

Cyanurchlorid

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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, Deutschland

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

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

Keywords

Cyanurchlorid, Reizwirkung, Atemtrakt, retrospektive Kohortenstudie, Sensibilisierung, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Gefahrstoff

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated data for cyanuric chloride [108-77-0] considering all toxicological end points. Unpublished study reports and publications are described in detail.

Cyanuric chloride is irritating to the nose, eyes and throat of workers (according to earlier studies at about 0.3 mg/m³) and corrosive to the skin and eyes of rabbits and rats. The model best suited to estimate a long-term exposure threshold for workers with respect to lung function loss is based on a calculated cumulative exposure of 0.3 mg/m³-years. An irritant effect was not reported. As wearing a protective mask was obligatory for workers exposed to higher cyanuric chloride concentrations, the extent to which the workers in this study were exposed is unclear. No NOAEC for repeated exposure of humans is known. A 90-day inhalation study with rats observed a small increase of inflammatory cells in the nose without other changes in the mucosa at 0.032 ml/m³ (0.25 mg/m³); the NOAEC is 0.0065 ml/m³ (0.05 mg/m³). A maximum concentration at the workplace (MAK value) of 0.001 ml/m³ has been established based on the rat NOAEC after considering extrapolation to humans, a possible increase of effects with long-term exposure and the preferred value approach. Cyanuric chloride is classified in Peak Limitation Category I because of its local effects. As the human odour threshold is about 0.0025 ml/m³, an excursion factor of 2 is set, although a NOAEC has not been established for sensory irritation in humans.

A developmental toxicity study in rats determined a NOAEC of 50 mg cyanuric chloride/kg body weight and day, which corresponds to a concentration of about 11.5 ml/m³ after toxicokinetic scaling; the margin to the MAK value is sufficiently large. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and cyanuric chloride is assigned to Pregnancy Risk Group C.

Cyanuric chloride is not mutagenic in vitro or clastogenic in vivo and no studies in germ cells are available. No carcinogenicity study was performed.

Cyanuric chloride shows a skin sensitizing potential in animals and is therefore designated with "Sh" (for substances which cause sensitization of the skin). Data relating to a potential sensitization of the airways are not conclusive.

The dermal absorption is expected to be low at non-irritating concentrations and does not contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

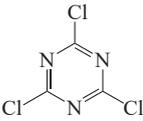
Hartwig A, MAK Commission. Cyanurchlorid. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc024. DOI: [10.34865/mb10877d5_2or](https://doi.org/10.34865/mb10877d5_2or)

Manuskript abgeschlossen:
12 Dez 2018

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	0,001 ml/m³ (ppm) \approx 0,0076 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2019)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Cyanurylechlorid s-Triazintrichlorid Trichlorecyanidin
Chemische Bezeichnung	2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin
CAS-Nr.	108-77-0
Formel	 <chem>C3Cl3N3</chem>
Molmasse	184,4 g/mol
Schmelzpunkt	147 °C (ECHA 2018)
Siedepunkt bei 1013 hPa	192–195 °C (ECHA 2018; NLM 2018)
Dampfdruck bei 20 °C	0,6 hPa (ECHA 2018)
log K _{OW}	2,14 bei 25 °C (ber.; ECHA 2018) 0,512, k. A. zur Temp. (ber.; BUA 1994)
Löslichkeit bei 20 °C	wenig löslich in kaltem Wasser, ab 10 °C rasche Hydrolyse zu Cyanursäure und Salzsäure (Degussa 1988)
pH-Wert	1 nach Totalhydrolyse (k. w. A.; Degussa 1988)
1 ml/m³ (ppm) \approx 7,652 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,131 ml/m³ (ppm)

Die Begründung basiert u. a. auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2018).

Cyanurchlorid wird zur Herstellung von Herbiziden für die Landwirtschaft, zur Herstellung von Textilfarbstoffen, optischen Aufhellern, UV-Stabilisatoren für Kunststoffe oder von Gummiprodukten in der Automobilindustrie eingesetzt (Morfeld et al. 2014). Es findet auch Verwendung bei der Herstellung des Fällungsmittels Natriumtrithiocyanursäure, das zur Abtrennung von Schwermetallen aus Abwässern dient (BG RCI 1993).

Cyanurchlorid ist ein an trockener Luft stabiler Feststoff, bei Kontakt mit Wasser kommt es zu Hydrolyse und Salzsäurebildung. Es wird mit einer Reinheit von 99% hergestellt (Morfeld et al. 2014).

Bis 300 mg/m³ können kleinere Partikel bis zum Erreichen der Dampfsättigungskonzentration verdampfen (BUA 1994; Degussa 1992).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Cyanurchlorid wirkt ätzend an Haut und Augen von Kaninchen und Ratten.

Nur als Hinweis zu werten ist ein Bericht von 1968, in dem eine Ein-Minuten-Reizschwelle bei Freiwilligen von 0,3 mg Cyanurchlorid-Dampf/m³ angegeben wird. In älterer Literatur werden bei Arbeitern Reiz- und Ätzwirkungen an der Haut sowie an Schleimhäuten der Augen und des Atemtraktes mit starkem Hustenreiz und Bronchialobstruktion, die verzögert auch die unteren Atemwege erfasst, Lungenobstruktion, Bronchitis und Bronchopneumonie als „akute Effekte“ beschrieben. Für Arbeiter in der Cyanurchlorid-herstellenden Industrie wird auf Basis von geschätzten Lungenfunktionsverlusten für die kumulierte Exposition ein Langzeitschwellenwert von etwa 0,3 mg/m³ × Jahre errechnet, wobei keine (akuten) Reizwirkungen berichtet werden. Da bei den meisten Tätigkeiten mit möglicher Cyanurchlorid-Exposition das Tragen von Atemschutzmasken Pflicht ist, ist eine nennenswerte Exposition fraglich.

Auch bei Ratten kommt es aufgrund der lokalen Wirksamkeit bei einmaliger und wiederholter Exposition zu Atembeschwerden. Die 90-tägige Ganzkörperexposition von Ratten gegen bis zu 0,25 mg Cyanurchlorid-Dampf/m³ führt zu geringfügigen Befunden am Atemtrakt. In oralen Studien treten bei Ratten ab 4 mg/kg KG und Tag Reizwirkungen im Magen-Darm-Trakt sowie Körpergewichtsabnahme und Mortalität auf.

Zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung des Cyanurchlorids liegen keine aussagefähigen klinischen Befunde beim Menschen vor. Die Substanz wirkt sensibilisierend an der Haut von Mäusen und Meerschweinchen.

Cyanurchlorid ist in den Untersuchungen zur Genotoxizität *in vitro* und *in vivo* sowie in älteren Kanzerogenitätsstudien negativ und wirkt nicht teratogen.

2 Wirkungsmechanismus

Cyanurchlorid hydrolysiert bei Kontakt mit Wasser zu Salzsäure und Cyanursäure (Abbildung 1; Morfeld et al. 2014), die mit Isocyanursäure im Gleichgewicht steht. Auch eine nukleophile Substitution von Chlorid kann erfolgen. Diese Reaktionsfähigkeit mit nukleophilen Gruppen in Proteinen und anderen Biomolekülen könnte für die sensibilisierende Wirkung und die Reizwirkung verantwortlich sein.

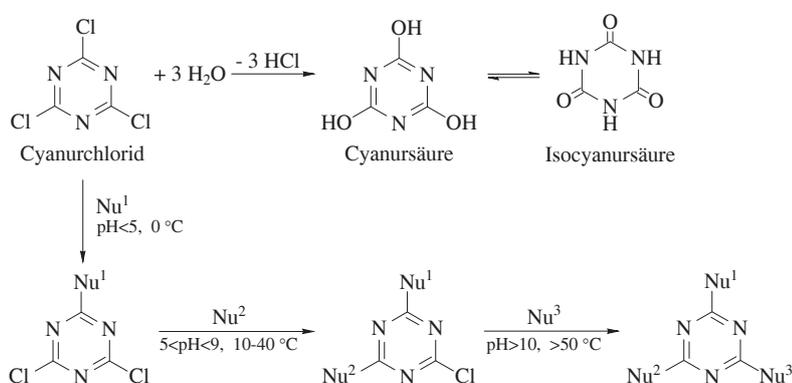


Abb. 1 Reaktionsmöglichkeiten von Cyanurchlorid; Nu: Nukleophil

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Cyanurchlorid zersetzt sich nach inhalativer, oraler oder dermalen Gabe bei Kontakt mit Wasser zu Cyanursäure und Salzsäure. Das Hydrolyseprodukt Cyanursäure wird beim Menschen nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert (ECHA 2018).

Ein Abbau von Cyanurchlorid zu Cyanid findet in vivo wahrscheinlich nicht statt, da bei wiederholt exponierten Ratten der Rhodanidspiegel im Serum nicht beeinflusst war (BUA 1994).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

In einem schlecht dokumentierten Bericht in russischer Sprache aus dem Jahr 1968 wurde eine Ein-Minuten-Reizschwelle bei Freiwilligen von 0,3 mg Cyanurchlorid-Dampf/m³ angegeben. Bei der Konzentration von 0,13 mg/m³ zeigten sich keine Symptome (Blagodatin 1968). Da die Methoden und Ergebnisse ungenügend dokumentiert sind, wird die Aussage daher allenfalls als Hinweis auf eine mögliche Reizschwelle gewertet.

Beim Menschen wurden Hustenreiz durch Bronchialobstruktion sowie Bronchitis und Bronchopneumonie als akute Effekte beschrieben (k. w. A.; BG RCI 1993; BUA 1994).

Von einem Kollektiv aus 39 Beschäftigten der SKW Trostberg AG, Werk Münchsmünster, die durchschnittlich 9,7 Jahre in der Cyanurchlorid-Produktion tätig waren, wurden die in der werksärztlichen Abteilung verfügbaren arbeitsmedizinischen Daten hinsichtlich kurzer, unfallbedingter Cyanurchlorid-Expositionen (k. A. zur Konzentration) ausgewertet. Dabei traten vor allem Effekte an den Augen auf. Auch die Exposition gegen Cyanurchloridstaub führte zu Reizungen der Augenbindehaut, Hustenreiz, Atembeschwerden und Atemnot. Die Befunde klangen nach kurzer Zeit wieder ab und es ist kein Fall mit einer chronischen Beschwerde oder einem bleibenden Schaden bekannt (Mertschenk et al. 1998).

Die Geruchsschwellen von Cyanurchlorid wurden standardisiert mit 12 Probanden an einem Olfaktometer ermittelt und lagen bei 0,007–0,069 mg/m³. Wurden die zwei Probanden, die extrem unempfindlich waren, und die zwei, deren Geruchsschwellen für das Standardreferenzmaterial n-Butanol nicht im geforderten Bereich lagen, aus der Auswertung herausgenommen, betrug der Geruchsschwellen-Mittelwert 0,019 mg Cyanurchlorid/m³. Der Geruch wird als stechend beschrieben (Mannebeck et al. 1999). Wenn alle Probanden in die Berechnung einbezogen werden, beträgt der Mittelwert der Geruchsschwelle 0,024 mg/m³. Insgesamt wird eine Geruchsschwelle von ca. 0,02 mg/m³ angenommen.

4.2 Wiederholte Exposition

Bei gegen Cyanurchlorid-Dampf exponierten Arbeitern wurden neben lokalen Reizwirkungen zentralnervöse Störungen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und körperliche Schwäche berichtet, jedoch fehlen Konzentrationsangaben. Widersprüchliche Aussagen gibt es zu Effekten auf das Herz-Kreislauf-System (BG RCI 1993; BUA 1994): In Studien aus der Sowjetunion aus den 1980er Jahren wurden Effekte beschrieben, die in Arbeitsplatz-Untersuchungen in Deutschland während eines Zeitraums von 20 Jahren nicht gefunden wurden (BUA 1994).

Bei wiederholter Exposition wurden Reiz- und Ätzwirkungen an der Haut sowie an den Schleimhäuten der Augen, wie Bindehautentzündungen mit Tränenfluss, und des Atemtraktes mit vermehrter Schleimbildung in der Nase berichtet. Gas- und staubförmiges Cyanurchlorid führte zu starkem Hustenreiz und Bronchialobstruktion, die verzögert auch die unteren Atemwege erfasste. Es traten auch Lungenobstruktion, Bronchitis und Bronchopneumonie sowie eine erhöhte Häufigkeit von Asthmaerkrankungen auf (BUA 1994). Auch hier fehlen Daten, aus denen sich eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung herstellen lässt.

Von einem Kollektiv aus 39 Beschäftigten der SKW Trostberg AG, Werk Münchsmünster, die durchschnittlich 9,7 (1–22) Jahre in der Cyanurchlorid-Produktion tätig waren, wurden die in der werksärztlichen Abteilung verfügbaren arbeitsmedizinischen Daten ausgewertet. Die höchste Exposition lag nach Ansicht der Autoren bei der „Big-Bag-Abfüllung“ vor, wo der Konzentrations-Mittelwert (k. A. ob arithmetischer oder geometrischer) bei den personenbezogenen Messungen des dort tätigen Abfüllpersonals $92,8 \pm 147,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ betrug und dem 8-Stunden-Mittelwert entsprach. Bei der stationären Probenahme an der dortigen Abfüllung und neben der Raumluftabsaugung bei der „Big-Bag-Abfüllung“ wurden $7,1 \pm 9,2$ bzw. $4,4 \pm 2,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ erhalten. Über Reizwirkungen wurde nicht berichtet, und Lungenfunktionstests (Einsekundenkapazität (FEV₁)) an den 39 Beschäftigten ergaben im Mittel 97% des Sollwerts (Mertschenk et al. 1998).

In einer epidemiologischen Längsschnittstudie (retrospektive Kohortenstudie) an 427 männlichen Mitarbeitern dreier Cyanurchlorid herstellender Werke der Evonik Industries AG, die mindestens 12 Monate zwischen 1958 und 2007 dort tätig waren, wurde die Langzeitwirkung von Cyanurchlorid auf das Atmungssystem untersucht, da bei den Mitarbeitern keine akuten Reizwirkungen beobachtet wurden. Wegen fehlender medizinischer Akten (n = 14), fehlender Cyanurchlorid-Exposition (n = 5) und wegen zu geringer Beschäftigungszeit (n = 14) wurden 33 Personen ausgeschlossen. Insgesamt waren 394 Personen länger als 12 Monate in den Werken tätig und bildeten das finale Studienkollektiv, der überwiegende Anteil (310) bestand aus Berufsanfängern. Aufgrund dieses Studiendesigns (Anfängerkohorte) ist ein „healthy worker hire effect“ per se unwahrscheinlich. Das durchschnittliche Alter der Arbeiter betrug zum Zeitpunkt der letzten medizinischen Untersuchung 47,5 Jahre. Der Produktionsbeginn von Cyanurchlorid an den jeweiligen Standorten Antwerpen, Münchsmünster oder Wesseling wurde als Studienbeginn definiert. Die Expositionshöhe war an allen Produktionsstätten immer abhängig von der ausgeführten Tätigkeit, dem Ort, der Zeit und davon, ob in atemmaskenpflichtigen Bereichen gearbeitet wurde. Die Bestimmung der Expositionshöhe erfolgte aus stationären und personenbezogenen Messdaten oder wurde durch Expertenwissen zum jeweiligen Arbeitsplatz geschätzt. Es lagen keine tagesgenauen Expositionswerte vor. Es gab in den drei Werken über den ganzen Studienzeitraum insgesamt 188 Messwerte. Davon wurden 64 nicht berücksichtigt, weil die Personen Atemschutz trugen. Es lagen 57 der Messwerte unterhalb der Verfahrens-Nachweisgrenze von $0,003 \text{ mg}/\text{m}^3$ und 67 Werte oberhalb. Aus diesen 67 Messwerten wurden Konzentrationen für alle 394 Exponierten abgeschätzt. Personenbezogene Cyanurchlorid-Konzentrationen wurden aus den wenigen, im Wesentlichen aktuelleren Messdaten geschätzt und aufgrund von Expertenschätzungen in die Vergangenheit extrapoliert. Die Berechnungen der Expositionskonzentrationen ergaben einen Abfall der Konzentration seit den 1970er Jahren. Der Geruchsschwellenwert wurde abweichend von der Angabe $0,019 \text{ mg}/\text{m}^3$ in Mannebeck et al. (1999) mit $0,0385 \text{ mg}/\text{m}^3$ als Mittelwert des Minimal- und Maximalwerts von $0,007$ bzw. $0,07 \text{ mg}/\text{m}^3$ dieser Studie angesetzt. Als Maskenpflicht-Schwellenwert wurde ein interner Erfahrungswert von Betrieben der Evonik Industries AG angesetzt, der dem Doppelten des Geruchsschwellenwerts entspricht und damit im Mittel $0,077 \text{ mg}/\text{m}^3$ beträgt (min. = $0,014$, max. = $0,14 \text{ mg}/\text{m}^3$). Hinter den Maskenfiltern lag die Konzentration grundsätzlich unterhalb der Verfahrens-Nachweisgrenze. Beim Tragen einer Maske wurde für diese Person als Expositionskonzentration das Doppelte der Nachweisgrenze bei der Expositionsberechnung eingesetzt. Ausgewertet wurden Arbeitsbiographie, Angaben zum Rauchverhalten, biometrische Grunddaten, Lungenfunktionsparameter sowie Ko-Expositionen und Vorbelastungen aus vorangegangenen Tätigkeiten, die auf Jahresdatensätze verdichtet wurden. Auch Angaben zu chronischer Bronchitis, Atemnot, Asthma, chronisch-obstruktiver Bronchitis (COPD, „chronic obstructive pulmonary disease“) und Sensibilisierungsparameter im Querschnitt wurden erhoben. Das Kollektiv beinhaltete 160 aktive Raucher, 78 ehemalige Raucher und 149 Männer, die nie geraucht hatten. Die aufgelaufene Rauchmenge (kumulative Zigarettenexposition) wurde bei der Auswertung der Lungenfunktionsparameter berücksichtigt. Bezogen auf die letzte Untersuchung der 385 Studienteilnehmer mit Informationen über das Rauchverhalten lag die Prävalenz der COPD-Stufen ab II bei 6,8%. Darunter befanden sich 148 Nie-Raucher, für die die Prävalenz der COPD-Stufen ab II bei 0,7% liegt. In Studien zur internationalen COPD-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Buist et al. 2007) liegt die Prävalenz der COPD (ab Stufe II) für Männer bei 11,8%. Im Vergleich hiermit ist die COPD-Prävalenz der betrachteten Studienpopulation nicht erhöht. Die kumulierte Gesamtexposition an Cyanurchlorid aller Arbeiter betrug durchschnittlich $0,217 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (min. = $0,005$, max. = $0,941 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$). Der Mittelwert der Cyanurchlorid-Konzentration pro Expositionsjahr lag

bei $0,020 \text{ mg/m}^3$ (min. = $0,003$, max. = $0,051 \text{ mg/m}^3$). Die Arbeiter waren auch gegen Salzsäure, Calciumchlorid, Natriumdicyanamid (Staub), Acetoncyanhydrin, Cyanwasserstoff, Cyanamid, Chlorcyan, Methanol und Chlormethan exponiert. Cyanwasserstoff, Acetoncyanhydrin und Natriumdicyanamid hatten keinen Einfluss auf die Lungenfunktionsparameter, waren also keine Confounder. Calciumchlorid und Salzsäure hingegen hatten Auswirkungen auf die Lungenfunktionsparameter, sind also mögliche Confounder. Insgesamt standen 2983 Untersuchungen der Lungenfunktionsparameter VC (Vitalkapazität), FVC (forcierte Vitalkapazität) und FEV_1 zur Verfügung. Bezogen auf externe Sollwerte ergaben die Lungenfunktionsmesswerte im Mittel keinen Hinweis auf Auffälligkeiten. Insgesamt lagen vier Jobgruppen vor (Produktionsmitarbeiter, Austragsmitarbeiter, Versandmitarbeiter, Labormitarbeiter). Für die Jobgruppe der Produktionsmitarbeiter (288 Personen) wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt: Die Risikoschätzung für die Wirkung der Cyanurchlorid-Exposition auf die Lungenfunktionsparameter liegen im Bereich derer für die Gesamtkohorte (VC_{max} (maximale Vitalkapazität): $-0,443 \text{ l}/(\text{mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre})$, $p = 0,154$; FEV_1 : $-1,017 \text{ l}/(\text{mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre})$, $p < 0,001$). Die Auswertung der Messwerte zum spezifischen IgE ergab Hinweise auf eine Sensibilisierung gegenüber Cyanurchlorid ohne Auswirkung auf die Lungenfunktionswerte. Einige Atemwegssymptome wie Asthma (33), chronische Bronchitis (14, davon kein Nicht-Raucher) und COPD-Stufe Ia (38) und IIa (18) wiesen eine erhöhte Inzidenz auf (Evonik Technology & Infrastructure GmbH 2018; Morfeld et al. 2014), deren Auswertung in einer zweiten Veröffentlichung dargestellt wurde (Morfeld und Noll 2014).

Kern der Auswertung der Kohortenstudie bildet eine longitudinale Analyse von Exposition und medizinischen Response-Größen. Als stetige Zielgrößen wurden die Lungenfunktionsparameter FEV_1 , $\text{FEV}_1\%$ und VC_{max} im Längs- und Querschnitt untersucht. Im Längsschnitt wurden Lungenfunktionserkrankungen als kategorisierte Zielgrößen betrachtet, die anhand des Standards nach GOLD (Globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen) als COPD-Stufen I a und II a definiert wurden. Bei 56 der 391 Studienteilnehmer (14,3%) lag eine leichte COPD vor. Die COPD-Prävalenz (ab Stufe II) liegt für die Studienteilnehmer, die einer kumulativen Cyanurchlorid-Exposition unter dem geschätzten Schwellenwert von $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ausgesetzt waren, mit 6,5% etwas niedriger als der Wert für die hochexponierten Personen (6,9%). Darüber hinaus standen in der Querschnittanalyse weitere kategorisierte Zielgrößen zur Untersuchung von Lungenfunktions-Erkrankungen wie Asthma, Atemnot und chronischer Bronchitis zur Verfügung. Für das Gesamtkollektiv ergab die Einzelmodellbetrachtung gewisse Hinweise auf Lungenfunktions-Einbußen nach Langzeitexposition gegen Cyanurchlorid. Die Multi-Model-Analyse wies keinen klaren Effekt der Cyanurchlorid-Exposition nach, zeigte aber eine mögliche adverse Wirkung auf die Lungenfunktionsparameter VC_{max} und FEV_1 an. Im Längsschnitt sind die Risikoschätzer für Cyanurchlorid mit der GEE-Regression für die Subgruppe der Nichtraucher vergleichbar mit denen in der gesamten Kohorte. Bei Berücksichtigung von Modellen mit maximalen Lungenfunktionsverlust-Schätzungen konnte ein Langzeitschwellenwert für die kumulierte Exposition bei etwa $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ identifiziert werden. Orientiert an einem eher repräsentativen Modell, das den geschätzten mittleren Verlust beschrieb, ergab sich ein Schwellenwertbereich von $0,2\text{--}0,4 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (Evonik Technology & Infrastructure GmbH 2018; Morfeld und Noll 2014).

In der Veröffentlichung wird ein „zusätzlicher Lungenfunktionsverlust durch die Cyanurchloridexposition von etwa 5 bis 10% dieses üblichen Verlusts“ als „tolerabel“ angesehen (Morfeld und Noll 2014). Die Kommission distanziert sich ausdrücklich von einer solchen Sichtweise und sieht keinen, durch eine Chemikalie hervorgerufenen, zusätzlichen Lungenfunktionsverlust als tolerabel an.

In einer Re-Evaluierung der Daten erfolgte eine Subgruppenanalyse in Bezug auf den geschätzten Schwellenwert in drei Gruppen: Exposition kleiner als $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$, $0,1\text{--}0,3 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ und mehr als $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$. In den unteren beiden Gruppen zeigte sich keine Veränderung des FEV_1 -Wertes der Mitarbeiter zum Ende des Follow-Up (Evonik Technology & Infrastructure GmbH 2018).

Fazit: Die Ergebnisse der Studie sind insgesamt schwierig zu interpretieren. Es liegen nur wenige gemessene Expositionskonzentrationen vor. Bei den meisten Tätigkeiten mit möglicher Cyanurchlorid-Exposition war das Tragen von Atemschutzmasken Pflicht. Jemals geraucht zu haben, hat einen großen Einfluss auf Veränderungen der Lungenfunktionsparameter. Die Befunde waren bei den Beschäftigten der verschiedenen Werke unterschiedlich stark ausgeprägt, und es ist unklar, inwieweit eine kumulative Expositionsbetrachtung bei einer akut reizend wirken-

den Substanz der geeignete Parameter ist. Da in der Studie zu keinem Zeitpunkt von einer Reizwirkung bei den Arbeitern berichtet wird, ist fraglich, ob eine relevante Exposition gegen Cyanurchlorid erfolgt ist.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei akuter und wiederholter Exposition wurden Reiz- und Ätzwirkungen an Haut sowie Schleimhäuten der Augen, z. B. Bindehautentzündungen mit Tränenfluss, und des Atemtraktes, z. B. vermehrte Schleimbildung in der Nase, berichtet. Gas- und staubförmiges Cyanurchlorid führte zu starkem Hustenreiz und Bronchialobstruktion, die verzögert auch die unteren Atemwege erfasste. Es traten auch Lungenobstruktion, Bronchitis und Bronchopneumonie auf (BUA 1994).

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einer älteren Publikation wird über vier Beschäftigte berichtet, die nach längerer Tätigkeit mit Cyanurchlorid oder damit hergestellten Stoffen ekzematöse, zum Teil blasige Hautreaktionen entwickelten. In zwei Fällen handelte es sich um eine Laborantin und einen weiteren Beschäftigten, die bei ihrer Tätigkeit wiederholt gegen Cyanurchlorid bzw. gegen Cyanurchlorid und einen damit hergestellten optischen Aufheller exponiert waren. Die beiden anderen Beschäftigten waren hingegen wahrscheinlich (nur) gegen – unter Verwendung von Cyanurchlorid synthetisierte – Farbstoffe exponiert. Epikutantests mit 25%- bis 50%igen Zubereitungen der Produkte waren bei den drei entsprechend exponierten Beschäftigten und in Epikutantests mit Cyanurchlorid bei allen vier Getesteten positiv. Die Testkonzentration für Cyanurchlorid ist nicht angegeben, wahrscheinlich wurde mit der unverdünnten Substanz getestet, so dass die Befunde nicht für die Bewertung der sensibilisierenden Wirkung herangezogen werden können (Sonneck 1961).

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

In einem Cyanurchlorid verarbeitenden Betrieb trat eine erhöhte Häufigkeit von Asthmaerkrankungen auf (BG RCI 1993).

Obwohl Cyanurchlorid in mehreren Übersichtsarbeiten als atemwegssensibilisierende Substanz aufgeführt wird (Basketter et al. 2017; Kirchner 2002), liegen keine gut dokumentierten Fallberichte über allergische Atemwegserkrankungen durch Cyanurchlorid vor.

Bei einem Ingenieur, der während eines halben Jahres nur gelegentlich in einer Produktionsanlage, in der Cyanurchlorid für die Synthese eingesetzt wurde, Rundgänge durchführte, ohne dass bei ihm eine direkte Exposition festgestellt wurde, verblieb nach einem fieberhaften Infekt ein chronischer Hustenreiz. Auskultation und Lungenfunktionstests waren unauffällig und der Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) auf spezifisches IgE gegen Cyanurchlorid-HSA-Konjugat war positiv (k. w. A.) (Alt und Diller 1988).

Bei jeweils etwa einem Drittel von 21 gegen Cyanurchlorid exponierten Beschäftigten mit Verdacht auf ein nach einem Monat bis 29 Jahren (durchschnittlich fünf Jahre) eingetretenes beruflich bedingtes Asthma, traten Husten oder arbeitsplatzbezogene Atemnot, Symptome an den oberen Atemwegen und den Konjunktiven bzw. beide Symptomaten auf. Bei zwei Beschäftigten war die Asthmasymptomatik nach einer akzidentellen Exposition gegen eine hohe Cyanurchlorid-Konzentration aufgetreten. Spezifisches IgE konnte bei 80% der Beschäftigten nachgewiesen werden (k. w. A.), und in sechs Fällen wurde eine Berufskrankheit anerkannt. Von 466 Exponierten ohne Symptomatik wiesen drei spezifisches IgE auf, während bei 55 nicht-exponierten Personen kein spezifisches IgE nachzuweisen war (ECHA 2018).

In einem Kollektiv von 19 in der Produktion von Cyanurchlorid tätigen Beschäftigten wurden Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegen Cyanurchlorid-HSA-Konjugat bestimmt. Für das Gesamt-IgE wurden Werte zwischen 44 und 850 IU/ml und in einer Kontrollgruppe von 14 nicht gegen Cyanurchlorid exponierten Beschäftigten Werte zwischen 2 und 820 IU/ml ermittelt. In der Kontrollgruppe fand sich im RAST für das spezifische IgE eine Bindung zwischen etwa 1% und etwa 7,5%. Die Kombination aus im RAST nachgewiesenem spezifischem IgE von 9,3% bis 60,7% und einer mindestens 25%igen RAST-Inhibition wurde bei fünf Untersuchten aus der exponierten Gruppe festgestellt und als positiver Befund für eine Sensibilisierung gewertet. Es werden jedoch keine Angaben gemacht, ob bei diesen Personen auch eine Atemwegssymptomatik vorgelegen hat (Karol et al. 1995). Spezifisches IgE gegen Cyanurchlorid-HSA-Konjugat wurde auch in einer späteren Untersuchung in Seren von zehn gegen Cyanurchlorid exponierten Beschäftigten nachgewiesen. Für drei Fälle sind RAST-Inhibitionstests angegeben, die jeweils zu mehr als einer 70%igen Inhibition führten (Jones et al. 1998). Angaben zu klinischen Symptomen bei den Beschäftigten fehlen, und es ist unklar, ob es sich bei diesen um ein Teilkollektiv der vorherigen Untersuchung handelt.

In einem Untersuchungskollektiv aus 394 in drei Betrieben in der Cyanurchlorid-Produktion exponierten Männern betrug die kumulierte Gesamtexposition im Mittel $0,217 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ (minimal 0,005, maximal $0,941 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$) und der Mittelwert der Cyanurchlorid-Konzentration pro Expositionsjahr $0,020 \text{ mg/m}^3$ (minimal 0,003, maximal $0,051 \text{ mg/m}^3$). Insgesamt 2983 Untersuchungen der Lungenfunktionsparameter VC, FVC und FEV₁ ergaben keine Hinweise auf gehäuft auftretende Lungenerkrankungen. Bei den letzten Messungen betrugen die Werte für VC und FVC im Mittel 103% und für FEV₁ im Mittel 99% der Sollwerte. Per Fragebogen ermittelte anamnestische Angaben von 157 Personen lagen vor (5 × Atemnot, 33 × Asthma, 14 × chronische Bronchitis, 38/26 × COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)-Stufe I a/II a). Sensibilisierungen gegen Cyanurchlorid wurden für 130 Personen anhand des spezifischen IgE gegen Cyanurchlorid-HSA-Konjugat mittels Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay (FEIA) ermittelt. Dabei fanden sich 22 Werte oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 kU/l, bei 15 davon oberhalb von 0,35 kU/l. Zehn der 15 über dem Referenzwert liegenden Werte fanden sich bei 70 untersuchten Personen aus einem der drei Werke mit insgesamt 120 in die Studie eingeschlossenen Beschäftigten. In diesem Werk wurde die Produktionsanlage im Gegensatz zu den beiden anderen Werken „offen“ betrieben, und es bestand seit 15 Jahren keine Maskenpflicht (mehr). Die durchschnittlichen Werte für das spezifische IgE betrugen in diesem Werk 1,88 kU/l, in den beiden anderen 0,4 kU/l und 0,19 kU/l. Eine Korrelation der nachgewiesenen Sensibilisierungen mit Einschränkungen der Lungenfunktionswerte oder mit Erkrankungssymptomen konnte nicht nachgewiesen werden (Morfeld et al. 2014; Morfeld und Noll 2014).

Von einem Kollektiv aus 39 Beschäftigten, die durchschnittlich 9,7 Jahre in der Cyanurchlorid-Produktion tätig waren, wurden die in der werksärztlichen Abteilung verfügbaren arbeitsmedizinischen Daten ausgewertet. Die ermittelten Expositionen betrugen $7,1 \pm 9,2 \mu\text{g/m}^3$ (stationäre Probenahme bei der „Big-Bag-Abfüllung“), $4,4 \pm 2,7 \mu\text{g/m}^3$ (stationäre Messung neben der Raumluftabsaugung) und $92,8 \pm 147,5 \mu\text{g/m}^3$ (personenbezogene Messungen) (Mertschenk et al. 1998). In der Veröffentlichung wird kein Hinweis auf eine mögliche sensibilisierende Wirkung berichtet.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In verschiedenen älteren Untersuchungen (1976–1992) zur Bestimmung der LC₅₀ an Ratten wurde Cyanurchlorid als Dampf oder als Dampf/Aerosolgemisch eingesetzt. Die 4-Stunden-LC₅₀ des Dampfes lag zwischen 25 und 180 mg/m³, die des Dampf-Aerosolgemisches zwischen 43 und 170 mg/m³, wobei 25% bis 100% des Staubes kleiner als 3 µm war. Sowohl Dampf- als auch Dampf/Aerosol-Exposition führte zu ähnlichen Symptomen ähnlicher Ausprägung. Bei Mäusen wurde eine 2-Stunden-LC₅₀ des Dampfes von 10 mg/m³ erhalten. An Symptomen traten Reizwirkungen an Augen und Atemtrakt wie Atemgeräusche, tränende Augen, erschwerte Atmung bis hin zu ZNS-Effekten wie Apathie, Ataxie, Zittern, verminderte Reflexreaktionen, allgemeine Schwäche sowie Körpergewichtsverlust und Cyanose auf. Bei den höheren Konzentrationen wurde Mortalität während der Exposition, bei niedrigeren Konzentrationen durch obstruktive Veränderungen im Atemtrakt bis zu vier Wochen nach der Exposition beobachtet. Die Lunge war teilweise kollabiert, ödematös mit Verfärbungen oder leberartig, die Bronchien enthielten Schaum oder viskosen Schleim. Auch im Magen-Darm-Trakt war die Mukosa gerötet und durch Gasbildung gedehnt, die Nieren und die Leber waren blass (BUA 1994).

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 403 wurden je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten vier Stunden lang gegen 0; 37,6; 150,6; 177,3; 289,3 oder 449 mg Cyanurchlorid/m³ exponiert und vier Wochen lang nachbeobachtet. Die 4-Stunden-LC₅₀ betrug 170 mg/m³. Die Exposition erfolgte gegen das unverdünnte Cyanurchlorid-Aerosol nur über die Nase. Ab 37,6 mg/m³ trat eine konzentrationsabhängige Reizung des Atemtraktes, erschwerte und verlangsamte Atmung, seröser Nasenausfluss, verminderte Motilität und ungepflegtes Fell auf. Die Symptome waren nach fünf Tagen abgeklungen. Ab 150,6 mg/m³ wurden zusätzlich Atemnot, Schläffheit, blutiger und blutverkrusteter Nasenspiegel (Schleimhaut um Nasenlöcher), Cyanose, Kachexie und eine Verminderung von Greifstärke und Reaktionsfähigkeit beobachtet. Es kam zu Mortalität zwischen dem 4. und 28. Tag. Diese Effekte verstärkten sich mit zunehmender Konzentration (Degussa 1992). Bis 300 mg/m³ können kleinere Partikel bis zum Erreichen der Dampfsättigungskonzentration verdampfen (BUA 1994; Degussa 1992). Die LC₅₀ betrug 170 mg/m³ bei Einbeziehung von männlichen und weiblichen Tieren, 150 mg/m³ für männliche, und 201 mg/m³ für weibliche Tiere (ECHA 2018).

5.1.2 Orale Aufnahme

Nach OECD-Prüfrichtlinie 401 erfolgte eine Gavage-Applikation von 10% Cyanurchlorid in Polyethylenglykol an je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten in Dosierungen von 100 bis 750 mg/kg KG. Die LD₅₀ betrug 315 mg/kg KG für männliche und 356 mg/kg KG für weibliche Ratten. Es wurden beschleunigte Atmung, struppiges Fell und Schläfrigkeit sowie vor dem Tod Hypokinese, verminderter Muskeltonus, Verlust des Aufrichte-, Schmerz- und Pupillenreflexes, Piloarrektion und verminderte Körpertemperatur beobachtet. Eine Dosis von 240 mg/kg KG verursachte keine klinischen Anzeichen von Toxizität, bei höheren Dosierungen traten diese ca. 30 Minuten bis drei Stunden nach der Substanzgabe auf. Im Magen und im Darm waren Wände und Mukosa gerötet und verdickt. Der Drüsenmagen zeigte Blutungen, zelluläre Infiltrationen und Ulzerationen der Mukosa (Nofer Institute of Occupational Medicine 1993 a).

In weiteren, im REACH-Registrierungsdossier als nicht verlässlich eingestuften Untersuchungen wurden LD₅₀-Werte von 300 bis 1170 mg/kg KG für Ratten, 350 bis 1000 mg/kg KG für Mäuse, 340 bis 380 mg/kg KG für Kaninchen und 500 bis 1000 mg/kg KG für Hunde berichtet (ECHA 2018).

Die orale LD₅₀ lag bei Ratten zwischen 166 und 1170 mg/kg KG (BG RCI 1993; BUA 1994), wobei bei Studien mit Polyethylenglykol als Vehikel niedrigere Werte erhalten wurden als bei Einsatz von Erdnussöl als Vehikel (BUA 1994).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 402 führte die einmalige, okklusive Applikation von 2000 mg Cyanurchlorid/kg KG (weißer Feststoff in Paraffinöl) auf die Rückenhaut von je drei männlichen und weiblichen Kaninchen (Weiße Russen) zu keinen Todesfällen und keinen Anzeichen einer systemischen Wirkung. Die Hautstelle war nach Abnahme des Okklusionsverbandes rötlichbraun gefärbt, geschwollen und verhärtet. Die histopathologische Untersuchung der Haut zeigte Akanthose und Hyperkeratose sowie subchronische entzündliche Veränderungen mit Ulzeration und epidermaler Nekrose (Degussa 1988).

In einer anderen Untersuchung an Tif: RAIf-Ratten wurden Atemnot, Exophthalmus, gestäubtes Fell und allgemeiner Reflexausfall, jedoch keine Mortalität beobachtet. An der Applikationsstelle traten bei allen Tieren Ödeme, Erytheme und Nekrosen auf (BUA 1994).

Die dermale LD₅₀ lag bei Ratten (BG RCI 1993) und Kaninchen (BUA 1994) oberhalb von 3000 mg/kg KG, und bis zu dieser Dosis trat keine Mortalität auf.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In älteren, nicht sehr ausführlich beschriebenen Untersuchungen wird nach 2,5-monatiger Exposition von Ratten gegen 1,8 mg/m³ von Reizwirkungen und „keiner Toxizität“ nach fünf Monaten bei 0,3 mg/m³ berichtet (BUA 1994).

Im Bericht der unten beschriebenen 90-Tage-Studie wird eine 28-Tage-Vorstudie erwähnt, in der bei 0,4 mg/m³ ein leicht geringeres Körpergewicht, verringerte Erythrozytenzahlen, Lungenstauung und fokale Nekrosen in der Schleimhaut von Nase, Trachea und Bronchien sowie eine Proliferation der Bronchien-assoziierten lymphatischen Gewebe der Ratten beobachtet wurden, die NOAEC lag bei 0,08 mg/m³ (Tabelle 1; Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 c). Da zu dieser Vorstudie kein detaillierter Studienbericht vorhanden ist, kann die Aussage nur als grober Hinweis gewertet werden, wenn angenommen wird, dass die Studiendurchführung und Auswertung ähnlich der der 90-Tage-Studie erfolgte.

Tab. 1 Wirkung von Cyanurchlorid nach wiederholter Inhalation

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, k. w. A.	28 Tage, 0; 0,08; 0,4 mg/m ³ , Dampf, Ganzkörperexposition, 6 h/d, 5 d/w	als Vorstudie im Bericht der 90-Tage-Studie so erwähnt – k. w. A.: 0,08 mg/m³: NOAEC; 0,4 mg/m³: KG leicht ↓, Zahl roter Blutzellen leicht ↓, Kongestio- nationen in Lunge, fokale Nekrosen in Mukosa von Nase und Tra- chea und Bronchien, BALT-Proliferation	ECHA 2018; Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 c
Ratte, Wistar, 10 ♂, 10 ♀	90 Tage, 0; 0,01; 0,05; 0,25 mg/m ³ , Dampf, Ganzkörperexposition, 6 h/d, 5 d/w; Reinheit >95%	Kontrollen und exponierte Tiere: Infiltration Lymphozyten in Nasenmukosa (♂: 6/10, 2/10, 8/10, 4/10; ♀: 5/10, 4/10, 8/10, 7/10), Zellzahl im BALT ↑ (♂: 3/10, 4/10, 2/10, 7/10; ♀: 6/10, 2/10, 3/10, 4/10); 0,05 mg/m³: NOAEC; 0,25 mg/m³: LOAEC, leichte lokale Reizwirkung – unklar, ob substanzbedingt oder durch (leichte) Infektion: Anzahl an Tieren mit gelbem Exsudat in der Nase ↑ (♂: 0/10, 1/10, 1/10, 6/10; ♀: 2/10, 2/10, 2/10), polymorphkernige Lymphozyten im Lumen der Nase ↑ ohne Veränderungen in der Mukosa (♂: 0/10, 1/10, 1/10, 6/10; ♀: 2/10, 2/10, 2/10, 2/10), Lungenstauung (♂: 0/10, 0/10, 0/10, 3/10; ♀: 0/10, 0/10, 0/10, 2/10), Infiltration Lymphozyten in alveolären Septen leicht ↑ (♂: 1/10, 5/10, 3/10, 7/10; ♀: 2/10, 2/10, 4/10, 3/10), Anzahl schaumiger Makrophagen leicht ↑ (♂: 1/10, 2/10, 0/10, 5/10; ♀: 1/10, 0/10, 3/10, 2/10)	ECHA 2018; Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 c, 1997
Ratte, k. w. A., 10	2,5 Monate, 0; 1,88 mg/m ³ , k. A. ob nur Dampf oder mit Aerosol, 4 h/d, 5 d/w	unvollständige Beschreibung der Versuchsdurchführung und Ergebnisse; 1,88 mg/m³: Reizungen an Schleimhäuten der Augen und Atemtrakt, Trägheit der Tiere, KG-Zunahme ↓, ab 6. Woche: Mortalität 3/10 (Bronchopneumonie), Körpertem- peratur um 1 °C ↓, Sauerstoffverbrauch ↓, Zahl roter Blutzel- len ↓, Hb-Wert ↓, feinherdige interstitielle Pneumonie, schwach- körnige Dystrophie in Leber und Nieren und Myokard	BUA 1994
	5 Monate, 0; 0,3 mg/m ³ , k. A. ob nur Dampf oder mit Aerosol, 4 h/d, 5 d/w	unvollständige Beschreibung von Versuchsdurchführung und Ergebnissen; 0,3 mg/m³: „nicht toxisch, NOAEC“	

BALT: Bronchien-assoziiertes lymphatisches Gewebe; Hb: Hämoglobin

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie mit Wistar-Ratten (keine SPF-Tiere) führte die höchste eingesetzte Konzentration von 0,25 mg Cyanurchlorid/m³ zu keinen eindeutigen substanzbedingten Befunden. Es traten keine systemischen Wirkungen auf. Die Inzidenzen der lokalen Befunde sind in der Tabelle 1 aufgeführt. In der höchsten Konzentrationsgruppe wurde bei 6/10 männlichen Ratten gelbes Exsudat in der Nase beobachtet. Dieser Effekt trat bei den männlichen Kontrolltieren nicht auf und bei weiblichen Ratten in allen Konzentrationsgruppen mit gleicher Inzidenz (2/10). Bei 3/10 männlichen und bei 2/10 weiblichen Tieren kam es bei der höchsten Konzentration zu Lungenstauung, nicht jedoch bei den Kontrolltieren. Bei 6/10 männlichen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe wurden polymorphkernige Lymphozyten im Lumen der Nase beobachtet. Es traten schaumige Makrophagen und Infiltration von Lymphozyten in die alveolären Septen in erhöhter Inzidenz auf. Bei den niedrigeren Konzentrationen kam es zu keinen Effekten in erhöhter Inzidenz. Eine Reevaluierung der histopathologischen Schnitte, die „teilweise nicht auffindbar waren, teilweise ausgebleicht, aber insgesamt bewertbar“, führte jedoch dazu, dass eine substanzbedingte Wirkung als unwahrscheinlich angesehen wurde und es sich eher um eine Infektion handelte, die in allen Gruppen vorhanden war (Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 c, 1997). Die Dokumentation der Studie ist nicht sehr umfangreich, und bei der Reevaluierung wurden Unregelmäßigkeiten beschrieben und nicht alle Befunde in die Bewertung einbezogen. Die Reevaluierung erfolgte durch den Ehepartner der ursprünglichen

Pathologin sowie durch einen Vertreter der Studien-Auftraggeber. Die Infiltration von Lymphozyten in die Nasenmukosa und die erhöhte Zellzahl im Bronchien-assoziierten lymphatischen Gewebe auch bei den Kontrolltieren lassen eine (leichte) Infektion plausibel erscheinen. Eine deutliche eigenständige Wirkung scheint zumindest in diesem Konzentrationsbereich nicht vorzuliegen, da die Effekte in den Expositionsgruppen denen bei den Kontrolltieren ähnelten, zumindest bei einem Geschlecht. Ob allerdings geringe substanzbedingte Effekte gegebenenfalls durch die Infektion überlagert wurden, kann nicht zweifelsfrei geklärt werden.

Fazit: Aufgrund der Studienbeschreibung der 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten ist nicht zu entscheiden, ob es sich bei den Befunden in der Nase bei $0,032 \text{ ml/m}^3$ ($0,25 \text{ mg/m}^3$) um eine infektiöse Entzündung oder einen substanzbedingten Effekt handelt. Da diese Befunde aber hauptsächlich bei der höchsten Konzentration auftraten, wird $0,032 \text{ ml Cyanurchlorid/m}^3$ ($0,25 \text{ mg/m}^3$) von der Kommission als LOAEC und damit $0,0065 \text{ ml/m}^3$ ($0,05 \text{ mg/m}^3$) als NOAEC gewertet. In Zusammenschau mit den nur in kurzer Form berichteten Befunden am Atemtrakt von Ratten in der 28-Tage-Vorstudie und dem Wissen, dass es sich um eine reizende Substanz handelt, erscheint eine beginnende Reizwirkung von Cyanurchlorid bei $0,032 \text{ ml/m}^3$ ($0,25 \text{ mg/m}^3$) plausibel.

5.2.2 Orale Aufnahme

Bei Ratten, die oral subakut gegen Cyanurchlorid exponiert waren, traten lokale Reizwirkungen im Magen-Darm-Trakt sowie Körpergewichtsabnahme und Mortalität auf. An Leber, Milz und Lunge wurden „pathologische Befunde“ erhoben (BUA 1994). Keine der Untersuchungen konnte jedoch im Original bezogen werden. Es handelt sich um eine Untersuchung von 1952 an Kaninchen, eine nur als persönliche Mitteilung von 1979 berichtete 30-Tage-Studie an Ratten, eine Dosisfindungsstudie von 1983 ohne Angabe eines Testlabors oder Auftraggebers und eine 1990 nur als Abstract veröffentlichte Zusammenfassung einer Untersuchung des Nofer Institute of Occupational Medicine, zu der anscheinend kein Bericht mehr vorliegt. Alle Studien sind aufgrund der unzureichenden Dokumentation für die Bewertung der Toxizität nach oraler Aufnahme nicht geeignet (Tabelle 2).

Tab. 2 Wirkung von Cyanurchlorid nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, 5 ♂, 5 ♀	5 Tage, Schlundsonde, in Mineralöl, 0, 10, 20, 40, 80, 160, 320 mg/kg KG und Tag, 5 d/w	Dosisfindungsstudie; 10 mg/kg KG: „NOAEL“; ab 20 mg/kg KG: Atembeschwerden, Speichelfluss, motorische Aktivität ↓, Futterkonsum u. KG-Zunahme dosisabhängig ↓, dosisabhängig: dunkle Verfärbungen, Hämorrhagien, Erosionen u. Ulzerationen im Magen; ab 40 mg/kg KG: Mortalität; 320 mg/kg KG: Mortalität 10/10 innerhalb von 4 Tagen	BUA 1994; ECHA 2018
Ratte, Wistar, 8 ♂, 8 ♀	28 Tage, Schlundsonde, k. A. zum Vehikel, 0, 4, 20, 100 mg/kg KG und Tag, 7 d/w	Abstract, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 407; Effekte durch Reizwirkung, immunologische Effekte nicht auszuschließen, 4 mg/kg KG: Mortalität ♀ (1/8), dosisabhängig histopathologische Befunde entsprechend der reizenden Wirkung in Magen-Darm-Trakt, Leber, Milz und Lunge; 20 mg/kg KG: Mortalität ♂ (1/8) u. ♀ (2/8); 100 mg/kg KG: Mortalität ♂ (6/8) u. ♀ (3/8), Futterkonsum ↓, KG ↓, rote Blutkörperchen ↓, Hämoglobingehalt ↓, Hämatokrit ↓, alkalische Phosphatase ↑, rel. u. abs. Lebergew. ↑, rel. u. abs. Nebennierengew. ↑	BUA 1994; ECHA 2018

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, k. w. A.	30 Tage , im Futter, 0; 0,02%; 0,1%; 0,5 % (nach ECHA (2018) ca. 20, 100, 500 mg/kg KG und Tag)	unvollständige Studienbeschreibung, 20 mg/kg KG: „NOAEL“; ab ca. 100 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓	BUA 1994; ECHA 2018
Kaninchen, k. w. A.	5 Wochen , k. w. A., 37 mg/kg KG und Tag, 5 d/w	37 mg/kg KG: „keine erkennbaren Schädigungen“, k. w. A.	BUA 1994; ECHA 2018

abs.: absolut; Gew.: Gewicht; rel.: relativ

5.2.3 Dermale Aufnahme

Die einmal tägliche Applikation einer 10%igen Lösung von Cyanurchlorid in Polyethylenglykol an 10 aufeinanderfolgenden Tagen auf das rechte Ohr von je vier männlichen Kaninchen führte am ersten Tag zu Rötungen und ab dem 3. Tag zu mäßigen Schwellungen. Wurde stattdessen eine 2%ige Lösung eingesetzt, kam es zu keinen Hautschädigungen (Nofer Institute of Occupational Medicine 1993 b).

Weißer Neuseeländerkaninchen beiderlei Geschlechts erhielten sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche, 21 Tage lang 0, 50, 150 oder 500 mg Cyanurchlorid/kg KG in Vaseline okklusiv auf die Rückenhaut appliziert (Tabelle 3). Eine weitere Kontrollgruppe wurde wie die Exponierten gehandhabt, ohne dass irgendeine Substanz aufgetragen wurde. Während des Versuches starben drei männliche Kaninchen, eines der Kontrolltiere, eines der mittleren und eines der hohen Dosisgruppe. Nur der Tod des Tieres der mittleren Dosisgruppe mit schwerer multifokaler ulzerativer Dermatitis wurde als substanzbedingt bewertet. Tiere aller Dosisgruppen hatten Ausfluss aus Nase und Augen. Die unbehandelten Tiere zeigten keine Auffälligkeiten an der Haut, die der Vehikel-Kontrollgruppe ab dem 7. oder 10. Expositionstag leichte Erytheme und sehr leichte Ödeme. Die Schwere der Befunde nahm mit der Zahl der Applikationen und der Dosis bei allen behandelten Tieren zu. Die männlichen Tiere hatten ab 150 mg/kg KG und Tag und die weiblichen bei 500 mg/kg KG und Tag ein im Vergleich zum Studienbeginn vermindertes Körpergewicht. Der systemische NOAEL lag bei 50 mg/kg KG, ein lokaler NOAEL wurde nicht erhalten (International Research and Development Corporation 1983 a).

Tab. 3 Wirkung von Cyanurchlorid nach wiederholter dermaler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen, Weiße Wiener, 4 ♂	10 Tage, 2 %, 10 % (k. A. zur Dosis), Suspension in Polyethylenglykol, Behandlung rechtes Ohr, linkes Ohr als Kontrolle; täglich	10 %: Erytheme, ab 4. Tag: gut umschrieben bis mäßig, k. w. A. zur systemischen Wirkung	Nofer Institute of Occupational Medicine 1993 b
Kaninchen, Weiße Neuseeländer, 6 ♂, 6 ♀	21 Tage, 0, 0, 50, 150, 500 mg/kg KG u. Tag, in Vaseline, okklusiv, zusätzliche unbehandelte Kontrollgruppe 5 d/w	ab 50 mg/kg KG: Ausfluss an Nase und Augen, Schwere der Befunde an der Haut mit Zahl der Applikationen und Dosis ↑, an Applikationsstelle Reizungen, leichte bis mäßige Ödeme und Erytheme, bleiche Hautstellen mit Rissen und Abschürfungen, intraepidermale Eiterungen, dermale Entzündung, epidermale und folliculäre Hyperkeratose und Akantose, bei 1/12: Schorf und Abgrusungen (abfallender Schorf), systemischer NOAEL (♂); ab 150 mg/kg KG: Mortalität ♂ (1/6, schwere multifokale ulzerative Dermatitis), starke Erytheme und Ödeme, KG (♂) ↓; systemischer NOAEL (♀); 500 mg/kg KG: KG ↓	International Research and Development Corporation 1983 a

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die einmalige 24-stündige okklusive Applikation von 300 mg Cyanurchlorid/Tier in Polyethylenglykol auf die intakte oder abradierete Rückenhaut von sechs Weißen Wiener Kaninchen gemäß OECD-Prüfrichtlinie 401 führte zu Erythemen, Schwellungen, Erosionen und Nekrosen an der Haut, die sich bis in die nicht behandelten Hautflächen ausweiteten. Die Erytheme hatten den Grad 2,5 bis 4 (von 4) an der Applikationsstelle und dem umgebenden Bereich und waren fünf Tage lang sehr stark, dann verminderten sie sich und waren nach 11 Tagen nicht mehr sichtbar. Die Schwellungen gingen nach 48 Stunden zurück. Die Applikationsstelle bildete Schorf und anschließend Narben. Die Befunde an der abradiereten Haut unterschieden sich nicht wesentlich von denen an der intakten Haut. An der Haut der Tiere wurden diffuse Nekrosen der gesamten Cutis und des oberen Teiles der Subkutis beobachtet (Nofer Institute of Occupational Medicine [1993 b](#)).

Die einmal tägliche Applikation einer 10%igen Lösung von Cyanurchlorid in Polyethylenglykol (k. A. zur Dosis) an zehn aufeinanderfolgenden Tagen an je einem Ohr von vier Kaninchen führte am ersten Tag zu Rötungen und ab dem dritten Tag zu mäßigen Schwellungen. Die 2%ige Lösung zeigte keine lokale Wirkung (Nofer Institute of Occupational Medicine [1993 b](#)).

In sechs weiteren Untersuchungen traten bei Kaninchen und Meerschweinchen Reizwirkungen an der Haut auf, die sich während der Nachbeobachtungszeit z. T. bis zur Schorfbildung weiterentwickelten. Bei zwei- bis viermaliger Applikation von 200 mg Cyanurchlorid/Tier an Kaninchen kam es zu Verätzungen und Nekrosen. In keiner Untersuchung traten systemische Wirkungen auf (BUA [1994](#)).

Fazit: Cyanurchlorid wirkt ätzend an der Haut von Kaninchen.

5.3.2 Auge

Cyanurchlorid wirkte ätzend am Auge von Kaninchen, sodass ein entsprechender Versuch nach vier Tagen beendet wurde. Je ein männliches und ein weibliches Neuseeländer-Kaninchen erhielten 0,1 g der unverdünnten Substanz

in je eines der Augen. Bei einem Kaninchen wurde das Auge 30 Sekunden nach der Substanzgabe mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, wodurch der Befund zunächst geringer ausfiel. Am vierten Tag nach der Applikation wiesen beide behandelten Augen jedoch denselben Befund auf: Opazität eines großen Areals, keine Lichtempfindlichkeit der Iris und Rötungen, Schwellungen und Ausfluss an der Bindehaut. Der primäre Reizindex betrug bei dem ungewaschenen Auge bereits nach 24 Stunden 86 von 110 und blieb in den darauffolgenden beiden Tagen gleich. Bei dem gewaschenen Auge nahm der Reizindex mit der Zeit zu und betrug nach 24 Stunden 34, nach 48 Stunden 39, nach 72 Stunden 59 und nach 96 Stunden 84 von jeweils 110. Die Befunde an der Cornea und der Iris nahmen zu, die der Konjunktiva blieben konstant und waren am vierten Tag nach der Substanzgabe denen des ungewaschenen Auges gleich (Ciba-Geigy 1981).

Nach Applikation von 5 bis 10 mg Cyanurchlorid in ein Auge von Kaninchen kam es zu oberflächlichen Defekten der Hornhaut und Schwellung der Bindehaut, woraus sich eine eitrige, nicht nekrotisierende Konjunktivitis und Keratitis entwickelte (BUA 1994).

Fazit: Cyanurchlorid wirkt ätzend am Auge von Kaninchen.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einer Validierungsstudie eines nicht nach OECD-Prüfrichtlinie 429 durchgeführten Local Lymph Node Assay (LLNA) an Gruppen zu je drei CBA/Ca-Mäusen (k. w. A.) führte Cyanurchlorid (Reinheit n. a.) zu einem positiven Ergebnis. An drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielten die Tiere Applikationen von jeweils 25 µl auf die Rückseite beider Ohren. Die Substanz wurde als 2,5%-; 5%- und 10%ige Zubereitung in Aceton/Olivenöl (4:1) eingesetzt. Nach Entnahme und Gewichtsbestimmung der Lymphknoten wurden die Lymphozyten 24 Stunden lang mit [³H]-Methylthymidin inkubiert. Die entsprechenden Lymphozytenstimulationen betragen im Vergleich zur Kontrolle (1,0 cpm) 63,2; 54,6 bzw. 64,3 cpm und die durchschnittlichen Lymphknotengewichte 7,7; 7,6 bzw. 6,3 mg (Kimber und Weisenberger 1989). In weiteren Publikationen zu diesem Test, jedoch mit intravenöser Applikation von [³H]-Methylthymidin, wurde die Substanz im gleichen Vehikel in 1%-; 2,5%- und 5%iger Konzentration eingesetzt. Die resultierende Lymphozytenstimulation wurde mit 21,8; 29,0 bzw. 34,0 angegeben (Ashby et al. 1995; Kimber et al. 1989).

Ein weitgehend ähnliches Testprotokoll wurde auch in einer vergleichenden Untersuchung mit Gruppen zu je drei Dunkin-Hartley-Pirbright-Meerschweinchen und Gruppen zu je drei CBA/Ca-Mäusen verwendet. Die Meerschweinchen erhielten 50 µl der Testsubstanz in 0,5%-; 1%-; 2%- und 5%iger Zubereitung in Dimethylacetamid/Aceton/Ethanol (4:4:3), und den Mäusen wurden 25 µl der drei niedrigen Substanz-Konzentrationen in Aceton/Olivenöl (4:1) appliziert. Die Lymphknoten der Mäuse wurden am dritten, die der Meerschweinchen am fünften Tag präpariert. Bei Meerschweinchen wurden im Vergleich zu Vehikel-behandelten Kontrolltieren Stimulationsindices in Höhe von 5,7; 5,8; 7,8 bzw. 5,4 ermittelt (Lymphknotengewichte: 11,1 (Kontrollen); 16,5; 28,1; 34,8 bzw. 21,7 mg), bei Mäusen Stimulationsindices in Höhe von 13,0; 17,9 bzw. 25,1. Die Lymphknotengewichte sind nicht dokumentiert (Maurer und Kimber 1991). Beide Spezies reagierten positiv.

In einem Maximierungstest mit je zehn weiblichen und männlichen Pirbright-White-Meerschweinchen reagierten 24 Stunden nach der Auslösebehandlung mit 0,05% Cyanurchlorid in Vaseline 19 der 20 vorbehandelten Tiere positiv, aber keines der 20 Kontrolltiere. Die intradermale Induktionsbehandlung wurde mit einer 0,1%igen Zubereitung der Testsubstanz in Propylenglykol/physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt und die topische Induktionsbehandlung mit einer 0,5%igen Zubereitung in Vaseline (ECHA 2018; Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 b).

Ein positives Resultat lieferte auch ein Maximierungstest mit 12 weiblichen Hartley-Meerschweinchen. In diesem erfolgten intradermale und topische Induktionen mit 0,01% bzw. 2% Cyanurchlorid in Polyethylenglykol 400. Bei der Auslösung mit einer 1%igen Zubereitung der Substanz im gleichen Vehikel reagierten alle 12 vorbehandelten, aber keines der acht Kontrolltiere (Nofer Institute of Occupational Medicine 1988).

In einer älteren, nicht bewertungsrelevanten Untersuchung wurden acht Alderley-Park-Meerschweinchen an drei aufeinanderfolgenden Tagen auf beiden Ohren offen mit je 0,1 ml 10% Cyanurchlorid in Dimethylformamid behandelt. Am siebten Tag erfolgte eine Auslösebehandlung mit 0,2 ml 1% Cyanurchlorid auf einer Fläche von 1 cm² auf der geschorenen Flanke der Tiere. Hierbei zeigte ein Tier eine intensive, vier Tiere zeigten eine deutliche, ein Tier eine schwach ausgeprägte bzw. zwei Tiere eine „gerade erkennbare“ erythematöse Reaktion. Nähere Angaben zu Kontrolluntersuchungen fehlen (Stevens 1967).

5.4.1.1 In-vitro-Untersuchungen

In einer vergleichenden Übersicht von LLNA-Befunden und Ergebnissen im U-Sens-Assay („Myeloid U937 Skin Sensitization Test“; MUSST) wird Cyanurchlorid als „extremer Sensibilisator“ mit einem EC3-Wert von 0,09% aufgelistet. Im U-Sens-Assay wird für die Substanz ebenfalls ein positives Ergebnis ermittelt, allerdings mit RPMI-Medium für die Stammlösung. Der EC150-Wert beträgt in diesem Assay 15 µg/ml und der CV70-Wert 68 µg/ml (Piroird et al. 2015). Wegen der raschen Hydrolyse des Cyanurchlorids in wässrigen Medien ist dieses Ergebnis ungewöhnlich. Phthalsäureanhydrid (in Dimethylsulfoxid als Vehikel für die Stammlösung) lieferte in diesem Assay bis 200 µg/ml ein negatives Ergebnis.

Im GARD-Assay („Genomic Allergen Rapid Detection“) wurde für Cyanurchlorid bis zu einer Konzentration von 500 µM ein negatives Ergebnis ermittelt (Zeller et al. 2017). Dieses sowie ein als positiv gewertetes Ergebnis in einer orientierenden Untersuchung zur Induktion der Expressierung der Gene für Interleukin-8, Hämoxygenase 1 und Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced-Protein 1 in peripheren THP-1-Monozyten aus Humanblut (Arkusz et al. 2010) werden nicht für die Bewertung herangezogen.

5.4.1.2 In-chemico-Untersuchungen

In einer Übersicht zu Befunden mit 269 Stoffen im KeratinoSens-Assay, im „human Cell Line Activation Test“ (h-CLAT) und im „Direct Peptide Reactivity Assay“ (DPRA) werden zwar positive Resultate für den DPRA aufgelistet; Untersuchungen mit den beiden anderen Assays (KeratinoSens-Assay, h-CLAT) wurden aber offenbar bisher nicht durchgeführt. Für den DPRA mit Cyanurchlorid wird eine Proteinbindung von 56% und 100% für das Cystein-haltige bzw. das Lysin-haltige Modellpeptid angegeben (Asturiol et al. 2016).

Einer anderen Publikation zufolge führte Cyanurchlorid im Standard-DPRA zu einer 99,3%igen und einer 74,1%igen Depletion der Lysin- bzw. Cystein-haltigen Modellpeptide (Lalko et al. 2012). In weiteren Untersuchungen mit dem DPRA wurde jeweils ein Lysin-, Cystein-, Histidin-, Tyrosin- und Arginin-haltiges Modellpeptid eingesetzt. Cyanurchlorid (Reinheit 99%) führte danach zu einer Depletion der Lysin-, Cystein- und Histidin-Peptide in Höhe von 100%; 79,8% bzw. 99,0%. Cyanurchlorid wurde in diesen Assays in einem zehnfachen (Cys-Peptid) bzw. einem fünfzigfachen Überschuss (übrige Peptide) eingesetzt (Lalko et al. 2013).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Im BUA-Bericht (BUA 1994) ist ein Lungensensibilisierungs-Test beschrieben, der keine eindeutige differentialdiagnostische Aussage zu diesem Endpunkt ermöglichte.

In einem orientierenden, nicht-validierten Maus-Modell zum Profil der Induktion der lymphozytären Cytokinsekretion durch haut- und atemwegssensibilisierende Stoffe führte Cyanurchlorid zu einem ähnlichen Anstieg von Interleukin-4 und -10 wie auch Trimellitsäureanhydrid und Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat. Ein entsprechender Anstieg von γ -Interferon wurde mit allen drei Substanzen nicht beobachtet. Die Kontaktallergene 2,4-Dinitrochlorbenzol, Isoeugenol und Formaldehyd führten zu keinem wesentlichen Anstieg der Interleukine, jedoch alle zu einem deutlichen Anstieg der Sekretion von γ -Interferon (Dearman et al. 1997).

Acht weibliche Pirbright-White-Meerschweinchen erhielten zur Induktion im Abstand von jeweils zwei Tagen insgesamt dreimal eine intradermale Applikation von jeweils zweimal 100 µl einer 0,3%igen Zubereitung von Cyanurchlorid in Aceton. Zur Auslösebehandlung wurden jeweils vier Tiere am 22. und 24. Tag für 30 Minuten gegen 2,6 mg Cyanurchlorid/m³ exponiert. Die Exposition gegen 3 mg/m³ hatte sich in Vorversuchen als deutlich

irritativ erwiesen. Die Provokation mit 2,6 mg/m³ führte bei den vorbehandelten Tieren zu ähnlichen Effekten wie bei den Kontrolltieren, möglicherweise auch bedingt durch Infektionen im Atemtrakt (k. w. A.) (ECHA 2018).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Es wurden Untersuchungen mit dem Natriumsalz des ersten Hydrolyseproduktes von Cyanurchlorid, dem 2,4-Dichlor-6-hydroxy-1,3,5-triazin, Natriumsalz (NHDT) durchgeführt (Tabelle 4), da dieses lokal weniger stark wirksam ist und somit in höheren Dosierungen appliziert werden konnte, um systemische Effekte zu untersuchen.

Tab. 4 Ein-Generationenstudie mit 4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2(1H)-on, Natriumsalz (NHDT) (Natriumsalz des Hydrolyseproduktes von Cyanurchlorid; lokal weniger stark wirksam, daher höhere Dosierungen möglich)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, je 10 ♂ u. ♀	0, 500, 1000, 2000 mg NHDT/l im Trinkwasser (♂: 0, 45, 90, 140 mg/kg KG und Tag; ♀: 0, 60, 123, 200 mg/kg KG und Tag), 30 d (♂), 51–57 d (♀)	Vorstudie zu Ein-Generationen-Studie 90/123 mg/kg KG: NOEL für Paternaltoxizität Elterntiere: Futterverbrauch während Trächtigkeit leicht ↓; 140/200 mg/kg KG: Elterntiere: Futterverbrauch ↓ (♂ 7%, ♀ 5%), Wasserkonsum bis zu 25% ↓ (♂ u. ♀), KG-Zunahme ↓ (♂: Studienende 12%; ♀: direkt vor Verpaarung 5%, Ende Trächtigkeit 15%, Ende Laktation 10%) ohne Anzeichen von KG-Normalisierung, ♀: Zahl an Implantationen n. sign. ↓ (4/10 Tiere mit nur 4–9 Implantationen; Kontrollgruppe 1/10 Tieren mit 4 Implantationen alle anderen mindestens 10 Implantationen), mittlere Zahl an Implantationen in allen Dosisgruppen: 11,2 (0); 12,3 (45/60); 13,3 (90/123); 10,3 (140/200 mg/kg KG)	Charles River Laboratories 2018 a
Ratte, Wistar Han, F0 je 25 ♂ u. ♀; F1 je 20 ♂ u. ♀	0, 200, 600, 2000 mg NHDT/l im Trinkwasser (0, 16, 55, 160 mg/kg KG und Tag)	nach OECD-Prüfrichtlinie 443; 16 mg/kg KG: NOEL Parentaltoxizität u. F1; 55 mg/kg KG: NOEL für Fertilität u. perinatale Toxizität; F0: KG u. KG-Zunahme ↓ (♀), mittleres korpuskuläres Volumen u. Hämoglobin ↓ (♂), Gesamtprotein im Urin ↑ (♂), Kreatiningehalt ↓ (♀), Gesamt-T4 ↑ (bei ♂ nur bei dieser Dosis) ohne Einfluss auf Serum-TSH, Lebergew. ↑ (♂); F1: keine substanzbedingten Effekte 160 mg/kg KG: F0 systemische Toxizität: KG ↓ (♂), Futterkonsum ↓ (♀), Zahl roter Blutzellen ↑ (♂) wahrscheinlich wegen extramedullärer Hämatopoese der Milz, Zahl Lymphozyten u. Erythrozyten- u. Thrombozyten-Verteilungsbreite ↓ (♀), Kreatiningehalt ↓ (♂), Hypertrophie Follikelzellen der Schilddrüse, Nierengew. ↑ (♀), Nachkommen: KG ↓ am 1. u. 4. PND; F0 Fertilität: Fertilitätsindex ↓ evtl. durch KG ↓ (♀, 79%), F1 während Laktationsphase: 160 mg/kg KG: KG ↓ wahrscheinlich durch F0-KG (♀) ↓ während Trächtigkeit, KG während gesamter Laktationsphase nicht kompensiert, Gesamt-T4 ↑ am 22.–24. Lebenstag, lag innerhalb historischer Kontrollwerte => nicht advers; F1 nach Laktationsphase: ab 16 mg/kg KG: KG ↓ (♂); ab 55 mg/kg KG: KG ↓ (♀), Gesamt-T4 ↑ aber alle anderen Schilddrüsenwerte innerhalb der normalen Schwankungsbreite, Follikelzellen in Ovarien ↓ aber nicht Corpora lutea und ohne Einfluss auf Reproduktionsparameter; 160 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓ (♂), Erythrozyten-Verteilungsbreite u. mittleres korpuskuläres Volumen ↓ (♂), Kalium im Blut ↓ (♂), Retikulozyten ↑ (wahrscheinlich wegen extramedullärer Hämatopoese) und Pigmentierungen der Milz	Charles River Laboratories 2019

Gew.: Gewicht; PND: Postnataltag; T4: Tetraiodthyronin; TSH: Thyreotropin

In einer Vorstudie zu einer erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie erhielten je 10 männliche und weibliche Wistar-Ratten 0, 500, 1000 oder 2000 mg NHDT/l mit dem Trinkwasser (für männliche Tiere 0, 45, 90, 140 mg NHDT/kg KG und Tag; für weibliche Tiere ca. 0, 60, 123, 200 mg NHDT/kg KG und Tag). Die Applikationsdauer betrug bei männlichen Tieren 30 Tage, bei weiblichen bis zum Werfen der Nachkommen ca. 51 bis 57 Tage. Der NOAEL für Toxizität bei den Elterntieren betrug 90 bzw. 123 mg/kg KG und Tag. Bei 140 bzw. 200 mg/kg KG und Tag waren das Körpergewicht der Elterntiere und die Zahl an Implantationen (nicht statistisch signifikant) verringert. Es traten keine morphologischen Veränderungen in den Reproduktionsorganen auf. Bei der F1-Generation war die Viabilität, also das Überleben nach erfolgter Implantation, verringert (Charles River Laboratories 2018 a).

In der erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 443 erhielten Han-Wistar-Ratten mit dem Trinkwasser 0, 200, 600 oder 2000 mg NHDT/l (Zieldosierung 0, 16, 55, 160 mg/kg KG und Tag), die männlichen Tiere 11–12 Wochen, die weiblichen 16–17 Wochen lang. Bei 160 mg/kg KG und Tag traten bei den männlichen Elterntieren ein vermindertes Körpergewicht und in der Schilddrüse Hypertrophie von Follikelzellen und Ceroid-Veränderungen auf. Bei männlichen und weiblichen Tieren kam es zu extramedullärer Hämatopoese und Pigmentierung in der Milz, und der Fertilitäts-Index war erniedrigt. Die Nachkommen hatten ein reduziertes Körpergewicht und erhöhte Gesamt-T4-Spiegel. Der NOAEL für Fertilität lag bei 55 mg/kg KG und Tag. Dort hatten die weiblichen Tiere ein reduziertes Körpergewicht und reduzierten Kreatiningehalt im Urin, die männlichen erhöhten Gesamtproteinwert im Urin und erhöhtes Lebergewicht, die männlichen und weiblichen Tiere einen erhöhten Gesamt-T4-Spiegel. Der NOAEL für Parentaltoxizität lag daher bei 16 mg NHDT/kg KG und Tag (Charles River Laboratories 2019). Der NOAEL für perinatale Toxizität beträgt 55 mg/kg KG und Tag, da die Nachkommen am ersten und vierten Postnataltag ein erniedrigtes Körpergewicht aufwiesen. Ohne substanzbedingte Effekte verblieben der Gestationsindex, Postimplantationsindex, Wurfgröße, Geschlechterverhältnis, Index lebender Jungtiere, Überlebensindex und Mortalität bis zum vierten Postnataltag. Es wurden keine externen Abnormalitäten festgestellt.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Studien hierzu sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tab. 5 Entwicklungstoxizitätsstudien mit Cyanurchlorid und 4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2(1H)-on, Natriumsalz (NHDT) (Natriumsalz des Hydrolyseproduktes von Cyanurchlorid; lokal weniger stark wirksam, daher höhere Dosierungen möglich)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, COBS CD, 25 trächtige ♀	0, 5, 25, 50 mg Cyanurchlorid/kg KG und Tag in Mineralöl, GD 6–19, Schlundsonde, 20. Tag Sektion	<p>ab 5 mg/kg KG:</p> <p>Muttertiere: Postimplantationsverlust/Wurf nicht sign. ↑: 0,8; 1,2; 1,2; 1,4 bei 0, 5, 25, 50 mg/kg KG^a;</p> <p>Feten: ein Tier Mikrophthalmie^b;</p> <p>25 mg/kg KG:</p> <p>Muttertiere: ein Tier durch Intubationsfehler gestorben;</p> <p>Feten: ein Tier Gaumenspalte (nicht substanzbedingt), ein Tier Mikrophthalmie^b;</p> <p>50 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität;</p> <p>Muttertiere: trockene Masse um Gesicht, Vorderbeine u. Anogenitalgegend, mattes Fell, starker Speichelfluss, rasselnde Atemgeräusche, mittlere KG-Zunahme leicht ↓ (126 g, 121 g, 123 g, 108 g bei 0, 5, 25, 50 mg/kg KG), keine substanzbedingten systemischen histopathologischen Befunde, Postimplantationsverluste sign. ↑;</p> <p>Feten: Zahl lebender Feten n. sign. ↓^c, ein Tier Mikrophthalmie^b</p>	International Research and Development Corporation 1983 b

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen, Weiße Neuseeländer, je 6 ♀	0, 1800, 3500, 7500 mg NHDT/l im Trinkwasser (0, 100, 160, 288 mg/kg KG und Tag), GD 6–29, 29. Tag Sektion	nicht dosisabhängig KG-Zunahme ↓; 160 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; 288 mg/kg KG: Muttertiere: Urin orange gefärbt, Futter- u. Wasseraufnahme ↓, bis 9. Tag nach Verpaarung 5% KG-Abnahme danach KG-Zunahme ↓, 2 Tiere verfrühter Wurf (Tag 27 und Tag 29, Würfe enthielten tote Feten); Fetengewichte in allen Dosisgruppen reduziert aber innerhalb historischer Kontrolle: 9% (100 mg/kg KG), 5% (160 mg/kg KG), 11% (288 mg/kg KG)	Charles River Laboratories 2018 b
Kaninchen, Weiße Neuseeländer, je 22 ♀	OECD-Prüfrichtlinie 414 0, 640, 1600, 4000 mg NHDT/l im Trinkwasser (0, 39, 101, 227 mg/kg KG und Tag), GD 6–29, 29. Tag Sektion	39 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; Muttertiere: Futterkonsum 12.–15. Tag nach Verpaarung bis zu 20% reduziert – nicht advers; 101 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓, Futterkonsum bis 18. Tag nach Verpaarung bis zu 40% reduziert; 227 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität; Muttertiere: bis 9. Tag nach Verpaarung 2% KG-Abnahme danach KG-Zunahme ↓, Futterkonsum bis 18. Tag nach Verpaarung bis zu 40% reduziert, Wasserkonsum ↓; keine Auffälligkeiten bei den Feten	Charles River Laboratories 2018 b

historische Kontrolle des Labors:

^{a)} Postimplantationsverlust/Wurf: 0,8 (0,3–1,6),

^{b)} Anophthalmie oder Mikrophthalmie: 8/21 186 Feten (0–1,2%), 8/1579 Würfen (0–4,5%),

^{c)} lebende Feten/Wurf: 13,3 (10,5–15,7),

GD: Trächtigkeitstag

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe an CD-Ratten kam es ab der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg KG und Tag zu einer nicht statistisch signifikant erhöhten Zahl an Postimplantationsverlusten, die bei der höchsten eingesetzten Dosis von 50 mg/kg KG und Tag gerade statistisch signifikant war. Dort war die Zahl an lebenden Nachkommen vermindert. Die Muttertiere zeigten starken Speichelfluss und rasselnde Atemgeräusche, wiesen jedoch keine substanzbedingten systemischen histopathologischen Befunde auf. Es traten keine substanzbedingten Effekte bei den Nachkommen auf (International Research and Development Corporation [1983 b](#)). In allen Dosisgruppen kam es bei jeweils einem Feten zu Mikrophthalmie (kleiner/rudimentärer Augapfel) und in der mittleren Dosisgruppe zu einem Fall einer Gaumenspalte. Insgesamt liegen sowohl die aufgetretenen Postimplantationsverluste als auch die Inzidenz an Mikrophthalmien bei 5, 25 und 50 mg/kg KG und Tag noch innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle des Labors. Diese Befunde werden deshalb als nicht substanzbedingt bewertet. Somit wird die höchste Dosierung von 50 mg/kg KG und Tag als NOAEL für Entwicklungstoxizität betrachtet.

In einer Dosisfindungsstudie für die Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 mit je sechs weiblichen Weiße-Neuseeländer-Kaninchen pro Dosisgruppe erhielten die Tiere vom 6. bis zum 29. Trächtigkeitstag mit dem Trinkwasser 0, 1800, 3500 oder 7500 mg NHDT/l (0, 100, 160, 288 mg/kg KG und Tag). Der NOAEL für die Muttertiere lag bei der mittleren Dosis von 160 mg/kg KG und Tag, da bei der höchsten Dosis verminderte Futter- und Wasseraufnahme, verminderte Körpergewichtszunahme und zwei verfrühte Würfe auftraten. Die Körpergewichte der Feten waren nicht dosisabhängig vermindert (Charles River Laboratories [2018 b](#)).

Die Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 wurde mit je 22 Weiße-Neuseeländer-Kaninchen pro Dosisgruppe und den Dosierungen 0, 640, 1600 oder 4000 mg NHDT/l im Trinkwasser vom 6. bis zum 29. Trächtigkeitstag (0, 39, 101, 227 mg/kg KG und Tag) durchgeführt. Die Muttertiere der hohen Dosisgruppe nahmen während der ersten Tage der Substanzgabe an Körpergewicht ab und hatten danach eine verminderte Körpergewichts-

zunahme. Auch die Muttertiere der mittleren Dosisgruppe wiesen eine reduzierte Körpergewichtszunahme auf. Dies wurde zum Teil dem Geschmack der Substanz zugeschrieben. Die Wurfgröße korrelierte, wie zu erwarten, invers mit dem durchschnittlichen Fetengewicht. Es traten keine substanzbedingten Befunde bei den Feten auf, sodass 227 mg/kg KG und Tag der NOAEL für Entwicklungstoxizität war. Der NOAEL für Maternaltoxizität beträgt 39 mg/kg KG und Tag (Charles River Laboratories 2018 b).

In der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 443 (Charles River Laboratories 2019) an Ratten ergab sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 55 mg/kg KG und Tag, da die Nachkommen am ersten und vierten Postnataltag ein erniedrigtes Körpergewicht aufwiesen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Cyanurchlorid war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber bis zur Konzentration von 500 µg/Platte in *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100 und TA102 nicht mutagen. Ab 100 µg/Platte war das Wachstum der Bakterien TA97a in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems leicht vermindert, was auf eine zytotoxische Wirkung von Cyanurchlorid hinweist. Die Untersuchung erfolgte nach OECD-Prüfrichtlinie 471 (Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 a).

Auch in einer weiteren Untersuchung an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TAG1537 und *Escherichia coli* WP2 uvrA war Cyanurchlorid in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber bei Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte nicht mutagen. Bei den beiden höchsten Konzentrationen trat bei normalem Hintergrundwachstum in beiden Versuchsansätzen Präzipitation auf. Die Positivkontrollen zeigten das erwartete Ergebnis (Envigo 2016).

Auch in einer anderen Untersuchung an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 war Cyanurchlorid in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber nicht mutagen (k. A. zur Konzentration; BUA 1994).

In einem TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 (zum Zeitpunkt der Untersuchung war dies die aktuelle Prüfrichtlinie) war Cyanurchlorid nach drei und 24 Stunden Expositionszeit in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber bis zur höchsten eingesetzten Konzentration von 25 µg/ml nicht mutagen. Es trat auch keine Veränderung des Verhältnisses von kleinen zu großen Kolonien auf. Bei einer Konzentration von 50 µg/ml wurde komplette Zytotoxizität (geringe Überlebensrate) beobachtet, die Positivkontrolle zeigte das erwartete Ergebnis (Laboratory of Pharmacology and Toxicology 2012). Seit 2016 wird dieser Test in der aktualisierten OECD-Prüfrichtlinie 490 beschrieben.

5.6.2 In vivo

In einem Mikronukleustest am Knochenmark von Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie 474 mit einmaliger Schlundsondengabe der maximal tolerierbaren Dosis von 619 mg/kg KG in Erdnussöl wirkte Cyanurchlorid nach 24, 48 und 72 Stunden nicht klastogen. Bei den exponierten Tieren kam es zu einer sehr leichten Verringerung des Verhältnisses von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten. Vier Tiere starben. Die Positivkontrolle Cyclophosphamid führte zum erwarteten deutlichen Anstieg an Mikronuklei (Degussa 1987).

5.7 Kanzerogenität

In zwei Studien aus dem Jahr 1966 traten lediglich Tumoren im Bereich der spontanen Variabilität auf. Die Auswahl („weiß, nicht reinrassig“) und die zu geringe Anzahl der Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe (n = 23–27) sowie

die Durchführung der Studien mit einmal wöchentlicher subkutaner Gabe von 10 mg Cyanurchlorid/Tier bzw. oraler Gabe von 10 mg/Tier in Sonnenblumenöl an sechs Tagen pro Woche wurde als nicht geeignet bewertet, potentielle Kanzerogene zu erfassen (BUA 1994).

5.8 Sonstige Wirkungen

Cyanurchlorid veränderte einige Affinitätsparameter bei der Untersuchung immunsuppressiver Agentien auf die Antigen-Antikörperreaktion immunisierter Kaninchen. Aus dem Versuch ergibt sich jedoch keine direkte immun-toxische Wirkung (BUA 1994).

Eine „veränderte immunologische Reaktivität“ bei Cyanurchlorid-exponierten Arbeitern konnte aufgrund unvollständiger Angaben im Bericht nicht bewertet werden (BUA 1994).

6 Bewertung

Die kritische Wirkung von Cyanurchlorid ist die Reizwirkung an Auge und Atemtrakt bei Mensch und Tier.

MAK-Wert. Es liegt eine retrospektive Kohortenstudie an 427 männlichen Mitarbeitern dreier Cyanurchlorid-herstellender Werke, die mindestens 12 Monate zwischen 1958 und 2007 dort tätig waren, mit 67 konkreten Messwerten und einer Extrapolation von Expositionsdaten auf Basis einer Job-Exposure-Matrix vor. Ein vermutlicher Effekt auf die FEV₁ wurde bei Expositionen > 0,01 ml/m³ Cyanurchlorid (0,08 mg/m³) gefunden (Evonik Technology & Infrastructure GmbH 2018; Morfeld et al. 2014; Morfeld und Noll 2014). Es gibt keine Angaben zur Reizwirkung am oberen Respirationstrakt. Die Ergebnisse der Studie sind insgesamt schwierig zu interpretieren (Abschnitt 4.2). Daher lässt sich aus dieser Untersuchung kein MAK-Wert ableiten, sodass dafür die Tierstudien verwendet werden.

In einer 90-Tage-Ganzkörper-Inhalationsstudie an Ratten trat bei einzelnen männlichen Tieren aller Konzentrationsgruppen ein leichter Anstieg von Entzündungszellen in der Nase ohne Veränderungen in der Mukosa auf. In der höchsten Konzentrationsgruppe bei 0,032 ml/m³ (0,25 mg Cyanurchlorid-Dampf/m³) wurden zudem schaumige Makrophagen und Infiltration von Lymphozyten in die alveolären Septen beobachtet. Möglicherweise sind die Befunde durch eine gleichzeitig vorliegende Infektion beeinflusst (Nofer Institute of Occupational Medicine 1994 c, 1997). Aufgrund der Studienbeschreibung ist nicht eindeutig zu entscheiden, ob es sich um substanzbedingte Befunde handelt (Abschnitt 5.2.1). Die Kommission bewertet 0,032 ml/m³ (0,25 mg Cyanurchlorid-Dampf/m³) als LOAEC. Die nächst niedrigere Konzentration von 0,0065 ml/m³ (0,05 mg/m³) wird somit als NOAEC angesehen.

Ausgehend von der NOAEC von 0,0065 ml/m³ aus der 90-Tage-Inhalationsstudie wird unter Berücksichtigung der Übertragung der Tierdaten auf den Menschen nach Brüning et al. (2014) (1:3), einer möglicherweise auftretenden Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) und des „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von 0,001 ml/m³ (0,0076 mg/m³) festgelegt.

Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie an Cyanurchlorid-exponierten Arbeitern (Evonik Technology & Infrastructure GmbH 2018; Morfeld und Noll 2014; Morfeld et al. 2014) sprechen nicht gegen den aus dem Tierexperiment abgeleiteten MAK-Wert von 0,001 ml Cyanurchlorid/m³ (0,0076 mg/m³), der noch unterhalb der Geruchsschwelle beim Menschen von ca. 0,02 mg/m³ liegt.

Spitzenbegrenzung. Aufgrund der für die Ableitung des MAK-Werts entscheidenden reizenden Wirkung erfolgt die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Valide Angaben zur Reizschwelle fehlen, da aber die Geruchsschwelle etwa 0,0025 ml/m³ (0,02 mg/m³) beträgt, wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

Fruchtschädigende Wirkung. In der oralen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten liegen sowohl die aufgetretenen Postimplantationsverluste als auch die Inzidenzen an Mikrophthalmie bei 5, 25 und 50 mg/kg KG und Tag noch innerhalb der historischen Kontrolle des Labors. Somit wird die höchste Dosierung von 50 mg/kg KG und Tag als NOAEL für Entwicklungstoxizität betrachtet. Eine Entwicklungstoxizitätsstudie mit Trinkwassergabe

von 4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2(1H)-on, Natriumsalz (NHDT), dem Natriumsalz des Hydrolyseproduktes von Cyanurchlorid, an Kaninchen führte bis zur höchsten eingesetzten Dosis von 227 mg NHDT/kg KG und Tag zu keinen entwicklungstoxischen Effekten und einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren, die zum Teil dem Geschmack der Substanz zugeschrieben wurde. Aus einer erweiterten Ein-Generationenstudie ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 55 mg/kg KG und Tag, da bei der höchsten Dosis von 160 mg/kg KG und Tag die Körpergewichte der Nachkommen am ersten und vierten Postnataltag erniedrigt waren.

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL von 50 (Entwicklungstoxizität) und 55 mg/kg KG und Tag (perinatale Toxizität) bei der Ratte sowie von 227 mg/kg KG und Tag bei Kaninchen (Entwicklungstoxizität) in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die speziesspezifischen toxikokinetischen Korrekturwerte (Ratte: 1:4, Kaninchen: 1:2,4), die angenommene orale Resorption von 100%, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 87,5; 135 und 662 mg/m³. Da die 11 513-, 17 763- bzw. 87 105-fachen Abstände der berechneten NAEC zum MAK-Wert von 0,001 ml/m³ (0,0076 mg/m³) ausreichend groß sind, wird Cyanurchlorid der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine validen Kanzerogenitätsstudien vor. Es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Cyanurchlorid ist in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen in *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535, TAG1537 und *Escherichia coli* WP2 uvrA oder im TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen. Ein Mikronukleustest am Knochenmark von oral behandelten Mäusen zeigt keine klastogene Wirkung. Untersuchungen an Keimzellen liegen nicht vor. Es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Cyanurchlorid ist stark hautreizend. Der direkte Hautkontakt mit der unverdünnten Substanz führt bei den Versuchstieren zu deutlichen lokalen Schäden. Darüber hinaus zersetzt sich Cyanurchlorid bei Kontakt mit Wasser zu Cyanursäure und Salzsäure. Demzufolge ist eine dermale Penetration des Stoffes bei hautverträglichem Kontakt nicht zu erwarten. Cyanurchlorid wird deshalb nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung des Cyanurchlorids liegen keine hinreichenden klinischen Befunde beim Menschen vor. Mehrere positive Ergebnisse in noch nicht nach OECD-Prüfrichtlinie durchgeführten Local Lymph Node Assays und positive Maximierungstests an Meerschweinchen weisen aber auf ein ausgeprägtes Sensibilisierungspotential von Cyanurchlorid hin. Daher wird Cyanurchlorid mit „Sh“ markiert.

Zur allergenen Wirkung an den Atemwegen liegen außer dem Nachweis von spezifischem IgE keine belastbaren klinischen Befunde einer durch Cyanurchlorid verursachten allergischen Atemwegserkrankung vor. Die experimentellen Untersuchungen am Tier erlauben keine Beurteilung einer derartigen Wirkung beim Menschen, so dass Cyanurchlorid, trotz des Verdachtes auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung, nicht mit „Sa“ markiert wird.

Literatur

- Alt E, Diller W (1988) „Überempfindlichkeitshusten“ als arbeitsmedizinisches Problem. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie 38 Suppl 2: 22–26
- Arkus J, Stepienik M, Sobala W, Dasty J (2010) Prediction of the contact sensitizing potential of chemicals using analysis of gene expression changes in human THP-1 monocytes. Toxicol Lett 199: 51–59. DOI: [10.1016/j.toxlet.2010.08.005](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.08.005)
- Ashby J, Basketter DA, Paton D, Kimber I (1995) Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay. Toxicology 103: 177–194. DOI: [10.1016/0300-483x\(95\)03132-y](https://doi.org/10.1016/0300-483x(95)03132-y)
- Asturiol D, Casati S, Worth A (2016) Consensus of classification trees for skin sensitisation hazard prediction. Toxicol In Vitro 36: 197–209. DOI: [10.1016/j.tiv.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.07.014)
- Basketter D, Poole A, Kimber I (2017) Behaviour of chemical respiratory allergens in novel predictive methods for skin sensitisation. Regul Toxicol Pharmacol 86: 101–106. DOI: [10.1016/j.yrtph.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.03.002)

- BG RCI (Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie) (1993) Kurzfassung Toxikologische Bewertungen, Nr. 141 Cyanurchlorid, Ausgabe 08/93. BG RCI, Heidelberg. https://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL_Praevention/Fachwissen/Gefahrstoffe/TOXIKOLOGISCHE_BEWERTUNGEN/Bewertungen/ToxBew141-K.pdf, abgerufen am 05 Feb 2018
- Blagodatin VM (1968) [On the problem of cyanur chloride toxicity]. *Gig Tr Prof Zabol* 12: 35–39
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879. DOI: [10.1007/s00204-014-1346-z](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z)
- BUA (Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1994) Cyanurchlorid, BUA-Bericht 125. Hirzel, Stuttgart
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, BOLD Collaborative Research Group (2007) International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370: 741–750. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
- Charles River Laboratories (2018 a) Reproduction/developmental toxicity screening test of NHDT-solution (4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2(1H)-one, sodium salt) by drinking water administration in rats. Study no. 519710, sponsor ref. no. 2017-0020-DGR, 18 Jul 2018, 's-Hertogenbosch, unveröffentlicht
- Charles River Laboratories (2018 b) Prenatal developmental toxicity study of NHDT-solution (4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2(1H)-one, sodium salt) by drinking water administration in rabbits. Study no. 519706, sponsor ref. no. 2017-0016-DGR, 18 Jul 2018, 's-Hertogenbosch, unveröffentlicht
- Charles River Laboratories (2019) Extended one generation reproductive toxicity study (including Cohort 1) of NHDT-solution (4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2(1H)-one, sodium salt) by drinking water administration in rats. Study no. 519713, sponsor ref. no. 2017-0018-DGR, 27 Aug 2019, 's-Hertogenbosch, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1981) Eye irritation in the rabbit after single application. Proj. Nr. 810585, 18 Mai 1981, Basel, unveröffentlicht
- Dearman RJ, Smith S, Basketter DA, Kimber I (1997) Classification of chemical allergens according to cytokine secretion profiles of murine lymph node cells. *J Appl Toxicol* 17: 53–62. DOI: [10.1002/\(sici\)1099-1263\(199701\)17:1<53::aid-jat393>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1263(199701)17:1<53::aid-jat393>3.0.co;2-w)
- Degussa (1987) 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (Cyanurchlorid) mouse micronucleus test (single oral administration). Degussa AG 87-0021-DGM, 31 Mrz 1987, ASTA-Werke AG, Hanau, unveröffentlicht
- Degussa (1988) Cyanurchlorid – akute Toxizität, toxikologische Prüfung nach einmaliger dermaler Applikation am Kaninchen. Degussa AG 88-0023-DKT, Berichtnr. 864720, 04 Okt 1988, Hanau, unveröffentlicht
- Degussa (1992) Cyanurchlorid – Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität an der Ratte nach OECD-No. 403. Bayer AG, Berichtnr. 21756, 14 Okt 1992, Degussa AG 92-0177-FGT, Hanau, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (CAS Number 108-77-0), joint submission, first published 17 Feb 2011, last modified 04 Sep 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14952>, abgerufen am 24 Feb 2017
- Envigo (2016) Cyanuric chloride: Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay. Study No. 1736200, 2015-0082-DGM, Envigo, Rossdorf, unveröffentlicht
- Evonik Technology & Infrastructure GmbH (2018) Reanalyse der epidemiologischen Studiendaten zu Cyanurchlorid – als Antwort auf die Rückfragen der MAK-Kommission zur Cyanurchlorid-Studie (Morfeld et al. 2014, Morfeld and Noll 2014). E-Mail-Attachment, 17 Jul 2018
- International Research and Development Corporation (1983 a) 21-day dermal toxicity study in rabbits. Degussa AG No. 83 0093 FKT, 382-091, 15 Nov 1983, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- International Research and Development Corporation (1983 b) Teratology study in rats with cyanuric chloride technical. Degussa AG No. 83 0091 FKR, 382-092, 28 Okt 1983, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- Jones M, Graham C, Taylor AN, Sarlo K, Hoyle V, Karol MH (1998) Immunologic cross-reactivity between respiratory chemical sensitizers: reactive dyes and cyanuric chloride. *J Allergy Clin Immunol* 102: 835–840. DOI: [10.1016/s0091-6749\(98\)70025-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70025-9)
- Karol MH, Kramarik JA, Ferguson J (1995) Methods to assess RAST results in patients exposed to chemical allergens. *Allergy* 50: 48–54. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1995.tb02482.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb02482.x)
- Kimber I, Weisenberger C (1989) A murine local lymph node assay for the identification of contact allergens. Assay development and results of an initial validation study. *Arch Toxicol* 63: 274–282. DOI: [10.1007/BF00278640](https://doi.org/10.1007/BF00278640)
- Kimber I, Hilton J, Weisenberger C (1989) The murine local lymph node assay for identification of contact allergens: a preliminary evaluation of in situ measurement of lymphocyte proliferation. *Contact Dermatitis* 21: 215–220. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1989.tb03198.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb03198.x)
- Kirchner DB (2002) The spectrum of allergic disease in the chemical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 75 Suppl: 107–112. DOI: [10.1007/s00420-002-0345-1](https://doi.org/10.1007/s00420-002-0345-1)

- Laboratory of Pharmacology and Toxicology (2012) Mutagenicity study of cyanuric chloride in the mouse lymphoma forward mutation assay in vitro. Report No. 28259, REG 2012-0066-DGM, Hamburg, unveröffentlicht
- Lalko JF, Kimber I, Dearman RJ, Api AM, Gerberick GF (2013) The selective peptide reactivity of chemical respiratory allergens under competitive and non-competitive conditions. *J Immunotoxicol* 10: 292–301. DOI: [10.3109/1547691X.2012.725784](https://doi.org/10.3109/1547691X.2012.725784)
- Lalko JF, Kimber I, Gerberick GF, Foertsch LM, Api AM, Dearman RJ (2012) The direct peptide reactivity assay: selectivity of chemical respiratory allergens. *Toxicol Sci* 129: 421–431. DOI: [10.1093/toxsci/kfs205](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs205)
- Mannebeck D, Schmidt M, Munder A, Vormberg R (1999) Bestimmung des Geruchsschwellenwertes für Cyanurchlorid. *GIT Labor-Fachzeitschrift* 43: 121–124
- Maurer T, Kimber I (1991) Draining lymph node cell activation in guinea pigs: comparisons with the murine local lymph node assay. *Toxicology* 69: 209–218. DOI: [10.1016/0300-483x\(91\)90232-p](https://doi.org/10.1016/0300-483x(91)90232-p)
- Mertschenk B, Burkhard-Reichl A, Ergenzinger M, Schneider JC, Vogel H (1998) Cyanurchlorid – arbeitsmedizinische toxikologische Bewertung der Exposition in der Produktion unter Aspekten der Arbeitssicherheit. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergonomie* 48: 504–510
- Morfeld P, Noll B (2014) Cyanurchloridbelastung in Produktionsbetrieben; Teil 2: Querschnittanalysen zu respiratorischen Symptomen und Längsschnittanalyse zu Lungenfunktionsparametern. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergonomie* 64: 73–85. DOI: [10.1007/s40664-013-0002-4](https://doi.org/10.1007/s40664-013-0002-4)
- Morfeld P, Noll B, Blumberg W, Bauden R, Strobl D, Bock E, Küpper U, Gross E, Schauhoff S (2014) Cyanurchloridbelastung in Produktionsbetrieben; Teil 1: Kollektivbeschreibung, Expositionsdatenaufbereitung sowie Erhebung medizinischer Response-Größen und wichtiger Kovariablen. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergonomie* 64: 10–25. DOI: [10.1007/s40664-013-0001-5](https://doi.org/10.1007/s40664-013-0001-5)
- NLM (National Library of Medicine) (2018) 2,4,6-Trichloro-s-triazine. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/108-77-0>, abgerufen am 21 Nov 2018
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1988) Cyanuric chloride (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) testing the cutaneous sensitizing properties in the Guinea pig (maximization test). Study no. CPBR 11.11.1.11, 15 Okt 1988, Lodz, unveröffentlicht
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1993 a) Cyanuric chloride (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) – testing the acute toxicity after single oral administration in rats. Degussa AG 93-0170-FGT, 06 Dez 1993, Lodz, unveröffentlicht
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1993 b) Cyanuric chloride (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) – testing the primary irritancy after single and repeated application to the skin of the rabbit. Degussa AG 93-0171-FGT, 06 Dez 1993, Lodz, unveröffentlicht
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1994 a) Cyanuric chloride (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) – testing for mutagenic activity in the Ames test. Degussa AG 94-0200-FGM, Lodz, 26 Jan 1994, unveröffentlicht
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1994 b) Cyanuric chloride (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) – testing the cutaneous sensitizing properties in the Guinea Pig (Maximization test). Degussa AG 94-0201-FGT, 26 Jan 1994, Lodz, unveröffentlicht
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1994 c) Cyanuric chloride (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) 90-day repeated exposure inhalation toxicity study in rats. Study No. CPBR. 11.11.1.11, 06 Aug 1994, Lodz, unveröffentlicht
- Nofer Institute of Occupational Medicine (1997) Cyanuric chloride 90-day repeated exposure inhalation toxicity study in rats – reevaluation of the pathology report. 07 Jul 1997, Lodz, unveröffentlicht
- Piroird C, Ovigne JM, Rousset F, Martinozzi-Teissier S, Gomes C, Cotovio J, Alépée N (2015) The Myeloid U937 Skin Sensitization Test (U-SENS) addresses the activation of dendritic cell event in the adverse outcome pathway for skin sensitization. *Toxicol In Vitro* 29: 901–916. DOI: [10.1016/j.tiv.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.03.009)
- Sonneck HJ (1961) Zur Frage der Hautschädigung durch Cyanurchlorid. *Dermatol Wochenschr* 144: 672–676
- Stevens MA (1967) Use of the guinea-pig to detect the skin-sensitizing ability of chemicals. *Br J Ind Med* 24: 189–202. DOI: [10.1136/oem.24.3.189](https://doi.org/10.1136/oem.24.3.189)
- Zeller KS, Forreryd A, Lindberg T, Gradin R, Chawade A, Lindstedt M (2017) The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34: 539–559. DOI: [10.14573/altex.1701101](https://doi.org/10.14573/altex.1701101)