

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Natriumpyrithion

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: Natriumpyrithion; Neurotoxizität; Paralyse; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Natriumpyrithion. MAK Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):793-821]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb381173kskd0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb381173kskd0067>

Addendum abgeschlossen: 21 Mrz 2018

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

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



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

Sodium pyrithione / Sodium 2-pyridinethiolate 1-oxide; Sodium 2-thioxo-1(2*H*)-pyridinolate

[Natriumpyrithion]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb381173kskd0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated sodium pyrithione [3811-73-2; 15922-78-8] considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

Sodium pyrithione is neurotoxic in rats and rabbits, but not in monkeys. As there is no sufficient mechanistic explanation for the observed differences between the species, the rat as the most sensitive species is used for the derivation of a maximum concentration at the workplace (MAK value).

The NOAEC in a 90-day inhalation study with rats is 1.1 mg/m³. In a chronic feeding study with rats, a NAEL of 0.16 mg/kg body weight and day is derived from the LOAEL of 0.5 mg/kg body weight and day. Both the NOAEC and the NAEL correspond to a MAK value of 0.2 mg/m³ for the inhalable fraction.

As a systemic effect is critical, the substance remains classified in Peak Limitation Category II. As the initial half-life of sodium pyrithione is in the range of up to 2.8 hours, an excursion factor of 2 is assigned.

In developmental toxicity studies, the most critical effects of sodium pyrithione are skeletal anomalies in rats. NOAELs for developmental effects are 2 mg/kg body weight and day after oral treatment of rats as well as 3 and 5 mg/kg body weight and day after dermal application to rats and rabbits, respectively. The differences between the NOAELs for rats and rabbits scaled to an inhalation concentration at the workplace and the MAK value are considered sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and sodium pyrithione is assigned to Pregnancy Risk Group C. Sodium pyrithione is still regarded as a non-genotoxic and non-carcinogenic substance. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and sodium pyrithione remains designated with an "H" notation. Sensitization is not expected based on the limited data available.

Keywords

Natriumpyrithion; Na-Pyrithion; 2-Natriumsulfidopyridin-N-oxid; Pyridin-1-oxid-2-thiol; NPT; NaPT; Neurotoxizität; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

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

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

Natriumpyrithion

[3811-73-2]

[15922-78-8]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2018)	0,2 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1994)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2018)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Schmelzpunkt	250 °C (Zers.) (ECHA 2016)
Dampfdruck bei 25 °C	0,00000046 hPa (ECHA 2016)
log K _{ow}	0,002 (ECHA 2016)
Löslichkeit bei 25 °C	646,6 g/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2016)

Zu Natriumpyrithion liegt eine Begründung aus dem Jahr 1994, ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung aus dem Jahr 2001 sowie ein Nachtrag zur fruchtschädigenden Wirkung aus dem Jahr 2012 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher als unter diesen experimentellen Bedingungen ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von Natriumpyrithion geändert werden muss.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Typisches Intoxikationssymptom nach ein- oder mehrmaliger Applikation von Natriumprithion ist bei Ratten und Kaninchen die reversible Lähmung der hinteren Extremitäten. Diese Wirkung wird bei Affen und Hunden nicht beobachtet. In einer 2-Jahre-Studie an Ratten treten bei oraler Gabe von Natriumprithion ab 0,5 mg/kg KG und Tag degenerative Veränderungen von Nerven und Skelettmuskulatur auf.

Beim Kaninchen wirkt Natriumprithion haut- bzw. augenreizend.

Es liegen nur wenige positive Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des Natriumprithions am Menschen vor. Experimentelle Untersuchungen am Meer-schweinchen liefern negative Ergebnisse. Zur photokontaktsensibilisierenden Wirkung gibt es keine klinischen Befunde beim Menschen und unklare Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen.

In einer 2-Generationen-Studie an SD-Ratten beeinträchtigt Natriumprithion in einer Dosis von 3,5 mg/kg KG und Tag bei männlichen F0-Tieren Fertilität und Paarungsverhalten. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten treten nach oraler Applikation ab 4 mg/kg KG und Tag bei den Feten reduzierte mittlere Körpergewichte, ein erhöhter Prozentsatz an kleinen Feten sowie unvollständige Ossifikationen von Brustbeinsegmenten, Mittelhand- und Mittelfußknochen auf. Nach dermalen Applikation von 7 mg/kg KG und Tag in einer Entwicklungstoxizitätsstudie an der gleichen Spezies, werden bei den Feten reduziertes Körpergewicht und verminderte Ossifikationen von Rippen und Extremitäten beobachtet. Bei Neuseeländer-Kaninchen ergeben sich nach dermalen Gabe von bis zu 5 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte.

Für Natriumprithion ist weder in Salmonella-Mutagenitätstests, in HPRT-Tests noch im UDS-Test an Rattenhepatozyten eine genotoxische Wirkung nachzuweisen. Aufgrund der zytotoxischen Wirkung der Verbindung können allerdings nur geringe Konzentrationen getestet werden. In einem In-vitro-Chromosomenaberrationstest verursacht Natriumprithion in An- und in Abwesenheit von metabolischer Aktivierung eine signifikant erhöhte Häufigkeit von Aberrationen ohne Gaps. In zwei Mikronukleus-Tests in vivo zeigt die Substanz keine Wirkung.

Natriumprithion wirkt weder nach dermalen Applikation an Mäusen noch in zwei Studien nach oraler Verabreichung an Ratten kanzerogen.

2 Wirkungsmechanismus

Die Neurotoxizität lässt sich möglicherweise auf einen durch Natriumprithion verursachten Calcium-Einstrom in die Neuronen zurückführen, wie er in vitro beobachtet wird. Die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration beeinträchtigt dann beim Nager die Integrität axonaler Mikrotubuli, was die neurotoxischen In-vivo-Befunde erklären könnte. Der Hauptmetabolit von Natriumprithion im Serum, 2-Methylsulfonylpyridin, der keine Neurotoxizität bei Ratten verursacht, ergab bei den In-vitro-Untersuchungen keinen erhöhten Calcium-Einstrom in die Neuronen (Knox et al. 2008).

Die durch Natriumprithion bei Ratten und Kaninchen verursachte Neurotoxizität wird bei Affen und Hunden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.2.2). Bei In-vitro-Untersuchungen an isolierten fetalen motorischen Neuronen von Ratten und Rhe-

sus-Affen (*Macaca mulatta*) verursacht Natriumprithion bei beiden Spezies einen konzentrationsabhängigen Anstieg der intrazellulären Calciumspiegel. Bei den Rattenneuronen ist jedoch ein ca. um das 33-Fache geringerer EC_{50} -Wert im Vergleich zu den Affenneuronen zu beobachten. Die Autoren sehen die höhere Schwellenkonzentration und den höheren EC_{50} -Wert bei Affen als mögliche Ursache dafür, dass beim Affen im Gegensatz zu Ratten keine neurotoxischen Effekte beobachtet werden (Knox et al. 2008).

Tetrodotoxin, Nifedipin und Ouabain als Hemmstoffe von spannungsabhängigen Na^+ - bzw. Ca^{2+} -Kanälen und der Na^+/K^+ -ATPase zeigten keinen Einfluss auf die Wirkung von Natriumprithion an Neuronen von Ratten. Mit SKF 96365 hingegen, einem Antagonisten bestimmter Speicher-gesteuerter („store-operated“) Calcium-Kanäle, der jedoch nicht spezifisch wirkt und auch TRP-Kanäle („transient receptor potential channels“) blockiert, wurde der Calcium-Einstrom in die Neuronen von Ratten und Affen durch Natriumprithion gehemmt (Knox et al. 2008). Diese In-vitro-Untersuchungen legen einen quantitativen Unterschied in der Wirkung von Natriumprithion auf periphere Neurone von Ratte und Affe nahe. Es lassen sich allerdings keine Hinweise auf etwaige Mechanismen ableiten, die diesen erheblichen Interpeziesunterschied erklären können. In den Neurowissenschaften sind nicht-menschliche Primaten („non-human primates“, NHP) ein wertvolles Tiermodell, da es hohe Übereinstimmungen mit der Neuroanatomie und -physiologie des Menschen aufweist (Capitanio und Emborg 2008). Die in den vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen beobachteten erheblichen quantitativen Unterschiede zwischen dem Nager- und dem NHP-Tiermodell legen eine erhöhte Suszeptibilität der Ratte für die peripher-neurotoxischen Effekte von Natriumprithion nahe. Ob die beobachteten Effekte beim Nager auf einen „rattenspezifischen“ Wirkmechanismus zurückgeführt werden können, der eine geringere Relevanz für den Menschen besitzt, kann jedoch nicht abschließend bewertet werden.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu gibt es keine neuen Daten.

Zur inhalativen Aufnahme liegen keine Daten vor. Nach oraler Verabreichung wird Natriumprithion bei Ratten, Kaninchen und Affen schnell und nahezu quantitativ resorbiert (Begründung 1994).

Für Natriumprithion wurden für die initiale und terminale Phase Halbwertszeiten nach intravenöser Gabe von 0,7 bis 2,8 Stunden bzw. 27 Stunden bis 6 Tage bestimmt (Begründung 1994).

Die dermale Resorption von Natriumprithion hängt stark vom verwendeten Lösungsmittel und der eingesetzten Konzentration ab. Bei 8 Probanden wurde nach dermalen Applikation von radioaktiv markiertem Natriumprithion in Aceton 5,5 % der Radioaktivität im 7-Tage-Sammelurin gemessen (Begründung 1994). Im Tierversuch wurden nach dermalen Applikation bis zu 8 % der applizierten Menge in Stuhl und Urin gefunden (ECHA 2016). Bei 10-minütiger epikutaner Applikation von 1 mg Natriumprithion in Shampoo auf die Haut von Ratten wurden ca. 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ resorbiert (Howes und Black 1975 in Begründung 1994). Umgerechnet auf die Standardapplikationsfläche von 2000 cm^2 werden 2 mg resorbiert.

2-Methylsulfonylpyridin ist der Hauptmetabolit im Plasma bei Mensch und Tier nach Aufnahme von Natriumpyrithion. Aus den vorliegenden Studien mit Untersuchung der Hauptmetaboliten im Urin nach oraler, dermal oder intravenöser Verabreichung ergeben sich keine Hinweise auf wesentliche Speziesunterschiede im Metabolismus von Natriumpyrithion (Begründung 1994). Somit können die quantitativen Speziesunterschiede bezüglich der Neurotoxizität nicht auf Unterschiede in der Metabolisierung zurückgeführt werden.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu einmaliger Exposition, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen weiterhin keine Daten vor. Zu wiederholter Exposition und Wirkungen auf Haut und Schleimhäute gibt es keine neuen Daten.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Die Erfahrungen mit Natriumpyrithion zeigen, dass die allergene Wirkung der Substanz nur sehr gering ausgeprägt ist, und die berufliche Exposition gegen Natriumpyrithion, z. B. als Bestandteil von Kühlschmierstoffen, wird nur in sehr wenigen Berichten als Ursache eines allergischen Kontaktekzems vermutet (Tabelle 1; siehe auch Begründung 1994).

Auch zum Zinkpyrithion liegen, trotz dessen weiter Anwendung vor allem in Anti-Schuppen-Shampoos oder -Zubereitungen, nur relativ wenige Fallberichte über vermutlich kontaktallergische Reaktionen vor (siehe Begründung „Zinkpyrithion 2012“).

In der Begründung 1994 sind zwei Untersuchungen aufgeführt, in denen die wiederholte Applikation von Natriumpyrithion auf die Haut von Probanden keine Sensibilisierung induzierte. In einer weiteren Untersuchung wurde auch keine phototoxische oder photokontaktsensibilisierende Wirkung einer 2,5%igen wässrigen Zubereitung von Natriumpyrithion beobachtet. Der in dieser Untersuchung verwendete Wellenlängenbereich ist jedoch nicht dokumentiert (Begründung 1994). Im Gegensatz dazu wurde ohne nähere Angaben für einen Photomaximierungstest mit 2,5 % Natriumpyrithion (k. w. A.) ein positives Ergebnis bei 6 von 25 Probanden berichtet. Für Zinkpyrithion wird ein negatives Ergebnis angegeben. Die Induktion erfolgte dem zuvor publizierten Protokoll zufolge innerhalb von 3 Wochen durch sechs 24-stündige okklusive Applikationen von Natriumpyrithion, die jeweils von einer UV-Bestrahlung gefolgt wurde (simuliertes Sonnenlichtspektrum, dreifache minimale Erythemdosis (MED)). Die Auslösebehandlung erfolgte 14 Tage später durch 24-stündige okklusive Applikation und Bestrahlung mit UV-A (315–400 nm, 4 J/cm²) (Kaidbey 1991; Kaidbey und Klugman 1980; Klugman und Kaidbey 1982).

Atemwegsensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Tab. 1 Berichte über Epikutantest-Reaktionen auf Natriumpyrithion bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie

getestete Personen	Testsubstanz, Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
1 Metallarbeiter mit Handekzem	Natriumpyrithion, 0,5 % (Vaseline)	1+ und 2+ nach 48 bzw. 96 h	weniger als 1 % Natriumpyrithion im Kühlschmierstoff-Konzentrat	le Coz 2001
1 Dreher mit Dermatitis auf dem Handrücken	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	1+ und bei erneuter Testung 3+ (nach 48 h)	Kühlschmierstoff mit 0,1–1 % Natriumpyrithion; fragliche Reaktion auf den gebrauchten Kühlschmierstoff und 2+ Reaktion auf das Kühlschmierstoff-Konzentrat (5 % in Pufferlösung)	Isaksson 2002
	Zinkpyrithion, 1 % (Vaseline)	negativ		
Ergebnisse von Epikutantests an größeren Kollektiven:				
40 Metallarbeiter mit Kontaktdermatitis	Natriumpyrithion, 1 % (Wasser)	0 von 40 positiv	40 Beschäftigte von insgesamt 286 Beschäftigten aus 10 Betrieben getestet	De Boer et al. 1989
185 Kühlschmierstoff-exponierte Metallarbeiter	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	2 von 185 positiv (1+, nach 72 h)	Testzeitraum 2002 bis 2003	Geier et al. 2004
135 Kühlschmierstoff-exponierte Metallarbeiter	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	1 von 135 positiv (nach 72 h)	Testzeitraum 6/2004 bis 6/2005	Geier et al. 2006
721 Kühlschmierstoff-exponierte Metallarbeiter	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	5 von 721 positiv (4 x 1+, 1 x 2+; nach 72 h)	Testzeitraum: 2005 bis 2009; außerdem 13 x fragliche und 2 x irritative Reaktionen	Geier et al. 2013
3 Patienten mit Dermatitis durch Kosmetika	n. a.	1 von 3 positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 2010 bis 2015; tabellarische Auflistung der Befunde bei insgesamt 603 Patienten mit Dermatitis durch Kosmetika	Goossens 2016
181 Metallarbeiter	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	0 von 181 positiv		Gruvberger et al. 2003
1696 Patienten	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	5 von 1696 positiv	Testzeitraum: 1990 bis 1994; außerdem 12 x fragliche oder irritative Reaktion	Schnuch et al. 1998
252 Kühlschmierstoff-exponierte Metallarbeiter	Natriumpyrithion, 0,1 % (Wasser)	4 von 252 positiv (nach 72 h)	Testzeitraum: 1/1990 bis 3/1991; keine fraglichen oder irritativen Reaktionen	Uter et al. 1993

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 4-Stunden-LC₅₀ für Sprague-Dawley-Ratten liegt bei männlichen Tieren bei 1300 mg/m³ und bei weiblichen Tieren bei 800 mg/m³ (Olin 1987 i in Begründung 1994).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀ von Natriumprithion für Ratten und Mäuse liegt bei 1000 bis 2000 mg/kg KG (Moe et al. 1960; Olin 1987 b in Begründung 1994).

Bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wird eine LD₅₀ von 1208 mg Natriumprithion/kg KG angegeben. Vergiftungssymptome waren Ataxie, gekrümmte Haltung, Lethargie, verminderte Atemrate und erschwerte Atmung, klonische oder tonische Krämpfe, Piloarreaktion, Ptosis, Verlust des Aufrichtreflexes und gespreizter Gang. Die überlebenden Tiere erholten sich innerhalb von 3 bis 8 Tagen. Bei den verendeten Tieren wurden hämorrhagische Lungen, dunkle oder ungleichmäßig blasse Leber, dunkle Nieren und Hämorrhagie der Magenschleimhaut festgestellt (Weyl 1996).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die LD₅₀ von Natriumprithion nach einmaliger dermaler Applikation liegt bei Kaninchen bei 1800 mg/kg KG (Olin 1987 c in Begründung 1994).

Bei Sprague-Dawley-Ratten wurde nach 24-stündiger semiokklusiver dermaler Applikation von Natriumprithion (angefeuchteter Feststoff, Reinheit > 90 %) auf die rasierte Rückenhaut ein LD₅₀-Wert von > 2000 mg/kg KG erhalten. Mortalität trat nicht auf, es wurde neben Chromodakryorrhö (Hypersekretion der Harderschen Drüse) eine lokale Reizwirkung an der Applikationsstelle (Erytheme und Schorfbildung) beobachtet, die nach maximal 10 Tagen reversibel war. Körpergewichte und Nekropsie waren unauffällig (Rütgers Organics 2001 a).

5.1.4 Intravenöse bzw. intraperitoneale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Vorstudie wurden Gruppen von je 10 männlichen und weiblichen Ratten gegen Konzentrationen von 0, 10, 20 oder 42 mg Natriumprithion/m³ (5 Tage/Woche, k. w. A.) exponiert. Nach zwei Wochen war die Körpergewichtszunahme stark beeinträchtigt. Bei einigen Tieren trat Hinterbeinschwäche auf. Wegen hoher Mor-

talität wurde die Studie nach drei Wochen beendet. Eine zweite Vorstudie mit Expositionskonzentrationen von 0; 0,042; 0,11; 0,34; 1,12 oder 3,03 mg/m³ (5 Tage/Woche, k. w. A.) wurde vier Wochen lang durchgeführt. Nach drei Wochen wurde bei 5 von 10 weiblichen Tieren der hohen Konzentrationsgruppe ebenfalls Hinterbeinschwäche beobachtet, ein weibliches Tier in dieser Gruppe verendete. Die Körpergewichte waren in allen Gruppen von der Behandlung unbeeinflusst. Mikroskopische Untersuchungen des Atemtrakts ergaben keine Auffälligkeiten (Olin 1989 c).

In einer in der Begründung 1994 berichteten 90-Tage-Studie wurden Gruppen von je 15 männlichen und weiblichen CD-Ratten gegen 0; 0,46; 1,1 oder 3,8 mg Natriumpyrithion/m³ (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, Ganzkörperexposition, äquivalenter aerodynamischer Durchmesser 1,3 µm (GSD 1,95)) als Aerosol einer wässrigen Lösung (0,14–0,6 %) exponiert. Nach sechs Wochen wurde die höchste Konzentration wegen fehlender Toxizität auf 8,1 mg/m³ erhöht. Es traten nur in der Hochdosisgruppe bei vier weiblichen Tieren Hinterbeinschwäche und Degeneration der Skelettmuskelfasern sowie eine signifikante Zunahme des Urinvolumens und verringertes Körpergewicht (–12 %) bei den weiblichen Tieren auf. An der Lunge und den Atemwegen (3 Schnittebenen der Nasenmuscheln, Trachea) waren in keiner Gruppe behandlungsbedingte Effekte festzustellen. Das Gehirn wurde nur in der Kontrolle und der hohen Expositionsgruppe untersucht und war ohne Befund (Olin 1989 c). Die NOAEC dieser Studie liegt somit bei 1,1 mg/m³. Wegen der Ganzkörperexposition ist zusätzlich mit einer oralen Aufnahme der Substanz über die Fellpflege zu rechnen.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die bereits in der Begründung 1994 berichteten bewertungsrelevanten Studien mit wiederholter oraler Aufnahme von Natriumpyrithion an Ratten und Affen sind in Tabelle 2 zusammen mit den neu vorliegenden Studien an Ratten dargestellt.

Bei Ratten traten als empfindlichster Endpunkt ab 2 mg/kg KG und Tag nach 13 Wochen Atrophie der Hinterbeinmuskulatur, ab 1,4 mg/kg KG und Tag in einer 52-Wochen-Studie Degeneration und Nekrose der Muskelfasern sowie Bewegungseinschränkungen und ab 0,5 mg/kg KG und Tag nach 2 Jahren degenerative Veränderungen am Ischiasnerv und neurogene Atrophie der Skelettmuskulatur auf. Bei Affen wurden in einer 4-Wochen-Studie Erbrechen ab 15 mg/kg KG und Tag sowie Appetitlosigkeit ab 200 mg/kg KG und Tag festgestellt. In einer 52-Wochen-Studie wurden ab 5 mg/kg KG und Tag Erbrechen sowie Wirkungen auf Hämatologie und Organgewichte beobachtet. Neurotoxizität trat bei bis zu 150 mg/kg KG und Tag nicht auf. Das Erbrechen in der Langzeitstudie trat an mehreren Wochen während der Studie etwa 15 bis 30 Minuten nach der Substanzgabe bei der Mehrheit der Tiere der niederen Dosisgruppe und bei allen Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe auf. Bei den Kontrolltieren wurde es nicht beobachtet. Im Blutplasma lagen die Konzentrationen (Mittelwert±Standardabweichung) des Hauptmetaboliten 2-Methylsulfonylpyridin bei Versuchsende bei der niedrigen, mittleren und hohen Dosisgruppe bei 1,13±0,551; 4,60±3,022 bzw. 7,11±3,036 µg/ml (Olin 1989 b). Bei den 10 Tieren der unteren Dosisgruppe kam es im Schnitt an 4,7 von 52 Wochen zu Erbrechen, was einer Verminderung der Dosis um etwa 10 % entspricht. Bei der

Tab. 2 Studien zur Toxizität von Natriumprythion nach wiederholter oraler Aufnahme

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, 20 ♂, 20 ♀	13 Wochen, 0; 0,5; 2; 8 mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	0,5 mg/kg KG; NOAEL; 2 mg/kg KG: beidseitige Atrophie der Hinterbeinmuskeln (♂: 5/20, ♀: 6/20) u. des subkutanen Panniculus-Muskels (♀: 3/20); 8 mg/kg KG: progressive Lähmung der Hinterbeine (♂: 4/20, ♀: 16/20), KG-Zunahme ↓, finales KG ↓ (20 % zur Kontrolle), verminderte Futteraufnahme (-10 %), Auszehrung, Griffstärke der Hinterbeine ↓, Fußspreizung beim Landen (landing foot play) ↓, beidseitige Atrophie der Hinterbeinmuskeln (♂: 19/20, ♀: 20/20), paravertebraler Muskeln (♂: 2/20, ♀: 17/20) u. des subkutanen Panniculus-Muskels (♂: 17/20, ♀: 20/20); ♀: Mortalität 10/20	Olin 1988 a
Ratte, CD, 10 ♂, 10 ♀	90 Tage, 0; 0,1; 0,5; 2,5 mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	ab 0,1 mg/kg KG: hepatozelluläre Hypertrophie ↑ (max. Grad 2 von 5); 0,5 mg/kg KG; NOAEL; 2,5 mg/kg KG: Salivation ↑, rot-braune Färbung um das Maul, Wasseraufnahme ↑, ♀: Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (+10 % bzw. +13 %), Infiltrate mononukleärer Zellen ↑ (max. Grad 2 von 5); gekrümmte Körperhaltung, beschleunigte Atmung u. Zehenspitzen-Gang bei 1/10 ab dem 71. Tag; KG, Futteraufnahme u. Spermienparameter unverändert, FOB unauffällig	Weyl 1997
Ratte, Sprague Dawley, 12 ♂, 12 ♀, höchste Dosis: 20 ♂, 20 ♀	52 Wochen, 0; 0,5; 1,4; ♂: 4/2,8; ♀: 4/2,8/2,1 ^{a)} mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	0 mg/kg KG: ♀: Mortalität 1/12; 0,5 mg/kg KG: ♀: Mortalität 2/12; 1,4 mg/kg KG: Fußspreizung (landing foot play) ↓; ♂: Mortalität 1/12, Ataxie 1/12; ♀: Mortalität 1/12, KG ↓ (nicht sign.), leichte bis deutliche Bewegungseinschränkung, Ischiasserv.: leichte Degeneration der Nervenfasern 1/11, Skelettmuskel: geringfüge bis deutliche Degeneration u. Nekrose 9/11 u. Atrophie der Muskelfasern 7/11; 4/2,8/2,1 mg/kg KG: KG ↓, Fußspreizung (landing foot play) ↓; ♂: Mortalität 1/20, Ataxie 2/20, leichte bis deutliche Bewegungseinschränkung u. Pronation 1/20, Skelettmuskel: Degeneration, Nekrose u. Atrophie der Muskelfasern 8/19, nicht sign.; ♀: Mortalität 3/20, Auszehrung, Ataxie 4/20, leichte bis deutliche Bewegungseinschränkung, abs. u. rel. ^{a)} Herzgew. ↓, Ischiasserv. vergrößert 5/17, geringfüge bis mäßige Degeneration der Nervenfasern 5/17, Skelettmuskel: Große ↓ 10/17, geringfüge bis deutliche Degeneration, Nekrose u. Atrophie der Muskelfasern 16/17	Rüters Chemicals 2004

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, 20 ♂, 20 ♀	2 Jahre, 0; 0,5; 1,5; 3,5 ^{b)} mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	0,5 mg/kg KG; ♂: Serum: Glucose ↑ (nur 53. Woche), Chlorid ↓ (nur 53. Woche); ♀: 104. Woche: Hämoglobingehalt ↓ (-10 %), Hämatokrit ↓ (-12 %), Erythrozytenzahl ↓ (-13 %); Serum: CPK-Aktivität ↑ (nur 78. Woche); 1,5 mg/kg KG; ♂: Hinterbeinmuskelatrophie, rel. Lungengew. ↑ (+17 %), Serum: Glucose ↑ (nur 53. Woche), Chlorid ↓ (nur 53. Woche); ♀: Erythrozytenzahl ↓ (27. u. 53. Woche, nicht 78. u. 104. Woche); Serum: Glucose ↑ (nur 104. Woche), Natrium ↑ (nur 78. Woche), CPK-Aktivität ↑ (nur 78. Woche); 3,5 mg/kg KG; ♂ u. ♀: Hinterbeinschwäche, Hinterbeinmuskelatrophie, Degeneration des Ischiasnervs, Augen: Atrophie der Retina; ♂: rel. Lebergew. ↑ (+15 %), rel. Lungengew. ↑ (+23 %), Serum: Glucose ↑ (nur 53. Woche), Chlorid ↓ (nur 53. Woche); ♀: KG-Zunahme ↓ (-19 %), Degeneration von Nervenfasern im Rückenmark; Erythrozytenzahl ↓ (27. u. 53. Woche, nicht 78. u. 104. Woche); Serum: Glucose ↑ (nur 104. Woche), Natrium ↑ (nur 78. Woche), AST- u. GGT-Aktivität ↓ (nur 53. Woche), CPK-Aktivität ↑ (nur 78. Woche); siehe auch Abschnitt 5.7	Olin 1991 b

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 52 ♂, 52 ♀	2 Jahre, 0; 0,5; 1,4; 2,8 (♂)/ 2,1 (♀) ⁹⁾ mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	0 mg/kg KG: ♂: Mortalität nach 104 Wochen: 71,4 %; ♀: Mortalität nach 104 Wochen: 46,4 %; ab 0,5 mg/kg KG: Muskeltonus ↓; Ischiasnerv: degenerative Veränderungen, Verlust von Nervenfasern u. Ersatz durch Bindegewebe; Skelettmuskulatur: degenerative Veränderungen, neurogene Atrophie; ♀: Ataxie, Auszehrung, Skelettmuskulatur: Ersatz von Muskelfasern durch Fett- u. Bindegewebe; 0,5 mg/kg KG: ♂: wegen hoher Mortalität (75 %) in 98. Woche beendet; KG ↓ (ab 73. Woche); ♀: Mortalität nach 104 Wochen: 48,2 %; KG ↓ (nur 101. u. 104. Woche); ab 1,4 mg/kg KG: ♂: Ataxie, Skelettmuskulatur: Ersatz von Muskelfasern durch Fettgewebe; ♀: Hinterbeinschwäche, Pronation, gekrümmte Haltung, KG ↓ (ab 25. Woche), abs. u. rel. ⁹⁾ Nieren- u. Milzgew. ↓; 1,4 mg/kg KG: ♂: Mortalität nach 104 Wochen: 73,2 %; KG ↓ (ab 73. Woche); ♀: Mortalität nach 104 Wochen: 60,7 %; KG ↓ (ab 25. Woche); 2,8/2,1 mg/kg KG: KG ↓; ♂: Mortalität nach 104 Wochen: 73,2 %; Vormagen: Akanthose, Hyperkeratose; ♀: Mortalität nach 104 Wochen: 67,9 %; Abdomen geschwollen, Futteraufnahme ↓; siehe auch Abschnitt 5.7	Rütgers Chemicals 2004
Affe, Macaca fascicularis, 1 ♂, 1 ♀	4 Wochen, 0, 1/100/400 ⁹⁾ , 5/1200 ⁹⁾ , 15, 50/200/800 ⁹⁾ mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	1/100/400 mg/kg KG: Erbrechen bei 400 mg/kg KG; 5/1200 mg/kg KG: Erbrechen bei 1200 mg/kg KG; ♀: Mortalität (letzter Studientag); 15 mg/kg KG: gelegentliches Erbrechen in letzter Woche; 50/200/800 mg/kg KG: Appetitlosigkeit bei 200 mg/kg KG, Erbrechen bei 800 mg/kg KG; keine histopathologische Untersuchung	Olin 1988 c

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Affe, Macaca fascicularis, 5 ♂; 5 ♀	52 Wochen, 0, 5, 25, 150/75 ^{f)} mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Wo, Schlundsonde	ab 5 mg/kg KG: gelegentliches Erbrechen, Erythrozytenzahl ↓; ♂: rel. Nierengew. ↑ (+30 %, +26 %, +24 %); ab 25 mg/kg KG: Hämoglobingehalt u. Hämatokritwert ↓; ♂: rel. Lebergew. ↑ (+17 %, +30 %); 150/75 mg/kg KG: Mortalität: 1/5 ♂, 2/5 ♀; Salivation ↑ (1. Woche); ♀: rel. Lebergew. ↑ (+36 %), abs. Nebennierengew. ↑ (+38 %); Ischiasnerv, Skelettmuskel u. Gehirn ohne Befund	Olin 1989 b

^{a)} Dosis nach 6 Wochen von 4 auf 2,8 mg/kg KG und Tag (♂ u. ♀) sowie nach 9 Monaten auf 2,1 mg/kg KG und Tag (nur ♀) reduziert; ^{b)} Dosis nach 12 Wochen von 5 auf 3,5 mg/kg KG und Tag reduziert; ^{c)} Dosis nach 16 Tagen von 1 auf 100 mg/kg KG und Tag und nach 23 Tagen auf 400 mg/kg KG und Tag erhöht; ^{d)} Dosis nach 23 Tagen von 5 auf 1200 mg/kg KG und Tag erhöht; ^{e)} Dosis nach 16 Tagen von 50 auf 200 mg/kg KG und Tag und nach 23 Tagen auf 800 mg/kg KG und Tag erhöht; ^{f)} Dosis nach 6 Wochen von 150 auf 75 mg/kg KG und Tag reduziert; ^{g)} relativ zum Gehirngewicht; AST: Aspartataminotransferase; CPK: Kreatinphosphokinase; FOB: „Functional Observation Battery“; GGT: γ-Glutamyltransferase

mittleren Dosis von 25 mg/kg KG und Tag ist die Konzentration von 2-Methylsulfonylpyridin proportional zur applizierten Dosis. Bei der hohen Dosis von 75 mg/kg KG und Tag besteht vermutlich wegen des Erbrechens keine Proportionalität mehr. Es ist somit davon auszugehen, dass bei der unteren und der mittleren Dosierung ein Großteil der verabreichten Substanz resorbiert worden ist.

In einer bereits in der Begründung 1994 dargestellten Studie an Hunden verursachte die tägliche Verabreichung von Natriumprithion mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0,1 bis 40 mg/kg KG und Tag für die Dauer von 1 bis 6 Tagen Erbrechen, Pupillenerweiterung, Sehstörungen und Verlust des Lichtreflexes (Moe et al. 1960 in Begründung 1994).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Studien vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Bei einmaliger Applikation auf die Kaninchenhaut bewirkte Natriumprithion (40%ige wässrige Lösung, 4 Stunden, okklusiv) leichte Ödeme und Erytheme, die nach 72 Stunden abklangen (Olin 1987 d in Begründung 1994).

Eine 50%ige Suspension von Natriumprithion in Aquaphor®-Creme wirkte bei täglicher Applikation von 10, 30 oder 100 mg/kg KG auf die rasierte Rückenhaut von Yorkshire-Schweinen (25 Applikationen, 8 täglich wechselnde Applikationsstellen pro Tier, jeweils 20 × 19 cm², Verweildauer 8 Stunden) ätzend (Olin 1974 b in Begründung 1994).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 erhielten drei weibliche Neuseeländer-Kaninchen je 0,5 g Natriumprithion (Reinheit 92,5 %), angefeuchtet mit Wasser, auf die rasierte Rückenhaut. Die Dauer der semiokklusiven Applikation betrug 4 Stunden, danach wurde verbliebene Testsubstanz entfernt. Eine systemische toxische Wirkung wurde nicht beobachtet. Bei 2 von 3 Tieren traten schwere Erytheme mit Schorfbildung auf (mittlere Scores nach 24, 48 und 72 Stunden: 0,0/3,3/2,3 von max. 4). Bei allen Tieren wurden Ödeme am Ende der Applikationszeit beobachtet, die bei einem Tier bereits nach 24 Stunden, bei den anderen beiden nach 6 bzw. 10 Tagen reversibel waren. Damit waren alle Hautläsionen innerhalb von 14 Tagen reversibel, und die Testsubstanz wurde als hautreizend bewertet (Rütgers Organics 2001 b).

5.3.2 Auge

Natriumprithion verursachte in 40%iger wässriger Lösung (0,1 ml) bei 2 von 6 Kaninchen 24 Stunden p. a. eine vorübergehende leichte Trübung der Cornea. Bei allen Tieren traten leichte Rötungen der Konjunktiven auf, die bei 2 von 6 Tieren nach 72 Stunden noch nicht abgeklungen waren. Eine Rötung der Konjunktiven wurde

auch bei Applikation der Substanz in Pulverform (10 mg) beobachtet (Olin 1967 a, b in Begründung 1994).

Drei männliche und drei weibliche Neuseeländer-Kaninchen erhielten je 0,1 ml (ca. 84 mg) Natriumpyrithion-Pulver in den Bindehautsack eines Auges. Vier von sechs Tieren verendeten innerhalb eines Tages. Sie zeigten Lethargie, schlaffen Muskeltonus, Erschöpfung, Krämpfe, Tachypnoe, Augenausfluss und Nässe und rote Färbung im Bereich der Schnauze. Die Nekropsie ergab Auffälligkeiten (k. w. A.) in Lunge, Leber und Gastrointestinal-Trakt. Bei beiden überlebenden Tieren trat eine Reizung der Konjunktiven auf, die bis zum 7. Tag reversibel war. Iritis wurde bei einem Tier nur am ersten Tag beobachtet, es trat keine Hornhauttrübung auf. Klinische Zeichen bei den überlebenden Tieren waren Lethargie sowie Nässe und gelbe Verfärbung im Bereich der Schnauze. Der Gesamtscore lag bei allen Tieren nach einer Stunde jeweils bei 12 bis 21 von 110, bei den überlebenden Tieren nach einem Tag, 2 oder 3 Tagen bei 12, 6 bis 12 bzw. 0 bis 4 (Olin 1995).

Die Instillation einer 40%igen wässrigen Lösung von Natriumpyrithion (0,1 ml) in den Bindehautsack eines Auges verursachte bei allen sechs weiblichen Neuseeländer-Kaninchen Iritis, die innerhalb von zwei Tagen reversibel war. Reizung der Bindehaut wurde ebenfalls bei allen Tieren beobachtet und war nach 14 Tagen reversibel. Trübung der Hornhaut wurde nicht beobachtet. Der Gesamtscore lag bei allen Tieren nach einer Stunde jeweils bei 17 von 110, bei den überlebenden Tieren nach einem Tag, 2 oder 3 Tagen bei 10 bis 12, 4 bis 6 bzw. 2 bis 6. Drei Tiere verendeten bis zum 2. Tag, sie zeigten zuvor Lethargie, Erschöpfung, Diarrhö, Verschmutzung im Anogenital-Bereich, Krämpfe, Tachypnoe, Ataxie und Nässe im Bereich der Schnauze. Die Nekropsie ergab Auffälligkeiten (k. w. A.) in Lunge, Peritoneum und Gastrointestinal-Trakt. Bei den überlebenden Tieren wurde Lethargie, gelber Nasenausfluss und gelbe Verfärbung im Bereich der Schnauze beobachtet (Olin 1996).

Die Verabreichung einer 40%igen wässrigen Lösung von Natriumpyrithion (0,01 ml) in den Bindehautsack eines Auges bei sechs weiblichen Neuseeländer-Kaninchen führte zur Reizung der Bindehaut bei allen Tieren, die bis zum 3. Tag bei den Überlebenden reversibel war. Trübung der Hornhaut wurde bei einem Tier nur am ersten Tag beobachtet. Ebenfalls nur am ersten Tag trat bei zwei Tieren Iritis auf. Der Gesamtscore lag bei allen Tieren nach einer Stunde jeweils bei 4 bis 10 von 110, bei den überlebenden Tieren nach einem Tag, 2 oder 3 Tagen bei 0 bis 5, 0 bzw. 0. Zwei Tiere verendeten bis zum 2. Tag, sie zeigten zuvor Krämpfe, Erschöpfung, flache Atmung, Nässe im Bereich der Schnauze und abnorme Körperhaltung. Ein überlebendes Tier wies gelben Nasenausfluss und Nässe im Bereich der Schnauze auf (Olin 1998).

Nach Instillation eines Tropfens einer 0,0625; 0,625 oder 6,25%igen Natriumpyrithion-Lösung in 1%iger Seifenlösung in den Bindehautsack von Affen und anschließender Spülung (k. w. A.) waren keine Reizungen feststellbar (Olin 1969 a in Begründung 1994).

Ein weiblicher und zwei männliche Affen (*Macaca fascicularis*) erhielten je 0,1 ml 40%ige wässrige Natriumpyrithion-Lösung in den Bindehautsack eines Auges appliziert. Beide männlichen Tiere wiesen Rötung der Konjunktiven auf (1. Tier: max. Score 1 von 3 ab 1 Stunde; 2. Tier: max. Score 2 von 3 nach 48 Stunden), die nach 7 Tagen reversibel war. Bei den männlichen Tieren waren Cornea und Iris, beim

weiblichen Tier zudem auch die Konjunktiven ohne Befund. Es traten keine Anzeichen von systemischer Toxizität auf (Olin 1997).

5.4 Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest wurde ein schwach positives, nicht zu einer Legal-Einstufung führendes Ergebnis erzielt (Olin 1987 e in Begründung 1994), und ein älterer Test mit intradermaler Applikation (Olin 1969 in Begründung 1994, siehe unten) führte zu keiner kontaktsensibilisierenden Wirkung. In einem weiteren Maximierungstest mit 20 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen ergab Natriumpyrithion (92,5 %, Trocknungsverlust 7,5 %; keine Nebenkomponenten zu mehr als 0,2 %) ebenfalls kein positives Ergebnis. Die Induktionsbehandlung erfolgte durch intradermale Applikation einer 5%igen Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung und okklusive topische Applikation einer 50%igen Zubereitung in Vaseline nach Vorbehandlung des Testareals mit 10 % Natriumdodecylsulfat in Vaseline. Vier der behandelten Tiere verstarben 3 bis 6 Tage nach der topischen Induktionsbehandlung möglicherweise aufgrund von substanzbedingten Effekten; nähere Angaben fehlen aber. Bei der Auslösebehandlung zeigte sich bei einem von 10 Kontrolltieren nach 24 und 48 Stunden ein sehr gering ausgeprägtes Erythem. Hingegen reagierte je eines der verbliebenen 16 vorbehandelten Tiere nach 24 und 48 Stunden mit deutlichem Erythem bzw. stark ausgeprägtem Erythem oder Ödem (Rütgers Organics GmbH 2002 e).

Photokontaktsensibilisierende Wirkung

In einem Test mit einem modifizierten Protokoll nach Draize führte die intradermale Induktion mit einer 2%igen Zubereitung zu keiner Kontaktsensibilisierung, aber bei Auslösung mit einer 0,1%igen Zubereitung und Bestrahlung mit UV-Licht (290–320 nm) zu gering ausgeprägten Erythemen bei 3 von 10 Albino-Meerschweinchen (Olin 1969 in Begründung 1994). Wegen des sehr kurzwelligen UV-Lichts ist dieses Ergebnis jedoch nicht für die Beurteilung der photokontaktsensibilisierenden Wirkung des Natriumpyrithions verwendbar. In einem Versuch mit offener Applikation von 40 % Natriumpyrithion und nachfolgender UV-A-/UV-B-Bestrahlung reagierte lediglich je eines von 12 Albino-Meerschweinchen bei der entsprechenden Auslösebehandlung mit 4%-, 8%- und 40%igen Zubereitungen (Olin 1981 in Begründung 1994).

Das photokontaktallergene Potenzial von Natriumpyrithion wurde außerdem in einem modifizierten Mouse-Ear-Swelling-Test an mit Cyclophosphamid vorbehandelten BALB/c-Mäusen untersucht. Die Tiere erhielten 3 Tage vor der Induktionsbehandlung eine einmalige intraperitoneale Injektion von 200 mg Cyclophosphamid/kg KG. Zur Induktionsbehandlung wurden die Tiere an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach Applikation von 50 µl einer 5%igen Zubereitung von Natriumpyrithion in Aceton/Maiskeimöl (4:1) auf dem Rücken jeweils mit UV-A (10 J/cm²) und danach mit UV-B (45 mJ/cm²) bestrahlt. Die Auslösebehandlung erfolgte 7 Tage später durch Applikation von jeweils 8 µl einer 1%igen Zubereitung auf beide Seiten der Ohren.

Die UV-A-/UV-B-Bestrahlung wurde eine Stunde nach der Applikation vorgenommen. Die beobachtete durchschnittliche Ohrschwellung mit Natriumpyrithion ($4,6 \times 10^{-2}$ mm) war in einer ähnlichen Größenordnung wie bei einigen bekannten Photoallergenen, die parallel geprüft wurden, wie Bisphenol A ($2,1 \times 10^{-2}$ mm), Bithionol ($4,2 \times 10^{-2}$ mm), Chlorpromazin ($7,4 \times 10^{-2}$ mm) oder Moschus-Ambrette ($5,8 \times 10^{-2}$ mm). Eine kontaktallergene Wirkung war, wie auch bei den genannten anderen Stoffen, nicht nachweisbar. Bei den Tieren, die nur eine Auslösebehandlung erhalten hatten (Kontrolle auf phototoxische Wirkung) wurden auf Natriumpyrithion ($1,8 \times 10^{-2}$ mm) und die übrigen Stoffe ($0,5\text{--}1,5 \times 10^{-2}$ mm) deutlich geringere Reaktionen beobachtet (Gerberick und Ryan 1990).

Andere Autoren berichteten über vorläufige positive Befunde in einem anderen modifizierten Mausohr-Modell (Maguire und Kaidbey 1982), die jedoch nicht dokumentiert sind und daher für die Bewertung nicht herangezogen werden können.

In einer Publikation zur In-vitro-Untersuchung der photochemischen Bindung von Natriumpyrithion an menschliches Plasmaeiweiß (äquimolares Verhältnis von Natriumpyrithion und Protein; $3,5 \times 10^{-5}$ M in 0,1 M Tris-HCl-Puffer; pH 8,1; Bestrahlung bei Raumtemperatur, 313 nm) wurde anhand des Verschwindens des langwelligen Absorptionsmaximums von Natriumpyrithion (330 nm) nach UV-Bestrahlung eine Bindung an Albumin als wahrscheinlich angenommen (Barratt und Brown 1985).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Die bislang vorliegenden Daten zur Entwicklungstoxizität sind in der Begründung 1994 und im Nachtrag 2012 dargestellt. Im Folgenden werden die seither verfügbaren Studien ergänzt und alle bewertungsrelevanten Studien nochmals zusammengefasst.

5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationenstudie beeinträchtigte Natriumpyrithion bei der höchsten Dosis von 3,5 mg/kg KG und Tag (Schlundsonde, maternaltoxisch während und nach Gestation) bei männlichen F0-Tieren (Sprague-Dawley-Ratten) Fertilität und Paarungsverhalten. Bei F0- und F1-Tieren waren Trächtigkeitsdauer, Wurfgröße und Reproduktionsorgane nicht beeinflusst. Die Elterntiere zeigten eine dosisabhängige Muskeltrophie der oberen Hinterextremitäten. In den F1- und F2-Generationen traten keine signifikanten äußeren Missbildungen auf (siehe auch Tabelle 3) (Olin 1989 a in Begründung 1994).

In einer weiteren 2-Generationenstudie erhielten Sprague-Dawley-Ratten Natriumpyrithion mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0; 0,7; 1,4 oder 2,8 mg/kg KG und Tag. Bei den männlichen F0-Tieren waren in der hohen Dosisgruppe Körpergewicht, Körpergewichtszunahme und Futterraufnahme vermindert. Die mikro-

skopischen Untersuchungen von Nebennieren, Epididymis, Hypophyse, Prostata, Bläschendrüsen mit Koagulationsdrüsen und Hoden waren ohne auffälligen Befund. Ein leichter Rückgang des Fertilitätsindex in der mittleren und hohen Dosisgruppe wurde von den Autoren nicht als toxikologisch relevant beurteilt, da die Spermienparameter (Motilität, Morphologie, Konzentration, tägliche Spermienproduktion und Spermatogenese-Zyklus) von der Behandlung unbeeinflusst waren. Bei den weiblichen F0-Tieren waren in der mittleren und in der hohen Dosisgruppe Körpergewicht, Körpergewichtszunahme und Futterraufnahme vermindert und die Körpergewichte der Nachkommen am 21. bzw. am 14. und 21. Laktationstag signifikant reduziert. Die mikroskopischen Untersuchungen von Nebennieren, Ovarien, Hypophyse, Uterus mit Eileiter, Cervix und Vagina waren ohne auffällige Befunde.

Auch bei den F1-Tieren der hohen Dosisgruppe waren Körpergewicht und Körpergewichtsentwicklung vermindert und bei den weiblichen Tieren war die Futterraufnahme zeitweise reduziert. Die mikroskopischen Untersuchungen der oben genannten Organe bei den männlichen und den weiblichen F1-Tieren verblieben ohne auffällige Befunde. Die Körpergewichte der Nachkommen (F2) waren in der mittleren und hohen Dosisgruppe am 14. und 21. bzw. am 14. Laktationstag reduziert. Die Autoren sehen den NOAEL für Toxizität für weibliche Tiere bei 0,7 mg/kg KG und Tag und für männliche Tiere bei 1,4 mg/kg KG und Tag (Rütgers Organics 2003). Der NOAEL für Fertilität liegt bei 2,8 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die bewertungsrelevanten Studien zur Entwicklungstoxizität von Natriumprithion sind in Tabelle 3 dargestellt.

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie erhielten Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 19. Trächtigkeitstag Natriumprithion (40,8%ige wässrige Lösung) in Dosierungen von 0, 1, 2 oder 4 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde. In der hohen Dosisgruppe trat Maternaltoxizität in Form von Bewegungsschwierigkeiten und Beeinträchtigung der Hinterbeine, gekrümmter Haltung, vermindertem Körpergewicht und reduzierter Futterraufnahme sowie verringertem Uterusgewicht auf. Bei den Feten der hohen Dosisgruppe wurden Entwicklungsverzögerungen in Form von vermindertem Fetengewicht und leicht verzögerter Ossifikation (Brustbeinsegmente, Mittelhand- und Mittelfußknochen) festgestellt. Der Prozentsatz kleiner Feten war in dieser Gruppe ebenfalls erhöht. Der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität liegt bei 2 mg/kg KG und Tag (Rütgers Organics 2002 f).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an CD-Ratten mit dermalen Applikation vom 6. bis zum 15. Gestationstag zeigten sich bei 7 mg/kg KG und Tag reduziertes Fetengewicht und skelettale Veränderungen bei den Feten (krumme Rippen und Extremitäten) bei starker maternaler Toxizität wie erhöhter Mortalität und verringertem Körpergewichtszunahme. Es wurde ein NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität von 3 mg/kg KG und Tag erhalten (Olin 1980 in Begründung 1994).

Bei Kaninchen wurden in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit dermalen Gabe vom 6. bis zum 19. Gestationstag bis zur höchsten Dosis von 5 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Feten berichtet (Olin 1987 j in Begründung 1994).

In einer 2-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten erhielten die Tiere mit der Schlundsonde Natriumpyrithion in Dosierungen von 0; 0,5; 1,5 oder 3,5 mg/kg KG und Tag. Bei den Elterntieren waren ab 1,5 mg/kg KG und Tag Muskelatrophien und zudem bei 3,5 mg/kg KG und Tag eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung festzustellen. Bei 3,5 mg/kg KG und Tag traten leichte Entwicklungsverzögerungen bei den Nachkommen auf. Teratogene Wirkungen waren nicht zu beobachten. Bei der postnatalen Verhaltensentwicklung zeigte sich bei den F1-Nachkommen bei 3,5 mg/kg KG und Tag eine Abnahme der Schreckreaktion (Olin 1989 a, siehe auch Begründung 1994).

In einer weiteren 2-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten erhielten die Tiere Natriumpyrithion mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0; 0,7; 1,4 oder 2,8 mg/kg KG und Tag. Bei den F1-Nachkommen traten ab der mittleren Dosis vermindertes Körpergewicht, erhöhte Zahl an Nachkommen mit fehlendem Hodenabstieg sowie bei der hohen Dosis leicht verzögerte präputiale Separation auf. Bei den F2-Nachkommen waren ab 1,4 mg/kg KG und Tag das mittlere Körpergewicht und das Wurfgewicht vermindert und bei der hohen Dosis war die Zahl an Nachkommen mit fehlendem Hodenabstieg erhöht. Zudem war nur in der mittleren Dosisgruppe das Überleben am 4. Postnataltag verringert. Es ergibt sich ein NOAEL für peri- und postnatale Toxizität von 0,7 mg/kg KG und Tag (Rütgers Organics 2003).

Die beiden in der Begründung 1994 und im Nachtrag 2012 beschriebenen Studien an Ratten mit oraler Verabreichung von Natriumpyrithion (Olin 1972 b in Begründung 1994; Olin 1976 in Nachtrag 2012) sowie die in der Begründung 1994 beschriebene Studie mit dermalen Applikation bei Schweinen (Olin 1974 b in Begründung 1994) wurden in den Jahren 1972 bis 1974 vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführt. Bei den zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien von IBT wurden Unregelmäßigkeiten in der Durchführung und in der Dokumentation der Ergebnisse festgestellt (OECD 2005), sodass die Qualität der Studien zweifelhaft ist.

Die Resultate der neueren Entwicklungstoxizitätsstudie nach Schlundsondengabe (Rütgers Organics 2002 f) bestätigen die Ergebnisse der dermalen Studie bei 7 mg/kg KG und Tag (Olin 1980 in Begründung 1994) und der oralen Studien bei 7,5 mg/kg KG und Tag (Olin 1972 b in Begründung 1994; Olin 1976 in Nachtrag 2012) und liefern einen eindeutigen NOAEL für Entwicklungstoxizität nach oraler Gabe von 2 mg/kg KG und Tag.

Zusammenfassung

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten treten bei den Feten nach Schlundsondengabe ab 4 mg/kg KG und Tag Fetotoxizität und unvollständige Ossifikationen von Brustbeinsegmenten, Mittelhand- und Mittelfußknochen auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei der Ratte beträgt nach oraler Gabe 2 mg/kg KG und Tag (Rütgers Organics 2002 f). Nach dermalen Applikation von 7 mg/kg KG und Tag werden bei den Feten der gleichen Spezies reduziertes Gewicht sowie verminderte Ossifikation von Rippen und Extremitäten beobachtet (Olin 1980 in Begründung 1994). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei der Ratte liegt nach dermalen Gabe bei 3 mg/kg KG und Tag. Bei Neuseeländer-Kaninchen ergeben sich nach dermalen

Tab. 3 Studien zur Entwicklungstoxizität von Natriumprithion an Ratten und Kaninchen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
pränatale Entwicklungstoxizität			
Ratte, Sprague Dawley, 24 ♀	GD 6–19, 0, 1, 2, 4 mg/kg KG u. Tag. Schlundsonde, in Wasser, Untersuchung: GD 20, Reinheit: 40,8 % (wässrige Lösung)	2 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> NOAEL Maternaltoxizität; <u>Feten:</u> NOAEL Entwicklungstoxizität; 4 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓; Schwierigkeiten beim Bewegen (21/24), Beeinträchtigung der Hinterbeine (7/24), gekrümmte Haltung (3/24), Abmagerung (2/24); Uterusgew. ↓ (–19 %); <u>Feten:</u> mittleres KG ↓; Prozentsatz an kleinen Fetten ↑ (11,3 %, Kontrolle: 0,3 %), unvollständige Ossifikation von Brustbeinsegmenten (6.), Mittelhand- und Mittelfußknochen; keine Teratogenität	Rüttgers Organics 2002 f
Ratte, CD, 25 ♀	GD 6–15, 0; 0,5; 1,5; 3,0; 7,0 mg/kg KG u. Tag, dermal, in Aqua- phor-Creme, Untersuchung: GD 20, Reinheit: 93,6 %	0,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Erytheme (16 %); 1,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Erytheme (64 %); 3,0 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Erytheme (96 %), NOAEL Maternaltoxizität; <u>Feten:</u> NOAEL Entwicklungstoxizität; 7,0 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> Erytheme (100 %), Kyphose, verschmutztes Fell im Anogenitalbereich, Unbeweglichkeit der Extremitäten, KG-Zunahme ↓ (25 %), Mortalität 5/25 (GD 17–20), Thymusgröße ↓ (7/25); <u>Feten:</u> Fetengew. ↓, späte Resorptionen u. Postimplantationsverluste ↑, Missbildungen (57/167, Kontrolle: 7/199); krumme Rippen (54/167, Kontrolle: 7/199) u. Extremitäten (19/167, Kontrolle 0), verminderte Ossifikation von Schädel, Brustbeinsegmenten, Mittelhand- und Mittelfußknochen	Olin 1980 in Begründung 1994

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen, Weiße Neuseeländer, 20 ♀	GD 6–19, 0; 1,0; 2,5; 5,0 mg/kg KG u. Tag. dermal, in Wasser; Untersuchung: GD 29, Reinheit: 43,83 % (wässrige Lösung)	2,5 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> NOAEL Maternaltoxizität; 5,0 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓ (GD 6–20); <u>Feten:</u> NOAEL Entwicklungstoxizität	Olin 1987 j in Begründung 1994
prä- und postnatale Entwicklungstoxizität			
Ratte, Sprague Dawley, 25 ♂, 25 ♀	2-Generationen- Studie, 0; 0,5; 1,5; 3,5 ^{a)} mg/kg KG u. Tag. F0: ♂ u. ♀ 77 d vor sowie während Verpaarung, ♀ zusätzlich bis 25 d p.p., F1: ♂ u. ♀ 98 d vor Verpaarung, ♀ zusätzlich bis 21 d p.p. Schlundsonde, in Wasser, Untersuchung: PND 1–21, Reinheit: 41,2 % (wässrige Lösung)	0,5 mg/kg KG: NOAEL Parentaltoxizität; 1,5 mg/kg KG: NOAEL postnatale Toxizität; <u>Elterntiere:</u> ♀: Muskeltrophie der oberen Hinterextremitäten, Zahl an sarkolemmlen Kernen u. Fetteinlagerungen in Muskelfasern bei 3/25 F1-Tieren ↑; 3,5 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> ♀: 1 F0, 2 F1 getötet in extremis; KG-Retardierung während u. nach Gestation, Futteraufnahme ↓ (F1), Fertilitätsindex bei F0-Tieren ↓, Muskeltrophie der oberen Hinterextremitäten, Zahl an sarkolemmlen Kernen u. Fetteinlagerungen in Muskelfasern bei 19/25 F0 u. 20/25 F1-Tieren ↑; ♂: KG-Retardierung, Kopulations-, Fertilitätsindices bei F0-Tieren ↓, Muskeltrophie der oberen Hinterextremitäten, Zahl an sarkolemmlen Kernen u. Fetteinlagerungen in Muskelfasern bei 8/25 F0 u. 9/25 F1-Tieren ↑; <u>Nachkommen:</u> NOAEL perinatale Toxizität bis PND 4, Schreckreaktion (startle response) (F1: PND 15) ↓; ♀: KG ↓ (F1: PND 14 u. 21; F2: PND 21 (nicht sign.); in keiner Dosisgruppe äußere Missbildungen	Olin 1989 a (siehe auch Begründung 1994)

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 24–32 ♂, 24–32 ♀	2-Generationen- Studie, 0; 0,7; 1,4; 2,8 mg/kg KG u. Tag, ♂ u. ♀ 70 d vor sowie während Verpaarung, ♀ zusätzlich bis 21 d p.p., Schlundsonde, in Wasser, Untersuchung: PND 1–21, Reinheit: 40,8 % (wässrige Lösung)	0,7 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> NOAEL Maternaltoxizität; <u>Nachkommen:</u> NOAEL peri- und postnatale Toxizität; 1,4 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> ♀: KG; KG-Zunahme u. Futterkonsum ↓; ♂: NOAEL, F1-Nachkommen: KG ↓ (PND 21); Anzahl kleine Nachkommen ↑; ♂: Zahl an Nachkommen mit ausbleibendem Hodenabstieg ↑ (wenige Fälle); F2-Nachkommen: Überleben an PND 4 ↓ (ohne DWB), mittleres KG u. Wurfgew. ↓ (PND 14 u. 21); 2,8 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> ♂ u. ♀: KG, KG-Zunahme u. Futterkonsum ↓; <u>F1-Nachkommen:</u> KG ↓ (PND 14 u. 21); Anzahl kleine Nachkommen ↑; ♂: Zahl an Nachkommen mit fehlendem Hodenabstieg ↑ (wenige Fälle), leicht verzögerte präputiale Separation; <u>F2-Nachkommen:</u> mittleres KG u. Wurfgew. ↓ (ab PND 7 bis 21); ♂: Zahl an Nachkommen mit fehlendem Hodenabstieg ↑	Rütgers Organics 2003

^{a)} 1.–3. Woche 4,5 mg/kg KG und Tag;

GD: Gestationstag; DWB: Dosis-Wirkungsbeziehung; PND: Postnataltag; p.p.: post partum

Gabe von bis zu 5 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte (Olin 1987 j in Begründung 1994). In den drei Studien tritt bei den NOAEL für Entwicklungstoxizität jeweils bereits Maternaltoxizität auf.

In den beiden 2-Generationenstudien an Sprague-Dawley-Ratten zeigen sich bis zum 4. Postnataltag bei 3,5 bzw. 0,7 mg/kg KG und Tag nach Schlundsondengabe keine perinatalen Effekte auf die Nachkommen (Olin 1989 a; siehe auch Begründung 1994). In der zweiten 2-Generationenstudie treten am 14. und 21. Postnataltag ab 1,4 mg/kg KG und Tag reduzierte mittlere Körpergewichte sowie reduzierte Wurfgewichte bei den F2-Nachkommen auf. Die F1-Nachkommen zeigen reduzierte Körpergewichte erst ab 2,8 mg/kg KG und Tag am 21. Postnataltag (Rütgers Organics 2003).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Aussagekraft der In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität ist auf Grund der Zytotoxizität von Natriumpyrithion eingeschränkt, da nur niedrige Konzentrationen eingesetzt werden können.

Die in der Begründung 1994 dargestellten Studien mit Natriumpyrithion, ein Salmonella-Mutagenitätstest, ein UDS-Test an Rattenhepatozyten und ein HPRT-Genmutationstest, waren negativ.

Im Salmonella-Mutagenitätstest an den Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 wurde Natriumpyrithion (40%ige Lösung, alle Angaben bezogen auf den aktiven Inhaltsstoff) in An- und in Abwesenheit von metabolischer Aktivierung (S9-Mix) untersucht. Auf Grund von starker Zytotoxizität wurde eine maximale Konzentration von 100 µg/Platte gewählt. In zwei unabhängigen Versuchen, einem Platteninkorporationstest mit Konzentrationen von 6,25 bis 100 µg/Platte und einem Präinkubationstest mit Konzentrationen von 3,13 bis 100 µg/Platte (TA1537: 1,56 bis 50 µg/Platte) zeigte sich keine Verdopplung der Anzahl an Revertanten. Die eingesetzten Positivkontrollen ergaben das erwartete Ergebnis (Rütgers Organics 2002 a).

In einem Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen wurde Natriumpyrithion (40%ige Lösung, alle Angaben bezogen auf den aktiven Inhaltsstoff) in Konzentrationen von 0,313 bis 80,0 µg/ml in An- und Abwesenheit von metabolischer Aktivierung (S9-Mix) mit einer Behandlungsdauer von drei Stunden eingesetzt. Nach 20 Stunden wurden die Zellzahlen bestimmt. In Abwesenheit von metabolischer Aktivierung war die Anzahl der lebenden Zellen auf 62 bis 75 % im Vergleich zur Kontrolle reduziert. In Anwesenheit von S9-Mix ergab sich bei der höchsten Dosierung mit 89 % der Kontrolle keine Toxizität, bei 40,0 und 20,0 µg/ml lag die Zellzahl bei 66 % der Kontrolle, im übrigen Dosisbereich bei 76 bis 104 %. Für die Auswertung der Chromosomenaberrationen wurden daher die Dosierungen von 20, 40 und 80 µg/ml ausgewählt. In Abwesenheit von metabolischer Aktivierung zeigte sich bei allen Dosierungen eine signifikante Zunahme der Aberrationen ohne Gaps bei gleichzeitig vorliegender Zytotoxizität. In Anwesenheit von metabolischer Aktivierung war ab 40,0 µg/ml die Häufigkeit von Aberrationen ohne Gaps statistisch sig-

nifikant erhöht, wobei auch hier Zytotoxizität vorlag. Die eingesetzten Positivkontrollen ergaben das erwartete Ergebnis (Rütgers Organics 2002 c).

In einem HPRT-Test an V79-Zellen wurde Natriumpyrithion (40%ige Lösung, alle Angaben bezogen auf den aktiven Inhaltsstoff) untersucht. Zytotoxizität wurde in Form von Koloniebildungsfähigkeit ohne metabolische Aktivierung ab 313 µg/ml mit 42 % der Kontrolle und bei 1250 µg/ml mit 10 % der Kontrolle bestimmt. In Anwesenheit von S9-Mix lag die Koloniebildungsfähigkeit bei 156 µg/ml bei 50 % und bei 313 µg/ml bei 11 %, ab 2500 µg/ml mit und ohne metabolische Aktivierung bei 0 % der Kontrolle. In jeweils zwei Versuchen wurden Konzentrationen von 78,1 bis 1875 µg/ml ohne metabolische Aktivierung und in Konzentrationen von 19,5 bis 470 µg/ml in Anwesenheit von S9-Mix eingesetzt. Der HPRT-Test war negativ, die eingesetzten Positivkontrollen ergaben das erwartete Ergebnis (Rütgers Organics 2002 b).

5.6.2 In vivo

Ein Mikronukleustest an männlichen und weiblichen CD-1-Mäusen nach intraperitonealer Verabreichung von 238 mg Natriumpyrithion/kg KG war negativ (Olin 1987 g in Begründung 1994).

Ein weiterer Mikronukleustest wurde an männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen durchgeführt. Je fünf Tiere pro Geschlecht, Dosis und Zeitpunkt erhielten 0, 400, 482 oder 580 mg Natriumpyrithion/kg KG einmalig mit der Schlundsonde. Nach 24 Stunden wurden die Tiere getötet und das Knochenmark untersucht. Eine zusätzliche Kontroll- und eine weitere Hochdosisgruppe wurden nach 48 Stunden getötet und untersucht. Es lag kein statistisch signifikanter Anstieg der Mikronukleushäufigkeit weder in polychromatischen noch in normochromatischen Erythrozyten vor. Ein männliches Tier der Hochdosisgruppe verendete 2 Stunden nach der Verabreichung und wurde durch ein identisch behandeltes Tier ersetzt. Weiterhin traten bei einem männlichen und einem weiblichen Tier der hohen Dosisgruppe Krämpfe auf. Bei den männlichen Tieren dieser Gruppe waren nach 48 Stunden die Anzahl polychromatischer Erythrozyten (PCE) und das Verhältnis von PCE zu normochromatischen Erythrozyten signifikant verringert. Die Bioverfügbarkeit der Substanz ist durch aufgetretene Mortalität und das Erreichen des Knochenmarks durch Zytotoxizität bei der hohen Dosis nachgewiesen. Cyclophosphamid ergab als Positivkontrolle das erwartete Ergebnis (Rütgers Organics 2002 d).

Fazit: In den bisherigen In-vitro-Studien zur Genotoxizität, einem Salmonella-Mutagenitätstest, einem UDS-Test an Rattenhepatozyten und einem HPRT-Genmutationstest, ist Natriumpyrithion negativ. Die seit der Begründung von 1994 durchgeführten Studien, ein Salmonella-Mutagenitätstest und ein HPRT-Test an V79-Zellen, zeigen ebenfalls negative Ergebnisse. In einem neu vorliegenden In-vitro-Test an V79-Zellen verursacht Natriumpyrithion Chromosomenaberrationen. Hingegen sind die beiden zur Verfügung stehenden In-vivo-Mikronukleustests an Mäusen negativ. Daher wird Natriumpyrithion weiterhin als nicht genotoxisch beurteilt.

5.7 Kanzerogenität

Eine orale Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit Dosierungen von bis zu 3,5 mg/kg KG und Tag ergab keine Anzeichen für eine kanzerogene Wirkung von Natriumpyrithion (Olin 1991 b in Begründung 1994).

Auch eine Studie an Mäusen mit dermalen Applikation von Natriumpyrithion in Dosierungen von bis zu 40 mg/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 80 Wochen lieferte keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial (Olin 1991 a in Begründung 1994).

In einer kombinierten Studie zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität von Natriumpyrithion nach OECD-Prüfrichtlinie 453 (siehe auch Abschnitt 5.2.2) erhielten Gruppen von je 52 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit der Schlundsonde tägliche Dosen von 0; 0,5; 1,4 oder 2,8/2,1 mg/kg KG. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen außer bei den männlichen Tieren der unteren Dosisgruppe, die aufgrund hoher Mortalität (75 %) bereits in der 98. Behandlungswoche getötet wurden. Die hohe Dosis wurde wegen starker Toxizität von ursprünglich 4,0 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren auf 2,8 mg/kg KG und Tag und bei den weiblichen Tieren auf 2,1 mg/kg KG und Tag reduziert. Bei der Mortalität der männlichen Tiere zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, in der 0,5-mg/kg-Gruppe war jedoch eine leicht erhöhte Mortalität aufgetreten. Bei den weiblichen Tieren war die Mortalität in der mittleren und der hohen Dosisgruppe höher als bei der Kontrolle. Es wurden keine behandlungsbedingten erhöhten Inzidenzen von Neoplasien bei den mit Natriumpyrithion behandelten Tieren festgestellt (Rütgers Chemicals 2004).

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die neurotoxische Wirkung bei Ratten und Kaninchen, nicht jedoch bei Affen.

MAK-Wert. Da keine mechanistische Erklärung für die Speziesunterschiede bei der Neurotoxizität vorliegt, erfolgt die MAK-Wert-Ableitung ausgehend von den Studien an Ratten, der empfindlichsten Spezies.

Aus der Inhalationsstudie an Ratten (Olin 1989 c) liegt eine NOAEC von 1,1 mg/m³ vor, bei der weder Neurotoxizität noch behandlungsbedingte Effekte an der Lunge und den Atemwegen festzustellen sind. Nach Übertragung vom Tierversuch auf den Menschen (1:2) und unter der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) ergibt sich nach dem Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 0,2 mg/m³ für die einatembare Fraktion. Eine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition ist anhand der vorliegenden Daten nicht zu erwarten.

Bei Zinkpyrithion ist keine MAK-Wert-Ableitung möglich, weil der Stoff ätzend am Auge ist, die Inhalationsstudie aber mit einer stark verdünnten wässrigen Suspension durchgeführt und daher die Reizwirkung von unverdünntem Zinkpyrithion nicht ausreichend erfasst worden ist. Natriumpyrithion ist hingegen nur leicht rei-

zend am Auge, es besitzt somit eine deutlich geringere Reizwirkung im Vergleich zur Zink-Verbindung. Daher wird die Inhalationsstudie mit Natriumpyrithion, obwohl sie ebenfalls mit einer stark verdünnten wässrigen Lösung durchgeführt wurde, als belastbar angesehen, zumal bis zur höchsten Konzentration von $8,1 \text{ mg/m}^3$ keine Reizwirkung an den Atemwegen auftrat. Bei Zinkpyrithion wurde hingegen ab $2,5 \text{ mg/m}^3$ eine klinische Reizwirkung beobachtet.

Eine MAK-Wert-Ableitung auf Basis der 2-Jahre-Studie an Ratten (Rütgers Chemicals 2004) ergibt ebenfalls einen MAK-Wert von $0,2 \text{ mg/m}^3$. Ausgehend vom LOAEL von $0,5 \text{ mg/kg KG}$ kann auf einen NAEL (1:3) von $0,16 \text{ mg/kg KG}$ extrapoliert werden. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosis 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), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von $0,39 \text{ mg/m}^3$. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, kann daraus entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste) ein MAK-Wert von $0,2 \text{ mg/m}^3$ für die einatembare Fraktion abgeleitet werden.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert anhand der systemischen Wirkung abgeleitet wird, bleibt Natriumpyrithion der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. Die initiale Halbwertszeit liegt zwischen 0,7 und 2,8 Stunden. Somit kann zur Spitzenbegrenzung der Überschreitungsfaktor 2 beibehalten werden.

Fruchtschädigende Wirkung. Der kritische Effekt der Fruchtschädigung sind die skelettalen Veränderungen, die unabhängig vom Applikationsweg auftreten und nicht auf die maternal verringerte Körpergewichtszunahme zurückgeführt werden können. Zudem werden mit Zinkpyrithion (Begründung „Zinkpyrithion 2012“) ebenfalls vermehrt skelettale Anomalien von Rippen beobachtet.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten werden bei den Feten nach oraler Applikation ab 4 mg/kg KG und Tag reduzierte mittlere Körpergewichte, ein erhöhter Prozentsatz an kleinen Feten sowie unvollständige Ossifikationen des sechsten Brustbeinsegments sowie der Mittelhand- und Mittelfußknochen berichtet. Der NOAEL liegt bei 2 mg/kg KG und Tag. Nach dermalen Applikation von 7 mg/kg KG und Tag in einer Entwicklungstoxizitätsstudie an der gleichen Spezies werden bei den Feten reduzierte Körpergewichte und verminderte Ossifikationen von Rippen und Extremitäten beobachtet, der NOAEL beträgt 3 mg/kg KG (Olin 1980 in Begründung 1994). Bei Neuseeländer-Kaninchen ergeben sich nach dermalen Gabe von bis zu 5 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, keine entwicklungstoxischen Effekte. In allen drei Studien tritt jeweils bereits Maternaltoxizität auf.

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL von 2 bzw. 3 mg/kg KG bei Ratten und 5 mg/kg KG bei Kaninchen in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte bzw. dem Kaninchen und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Kor-

rekturwerte (1:4 bzw. 1:2,4), die angenommene Resorption (oral bzw. dermal 100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen für den Arbeitsplatz von 3,5 (oral); 5,25 bzw. 14,6 (dermal) mg/m³. Die 18-, 26- bzw. 73-fachen Abstände zum MAK-Wert von 0,2 mg/m³ sind ausreichend groß.

In den zwei vorliegenden 2-Generationenstudien an Ratten zeigten sich nach Schlundsondengabe bis zum 4. Postnataltag bei 3,5 bzw. 0,7 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Nachkommen.

Nach toxikokinetischer Umrechnung (Parameter wie oben, zusätzliche Umrechnung von 7-tägiger Behandlung auf die 5-tägige Exposition am Arbeitsplatz) ergeben sich 8,6 bzw. 3,4 mg/m³. Die sich daraus ergebenden 43- bzw. 17-fachen Abstände zum MAK-Wert von 0,2 mg/m³ sind ebenfalls ausreichend groß. Selbst unter Berücksichtigung des NOAEL für postnatale Verhaltensentwicklung von 1,5 mg/kg KG und Tag bleibt ein ausreichender 19-facher Abstand zum MAK-Wert von 0,2 mg/m³. Somit wird bei dem deutlich abgesenkten MAK-Wert die Zuordnung für Natriumpyrithion von Schwangerschaftsgruppe B in Schwangerschaftsgruppe C geändert.

Keimzellmutagene Wirkung. Spezielle Untersuchungen zur Keimzellmutagenität liegen nicht vor. In den bisherigen In-vitro-Studien zur Genotoxizität, einem Salmonella-Mutagenitätstest, einem UDS-Test an Rattenhepatozyten und einem HPRT-Genmutationstest, ist Natriumpyrithion negativ. Die seit der Begründung von 1994 durchgeführten Studien, ein Salmonella-Mutagenitätstest und ein HPRT-Test an V79-Zellen, sind ebenfalls negativ. In einem neu vorliegenden In-vitro-Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen ergibt Natriumpyrithion ein positives Ergebnis. Hingegen sind die beiden zur Verfügung stehenden In-vivo-Mikro-nukleustests an Mäusen negativ. Daher wird Natriumpyrithion weiterhin als nicht genotoxisch angesehen und es erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Krebserzeugende Wirkung. Natriumpyrithion ist in vitro nicht mutagen und die in vitro an V79-Zellen beobachtete klastogene Wirkung zeigt sich in vivo in Mikro-nukleustests nicht, so dass Natriumpyrithion als nicht genotoxisch anzusehen ist. In zwei oralen Kanzerogenitätsstudien an Ratten und einer dermalen Studie an Mäusen ist Natriumpyrithion nicht kanzerogen. Daher wird Natriumpyrithion weiterhin nicht in eine Kanzerogenitäts-Kategorie eingestuft.

Hautresorption. Nach 13-wöchiger dermalen Applikation von 15 mg Natrium-pyrithion/kg KG an Ratten werden Schädigungen der Muskulatur und Hinterbein-lähmungen beobachtet. Der NOAEL wird mit 5 mg/kg KG angegeben (Olin 1988 b in Begründung 1994). Aus einer In-vivo-Studie an Ratten wird eine dermale Auf-nahme von 2 mg bei 10-minütiger Exposition berechnet. Bei der Standardexpositi-onszeit von einer Stunde ist mit einer höheren Aufnahme zu rechnen.

Die systemisch tolerable Menge bei Exposition in Höhe des MAK-Werts beträgt bei 10 m³ Atemvolumen und 100 % inhalativer Resorption 2 mg. Damit ist die bei Ratten nach 10 Minuten über die Haut aufgenommene Menge so hoch wie die beim

Menschen nach 8 Stunden systemisch tolerable Menge. Der systemische NOAEL für Ratten bei wiederholter epikutaner Applikation ist mit 5 mg/kg KG sehr niedrig. Insgesamt wird daher die „H“-Markierung von Natriumpyrithion bestätigt.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen nur wenige Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des Natriumpyrithions vor, die wie auch die Befunde mit Zinkpyrithion zeigen, dass den Pyrithion-Salzen keine ausgeprägte kontaktallergene Wirkung zukommt. Nicht eindeutig zu bewertende Maximierungstests am Meer-schweinchen liefern negative oder grenzwertige Ergebnisse. Zur photokontaktsensibilisierenden Wirkung gibt es keine klinischen Befunde beim Menschen und unklare Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen, die allenfalls den Verdacht auf eine derartige Wirkung zulassen. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor. Natriumpyrithion wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ und weiterhin auch nicht mit „S(P)“ markiert.

7 Literatur

- Barratt MD, Brown KR (1985) Photochemical binding of photoallergens to human serum albumin: a simple in vitro method for screening potential photoallergens. *Toxicol Lett* 24: 1–6
- de Boer EM, van Ketel WG, Bruynzeel DP (1989) Dermatoses in metal workers. *Contact Dermatitis* 20: 280–286
- Capitanio JP, Emborg ME (2008) Contributions of non-human primates to neuroscience research. *Lancet* 371: 1126–1135
- le Coz CJ (2001) Allergic contact dermatitis from sodium pyrithione in metalworking fluid. *Contact Dermatitis* 45: 58–59
- Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 51: 118–130
- Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pföhler C, Skudlik C (2006) Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis* 55: 322–329
- Geier J, Lessmann H, Skudlik C, Weisshaar E, Schnuch A (2013) Kontaktallergie gegen Bestandteile von Kühlschmierstoffen. IVDK-Daten der Jahre 2005–2009. *Derm Beruf Umwelt* 61: 137–149
- Gerberick GF, Ryan CA (1990) A predictive mouse ear-swelling model for investigating topical photoallergy. *Food Chem Toxicol* 28: 361–368
- Goossens A (2016) Cosmetic contact allergens. *Cosmetics* 3, 5; <https://doi.org/10.3390/cosmetics3010005>
- Gruvberger B, Isaksson M, Frick M, Pontén A, Bruze M (2003) Occupational dermatoses in a metalworking plant. *Contact Dermatitis* 48: 80–86
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on pyridine-2-thiol 1-oxide, sodium salt (CAS Number 3811-73-2), joint submission, first publication 16.03.2011, last modification 20.04.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Isaksson M (2002) Delayed diagnosis of occupational contact dermatitis from sodium pyrithione in a metalworking fluid. *Contact Dermatitis* 47: 248–249

820 MAK Value Documentations

- Kaidbey K (1991) The evaluation of photoallergic contact sensitizers in humans. In: Marzulli FN, Maibach HI (Hrsg) *Dermatotoxicology*. 4th Edition, Hemisphere Publishing Corporation, New York, 1991, 595–605
- Kaidbey KH, Kligman AM (1980) Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. *Contact Dermatitis* 6: 161–169
- Kligman AM, Kaidbey KH (1982) Human models for identification of photosensitizing chemicals. *J Natl Cancer Inst* 69: 269–272
- Knox RJ, Keen KL, Luchansky L, Terasawa E, Freyer H, Barbee SJ, Kaczmarek LK (2008) Comparative effects of sodium pyrithione evoked intracellular calcium elevation in rodent and primate ventral horn motor neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 366: 48–53
- Maguire HC, Kaidbey K (1982) Experimental photo allergic contact dermatitis: a mouse model. *J Invest Dermatol* 79: 147–152
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2005) *Manual for Investigation of HPV Chemicals Chapter 3: Data Evaluation*, www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/36045203.pdf
- Olin (1988 a) Sodium omadine 90 day oral (gavage) toxicity study in the rat. Toxicol Laboratories Limited, Project ID OLA/2/88, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1988 b) Sodium omadine 90 day dermal toxicity study in the rat. Toxicol Laboratories Limited, Project ID OLA/5/88, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1988 c) 4 week oral toxicity study in Cynomolgus monkeys. International Research and Development Corporation, Study no 397-046, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1989 a) Sodium omadine rat two-generation reproduction toxicity study. Toxicol Laboratories Limited, Project ID OLA/9/88, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1989 b) One year oral toxicity study in Cynomolgus monkeys. International Research and Development Corporation, Study no 397-047, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1989 c) Thirteen week subchronic inhalation toxicity study on Na Omadine in rats. International Research and Development Corporation, Study no 397-042, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1991 a) Sodium omadine 80 week dermal carcinogenicity study in the mouse. Toxicol Laboratories Limited, Project ID OLA/7/90, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1991 b) Sodium omadine 104 week oral (gavage) combined carcinogenicity and toxicity study in the rat. Toxicol Laboratories Limited, Project ID OLA/3/90, Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1995) Primary eye irritation/corrosion in rabbits. OTS0556316, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Olin (1996) Primary eye irritation/corrosion in rabbits. MB Research Laboratories, Inc., Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1997) Primary eye irritation study in cynomolgous monkeys. WIL Research Laboratories, Inc., Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Olin (1998) Primary eye irritation/corrosion in rabbits. MB Research Laboratories, Inc., Olin Corporation, New Haven, CT, USA, unveröffentlicht
- Rütgers Organics (2001 a) “Natrium Pyrin”: acute dermal toxicity study with rats. ARC Seibersdorf research GmbH, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht

- Rütgers Organics (2001 b) "Natrium Pyrion": acute dermal irritation/corrosion study with rabbits. ARC Seibersdorf research GmbH, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Organics (2002 a) Natrium Pyrion reverse mutation in salmonella typhimurium. RTC Research Toxicology Center, study no. 8107-M-08701, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Organics (2002 b) Natrium Pyrion gene mutation in chinese hamster V79 cells. RTC Research Toxicology Center, study no. 8109, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Organics (2002 c) Natrium Pyrion chromosome aberrations in chinese hamster V79 cells in vitro. RTC Research Toxicology Center, study no. 8108, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Organics (2002 d) "Natrium Pyrion": micronucleus test with mice. ARC Seibersdorf research GmbH, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Organics GmbH (2002 e) "Natrium Pyrion": Skin sensitization study (guinea pig maximization test). ARC Seibersdorf research GmbH, ARC-UL-0331, Februar 2002
- Rütgers Organics (2002 f) Natrium Pyrion oral prenatal developmental toxicity study in rats. RTC Research Toxicology Center, study no. 7404, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Organics (2003) Natrium Pyrion reproduction and fertility study in rats. RTC Research Toxicology Center, study no. 7406, Rütgers Organics GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Rütgers Chemicals (2004) Natrium Pyrion combined chronic toxicity/carcinogenicity study in rats. RTC Research Toxicology Center, study no. 7403, Rütgers Chemicals AG, Mannheim, unveröffentlicht
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (1998) Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 138: 467–476
- Uter W, Schaller S, Bahmer FA, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs T, Henseler T, Müller S, Peters KP, Przybilla B, Schaller J, Schnuch A, Schulze-Dirks A, Sary A (1993) Contact allergy in metal workers – a one-year analysis based on data collected by the „Information Network of Dermatological Clinics“ (IVDK) in Germany. *Derm Beruf Umwelt* 41: 220–227
- Weyl (1996) Sodium pyrithion: acute oral toxicity test in the rat. Safepharm Laboratories Limited, SPL project number 369/047, Weyl GmbH, Mannheim, unveröffentlicht
- Weyl (1997) Sodium pyrithion: ninety day sub-chronic oral (gavage) toxicity study in the rat with neurotoxicity functional observation battery. Safepharm Laboratories Limited, SPL project number 369/051, Weyl GmbH, Mannheim, unveröffentlicht

abgeschlossen am 21.03.2018