

Chlorthalonil

MAK-Begründung – Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

Chlorthalonil; Larynx;
Lunge; Atemtrakt;
Reizwirkung; Maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
MAK-Wert; Metaplasie; Nekrose

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has reviewed an unpublished inhalation study of chlorothalonil [1897-45-6] to evaluate whether its findings can be used to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value). As described in the 2018 supplement, chlorothalonil is corrosive to the eyes of rabbits. Workers reported irritation of the eyes, nose and throat at exposure concentrations of 0.3 to 1.2 mg/m³. An unpublished 2-week inhalation study with exposure of rats to chlorothalonil aerosol concentrations of 0, 1.1, 2.9, 9.6 or 14.3 mg/m³ has been made available to the MAK Commission. Squamous metaplasia and necrosis in the U-shaped cartilage of the larynx were observed in all ten exposed animals at the low concentration of 1.1 mg/m³ and above; higher concentrations induced additional effects in the larynx, lungs and respiratory tract. It is still not possible to derive a MAK value and chlorothalonil remains assigned to Section IIb of the List of MAK and BAT Values. No other end points were re-evaluated.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Chlorthalonil. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Jun;6(2):Doc024.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
mb189745d6_2ad](https://doi.org/10.34865/mb189745d6_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
09 Jul 2019

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (1992)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Zu Chlorthalonil liegen eine Begründung von 1992 (Henschler 1992), ein Nachtrag von 2000 mit ausführlicher Darstellung der Daten zur hautsensibilisierenden Wirkung (Greim 2000), sowie ein Nachtrag von 2018 zu allen Endpunkten (Hartwig und MAK Commission 2018) vor. Aufgrund einer neu verfügbaren Untersuchung mit inhalativer Exposition von Ratten wird geprüft, ob die Aufstellung eines MAK-Wertes möglich ist. Die anderen Endpunkte werden nicht erneut betrachtet.

Erfahrungen beim Menschen

Chlorthalonil wirkte bei beruflich Exponierten im Bereich von 0,3–1,2 mg/m³ reizend an Auge, Nase und Rachen und verursachte Husten, Brustenge und Kurzatmigkeit (Hartwig und MAK Commission 2018; Huang et al. 1995).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute und subakute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Es lag bisher keine Untersuchung mit wiederholter inhalativer Exposition vor, nun ist der Kommission eine bislang unveröffentlichte subakute Studie mit akuter Vorstudie zur Verfügung gestellt worden.

In der akuten Vorstudie wurden fünf männliche Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden lang nur über die Nase gegen 14,6 mg Chlorthalonil/m³ exponiert, was zu einer „geringfügig“ verminderten Körpergewichtszunahme führte. Weitere Befunde traten nicht auf (Charles River Laboratories 2013).

Jeweils zehn männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden zwei Wochen lang, an sechs Stunden pro Tag und fünf Tagen pro Woche nur über die Nase gegen flüssige Aerosole einer Formulierung mit 0; 1,1; 2,9; 9,6 oder 14,3 mg Chlorthalonil/m³ exponiert. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe mitgeführt, die nur gegen Luft exponiert war. Nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei, sieben oder 14 Tagen wurden die Tiere untersucht. Die Exposition erfolgte gegen eine unverdünnte kommerzielle Formulierung, die 53,7 Gew.-% Chlorthalonil enthielt, und die Konzentration wurde gravimetrisch gemessen. Die massenmedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) der Aerosole betragen 2,13 µm (geometrische Standardabweichung (GSD) 1,73) bis 3,91 µm (GSD 1,59). Eine Bestimmung von Chlorthalonil in der Dampfphase erfolgte nicht. Histopathologisch untersucht wurden Larynx, Lunge, Nasenhöhlen, Pharynx, Trachea sowie bronchiale und zervikale Lymphknoten, bei allen anderen Organen erfolgte nur eine makroskopische Begutachtung. Die Körpergewichtszunahme war bei allen exponierten Tieren konzentrationsabhängig reduziert (Tabelle 1),

in der Nachbeobachtungszeit nahmen diese Tiere vermehrt Nahrung auf. Bereits ab der niedrigsten Konzentration von $1,1 \text{ mg/m}^3$ traten bei allen zehn Tieren am Larynx Nekrosen am U-förmigen Knorpel sowie Plattenepithelmetaplasien und bei neun von zehn Tieren Degeneration mit Entzündung in der Nasenhöhle auf. Diese und weitere Befunde sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt (Charles River Laboratories 2013). Diese Untersuchung ergab somit keine NOAEC.

Tab. 1 Wirkung von Chlorthalonil nach akuter und subakuter inhalativer Exposition (Charles River Laboratories 2013)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂	1 Tag, 0; $14,6 \text{ mg/m}^3$, Aerosol, nur über die Nase, 6 h/d, MMAD $3,39 \mu\text{m}$ (GSD 2,48), Untersuchung am selben Tag	$14,6 \text{ mg/m}^3$: KG-Zunahme „geringfügig“ ↓
Ratte, Sprague Dawley, 10 bzw. 5 ♂	2 Wochen, 0 (Luft); 0 (Formulierung ohne Chlorthalonil); 1,1; 2,9; 9,6; $14,3 \text{ mg Chlorthalonil/m}^3$, Aerosol, Formulierung mit 53,7 Gew.-% Chlorthalonil, nur über die Nase, 6 h/d, 5 d/w, MMAD pro Chlorthalonil-Konzentrationsgruppe: $2,13 \mu\text{m}$ (GSD 3,24) – $3,92 \mu\text{m}$ (GSD 2,44); $2,17 \mu\text{m}$ (GSD 2,78) – $3,47 \mu\text{m}$ (GSD 2,34); $2,17 \mu\text{m}$ (GSD 2,54) – $2,52 \mu\text{m}$ (GSD 2,47); $2,21 \mu\text{m}$ (GSD 2,95) – $3,13 \mu\text{m}$ (GSD 2,10); Untersuchung 2 (je 10 Tiere pro Konzentration), 7 und 14 Tage (je 5 Tiere pro Konzentration) nach Expositionsende	ab $1,1 \text{ mg/m}^3$: Salivation (an den letzten Expositionstagen auch bei den gegen Formulierung ohne Chlorthalonil exponierten Tieren), Befunde in Larynx, Nase, Trachea (s. Tabelle 2); $1,1 \text{ mg/m}^3$: KG-Zunahme ca. 10 % ↓ (nicht sign.); ab $2,9 \text{ mg/m}^3$: Futteraufnahme ↓; $2,9 \text{ mg/m}^3$: KG-Zunahme ca. 20 % ↓; ab $9,6 \text{ mg/m}^3$: Färbung an der Schnauze; $9,6 \text{ mg/m}^3$: KG-Zunahme ca. 37 % ↓; $14,3 \text{ mg/m}^3$: Atemgeräusche bei 2 Tieren, KG-Abnahme (zwischen 1. und 5. Tag), am 12. Tag KG-Zunahme insgesamt ca. 53 % ↓; keine Befunde bei ophthalmologischer Untersuchung; während Nachbeobachtungszeit : leicht erhöhte Futteraufnahme der exponierten Tiere, Befunde in Larynx und Nasenhöhle (s. Tabelle 2)

GSD: geometrische Standardabweichung; MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser; sign.: statistisch signifikant

Tab. 2 Wirkung von Chlorthalonil am Atemtrakt von männlichen Ratten (Charles River Laboratories 2013)

	Expositionskonzentration (mg/m ³)					
	0 (L)	0 (F)	1,1	2,9	9,6	14,3
nach 2-wöchiger inhalativer Exposition (5 d/w) und zwei Tagen Nachbeobachtung						
Ratten / Gruppe	10	10	10	10	10	10
Larynx						
Nekrose, U-förmiger Knorpel	0	0	10	10	10	10
Plattenepithelmetaplasie, ventrolateral	0	0	10	10	10	10
Plattenepithelmetaplasie, Aryknorpel (Stellknorpel)	0	0	0	4	10	10
Exsudat	0	0	0	0	0	1
Infiltration Entzündungszellen, Lamina propria, diffus	0	0	6	8	10	10
Infiltration Entzündungszellen, Lamina propria, ventral	0	1	4	2	0	0
Lunge						
Degeneration, bronchial	0	0	1	1	4	6
Infiltration Entzündungszellen, peribronchial/peribronchiolar	0	0	4	4	3	6
Nasenhöhle						
Schnittebene 1						
Plattenepithelhyperplasie	0	0	0	0	1	8
fokale Plattenepithelhyperplasie	0	0	0	1	0	0
Degeneration mit Entzündung	0	0	0	0	1	2
minimale entzündliche Zellinfiltrationen	0	0	0	0	2	6
Geschwür	0	0	0	0	0	2
Exsudat	0	0	0	0	0	3
Schnittebene 2						
Degeneration mit Entzündung	0	0	0	0	0	1
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	9	10	10	9
ventrale Degeneration	0	0	1	0	0	0
Infiltration Entzündungszellen	0	0	0	0	1	0
Geschwür	0	0	0	0	0	2
Exsudat	0	0	1	1	3	3
Schnittebene 3						
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	6	8	10	10
ventrale Infiltration Entzündungszellen	0	0	2	2	0	0
Exsudat	0	0	0	0	1	2
Schnittebene 4						
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	5	4	7	9
ventrale Degeneration	0	0	2	1	3	1
ventrale Infiltration Entzündungszellen	0	0	0	1	0	0
Schnittebene 5						
ventrale Degeneration	0	0	0	2	7	7
Schnittebene 6						
Becherzellhyperplasie, Rachengang	0	0	0	0	0	2
Trachea						
Degeneration, Carina	0	0	0	5	4	5
Infiltration Entzündungszellen, Carina	0	0	0	0	0	1

Tab. 2 (Fortsetzung)

	Expositionskonzentration (mg/m ³)					
	0 (L)	0 (F)	1,1	2,9	9,6	14,3
Befunde am Ende der 7-tägigen Nachbeobachtungszeit						
Ratten / Gruppe	5	5	5	5	5	5
Larynx						
Nekrose, U-förmiger Knorpel	0	0	5	5	4	5
Plattenepithelmetaplasie, ventrolateral	0	0	3	5	5	5
Plattenepithelmetaplasie, Aryknorpel (Stellknorpel)	0	0	0	0	0	1
Infiltration Entzündungszellen, Lamina propria, diffus	0	0	0	1	0	2
Infiltration Entzündungszellen, Lamina propria, ventral	0	0	1	2	2	3
Nasenhöhle						
Schnittebene 1						
Plattenepithelhyperplasie	0	0	0	0	0	1
Schnittebene 2						
diffuse Degeneration mit Entzündung	0	0	0	0	0	1
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	0	2	0	0
ventrale Degeneration	0	0	4	2	5	2
Geschwür	0	0	0	0	0	1
Exsudat	0	0	0	0	0	1
Schnittebene 3						
diffuse Degeneration mit Entzündung	0	0	0	0	0	1
ventrale Degeneration	0	0	0	2	3	0
Schnittebene 4						
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	0	1	0	0
ventrale Degeneration	0	0	0	0	4	1
Schnittebene 5						
ventrale Degeneration	0	0	0	1	1	2
Befunde am Ende der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit						
Ratten / Gruppe	5	5	5	5	5	5
Larynx						
Nekrose, U-förmiger Knorpel	0	0	4	5	5	5
Plattenepithelmetaplasie, ventrolateral	0	0	1	4	5	5
Infiltration Entzündungszellen, Lamina propria, ventral	0	0	1	0	0	1
Nasenhöhle						
Schnittebene 2						
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	1	1	1	2
ventrale Degeneration	0	0	2	1	1	0
ventrale Infiltration Entzündungszellen	0	0	0	0	1	1
Schnittebene 3						
ventrale Degeneration mit Entzündung	0	0	0	0	0	1
ventrale Degeneration	0	0	1	0	0	1
Schnittebene 4						
ventrale Infiltration Entzündungszellen	0	0	0	0	0	2

L: nur gegen Luft exponierte Kontrolltiere; F: nur gegen Formulierung exponierte Kontrolltiere

Bewertung

Die kritische Wirkung von Chlorthalonil ist die starke lokale Wirkung am Atemtrakt bei Mensch und Tier.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Chlorthalonil wirkt bei beruflich Exponierten im Bereich von 0,3–1,2 mg/m³ reizend an Auge, Nase und Rachen und verursacht Husten, Brustenge und Kurzatmigkeit (Huang et al. 1995). Es liegen keine neuen Daten am Menschen vor. In der nun zugänglichen 2-Wochen-Inhalationsstudie an männlichen Ratten wurde als niedrigste Konzentration 1,1 mg/m³ untersucht, bei der bei 10/10 Tieren Nekrosen am U-förmigen Larynxknorpel und bei 10/10 Tieren Plattenepithelmetaplasien am Larynx beobachtet werden. Mit geringerer Inzidenz treten Entzündungszellen und Degenerationen in der Lunge und der Nasenhöhle auf. Alle diese Befunde sind in geringerer Inzidenz auch am Ende der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen noch zu beobachten. Mit zunehmender Konzentration nehmen auch die Befunde an Larynx, Trachea, Lunge und Nasenhöhle zu (Charles River Laboratories 2013). Diese Untersuchung ergibt keine NOAEC.

Die Humandaten deuten darauf hin, dass eine NOAEC für die lokale Wirkung unterhalb von 0,3 mg/m³ liegen müsste. Da bereits bei der niedrigsten getesteten Konzentration im Tierversuch von 1,1 mg/m³ bei allen exponierten Tieren Plattenepithelmetaplasien und Nekrosen am U-förmigen Larynxknorpel auftreten, kann keine Extrapolation auf eine Konzentration ohne Effekt durchgeführt und somit kein MAK-Wert festgelegt werden. Chlorthalonil bleibt daher weiterhin dem Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet und eine Spitzenbegrenzung entfällt auch weiterhin.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Charles River Laboratories (2013) Chlorothalonil: 2-week inhalation toxicity study in rats with up to 14 days recovery. Laboratory Report No. 34453, 20 Sep 2013, Charles River Laboratories, Edinburgh, unveröffentlicht
- Greim H (Hrsg) (2000) Chlorthalonil. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb189745d0030>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Chlorthalonil. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 3(1): 114–170. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb189745d0064>
- Henschler D (Hrsg) (1992) Chlorthalonil. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 18. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb189745d0018>
- Huang J, Aoyama K, Ueda A, Matsushita T (1995) Respiratory effects and skin allergy in workers exposed to tetrachloroisophthalonitrile. Bull Environ Contam Toxicol 55(2): 320–324. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00203028>