhancement Test wurde ebenfalls ein positives Ergebnis erzielt: 15 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erhielten zur Induktion am ersten, dritten, achten und zehnten Tag jeweils eine 24-stündige Okklusivbehandlung mit einer 3%igen Zubereitung von Chlorthalonil in Vaseline auf dem geschorenen Rücken. Vor der dritten Applikation erfolgte eine intradermale Injektion von jeweils 0,1 ml nicht-emulgiertem Freund'schem kompletten Adjuvans (FCA) auf beide Seiten des Bereichs der Okklusivbehandlung. Die 48-stündige okklusive Auslösebehandlung wurde 11 Tage nach der letzten Induktionsbehandlung mit 0,00003%igen bis 0,03%igen Zubereitungen von Chlorthalonil in Methylethylketon/Olivenöl (5:6) durchgeführt. Hierbei reagierte bei der 72-Stunden-Ablesung 1 Tier auf die 0,0001%ige, 3 Tiere reagierten auf die 0,0003%ige, 9 Tiere auf die 0,001%ige, 12 Tiere auf die 0,003%ige und jeweils 14 Tiere auf die 0,01%ige und die 0,03%ige Testzubereitung. Von den 15 Kontrolltieren zeigte nur 1 Tier nach 72 Stunden eine Reaktion auf die höchste Testkonzentration; bei 2 und 3 Tieren wurde jedoch nach 48 Stunden eine Reaktion auf die 0,01%ige bzw. die 0,03%ige Testzubereitung beobachtet. Die Autoren errechneten für die Konzentration, die bei der Auslösung nach Induktionsbehandlung mit 3 % Chlorthalonil bei der Hälfte der Tiere zu einer Reaktion führte (EC_{50}) einen Wert von 0,0031% (für die 48-Stunden-Reaktionen) und 0,00094% (für die 72-Stunden-Reaktionen). In Ergänzung wurde eine Untersuchung mit Gruppen von 8–9 Tieren berichtet, die zur Induktion okklusiv mit einer 0,03%igen, 0,1%igen, 0,3%igen, 1%igen oder 3%igen Zubereitung von Chlorthalonil in Vaseline behandelt wurden. Eine Freund's Adjuvant-Injektion wurde zur Vermeidung unspezifischer Reaktionen in dieser Versuchsreihe nicht vorgenommen. Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Versuchsreihe ermittelten die Autoren für die Sensibilisierung durch eine Auslösebehandlung mit einer 0,03%igen Zubereitung einen EC_{50} -Wert von 0,0024 % unter Berücksichtigung der 48-Stunden-Reaktionen bzw. einen Wert von 0,00071 % unter Berücksichtigung der 72-Stunden-Reaktionen. Nach der mit 0,03 % Chlorthalonil erfolgten Induktionsbehandlung reagierten bei der Auslösebehandlung 2, 5, 6 und 6 von 8 Tieren auf die Auslösebehandlung mit 0,001 %, 0,003 %, 0,01 % bzw. 0,03 % Chlorthalonil (Boman et al. 2000).

In einem modifizierten Maximierungstest ergaben sich japanischen Untersuchungen zufolge ebenfalls positive Befunde. In dieser Untersuchung wurden Gruppen von je 10 Hartley-Meerschweinchen sowohl zur intradermalen als auch zur topischen Induktion mit Zubereitungen von 0,000005 % (Gruppe A); 0,00005 % (Gruppe B); 0,0005 % (Gruppe C); 0,005 % (Gruppe D) oder 0,05 % (Gruppe E) Chlorthalonil behandelt. Bei allen derart vorbehandelten Gruppen und einer Kontrollgruppe mit 5 Tieren (Gruppe F) erfolgte die Auslösebehandlung mit Chlorthalonil-Zubereitungen in allen genannten Konzentrationen. In der Gruppe F reagierten 4 der 5 Tiere auf die höchste Testkonzentration, aber keines der Tiere auf niedrigere Konzentrationen. In der Gruppe A zeigten sich Reaktionen ebenfalls nur auf die höchste Testkonzentration und zwar bei allen Tieren nach 72 Stunden und bei 9 von 10 Tieren bereits nach 48 Stunden. In der Gruppe B fanden sich nur nach 48 Stunden Reaktionen bei 2 von 10 Tieren auf 0,0005 % Chlorthalonil. Auf 0,005 % reagierten 6 von 10 Tieren nach 48 Stunden und 5 von 10 Tieren nach 72 Stunden und auf 0,05 % alle 10 Tiere zu beiden Zeitpunkten. In den Gruppen C–E reagierten zu beiden Ablesezeitpunkten jeweils alle 10 Tiere auf 0,005 % und 0,05 % Chlorthalonil, während 4–8 von 10 Tieren auch auf 0,0005 % und 1–2 von 10 Tieren auch auf 0,00005 % Chlorthalonil eine Reaktion zeigten. Alle 10 Tiere, bei denen die Induktion mit 0,005 % Chlorthalonil erfolgte, aber keines der 5 Kontrolltiere reagierten bei der Auslösung auch auf jeweils 0,5 % 2,3,5,6-Tetrachlor-4-(methylsulfonyl)pyridin oder Pentachlorpyridin. Von jeweils 10 Tieren, die zur Induktion mit 0,0005 % 2,3,5,6-Tetrachlor-4-(methylsulfonyl)pyridin oder mit 0,5 %/25 % (intradermal/topisch) Pentachlorpyridin behandelt worden waren, reagierten 9 bzw. 8 auch auf eine Auslösebehandlung mit 0,005 % Chlorthalonil. Alle 5 Kontrolltiere zeigten dabei wiederum keine Reaktion (Noda et al. 2006 a, b).

Fazit: Neuere Untersuchungen bestätigen die kontaktsensibilisierende Wirkung von Chlorthalonil.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen auch weiterhin keine Untersuchungen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die Generationenstudien zu Chlorthalonil und 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthal-säuredinitril sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

In einer Zwei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten kam es ab 45 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag bei den F0- und F1-Tieren zu lokalen Effekten im Vormagen, wie Plattenepithelzellhyperplasie und –hyperkeratose, sowie zu Nierentoxizität, wie Tubulusepithelhyperplasie und –hypertrophie, in beiden Generationen in ähnlicher Ausprägung. Effekte auf die Wurfparameter traten bis zur höchsten Dosis von 270 mg/kg KG und Tag nicht auf. Ein NOAEL für Parentaltoxizität konnte nicht abgeleitet werden. Der NOAEL für Fertilität beträgt in dieser Studie 270 mg/kg KG und Tag, die höchste getestete Dosis (Fermenta ASC Corporation 1990).

Die Drei-Generationenstudie mit Chlorthalonil aus dem Jahr 1967, die in der Begründung von 1992 in sehr kurzer Form zitiert wird, liegt nicht im Original vor ([47] u. [48] in Begründung von 1992).

In einer Ein-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten traten ab 5,4 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril/kg KG und Tag bei den juvenilen Tieren der F1-Generation erniedrigte Körpergewichte auf. Bei der F1-Generation ergab sich bei 10,8 mg/kg KG und Tag bei den Feten ein erniedrigter Überlebensindex, jedoch nicht in Bezug auf den Wurf. Der NOAEL für Parentaltoxizität betrug 2,7 mg/kg KG und Tag, bedingt durch erniedrigte Körpergewichte bei 5,4 mg/kg KG und Tag, und der NOAEL für Fertilität lag bei 10,8 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (SDS Biotech Corporation 1982 a).

Eine Drei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten ergab bei der F0-Generation ab 5,4 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril/kg KG und Tag erniedrigte Körpergewichte während der Wachstums- und Adultphase. Erniedrigte Körpergewichte waren auch bei den juvenilen F1- bis F3-Tieren festzustellen. Die Wurfparameter waren bis zur höchsten Dosis von 11,3 mg/kg KG und Tag nicht verändert. Der NOAEL für Parentaltoxizität lag bei 0,9 mg/kg KG und Tag, und der NOAEL für Fertilität betrug in dieser Studie 11,3 mg/kg KG und Tag, die höchste getestete Dosis (Diamond Shamrock Corporation 1981 b).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In Tabelle 7 werden die Entwicklungstoxizitätsstudien nach oraler Gabe von Chlorthalonil oder 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril aufgeführt.

Ratte

In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität von Chlorthalonil ähnlich der Prüfrichtlinie 414 mit Schlundsondengabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag an Ratten trat bei der höchsten Dosis von 400 mg/kg KG und Tag eine statistisch nicht signifikant erhöhte Anzahl früher Resorptionen und eine erhöhte Anzahl von Postimplantationsverlusten auf. Die Erniedrigung der Wurfgröße war auf ein Muttertier zurückzuführen, das 16 frühe Resorptionen von 17 Implantationsstellen aufwies. Wird dieses Muttertier nicht in die Auswertung mit einbezogen, ergibt sich ein durchschnittlicher Postimplantationsverlust von 1,2 statt von 2,1 was jedoch immer noch über den Werten historischer Kontrollen liegt. Die Autoren werten diesen Effekt als substanzbedingt. Bei dieser Dosis trat allerdings bereits massive Maternaltoxizität auf. In der Zusammenfassung sehen die Autoren die erhöhte Anzahl der frühen embryonalen Todesfälle im Zusammenhang mit der stark ausgeprägten Maternaltoxizität (SDS Biotech Corporation 1983 b; [49] in Begründung von 1992). Da die Effekte nach Ansicht der Kommission nicht zweifelsfrei auf die massive Toxizität bei den Muttertieren zurückzuführen sind, wird der NAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität bei 200 mg/kg KG und Tag gesehen.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten mit der Gabe von 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril mittels Schlundsonde vom 0. bis zum 19. Gestationstag wurden ab 15 mg/kg KG und Tag entwicklungstoxische Effekte wie erniedrigtes Körpergewicht sowie eine erhöhte Inzidenz für 14. Rippen

Tab. 6 Generationenstudien mit Chlorthalonil oder 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 35 ♂/35 ♀	2-Generationen-Studie, 0, 500, 1500, 3000 mg Chlorthalonil/kg Futter (F0 ♂: 0, 23–53 (MW 45), 68–157 (MW 135), 145–292 (MW 270) mg/kg KG u. Tag; F0 ♀: 0, 31–50 (MW 45), 94–154 (MW 135), 201–278 (MW 270) mg/kg KG u. Tag), Tiere 2-mal verpaart (F0, F1b), PND 4: Reduktion auf 8 Nachkommen/Muttertier, Reinheit: 98,1 %	kein NOAEL Parentaltoxizität: Befunde in Vormagen u. Nieren in F0 u. F1 in ähnlicher Stärke bei allen Dosterungen (♂) bzw. ab mittlerer Dosis (♀); ab 45 mg/kg KG^a: F0: Vormagen: Verdickung der Mukosa, Plattenepithelzellhyperplasie u. -hyperkeratose, <u>Nieren (♂)</u> : Vergrößerung, Verfärbung, Tubulusepithelhyperplasie u. -hypertrophie, Pigmentierung der Rinde, F1: Vormagen: Plattenepithelzellhyperplasie u. -hyperkeratose, <u>Nieren (♂)</u> : Vergrößerung, Verfärbung, Tubulusepithelhyperplasie u. -hypertrophie, Foci mit klarer Zellhyperplasie, Pigmentierung der Rinde, Karyomegalie; ab 135 mg/kg KG: F0/F1: <u>Nieren (♀)</u> : Vergrößerung, Verfärbung, Tubulusepithelhyperplasie u. -hypertrophie, Pigmentierung der Rinde; <u>F0: KG (♂) ↓</u> , F1: KG-Entwicklung ↓, rel. Futterkonsum ↑; 270 mg/kg KG: NOAEL Fetotoxizität u. Fertilität; 270 mg/kg KG: <u>F0: Nieren (♂): je 1 Tubulusadenom u. -karzinom;</u> <u>F0: KG (♀) ↓</u> ; <u>F1: KG (♀) ↓</u> ; <u>F1/F2: KG an PND 21 im Vgl. zur Kontrolle ↓ bei allen 4 Verpaarungen</u> vermutlich wegen beginnender Futteraufnahme der Jungtiere; ohne auffällige Befunde: Mortalität, physischer Zustand, Reproduktionsindizes, Gestationsdauer, Überleben der Nachkommen	Fermenta ASC Corporation 1990

Tab. 6 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 12 ♂/24 ♀	1-Generationen-Studie, 0, 10, 20, 30, 60, 120 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäure-dinitril/kg Futter (F0 ♂; 0; 0,4–1,0; 0,8–2,1; 1,1–3,0 (MW 2,7); 2,4–6,0 (MW 5,4); 4,9–11,8 (MW 10,8) mg/kg KG u. Tag; F0 ♀; 0; 0,6–1,1; 1,1–2,2; 1,8–3,3 (MW 2,7); 3,4–6,5 (MW 5,4); 6,6–12,5 (MW 10,8) mg/kg KG u. Tag; k. A. zur F1), Tiere 2-mal verpaart, Reinheit: 99 %	2,7 mg/kg KG^{a)}; NOAEL Parentaltoxizität; 5,4 mg/kg KG; F0 u. F1b: KG ↓ (im Durchschnitt 11,7 %; PND 10, 14, 21); 10,8 mg/kg KG; NOAEL Fetotoxizität u. Fertilität; 10,8 mg/kg KG; E0 ♂: KG ↓ (< 6 %, während Wachstumsphase Woche 0–18), F1a u. F1b: KG ↓ (im Durchschnitt 20 %; PND 7, 14, 21); E1: Überlebensindex ↓ (nur bezogen auf Fetenbasis, bezogen auf Würfbasis nicht statistisch signifikant); ohne auffällige Befunde: Mortalität, physischer Zustand, Futteraufnahme, Verpaarung, Trächtigkeitsrate, Nekropsie (auffälliger Tiere), maternales KG während Gestation	SDS Biotech Corporation 1982 a
Ratte, Sprague Dawley, 15 ♂/30 ♀	3-Generationen-Studie, 0, 10, 60, 125 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril/kg Futter (E0 ♂; 0; 0,5–1,0 (MW 0,9); 2,8–5,9 (MW 5,4); 6,1–12,3 (MW 11,3) mg/kg KG u. Tag; F1b ♂; 0; 0,4–1,2; 2,8–7,3; 5,4–16,9 mg/kg KG u. Tag; F2b ♂; 0; 0,4–1,3; 2,7–7,9; 5,2–16,7 mg/kg KG u. Tag; E0 ♀; 0; 0,6–1,2; 3,9–7,1; 8,0–14,6 mg/kg KG u. Tag; F1b ♀; 0; 0,6–1,2; 3,9–7,2; 8,0–16,7 mg/kg KG u. Tag; F2b ♀; 0; 0,6–1,3; 3,8–7,9; 7,8–17,9 mg/kg KG u. Tag), Tiere 2-mal verpaart (F0, F1b, F2b), Reinheit: 99 %	0,9 mg/kg KG; NOAEL Parentaltoxizität; ab 5,4 mg/kg KG; E0: KG ↓ (während Wachstums- u. Adultphase); E1, F2, F3: KG im Vgl. zur Kontrolle ↓ (während der parentalen Wachstumsphase u. PND 14, 21); 11,3 mg/kg KG; NOAEL Fetotoxizität u. Fertilität; ohne auffällige Befunde: Mortalität, physischer Zustand, Futteraufnahme, Gestationsdauer, Verpaarung, Trächtigkeitsrate, maternale KG-Zunahme während Gestation u. Laktation, Nachkommen: Überleben, Geburtsgewicht, Nekropsie (alle Tiere), histologische Untersuchung (bei Nekropsie auffällige Tiere u. 5 Tiere/Geschlecht, Dosis, Generation)	Diamond Shamrock Corporation 1981 b

a) Umrechnungsfaktor 0,09 subchronisch nach EFSA (2012); MW: Mittelwert ♂ u. ♀, PND: Postnataltag

Tab. 7 Entwicklungstoxizitätsstudien nach oraler Verabreichung von Chlorthalonil oder 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 6 ♀	GD 1–6, 0, 200 mg Chlorthalonil/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Untersuchung PND 21	keine auffälligen Befunde bei: Muttertiere: KG, Gew. von Plazenta, Ovarien, gravidem Uterus; Feten: Entwicklungsparameter Ohrent-faltung, Fellentwicklung, Zahndurchbruch, Öffnung von Vagina, Ohr, Augen, Abstieg der Hoden, Schwimmtests am 7., 17. u. 21. Lebenstag, Studie wird nicht zur Bewertung der Entwicklungstoxizität herangezogen, da sie nur die Trächtigkeitstage bis zur Implantation u. nicht die Organogenese umfasste	de Castro et al. 2000
Ratte, Sprague Dawley COBS CD, 25 ♀	GD 6–15, 0, 25, 100, 400 mg Chlorthalo-nil/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 98 %, Vehikel: 0,5 % Methylzellulose (w/v), Untersuchung GD 20, Prüfrichtlinie für Registering Pesticides in US Hazard Evaluation, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, keine Auswertung auf Wurfbasis	100 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität: 400 mg/kg KG: Muttertiere: 3 Tiere verendet, weiche Feces, einige Tiere Fellverluste, während Exposition: Futteraufnahme ↓, KG-Zu-nahme ↓, Zahl früher Resorptionen ↑ (2,0±3,7; Kontrolle: 0,8±0,9) u. Postimplantationsverluste ↑ (2,1±3,6; Kontrolle: 0,8±0,9; nicht statistisch signifikant, hohe Schwankungsbreite bei Postimplantationsverlusten); Ansicht der Kommission: Zunahme der frühen embryonalen Todesfälle nicht zweifelsfrei auf hohe Maternaltoxizität zurückzuführen; <u>Feten</u> : ohne auffällige Befunde : externe, viszerale, skelettale Variatio-nen u. Missbildungen, KG	SDS Biotech Corporation 1983 b; [49] in Begründung von 1992
Ratten, Sprague Dawley CD, 24 ♀	GD 0–19, 0, 5, 15, 25 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredi-nitril/kg KG u. Tag, Schlund-sonde, Reinheit: 100 %, Vehikel: 1 % Methylzellulose, Untersuchung GD 20, Prüfrichtlinie von EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS	5 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität: ab 15 mg/kg KG: Muttertiere: KG ↓, KG-Entwicklung ↓, Futterauf-nahme ↓, Veränderungen hämatologischer Parameter, Anzahl Corpora lutea ↓; Feten: KG ↓, Inzidenz pro Wurf für 14. Rippe ↑, Postimplanti-onsverlust ↑ (nicht statistisch signifikant); 25 mg/kg KG: Muttertiere: Inzidenz rote Verfärbung des Anogenital-bereichs od. roter Ausfluss aus der Vagina ↑; Feten: Anzahl lebender Feten ↓, Postimplantationsverlust pro Fetus u. pro Wurf ↑, Anzahl früher od. später Resorptionen pro Fetus u. pro Wurf ↑; NOAEL für Maternaltoxizität in ähnlicher Größenordnung wie Generationenstudien	Zeneca 1998

Tab. 7 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, ICR (CD-1), je 30 ♀	GD 6–15, 0, 100, 400, 600 mg Chlor- thalonil/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 97 %, Vehikel: Maiskeimöl, Unter- suchung GD 18, ähnlich der Prüfrichtlinie 414	100 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; ab 400 mg/kg KG: Muttertiere: KG u. KG-Entwicklung ↓, Schwäche, Aktivität ↓; Feten: KG ↓, Postimplantationsverluste ↑, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓, Anzahl früher Resorptionen/Wurf ↑, Prozentsatz Wurf mit Resorptionen ↑; 600 mg/kg KG: Muttertiere: abs. Gew. Niere u. Leber ↑, abs. Gew. Plazenta ↓; keine auffälligen Befunde bei: Mortalität, Anzahl Implantationen/Wurf, Geschlechterverhältnis, Teratogenität (externe, skelettale, viszerale Anomalien)	Farag et al. 2006
Kaninchen, Neuseeländer, je 20 ♀	GD 7–19, 0, 5, 10, 20 mg Chlorthalonil/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 98,1 %, Vehikel: 0,5 % Methylzellulose, Untersuchung GD 30, Prüfrichtlinie 414	10 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 20 mg/kg KG: Muttertiere: Futteraufnahme ↓, KG ↓; 20 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; keine substanzbedingten Befunde bei den Feten: keinerlei externe, viszerale, skelettale Anomalien od. andere toxische Befunde	Fermenta Plant Protection Company 1988 b
Kaninchen, Dutch Belted, je 10 ♀	GD 6–18, 0; 1; 2,5; 5,0 mg Chlor- thalonil/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: k.A., Vehikel: 0,5 % Methylzellulose, Untersuchung GD 28	5 mg/kg KG: Muttertiere: z. T. Hypothermie, Hypoaktivität, Anzahl Muttertiere mit Fehlgeburten ↑ (4/9, wobei 2 verendeten, diese mit Hämorrhagien in der Lunge, was eine Fehldosierung vermuten lässt); ohne auffällige Befunde: Anzahl Corpora lutea, Anzahl Implantationen, Anzahl toter od. resorbierter Feten, Anzahl lebender Feten/Gruppe, Geschlechterverhältnis, externe, skelettale u. viszerale Anomalien; Muttertiere: KG; Studie wird nicht zur Bewertung herangezogen, da geringe Tierzahl, mangelhafte Dokumentation	Diamond Shamrock Corporation 1976

GD: Gestationstag, PND: Postnataltag.

und maternaltoxische Effekte wie eine verzögerte Körpergewichtszunahme sowie erniedrigte Futteraufnahme festgestellt. Der NOAEL für diese Effekte lag bei 5 mg/kg KG und Tag (Zeneca 1998).

Aus einer Zwei-Generationenstudie mit Chlorthalonil bzw. Ein- und Drei-Generationenstudien mit 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril an Ratten mit Fütterungsgabe ergaben sich NOAEL für Fetotoxizität von 270 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag (Fermenta ASC Corporation 1990) bzw. 10,8 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril/kg KG und Tag (SDS Biotech Corporation 1982 a) oder 11,3 mg 4-Hydroxy-2,5,6-trichlorisophthalsäuredinitril/kg KG und Tag (Diamond Shamrock Corporation 1981 b) bei jeweils gleichzeitiger Maternaltoxizität (siehe Tabelle 6), jeweils die höchste getestete Dosis.

Maus

Bei ICR(CD-1)-Mäusen ergaben sich in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 ab 400 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag vermehrt Postimplantationsverluste, eine erniedrigte Anzahl lebender Feten pro Wurf, eine erhöhte Anzahl früher Resorptionen pro Wurf sowie ein erhöhter Prozentsatz von Würfen mit Resorptionen. Ab dieser Dosis wurde auch Maternaltoxizität in Form von erniedrigtem Körpergewicht, verzögerter Körpergewichtsentwicklung sowie verminderter Aktivität beobachtet. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität lag bei 100 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag (Farag et al. 2006).

Kaninchen

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 traten bei Neuseeländer-Kaninchen bis zur höchsten Dosis von 20 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Die Muttertiere wiesen bei dieser Dosis erniedrigte Futteraufnahme und einen Körpergewichtsverlust auf (Fermenta Plant Protection Company 1988 b). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag damit bei 20 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität bei 10 mg/kg KG und Tag.

Die in der Begründung von 1992 zitierte Studie an Japanese-White-Kaninchen ist nicht als Original verfügbar. Bei der höchsten untersuchten Dosis von 50 mg/kg KG trat vermindertes Körpergewicht der Muttertiere auf, bei den Nachkommen wurden keine Befunde beobachtet ([50] in Begründung von 1992).

Fazit: In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 mit Schlundsondengabe führte Chlorthalonil bei Ratten und Mäusen bei 400 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag, gegeben vom 6. bis zum 15. Gestationstag, vermehrt zu Postimplantationsverlusten. Bei Kaninchen traten bis zur höchsten getesteten Dosis von 20 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag, gegeben vom 7. bis zum 19. Gestationstag, keine entwicklungstoxischen Effekte auf (Fermenta Plant Protection Company 1988 b). Bei allen Spezies war bei bzw. ab diesen Dosierungen gleichzeitig Maternaltoxizität in Form von Körpergewichtserniedrigung oder Verzögerung der Körpergewichtszunahme festzustellen. Der N(O)AEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten betrug 200 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag und bei Mäusen bzw. Kaninchen 100 bzw. 20 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die in der Begründung von 1992 dargestellten Untersuchungen zur Genotoxizität von Chlorthalonil waren überwiegend negativ und sind zusammen mit den seither veröffentlichten Studien in Tabelle 8 dargestellt.

Eine Untersuchung mit der Formulierung Daconil führte im NADPH-generierenden System aus Aroclor-aktivierter Rattenleber-S9 und Kalb-Thymus-DNA bei 1 mM/Platte nicht zu DNA-Addukten (Shah et al. 1997).

In einer 1999 publizierten Studie wurden CHO-Zellen einmalig eine Stunde lang mit 0; 0,5; 2; 10 und 40 µmol/l behandelt und nach zwei, sechs oder 24 Stunden im alkalischen Comet-Assay auf DNA-Strangbrüche untersucht. Es zeigte sich ab 0,5 µmol/l ein dosisabhängiger Anstieg der Zellen mit DNA-Strangbrüchen ohne eine Wirkung auf die Überlebensfähigkeit der Zellen. Ab 2 µmol/l stieg die Zahl der stark geschädigten Zellen an, die mit der Abnahme der Überlebensfähigkeit der Zellen korrelierte (Godard et al. 1999).

Fazit: In vitro induziert Chlorthalonil keine Mutationen in *Salmonella typhimurium* und in Säugerzellen. In CHO-Zellen werden DNA-Strangbrüche und ohne metabolische Aktivierung Chromosomenaberrationen nahe der Zytotoxizität hervorgerufen.

5.6.2 In vivo

Die in der Begründung von 1992 dargestellten Untersuchungen zur Genotoxizität mit Chlorthalonil waren negativ oder nicht eindeutig zu bewerten.

Die WHO (2009) bewertet Chlorthalonil aufgrund der fast ausschließlich negativen Untersuchungen in vivo als nicht genotoxisch.

Es liegen weitere Untersuchungen vor, die nicht in der Begründung von 1992 oder bei WHO (2009) zitiert worden sind. Diese werden im folgenden Text ausführlicher beschrieben.

Männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde einmalig oral 0, 200 oder 2000 mg Chlorthalonil/kg KG in Maiskeimöl verabreicht. Nach 2, 6 oder 24 Stunden wurden Gesamtblut, Knochenmark, Thymus, Leber, Nierencortex und distaler Darm mit dem Comet-Assay auf DNA-Strangbrüche hin untersucht. In keinem der Organe trat eine substanzbedingt erhöhte Inzidenz an DNA-Strangbrüchen auf (Godard et al. 1999).

Auch eine einmalige orale Gabe von technischem Chlorthalonil an männliche Mäuse (bis 2500 mg/kg KG) und männliche Ratten (bis 5000 mg/kg KG) und eine Untersuchung nach 6, 24 und 48 Stunden ergab keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark (SDS Biotech Corporation 1985 a, b).

Chlorthalonil führte nicht zu Chromosomenaberrationen im Knochenmark nach 5-tägiger oraler Gabe an Ratten (bis 2000 mg/kg KG, Untersuchung nach 6 und 24 Stunden) und Chinesischen Hamstern (bis 750 mg/kg KG, Untersuchung nach 6 und 24 Stunden) (Mizens et al. 1998). Die Untersuchung fasst die in WHO (2009)

Tab. 8 Genotoxizität von Chlorthaloni in vitro

Endpunkt	Testsystem	Substanz	Konz.bereich [µg/Platte] ¹⁾ *	wirksame Konz.*	Zytotox.*	Ergebnis		Literatur
						-m.A.	+m.A.	
Rec-assay	B. subtilis M45(rec ⁻), HI7(rec ⁻)	Chlorthaloni, 99,3 % Reinheit	2–200			–	–	Diamond Shamrock Corporation k.A.
DNA-Addukte	NADPH-generierendes System aus Aroclor-ak- tivierter Rattenleber-S9 und Kalb-Thymus-DNA	Daconil ^{di} , k.w.A.	1 mM			n.u.	–	Shah et al. 1997
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Chlorthaloni, 97,8 % Reinheit	1–100			–	–	Diamond Shamrock Corporation 1977 c
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Chlorthaloni, k.A. Reinheit	1–1000		2000	–	– ^{a)}	SDS Biotech Corporation 1984 a
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Chlorthaloni, technisch k.A. Reinheit	TA100: 10–10 000 0,16–16 (–m.A.) 0,5–50 (+m.A.)		33 (–m.A.) 100 ^{b)} (+m.A.)	–	– ^{a)}	SDS Biotech Corporation 1984 b
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Chlorthaloni, 99,3 % Reinheit	1–10		10 (–m.A.)	–	–	Diamond Shamrock Corporation k.A.

Tab. 8 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Substanz	Konz.bereich [µg/Platte]*	wirksame Konz.*	Zytotox.*	Ergebnis		Literatur
						-m.A.	+m.A.	
DNA-Re- paratur-Test	E. coli WP2 uvr A S. typhimurium TA1538, TA1978	Chlorthalonil, 99,3 % Reinheit k.A. Reinheit, in DMSO	1–500			–	–	Diamond Shamrock Corporation k.A.
			2–100					
DNA-SB, Comet-Assay	CHO-Zellen	Chlorthalonil, k.A. Reinheit	2, 10, 20 µl/ Platte einer 1 mg/ ml-Lösung			–	–	Diamond Shamrock Corporation 1977 a
			0,5–40 µmol/l	0,5 µmol/l	2 µmol/l	+	n.u.	
CA	CHO-Zellen (CHO-K1)	Chlorthalonil, 98,8 % Reinheit	0,03–0,3 µg/ml (–m.A.)	0,3 µg/ml	1 µg/ml, Zellzyklus verzögert (–m.A.)	+ ^{d)}		Fermenta Plant Protection Company 1988 c
			0,3–6 µg/ml (+m.A.)		10 µg/ml (+m.A.)	–		
Genmutation Ouabain	V79, Balb/3T3 Zellen	Chlorthalonil, 97,8 % Reinheit	V79: 0,3 µg/ml Balb/3T3: 0,03; 0,3 µg/ml		V79: 0,3 Balb/3T3: 0,03	–	–	Diamond Shamrock Corporation 1977 b

*) wenn nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe auf µg/Platte

a) metabolische Aktivierung durch Aroclor-induzierte Nierenmikrosomen der F344-Ratte

b) nur für TA100 bestimmt

c) stark geschädigte und pulverisierte Zellen wurden als 10 Aberrationen mitgezählt (k. w. A.), dies entspricht nicht der heutigen Vorgehensweise

d) Daconil: Chlorthalonil-Formulierung, z. B. 500 g/l Formulierung

DNA-SB: Test auf DNA-Strangbrüche, Konz.: Konzentration, n.u.: nicht untersucht, Zytotox.: Zytotoxizität

dargestellten Studien von Kajiwaru und Furusho (1994), ISK Biosciences Corporation (1995 b) und SDS Biotech Corporation (1985 d) zusammen.

Der Mikrokerntest war bei Maus, Ratte und Hamster nach maximal tolerierbaren oralen Dosierungen negativ (Begründung von 1992).

In einer nicht aussagekräftigen Studie wurden dreimal Mäuse in Käfigen in 0, 30 oder 100 Meter Entfernung in Windrichtung eines Kartoffelfeldes aufgestellt, auf dem jeweils einmal Chlorthalonil versprüht wurde. Anschließend wurden mittels des Comet Assays bei den Mäusen DNA-Strangbrüche in weißen Blutzellen bestimmt. Es traten keine erhöhten Werte auf (Garron et al. 2012), es erfolgte jedoch auch keine Expositionserfassung.

Die Daten zur Genotoxizität in vivo sind in Tabelle 9 dargestellt.

Fazit: In vitro induziert Chlorthalonil keine Mutationen in *Salmonella typhimurium* und in Säugerzellen. In CHO-Zellen werden im Comet-Assay DNA-Strangbrüche und im Test auf Chromosomenaberrationen ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems Chromosomenaberrationen nahe der zytotoxischen Konzentration hervorgerufen. In vivo ergeben sich negative Ergebnisse in Tests auf DNA-Strangbrüche in verschiedenen Geweben, auf Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Maus und Ratte und auf Mikronuklei bei Ratte und Hamster. Die zwei nicht eindeutigen bzw. positiven Ergebnisse im Chromosomenaberrationstest beim Hamster und im Mikronukleustest bei der Maus sind von Zytotoxizität, Mortalität und ausgeprägter Toxizität begleitet und können somit Zeichen einer sekundären genotoxischen Wirkung sein. Chlorthalonil wird insgesamt als nicht genotoxisch bewertet.

5.7 Kanzerogenität

Wie in der Begründung von 1992 ausgeführt, kommt es bei oraler Langzeitgabe von Chlorthalonil bei einigen Tieren zu Papillomen und Karzinomen des Plattenepithels im Vormagen (Ratten, Mäuse, beide Geschlechter) und vor allem bei Fischer-344-Ratten zu Karzinomen im Epithel der proximalen Tubuli der Nieren, nicht jedoch bei Osborn-Mendel- und Sprague-Dawley-Ratten.

In einer 2-Jahre-Fütterungsstudie mit Hunden traten keine Tumoren auf (k. w. A.; WHO 2009).

Noch nicht in der Begründung von 1992 beschriebene Kanzerogenitätsstudien an Ratten sind in Tabelle 10 aufgeführt und belegen Dosierungen ohne kanzerogene Wirkung: 10 mg/kg KG und Tag bei der Sprague-Dawley-Ratte (Vischim Srl 1996) und 3,8 mg/kg bei der F344-Ratte (Fermenta ASC Corporation und SDS Biotech KK 1989).

Tab. 9 Genotoxizität von Chlorthalonil in vivo

Testsystem	Dosis	Resultat	Bemerkung	Literatur
DNA-SB, Comet-Assay, Blut, Knochenmark, Thymus, Leber, Nierencortex, distaler Darm	Ratte, Sprague Dawley, je 3 k. A. Reinheit, 2, 6 u. 24 h	–		Godard et al. 1999
CA, Knochenmark	Maus, Swiss, je 10 ♂	–	2500 mg/kg KG; Mortalität 1/10	SDS Biotech Corporation 1983 c
CA, Knochenmark	Maus, Swiss, je 10 ♂	–	ab 1250 mg/kg KG; Mitose-Index (MI) ↓; Vorstudie: ab 5000 mg/kg KG; Mortalität 5/5	SDS Biotech Corporation 1985 a
CA, Knochenmark	Ratte, Wistar, je 10 ♂	–		SDS Biotech Corporation 1983 c
CA, Knochenmark	Ratte, Wistar, je 10 ♂	–	Vorstudie: 10 000 mg/kg KG; Mortalität 1/4	SDS Biotech Corporation 1985 a
CA, Knochenmark	Ratte, F344, je 5 ♂	–	MTD 2000 mg/kg KG; keine Zytotoxizität (MI)	Kajiware und Furusho 1994 in WHO 2009; Mizens et al. 1998

Tab. 9 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Bemerkung	Literatur
CA, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 10 ♂ einmalig, Schlundsonde, 0, 500, 2500, 5000 mg/kg KG, 98,2 % Reinheit, 6, 24 u. 48 h	–	ab 1250 mg/kg KG: Mitose-Index ↓; Vorstudie: ab 5000 mg/kg KG: Mortalität 1/5	Siou 1985 b in WHO 2009
CA, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 10 ♂ zweimalig, Schlundsonde, 0, 8, 40, 200, 1000, 5000 mg/kg KG u. d, 98,2 % Reinheit 24 h	–	ab 200 mg/kg KG: Mortalität; 5000 mg/kg KG: Toxizität, Mortalität 4/13; Vorstudie: 10 000 mg/kg KG: Mortalität 5/5	SDS Biotech Corporation 1983 c
CA, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 10 ♂ fünfmalig, Schlundsonde, 0, 50, 125, 250 mg/kg KG u. d 98,2 % Reinheit	+/-	50 u. 250 mg/kg KG CA 3–4-fach n. sig. ↑, keine DWB; ab 50 mg/kg KG: Mortalität 1/5; MI ↑	Siou 1985 a in WHO 2009; Mizens et al. 1998
CA, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 10 ♂ fünfmalig, Schlundsonde, 0; 187,5; 375; 750 mg/kg KG u. d 98,3 % Reinheit (technisch); 6 u. 24 h	–	750 mg/kg KG: KG ↓ um 12 %, Mortalität 4/10: → MTD	Mizens und Lavaglia 1995 in WHO 2009; Mizens et al. 1998
MN, Knochenmark	Maus, Swiss, je 7 ♂; ♀ einmalig, Schlundsonde, ♂: 0, 1000, 5000, 10 000 mg/kg KG, ♀: 0, 500, 2500, 5000 mg/kg KG, 24, 48 u. 72 h	+ nur bei 10 000 mg/kg KG bei 48 h –	♂: 10 000 mg/kg KG: PCE/NCE-Verhältnis ↓ (48 u. 72 h), ausgeprägte Toxizität; ♀: 5000 mg/kg KG: PCE/ NCE-Verhältnis ↓ (48 h)	Siou und Lerond-Conan 1985 in WHO 2009

Tab. 9 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Bemerkung	Literatur
MN, Knochenmark	Maus, Swiss, je 10 ♂ zweimalig, Schlundsonde, 0, 4, 20, 100, 500, 2500 mg/kg KG u. d. 98,2 % Reinheit, 24 h	–	5000 mg/kg KG; Mortalität 5/5	SDS Biotech Corporation 1983 d
MN, Knochenmark	Ratte, Wistar, je 10 ♂ zweimalig, Schlundsonde, 0, 8, 40, 200, 1000, 5000 mg/kg KG u. d., 98,2 % Reinheit, 24 h	–	5000 mg/kg KG; MTD	SDS Biotech Corporation 1983 d
MN, Knochenmark	Hamster, Chinesischer, je 10 ♂ zweimalig, Schlundsonde, 0, 4, 20, 100, 500, 2500 mg/kg KG u. d., 98,2 % Reinheit, 24 h	–	5000 mg/kg KG; Mortalität 5/5	SDS Biotech Corporation 1983 d

CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; DNA-SB: Test auf DNA-Strangbrüche; DW/B: Dosis-Wirkungs-Beziehung; MN: Mikronukleus-test; MTD: maximal tolerierbare Dosis; PCE/NCE: polychromatische Erythrozyten/normochromatischen Erythrozyten

Tab. 10 Studien zur Kanzerogenität von Chlorthalonil

Autor:	Vischim Srl 1996					
Stoff:	Chlorthalonil (99,3 % Reinheit)					
Spezies:	Ratte, CD (SD) BR, je 70 ♂, ♀					
Applikation:	mit dem Futter					
Dosierungen:	0, 15, 60, 240, 1200 mg/kg Futter (♂: 0; 0,7; 2,7; 10,6; 54 mg/kg KG und Tag; ♀: 0; 0,9; 3,3; 13,9; 70 mg/kg KG und Tag)					
Dauer:	2 Jahre, täglich					
Toxizität:	ab 10,6/13,9 mg/kg KG: ALT-Aktivität ♀ ↓					
		Dosis (mg/kg KG und Tag)				
		0	0,7/0,9	2,7/3,3	10,6/13,9	54/70
Überlebende	♂	19/50 (38 %)	16/50 (32 %)	15/50 (30 %)	14/50 (28 %)	19/50 (38 %)
	♀	17/50 (34 %)	20/50 (40 %)	13/50 (26 %)	15/50 (30 %)	16/50 (32 %)
Leber						
hepatozelluläre Adenome	♂	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)	4/50 (8 %)
terminale Inzidenz	♀	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)
hepatozelluläre Karzinome	♂	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)	2/50 (4 %)	2/50 (4 %)	2/50 (4 %)
terminale Inzidenz	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)
Vormagen						
Plattenepithel-Papillome	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)
	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)
Plattenepithel-Karzinome	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)
	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)
Nieren						
Adenome	♂	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)
	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)
Karzinome	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)
	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)
Hypophyse						
Adenome	♂	12/50 (24 %)	16/41 (39 %)	16/40 (40 %)	19/43* (44 %)	16/50 (32 %)
	♀	28/50 (56 %)	33/50 (66 %)	37/50* (74 %)	36/50 (72 %)	30/50 (60 %)
Adenokarzinome	♂	0/50 (0 %)	0/41 (0 %)	0/40 (0 %)	0/43 (0 %)	0/50 (0 %)
	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)

Tab. 10 (Fortsetzung)

Autor:	Fermenta ASC Corporation und SDS Biotech KK 1989					
Stoff:	technisches Chlorthalonil (98,3 % Reinheit)					
Spezies:	Ratte, F344, je 65 ♂, ♀					
Applikation:	mit dem Futter					
Dosierungen:	0; 1,8; 3,8; 15; 183 mg/kg KG und Tag, nur Nieren, Magen, renale und mesenteriale Lymphknoten bei allen Tieren histopathologisch untersucht					
Dauer:	♂ 23–26 Monate, ♀ 29 Monate, täglich					
Toxizität:	ab 3,8 mg/kg KG: dosisabhängige Nierentoxizität					
Dosis (mg/kg KG und Tag)						
		0	1,8	3,8	15	183
Überlebende	♂	32/55	33/55	33/55	21/55	11/55
	♀	25/55	29/55	19/55	20/55	10/55
Nierentubuli						
Adenome	♂	1/55 (2 %)	1/54 (2 %)	1/54 (2 %)	3/54 (6 %)	17/55** (31 %)
	♀	0/55 (0 %)	0/54 (0 %)	0/55 (0 %)	0/53 (0 %)	24/55** (44 %)
Karzinome	♂	0/55 (0 %)	0/54 (0 %)	0/54 (0 %)	1/54 (2 %)	7/55* (13 %)
	♀	0/55 (0 %)	0/54 (0 %)	0/55 (0 %)	0/53 (0 %)	11/55** (20 %)
Hellzellige Hyperplasie	♂	1/55 (2 %)	3/54 (6 %)	1/54 (2 %)	3/54 (6 %)	10/55** (18 %)
	♀	0/55 (0 %)	0/54 (0 %)	1/55 (2 %)	6/53* (11 %)	29/55** (53 %)
Vormagen						
Papillome	♂	0/55 (0 %)	0/54 (0 %)	3/54 (6 %)	2/54 (4 %)	5/55* (9 %)
	♀	1/55 (2 %)	1/54 (2 %)	2/55 (4 %)	4/53 (7 %)	7/55* (13 %)
Karzinome	♂	0/55 (0 %)	0/54 (0 %)	0/54 (0 %)	0/54 (0 %)	0/55 (0 %)
	♀	1/55 (2 %)	0/54 (0 %)	0/55 (0 %)	1/53 (2 %)	3/55 (6 %)
Hyperplasien ^{a)}	♂	9/55 (16 %)	7/54 (13 %)	23/54** (43 %)	49/54** (91 %)	49/55** (89 %)
	♀	6/55 (11 %)	7/54 (13 %)	24/55** (44 %)	42/53** (79 %)	49/55** (89 %)
Hyperkeratosen ^{a)}	♂	8/55 (15 %)	7/54 (13 %)	22/54** (41 %)	50/54** (93 %)	53/55** (96 %)
	♀	5/55 (9 %)	5/54 (9 %)	16/55** (29 %)	37/53** (70 %)	49/55** (89 %)

^{a)} Hyperplasien und Hyperkeratosen nehmen in Inzidenz und Schweregrad zu

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$;

ALT: Alanin-Aminotransferase

Die Tumoren im Vormagen von Ratte und Maus entstehen vermutlich durch die Reizwirkung der Substanz, die bei Nagern im drüsenlosen Vormagen eine intensivere Wirkung hat als beim Menschen, der einen drüsenhaltigen Magen besitzt. Die Nierentumoren sind wahrscheinlich auf metabolisch gebildete Glutathion-Kongugate zurückzuführen, die spezifisch in der Niere von Nagern auch unter Beteiligung der β -Lyase in zytotoxische Thiolverbindungen überführt werden. Solche Thiolverbindungen sind in vivo nachgewiesen worden. Der Nachweis, dass ausschließlich die Thiolverbindungen für die Nierentoxizität verantwortlich sind, wurde bisher für Chlorthalonil nicht erbracht, jedoch für strukturell ähnliche Substanzen.

Es wird von einem nicht genotoxischen Mechanismus ausgegangen, der auch beim Menschen auftreten könnte (WHO 2009).

Fazit: Die bei Ratten aufgetretenen erhöhten Inzidenzen an Vormagenkarzinomen werden nicht für die Bewertung der Kanzerogenität herangezogen. Wegen der speziellen Anatomie bei Ratten und Mäusen, bei denen der Vormagen kein Drüsenepithel enthält, kann die starke Reizwirkung von Chlorthalonil nicht durch eine Sekretbildung abgepuffert werden. Infolge dessen wirkt der Stoff bei Nagern direkt auf das Epithel.

Bei zwei Rattenstämmen ergab sich keine erhöhte Inzidenz an Nierentubuluskarzinomen: weder bei Sprague-Dawley-Ratten bei bis zu 750 mg/kg KG und Tag noch bei Osborne-Mendel-Ratten bei bis zu 506 mg/kg KG und Tag. Nur bei Fischer-344-Ratten traten ab 40 mg/kg KG und Tag nicht signifikant erhöhte Inzidenzen dieser Tumoren auf (bei 6 von 120 Tieren), ab 175 mg/kg KG und Tag waren die Inzidenzen statistisch signifikant erhöht (bei 18 von 110 bzw. 120 Tieren). In Bezug auf Nierentubuluskarzinome sind Fischer-344-Ratten also deutlich empfindlicher als Sprague-Dawley-Ratten. Warum es so große Unterschiede in der Empfindlichkeit einzelner Rattenstämme gibt, ist unklar.

6 Bewertung

Chlorthalonil wirkt stark reizend am Auge von Kaninchen, längerfristige Inhalationsstudien fehlen. Bei oraler Aufnahme kommt es bei Ratten, Mäusen und Hunden zu Nierentoxizität.

MAK-Wert. Chlorthalonil wirkt stark reizend in einer Untersuchung am Kaninchenaugen und in einer Studie zur akuten Inhalationstoxizität auch am Atemtrakt. Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition fehlen jedoch. Der Mechanismus der Reizwirkung durch Chlorthalonil ist unbekannt. Vermutlich beruht sie auf einer Reaktion mit thiolhaltigen Proteinen durch Substitution eines oder mehrerer Chloratome am aromatischen Ring, die durch die beiden Cyanogruppen und die anderen Chloratome aktiviert werden. Aus oralen Langzeitstudien mit Gabe von Chlorthalonil mit dem Futter werden systemische NOAEL von 1,8 mg/kg KG und Tag für Ratten und 5,4 mg/kg KG und Tag für Mäuse erhalten. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden

berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte und der Maus bzw. dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 1:7), die experimentelle orale Resorption (Ratte 32 %, auch für Maus angenommen), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Luftkonzentrationen von 1,4 (Ratte) bzw. 2,4 mg Chlorothalonil/ m^3 (Maus). Für den wahrscheinlichen Mechanismus der durch Chlorothalonil über die β -Lyase vermittelten Nierentoxizität sind Ratten und Mäuse vermutlich deutlich empfindlicher als der Mensch. Beim üblichen Vorgehen der Kommission würde aus der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und dem Preferred Value Approach ein Grenzwert von 0,5 mg/ m^3 resultieren. Von Exponierten wurde jedoch über Reizungen der Atemwege in diesem Konzentrationsbereich berichtet (Huang et al. 1995). Es ist somit unklar, ob dieser aus oralen Studien errechnete Grenzwert auch vor der lokalen Reizwirkung schützen würde. Deshalb wird für Chlorothalonil kein MAK-Wert aufgestellt, und der Stoff dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Krebserzeugende Wirkung. Auf Basis aller vorliegenden Daten zur Genotoxizität und zum Wirkungsmechanismus bewertet die Kommission Chlorothalonil als nicht primär genotoxisch.

Es liegen keine Inhalationsstudien vor. Nur bei Fischer-344-Ratten kommt es in zwei oralen Kanzerogenitätsstudien bei der höchsten Dosis zu einer signifikant erhöhten Inzidenz an Nierentubuluskarzinomen. Diese treten aber nicht in fünf weiteren Kanzerogenitätsstudien mit Sprague-Dawley- oder einer Kanzerogenitätsstudie mit Osborne-Mendel-Ratten auf, wobei teilweise deutlich höhere Dosierungen als bei den Fischer-344-Ratten verwendet wurden. Sowohl Sprague-Dawley- als auch Fischer-344-Ratten zeigen jedoch Nierentoxizität bei ähnlichen Konzentrationen. Warum es so große Unterschiede in der Reaktion an der Niere gibt, ist unklar.

Die Nierentumoren entstehen wahrscheinlich durch metabolisch gebildete Thiolverbindungen, die die mitochondriale Atmung hemmen und Zellproliferation, gefolgt von Hyperplasie und Nekrosen, in der Niere auslösen. Da aufgrund der starken Reizwirkung von Chlorothalonil der Mensch sicher längerfristig keiner Konzentration in der Luft ausgesetzt ist, die zu einer Nierentoxizität führen könnte, wird Chlorothalonil aus der Kategorie 3B für Kanzerogene entlassen.

Keimzellmutagene Wirkung. Untersuchungen an Keimzellen liegen nicht vor. In vitro induziert Chlorothalonil keine Mutationen in *Salmonella typhimurium* und in Säugerzellen. In CHO-Zellen werden DNA-Strangbrüche und ohne metabolische Aktivierung Chromosomenaberrationen bei Expositionswerten nahe der zytotoxischen Konzentration hervorgerufen. In vivo sind Tests auf DNA-Strangbrüche in verschiedenen Geweben, auf Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Maus und Ratte und auf Mikronuklei bei Ratte und Hamster negativ. Chlorothalonil wird insgesamt als nicht primär genotoxisch bewertet. Es erfolgt daher weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Fruchtschädigende Wirkung. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien mit Schlundsondengabe führt Chlorthalonil bei gleichzeitiger Maternaltoxizität bei Ratten und Mäusen bei 400 mg/kg KG und Tag, gegeben vom 6. bis zum 15. Gestationstag, vermehrt zu Postimplantationsverlusten. Kaninchen zeigen bis zur höchsten getesteten Dosis von 20 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag, gegeben vom 7. bis zum 19. Gestationstag, keine entwicklungstoxischen Effekte. Der NAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten beträgt 200 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag und die NOAEL bei Mäusen 100 mg/kg KG und Tag und bei Kaninchen 20 mg/kg KG und Tag. In einer Zwei-Generationenstudie an Ratten mit Fütterungsgabe liegt der NOAEL für Fetotoxizität bei der höchsten untersuchten Dosis von 270 mg Chlorthalonil/kg KG und Tag bei gleichzeitig beobachteter Maternaltoxizität. Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Hautresorption. Zur Aufnahme von Chlorthalonil über die Haut liegen Daten aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen vor. Unter Verwendung des höchsten, mit Ratten in vivo ermittelten Fluxes und unter Berücksichtigung der in vitro explizit nachgewiesenen, deutlich besseren Barriere-Eigenschaften von Humanhaut im Vergleich zu Rattenhaut, ergäbe sich bei einer einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000 cm² mit einem unverdünnten Suspensionskonzentrat eine dermale Aufnahme von 0,99 mg Chlorthalonil. Zur Bewertung dieser Aufnahmemenge kann ein NOAEL von 1,8 mg/kg KG und Tag herangezogen werden, der in einer Langzeitfütterungsstudie (≥ 23 Monate) mit Ratten ermittelt wurde. Aus dem genannten Wert lässt sich unter Berücksichtigung der oralen Resorption der Ratte (32 %), des speziesspezifischen Korrekturwertes (1:4), der abweichenden Expositionsfrequenz am Arbeitsplatz (7:5), der Herkunft der Daten aus einem Tierexperiment (1:2) sowie eines Körpergewichtes von 70 kg für den Menschen eine systemisch tolerable Menge von 7,06 mg ableiten. Die Aufnahme über die Haut liegt damit bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. Chlorthalonil wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Seit dem Nachtrag von 2000 sind nur sehr wenige neuere klinische Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des Chlorthalonils veröffentlicht worden. Die Befunde aus experimentellen Untersuchungen am Tier weisen aber durchgängig auf ein ausgeprägtes kontaktsensibilisierendes Potenzial hin, so dass die Markierung von Chlorthalonil mit „Sh“ weiterhin gerechtfertigt ist. Angaben über eine mögliche sensibilisierende Wirkung an den Atemwegen finden sich lediglich in zwei Fallbeschreibungen, die eine entsprechende Wirkung aber nicht ausreichend belegen. Eine Markierung mit „Sa“ erfolgt daher weiterhin nicht.

7 Literatur

- Aprea C, Centi L, Lunghini L, Banchi B, Forti MA, Sciarra G (2002) Evaluation of respiratory and cutaneous doses of chlorothalonil during re-entry in greenhouses. *J Chromatogr B* 778: 131–145
- Boman A, Montelius J, Rissanen RL, Lidén C (2000) Sensitizing potential of chlorothalonil in the guinea pig and the mouse. *Contact Dermatitis* 43: 273–279

- Chem Service (2014) Safety Data Sheet Chlorothalonil, SDS US (USA Safety Data Sheet), 12. September 2014,
<http://cdn.chemservice.com/product/msdsnew/External/English/N-1145420English20SDS20US.pdf>
- De Castro VL, Chiorato SH, Pinto NF (2000) Biological monitoring of embryo-fetal exposure to methamidophos or chlorothalonil on rat development. *Vet Hum Toxicol* 6: 361–365
- Diamond Shamrock Corporation (k.A.) Mutagenicity testing in microbial system. Institute of Environmental Toxicology, CTL/C3289, 0531, Diamond Shamrock Corporation, Cleveland, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1976) Teratology study in rabbits. International Research and Development Corporation, Datum: 25.02.1976, Diamond Shamrock Corporation, Cleveland, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1977 a) Activity in a test for differential inhibition of repair deficient and repair competent strains of *Salmonella typhimurium*: repair test. Microbiological Associates, CTL/C/3382, 0542, June 29, 1977, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1977 b) Activity in an in vitro mammalian cell point mutation assay. Microbiological Associates, CTL/C/3287, 0595, July 22, 1977, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1977 c) Activity in the *Salmonella*/microsomal assay for bacterial mutagenicity. Microbiological Associates, Doc Nr. 000-57X-77-0098-001, 0774, June 29, 1977, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1981 a) A 90-day toxicity study of technical chlorothalonil in rats. Diamond Shamrock Corporation, Doc Nr. 099-5TX-80-0200-006, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1981 b) A three generation reproduction study in rat. Bio/dynamic Inc, NJ, USA, Doc Nr. 107-5TX-78-0023-002, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1982) A chronic dietary study in mice. Diamond Shamrock Corporation, Doc Nr. 098-5TX-78-0024-001, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1983 a) A 13-week subchronic toxicity study in rats – followed by a 13-week withdrawal period. Huntington Research Centre, Doc Nr. 562-5TX-81-0213-003, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Diamond Shamrock Corporation (1983 b) A chronic dietary study in mice with technical chlorothalonil. Diamond Shamrock Corporation, Doc Nr. 108-5TX-79-0102-004, Diamond Shamrock Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Draper A, Cullinan P, Campbell C, Jones M, Newman Taylor A (2003) Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med* 60: 76–77
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Chlorothalonil CAS Nr. 1897-45-6. IUCLID dataset, 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- EFSA (European Food Safety Authority) (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>
- Enoch SJ, Roberts DW, Cronin MT (2009) Electrophilic reaction chemistry of low molecular weight respiratory sensitizers. *Chem Res Toxicol* 22: 1447–1453

- Farag AT, Karkour TA, El Okazy A (2006) Embryotoxicity of oral administered chlorothalonil in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77: 104–109
- Fermenta Plant Protection Company (1987 a) A 90 day study in rats with the mono-glutathione conjugate of chlorothalonil. International Research and Development Corporation, Doc Nr. 1108-85-0078-TX-006, Fermenta Plant Protection Company, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Fermenta Plant Protection Company (1987 b) A tumorigenicity study of technical chlorothalonil in male mice. International Research and Development Corporation Inc., Doc Nr. 1099-84-0077-TX-006, Fermenta Plant Protection Company, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- Fermenta Plant Protection Company (1988 a) A 4-day study in rats with technical chlorothalonil. C.E.R.T.I., Doc Nr. 1095-86-0091-TX-002, Fermenta Plant Protection Company, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- Fermenta Plant Protection Company (1988 b) A teratology study in rabbits with technical chlorothalonil. Bio/dynamics Inc., Doc Nr. 1544-87-0060-TX-002, Fermenta Plant Protection Company, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- Fermenta Plant Protection Company (1988 c) In vitro chromosomal aberration assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells with technical chlorothalonil. Microbiological Associates Inc., Doc Nr. 1109-85-0082-TX-002-001, Fermenta Plant Protection Company, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- Fermenta ASC Corporation (1990) A two generation reproduction study in rats with technical chlorothalonil. Department of toxicology and animal metabolism, Doc Nr. 1722-87-0121-TX-003, Fermenta ASC Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- Fermenta ASC Corporation, SDS Biotech KK (1989) A tumorigenicity study of technical chlorothalonil in rats. International Research and Development Corporation Inc., Doc Nr. 1102-84-0103-TX-007, Fermenta ASC Corporation, Mentor, OH, USA und SDS Biotech KK, Tokyo, Japan, unveröffentlicht
- Garron C, Knopper LD, Ernst WR, Mineau P (2012) Assessing the genotoxic potential of chlorothalonil drift from potato fields in Prince Edward Island, Canada. *Arch Environ Contam Toxicol* 62: 222–232
- Godard T, Fessard V, Huet S, Mourot A, Deslandes E, Pottier D, Hyrien O, Sichel F, Gauduchon P, Poul J (1999) Comparative in vitro and in vivo assessment of genotoxic effects of etoposide and chlorothalonil by the comet assay. *Mutat Res* 444: 103–116
- Hillenweck A, Corpet DE, Killeen JC Jr, Bliss M Jr, Cravedi JP (1998) Ex vivo gastrointestinal biotransformation of chlorothalonil in the germ-free and conventional rat. *Xenobiotica* 28: 1017–1028
- Hillenweck A, Corpet DE, Killeen JC, Bliss M Jr, Cravedi JP (1999) Urinary and biliary metabolic patterns of chlorothalonil in germ-free and conventional rats. *J Agric Food Chem* 47: 2898–2903
- Honda I, Kohrogi H, Ando M, Araki S, Ueno T, Futatsuka M, Ueda A (1992) Occupational asthma induced by the fungicide tetrachloroisophthalonitrile. *Thorax* 47: 760–761
- Huang J, Aoyama K, Ueda A, Matsushita T (1995) Respiratory effects and skin allergy in workers exposed to tetrachloroisophthalonitrile. *Bull Environ Contam Toxicol* 55: 320–324
- ISK Biotech Corporation (1993 a) A 90-day oral toxicity study in dogs with chlorothalonil. Bio/dynamics, Inc., Doc Nr. 5210-92-0103-TX-003, ISK Biotech Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht

- ISK Biotech Corporation (1993 b) Electron microscopic evaluation of kidneys in male Fischer 344 rats following the oral administration (technical chlorothalonil). Ricerca Inc., Department of toxicology and animal metabolism, Doc Nr. 1664-87-0089-TX-002, ISK Biotech Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- ISK Biotech Corporation (1993 c) Acute (four hour) inhalation toxicity (LC50) study in rats with hammer milled technical chlorothalonil. Huntington Research Centre Ltd., 5290-92-0160-TX-002, ISK Biotech Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- ISK Biosciences Corporation (1994) A chronic (12-month) oral toxicity study in dogs with technical chlorothalonil. Pharmaco LSR Inc., Doc Nr. 5211-92-0457-TX-003, ISK Biotech Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- ISK Biosciences Corporation (1995 a) Study to determine the extent and nature of biliary excretion of chlorothalonil and/or metabolites in the dog, part I. Ricerca Inc., Department of toxicology and animal metabolism, Doc Nr. 5521-93-0319-AM-001, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- ISK Biosciences Corporation (1995 b) In vivo bone marrow chromosomal analysis in Chinese hamster following multiple dose administration of technical chlorothalonil. Huntingdon Research Center, Doc Nr. 6005-94-0047-TX-003, ISK Biosciences Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- ISK Biosciences Corporation (1996 a) A 90-day pilot study for the evaluation of cell proliferation in the kidneys of male rats following the oral administration of technical chlorothalonil. Ricerca Inc., Department of toxicology and animal metabolism, Doc Nr. 6704-96-0010-TX-003, ISK Biosciences Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- ISK Biosciences Corporation (1996 b) A 21-day repeated dose dermal toxicity study in rats with technical chlorothalonil. Ricerca Inc., Doc Nr. 6859-96-0113-TX-002, ISK Biosciences Corporation, Mentor, OH, USA, unveröffentlicht
- Kim Y-M, Park K, Jung S-H, Choi J-H, Kim W-C, Joo G-J, Rhee I-K (2004) Chlorothalonil-biotransformation by glutathione S-transferase of *Escherichia coli*. *J Microbiol* 42: 42–46
- Lensen G, Jungbauer F, Gonçalves M, Coenraads PJ (2007) Airborne irritant contact dermatitis and conjunctivitis after occupational exposure to chlorothalonil in textiles. *Contact Dermatitis* 57: 181–186
- Lensen G, Coenraads PJ, Jungbauer F, Schuttelaar ML (2011) Contact dermatitis caused by chlorothalonil on imported roses: irritant or allergic reaction? *Contact Dermatitis* 65: 50–51
- Matsushita S, Kanekura T, Saruwatari K, Kanzaki T (1996) Photoallergic contact dermatitis due to Daconil. *Contact Dermatitis* 35: 115–116
- Mizens M, Killeen JC Jr, Eilrich GL (1998) The mutagenic potential of chlorothalonil: in vivo chromosome aberration studies. *Mutat Res* 403: 269–274
- Mozzachio AM, Rusiecki JA, Hoppin JA, Mahajan R, Patel R, Beane-Freeman L, Alavanja MCR (2008) Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. *Environ Res* 108: 400–403
- Müller F, Ackermann P, Margot P (2011) Fungicides, agricultural 2, Individual fungicides, In: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, https://doi.org/10.1002/14356007.o12_o06
- Natsch A, Haupt T, Laue H (2011) Relating skin sensitizing potency to chemical reactivity: reactive Michael acceptors inhibit NF- κ B signaling and are less sensitizing than SNAr- and SN2-reactive chemicals. *Chem Res Toxicol* 24: 2018–2027

- Noda T, Yamano T, Ooshima T, Shimizu M (2006 a) Contact allergenicity and cross reactivity of 2,3,5,6-tetrachloro-4-(methylsulfonyl)pyridine in guinea pig maximization test (jap). Seikatsu Eisei 50: 76–83
- Noda T, Yamano T, Ooshima T, Shimizu M (2006 b) Contact allergenicity and cross reactivity of 2,4,5,6-tetrachloroisophthalonitrile in a modified guinea pig maximization test (jap). Seikatsu Eisei 50: 197–205
- Penagos H, Ruepert C, Partanen T, Wesseling C (2004) Pesticide patch test series for the assessment of allergic contact dermatitis among banana plantation workers in Panama. Dermatitis 15: 137–145
- Roberts DW, Api AM, Safford RJ, Lalko JF (2015) Principles for identification of high potency category chemicals for which the dermal sensitisation threshold (DST) approach should not be applied. Regul Toxicol Pharmacol 72: 683–693
- Rosner E, Klos C, Dekant W (1996) Biotransformation of the fungicide chlorothalonil by glutathione conjugation. Fundam Appl Toxicol 33: 229–234
- SDS Biotech Corporation (1982 a) A one-generation reproduction study in rats. Diamond Shamrock Corporation, Doc Nr. 529-5TX-81-0193-002, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1982 b) Primary eye irritation study in albino rabbits with technical chlorothalonil. Diamond Shamrock Corporation, Doc Nr. 104-5TX-80-0037-002, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1983 a) A 90-day feeding study in mice with technical chlorothalonil. SDS Biotech Corporation, Doc Nr. 618-5TX-83-0007-004-DS-2787, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1983 b) A teratology study in rats with technical chlorothalonil. WIL Laboratories Inc, Doc Nr. 517-5TX-82-0011-003, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1983 c) The chromosomal aberration test in the rat, mouse and hamster using chlorothalonil. C.E.R.T.I., Doc Nr. 000-5TX-81-0025-002, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1983 d) The micronucleus test in the rat, mouse and hamster using chlorothalonil. C.E.R.T.I., Doc Nr. 000-5TX-81-0024-004, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1984 a) Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test) with and without renal activation. Microbiological Associates Inc., Doc Nr. 694-5TX-84-0093-001, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1984 b) Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation assay (Ames test) with and without renal activation with technical chlorothalonil. Microbiological Associates Inc., Doc Nr. 694-5TX-84-0064-001, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1985 a) In vivo bone marrow chromosomal aberration assay in mice with a single dose of technical chlorothalonil. Department of safety assessment, Doc Nr. 625-5TX-83-0029-002, SDS-2787, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1985 b) In vivo bone marrow chromosomal aberration assay in rats with a single dose of technical chlorothalonil. Department of safety assessment, Doc Nr. 625-5TX-83-0028-002, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht

- SDS Biotech Corporation (1985 c) A tumorigenicity study of technical chlorothalonil in rats. SDS Biotech Corporation, Doc Nr. 099-5TX-80-0234-008, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1985 d) The micronucleus test in mice. C.E.R.T.I., 5TX-84-0071, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech Corporation (1986) 21-day repeated dose dermal toxicity study in albino rabbits with technical chlorothalonil. SDS Biotech Corporation, Doc Nr. 754-5TX-85-0023-007, SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA, unveröffentlicht
- SDS Biotech KK (1996) Analysis of hyperplastic changes in the stomach and kidney of male rats after 28-day induction by chlorothalonil technical. Center for Safety Assessment of Food, Agricultural Chemicals and Medical Drugs, Report Nr. 3561 (1996), Test Nr. 2913 (063-002), September 25, 1996, SDS Biotech KK, Tokyo, Japan, unveröffentlicht
- Shah RG, Lagueur J, Kapur S, Levallois P, Ayotte P, Tremblay M, Zee J, Poirier GG (1997) Determination of genotoxicity of the metabolites of the pesticides Guthion, Sencor, Lorox, Reglone, Daconil and Admire by ^{32}P -postlabeling. *Mol Cell Biochem* 169: 177–184
- Spencer JR, Bissell SR, Sanborn JR, Schneider FA, Margetich SS, Krieger RI (1991) Chlorothalonil exposure of workers on mechanical tomato harvesters. *Toxicol Lett* 55: 99–107
- Suzuki T, Nojiri H, Isono H, Ochi T (2004) Oxidative damages in isolated rat hepatocytes treated with the organochlorine fungicides captan, dichlofluanid and chlorothalonil. *Toxicology* 204: 97–109
- Syngenta Crop Protection Inc (2001) Chlorothalonil: investigation of renal toxicity in the male Fischer 344 rat following a single oral dose of chlorothalonil. Syngenta Central Toxicology Laboratory, Doc Nr. CTL/XR6655/Gen/Rept, Syngenta Crop Protection Inc., Greensboro, North Carolina, USA, unveröffentlicht
- Syngenta Crop Protection Inc (2005 a) Chlorothalonil: preliminary acute reference dose study in the Fischer 344 rat. Syngenta Central Toxicology Laboratory, AR7493, Syngenta Crop Protection Inc., Greensboro, North Carolina, USA, unveröffentlicht
- Syngenta Crop Protection Inc (2005 b) Chlorothalonil: acute reference dose study in the Fischer 344 rat. Syngenta Central Toxicology Laboratory, AR7494, Syngenta Crop Protection Inc., Greensboro, North Carolina, USA, unveröffentlicht
- Syngenta Canada Inc (2011) Material safety data sheet Chlorothalonil, SDS US, 31. December 2011
<https://kernred.co.kern.ca.us/kern-agcomm/products/BRAVO20ULTREX.pdf>
- Vischim Srl (1996) Chlorothalonil – potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration to rats. Huntingdon Life Sciences Ltd., Doc Nr. CCM 15/943286, Vischim Srl, Mailand, Italien, unveröffentlicht
- WHO (World Health Organisation) (2009) Pesticide residues in food – 2009: toxicological evaluations / Joint Meeting of the FAO panel of experts on pesticide residues in food and the environment and the WHO Core Assessment Group, Geneva, Switzerland from 16 to 25 September 2009,
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2009pr01.pdf>
- Wilkinson CF, Killeen JC (1996) A mechanistic interpretation of oncogenicity of chlorothalonil in rodents and an assessment of human relevance. *Regul Toxicol Pharmacol* 24: 69–84
- Wolf TM, Gallander KS, Downer RA, Hall FR, Fraley RW, Pompeo MP (1999) Contribution of aerosols generated during mixing and loading of pesticides to operator inhalation exposure. *Toxicol Lett* 105: 31–38

170 MAK Value Documentations

Zeneca (1998) A developmental toxicity study in rats via oral administration. Huntington Life Sciences, East Millstone, NJ, USA, Studiennummer: 97-4112, Zeneca, Cheshire, England, unveröffentlicht

Zeneca Agrochemicals (2000) Chlorothalonil technical: skin irritation study in rabbits. Central Toxicology Laboratory, Doc Nr. CTL/EB4891/REG/REPT, Zeneca Agrochemicals, Surrey, England, unveröffentlicht

abgeschlossen am 22.03.2017