

Sulfotep

H¹⁾

MAK/Einstufung	0,0075 ml/m³ (ppm)²⁾ 0,1 mg/m³ Spitzenbegrenzung Kategorie III³⁾ Schwangerschaftsgruppe C²⁾
Jahr der Festsetzung	1958¹⁾, 1997²⁾, 1983³⁾
Synonyma	ASP 47 Bayer E 393 Bladafum® Dithione Dithiophos Dithiodiphosphorsäuretetraethylester Dithiotep Ethylthiopyrophosphat Sulfotepp TEDP Thiotepp
Chemische Bezeichnung	O,O,O',O'-Tetraethyldithiopyrophosphat
CAS-Nr.	3689-24-5
Formel	[(H ₃ C-CH ₂ -O) ₂ PS] ₂ O C ₈ H ₂₀ O ₅ P ₂ S ₂
Molmasse	322,34
Schmelzpunkt	k. A.
Siedepunkt bei 0,13 hPa	92 °C
Dichte bei 25 °C	1,196 g/cm ³
Dampfdruck bei 20 °C	2,2 · 10 ⁻⁴ hPa
log P_{ow}	3,58
1 ml/m³ (ppm) ≙ 13,397 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,075 ml/m³ (ppm)


 S-Q

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Sulfotep ist eine farblose bis gelbliche Flüssigkeit mit knoblauchartigem Geruch. Sulfotep wird vom Gastrointestinaltrakt, den Lungen, den äußeren Schleimhäuten und der Haut rasch resorbiert und wieder ausgeschieden. Die akute Toxizität ist hoch. Bei Ratten wurden nach 4stündiger inhalativer Exposition LC_{50} -Werte von ca. 50 mg/m^3 (ca. $3,5 \text{ ml/m}^3$), nach oraler Verabreichung LD_{50} -Werte von 5 bis 15 mg/kg KG und nach dermalen Applikation LD_{50} -Werte von 262 mg/kg KG (4stündige Exposition) bzw. 65 mg/kg KG (7tägige Exposition) erhalten.

Die durch Sulfotep verursachten Effekte auf das periphere und zentrale Nervensystem beruhen wie die anderer Organophosphatpestizide auf der Anticholinesterase-Wirkung.

Die Hemmung der Cholinesterase ist speziesspezifisch. Nach längerfristiger Verabreichung über das Futter wurde bei Hunden eine Hemmung der Cholinesterase in Plasma und Erythrozyten ab 3 ppm (ca. $0,129 \text{ mg/kg KG}$ und Tag) und bei Ratten ab 20 ppm (ca. 1 mg/kg KG und Tag) beobachtet. Angaben zur Hemmung der Cholinesterase beim Menschen liegen nicht vor.

Gemäß den Bewertungskriterien der WHO für Pestizide (WHO 1990) ist die Hemmung der Cholinesterase in Plasma oder Serum nicht als gesundheitsschädigende Wirkung anzusehen. Der NOAEL liegt vor, wenn im Gehirn keine und in den Erythrozyten eine maximal 20%ige Hemmung der Cholinesterase auftritt. Der biologische Arbeitsplatztoleranzwert (BAT-Wert) für Acetylcholinesterase-Hemmstoffe (Greim und Lehnert 1994; Henschler und Lehnert 1986), wobei auch die unspezifischen Cholinesterase-Hemmstoffe betrachtet werden, ist definiert als eine nach Schichtende auftretende Reduzierung der Acetylcholinesterase-Aktivität in den isolierten Erythrozyten um 30 % auf 70 % des individuellen Bezugswertes (vor Schichtbeginn).

In einer reproduktionstoxikologischen Untersuchung an Ratten waren embryotoxische Effekte erst bei der maternal stark toxischen Dosierung (Mortalität > 40 %) von $2,5 \text{ mg/kg KG}$ zu beobachten. Bei Kaninchen ließen sich bei einer Dosis von 3 mg/kg KG und Tag, die zu einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren führten, keine toxischen Effekte auf die Nachkommen erkennen.

Sulfotep ist weder genotoxisch (in vitro und in vivo) noch kanzerogen. In einem Buehler-Test zeigte es keine hautsensibilisierende Eigenschaft.

2 Wirkungsmechanismus

Das Insektizid Sulfotep ist ein Organophosphat, dessen Wirkung auf der Hemmung unspezifischer Cholinesterasen beruht. Im Gegensatz zu anderen Organophosphaten besitzt es in vitro eine nur mäßige Anticholinesterase-Wirkung. Eine 50%ige Hemmung der Cholinesterasen von Ratten im Plasma wird durch $6,3 \cdot 10^{-5} \text{ Mol}$, in Erythrozyten von $1,7 \cdot 10^{-5} \text{ Mol}$ und im Gehirn von $1,1 \cdot 10^{-6} \text{ Mol}$ Sulfotep erreicht (Kimmerle und Klimmer 1974; Schrader et al. 1958). Eine 50%ige Hemmung gereinigter menschlicher plasmatischer Cholinesterase (0,01%ige Lösung der Fraktion IV-6) wird durch $1,7 \cdot 10^{-8} \text{ mol Sulfotep/l}$

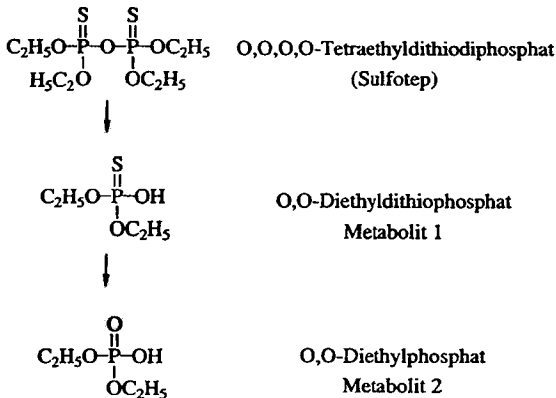
und Stunde hervorgerufen (Brauer 1948). In vivo wird nach Verabreichung von Sulfotep an Ratten eine Hemmung der Cholinesterase-Aktivität von Erythrozyten und Plasma beobachtet. Eine Hemmung der Cholinesterase-Aktivität des Gehirns zeigt sich jedoch erst nach Gabe toxischer Dosierungen von Sulfotep (BAYER 1991 a, 1993 a; Lehman 1952c).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Untersuchungen mit einmaliger Exposition weisen darauf hin, daß Sulfotep sowohl nach oraler, inhalativer als auch dermaler Exposition gut resorbiert wird (Ben-Dyke et al. 1970; Kimmerle und Klimmer 1974).

Nach einmaliger oraler Verabreichung von 4 mg ^{32}P -markiertem Sulfotep/kg KG an Sprague-Dawley-Ratten waren nach 3 Stunden ca. 60%, nach 24 Stunden 85 bis 90% und nach 48 Stunden 90 bis 97% der verabreichten Radioaktivität wieder ausgeschieden. 85 bis 91% der Radioaktivität wurde im Urin und 5 bis 6% in den Faeces nachgewiesen. Nach einmaliger oraler Verabreichung von 0,4 mg ^{32}P -markiertem Sulfotep/kg KG war die Ausscheidung über den Urin leicht erhöht und über die Faeces leicht vermindert. Die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität wurden in der Leber, die niedrigsten im Gehirn gefunden.

Im Urin wurde keine unveränderte Substanz nachgewiesen; 88 bis 96% wurden als Diethylthiophosphorsäurediester und 4 bis 12% als Diethylphosphorsäurediester identifiziert (BAYER 1980 b).



4 Erfahrungen beim Menschen

Bei einem Suizidversuch kam es bei einem Gärtner durch Einnahme einer unbestimmten Zahl von Sulfotep-haltigen Räuchertabletten (eine Packung mit 3 Tabletten enthält 3 g Sulfotep, 1 g Bariumcarbonat, 2 g Kaliumchlorat) zu einer schweren

4 Sulfotep

Vergiftung (Bewußtlosigkeit, Erbrechen, Zyanose, Schnappatmung, Lungenödem, klonisch-tonische Krämpfe). Die Behandlung mit Atropin war erfolgreich. Die Cholinesterase-Aktivität im Serum ergab am 1. Tag eine Hemmung von 70 bis 80%, am 10. Tag von 35% (Hagen 1958).

Bei zwei beruflichen Insektizid-Anwendern, die Diazinon statt in einem Aluminiumbehälter erstmalig in einem verzinnnten Edelstahlbehälter ausbrachten, kam es zu Übelkeit, Erbrechen, Brennen in den Augen, Visusstörungen, Atembeschwerden, Muskelzuckungen in den Extremitäten und Schwäche. Die Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten war bei der einen Person auf 42% (2 Tage nach Exposition), bei der anderen Person auf 62% (4 Tage nach Exposition) vermindert. Nach 28 bzw. 20 Tagen lagen die Aktivitäten wieder bei mehr als 90%. Die Analyse des Insektizids ergab, daß es sich hauptsächlich um Zersetzungsprodukte des Diazinons handelte. Das hauptsächlichliche Zersetzungsprodukt war 2-Isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidin, in geringen Mengen wurde u. a. auch Sulfotep nachgewiesen (Soliman et al. 1982).

Bei Personen, die mit der Herstellung von Sulfotep beschäftigt waren, wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Gesundheit beobachtet (BAYER 1983a).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Sulfotep ist akut hochtoxisch. Bei Ratten wurden nach 4stündiger inhalativer Aerosol-Exposition LC_{50} -Werte von 59 (σ) bzw. 38 mg/m³ (φ), entsprechend 4,4 bzw. 2,9 ml/m³ erhalten. Bei oraler Applikation betragen die LD_{50} -Werte 5 bis 14 mg/kg KG und bei dermalen Applikation 262 mg/kg KG (4stündige Exposition) bzw. 65 mg/kg KG (7tägige Exposition). Die LD_{50} nach dermalen Applikation an Kaninchen wird mit 5 mg/kg KG (24stündige Exposition) bzw. 20 mg/kg KG (k. w. A.) angegeben (siehe Tabelle 1). Als Symptome zeigten sich nach oraler Verabreichung Tremor, Speichel- und Tränenfluß, Durchfall und Krämpfe (Lehman 1951).

Bei Hühnern wurde die LD_{50} mit 16 mg/kg KG (BAYER 1993b) bzw. 25 mg/kg KG (Kimmerle und Klimmer 1974) bestimmt. Als klinische Befunde traten Apathie, taumelnder Gang, Speichelfluß, Hecheln, aufgeplustertes Federkleid, Atemnot, Lautäußerung, Durchfall, Tränenfluß und Flügelschlag auf. Bei den während der Nachbeobachtungszeit gestorbenen Tieren wurden folgende Befunde erhoben: Lunge gebläht, flüssigkeitshaltig; Schleimhaut des Duodenums gerötet; Milz blaß; Herzbeutel mit Blut gefüllt; Leber blaß, brüchig, erscheint vergrößert, beide Leberlappen mit schwarzen Punkten von 1 bis 2 mm Durchmesser durchzogen. Hinweise auf verzögert auftretende Wirkungen ergaben sich in der Nachbeobachtungszeit nicht (BAYER 1993b).

Tab. 1. Akute Toxizität von Sulfotep

Spezies	Applikationsart	Konzentration / Dosis	Effekt	Literatur
Ratte	inhalativ (Aerosol), 1 h	330 mg/m ³ (♂)	LC ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
		160 mg/m ³ (♀)	LC ₅₀	
	4 h	59 mg/m ³ (♂)	LC ₅₀	
		38 mg/m ³ (♀)	LC ₅₀	
Maus	inhalativ (Aerosol), 1 h	155 mg/m ³ (♂)	LC ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
		40 mg/m ³ (♂)	LC ₅₀	
Ratte	oral	1–5 mg/kg KG	LD ₅₀	Ben-Dyke et al. 1970
Ratte	oral	5 mg/kg KG	LD ₅₀	Lehman 1951
Ratte	oral	5–14 mg/kg KG (♂)	LD ₅₀	BAYER 1963, 1974, 1982b, 1989d; Kimmerle und Klimmer 1974
Ratte	oral	8–10 mg/kg KG (♀)	LD ₅₀	BAYER 1962, 1963; Kimmerle und Klimmer 1974
Ratte	oral	10 mg/kg KG	LD ₅₀	Monsanto 1950
Maus	oral	29 mg/kg KG (♂)	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
		22 mg/kg KG (♀)		
Kaninchen	oral	25 mg/kg KG	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
Kaninchen	oral	30 mg/kg KG	LD ₅₀	Monsanto 1950
Hund	oral	5 mg/kg KG	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
Katze	oral	3 mg/kg KG	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
Huhn	oral	25 mg/kg KG	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
Huhn	oral	16 mg/kg KG	LD ₅₀	BAYER 1993b
Ratte	dermal (25%ig in PEG), 4 h	262 mg/kg KG (♂)	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
		65 mg/kg KG (♂)		
Kaninchen	dermal, 24 h	5 mg/kg KG	LD ₅₀	Lehman 1952a
Kaninchen	dermal	20 mg/kg KG	LD ₅₀	Ben-Dyke et al. 1970
Kaninchen	dermal (offen)	80–100 mg/kg KG	letal	Monsanto 1950
Ratte	i.p.	9 mg/kg KG (♂)	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
		7 mg/kg KG (♀)		
Maus	i.p.	8 mg/kg KG	LD ₅₀	Toy 1951
Maus	i.p.	15 mg/kg KG (♂)	LD ₅₀	Kimmerle und Klimmer 1974
		12 mg/kg KG (♀)		
Maus	s.c.	15 mg/kg KG	LD ₅₀	BAYER 1963

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Es liegt eine Inhalationsstudie mit wiederholter Exposition vor, bei der je 10 männliche und weibliche Wistar-Ratten 12 Wochen (6 h/d, 5 d/w) gegenüber 0; 0,9; 1,9 oder 2,8 mg Sulfotep/m³ exponiert wurden [Ganzkörperexposition gegenüber einem Aerosol aus technischem Sulfotep verdünnt in Ethanol und Polyethylenglykol (1 : 1)]. Es zeigten sich keine Effekte bzgl. Erscheinungsbild, Verhalten, Körpergewichtsentwicklung, klinisch-chemischer oder hämatologischer Parameter. In der höchsten Expositionsgruppe waren die Lungengewichte der weiblichen Tiere signifikant erhöht und die Cholinesterase-Aktivität im Plasma bei beiden Geschlechtern vermindert (♂ 23 %, ♀ 11 %). Die Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten war in keiner Gruppe verändert (Kimmerle und Klimmer 1974). Als NOEC kann 1,9 mg/m³ (0,14 ml/m³) angegeben werden. Eine histopathologische Untersuchung der Organe wurde nicht durchgeführt.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die 3monatige Verabreichung von Sulfotep an je 20 männliche und weibliche Wistar-Ratten über das Futter in Konzentrationen von 0, 5, 10, 20 oder 50 ppm (50%iges pulverförmiges Präparat; BAYER 1968) oder die 2jährige Verabreichung von 0, 2, 10 oder 50 ppm (50%ige Vormischung mit Wessalon S; BAYER 1983 b) an je 50 männliche und weibliche Wistar-Ratten führten zu keinen signifikanten Auswirkungen auf das Verhalten, die Körpergewichtszunahme, den Futterverbrauch, klinisch-chemische oder hämatologische Parameter, makroskopische oder histopathologische Parameter. Eine mehr als 20%ige Verminderung der Cholinesterase-Aktivität in Plasma und Erythrozyten wurde bei 20 und 50 ppm (BAYER 1968) bzw. bei 50 ppm (BAYER 1983 b) festgestellt. Der NOEL (BAYER 1983 b) bzw. NOAEL (BAYER 1968) beträgt 10 ppm (ca. 0,5 mg/kg KG und Tag).

Bei 52wöchiger Verabreichung von Sulfotep (ASP-47) über das Futter an Ratten (k. w. A.) ergaben sich bei 60 ppm keine auffälligen Effekte, ab 180 ppm Mortalität, jedoch keine histopathologischen Befunde (Lehman 1952 b, d).

In einer 2-Generationen-Studie wurden je 30 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten 0, 2, 10 oder 50 ppm Sulfotep über das Futter (E 393, technisch; Reinheit > 96,1 %; ♂: 0,18; 0,93; 4,65 mg/kg KG und Tag; ♀: 0,22; 1,05; 5,49 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Es zeigten sich weder reproduktionstoxische noch klinische oder pathologische Effekte. Bei den Muttertieren der 50-ppm-Gruppe kam es in Einzelfällen zu Krämpfen und Tremor. Die Körpergewichtsentwicklung der weiblichen F₀-Tiere war ab 10 ppm beeinträchtigt, die der weiblichen F₁-Tiere bei 50 ppm.

Die Cholinesterase-Aktivität des Gehirns zeigte bis zur höchsten Konzentration keine Beeinflussung. Eine Verminderung der Cholinesterase-Aktivität im Plasma und den Erythrozyten war bei allen Tieren bei 50 ppm zu beobachten; bei weiblichen Tieren war die Cholinesterase der Erythrozyten schon ab 10 ppm (F₀: 21 %,

F₁: 15%) erniedrigt. Der NOAEL für weibliche Tiere beträgt 2 ppm (ca. 0,25 mg/kg KG und Tag), für männliche Tiere 10 ppm (ca. 1,25 mg/kg KG und Tag) (BAYER 1991 b).

Bei je 50 männlichen und weiblichen BOR:CFW₁-Mäusen, denen 0, 2, 10 oder 50 ppm Sulfotep (50%ige Vormischung mit Wessalon S) 2 Jahre über das Futter verabreicht wurde, waren bis zur höchsten Konzentration keine relevanten Anzeichen für toxische Effekte (Verhalten, Körpergewichtszunahme, Futtermittelverbrauch, klinisch-chemische oder hämatologische Parameter, makroskopische oder histopathologische Parameter) zu beobachten. Cholinesterase-Aktivitäten wurden nicht bestimmt. Der NOAEL für toxische Effekte liegt bei mehr als 50 ppm ($\sigma > 15,9$ mg/kg KG und Tag; $\varphi > 22,65$ mg/kg KG und Tag) (BAYER 1982a). Ein NOAEL bzgl. Hemmung der Cholinesterase in den Erythrozyten kann nicht angegeben werden. In Übereinstimmung mit Resultaten anderer Organophosphate reagiert der Hund sensitiver als Ratte und Maus auf die Exposition gegenüber Sulfotep. In einer subchronischen Untersuchung wurde Sulfotep (50%ige Vormischung mit Wessalon S) mit dem Futter über 13 Wochen in Konzentrationen von 0; 0,5; 3; 15 oder 75 ppm (durchschnittliche Wirkstoffaufnahme: 0,014; 0,129; 0,571 bzw. 3,014 mg/kg KG und Tag) an je 4 männliche und weibliche Beagle-Hunde verabreicht. Nur bei 75 ppm zeigten sich toxische Effekte wie häufiges Erbrechen, mattes Fell, weiche Faeces, Hinweise auf Anämie (verminderter Hämatokrit), verminderte Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme sowie eine leichte Atrophie des Thymus. Eine mehr als 20%ige Verminderung der Cholinesterase-Aktivität in Plasma ($\sigma + \varphi$) und Erythrozyten (φ) wurde ab 3 ppm nachgewiesen. Der NOAEL bzgl. Cholinesterase-Hemmung beträgt 0,5 ppm (0,014 mg/kg KG und Tag) (BAYER 1975).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Die dermale Verabreichung von 1 mg Sulfotep (ASP-47)/kg KG und Tag an Kaninchen über 21 Tage (k. w. A.) führte zu schweren Symptomen aber zu keinen Todesfällen. Hingegen verstarben nach 3maliger Verabreichung von 2 mg/kg KG alle Tiere (Lehman 1952a).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Die 24stündige okklusive Applikation von 0,1 g technischem Sulfotep auf die Kaninchenhaut mit 7tägiger Nachbeobachtung ließ keine irritative Wirkung erkennen (Kimmerle und Klimmer 1974).

Die Instillation von 20 μ l unverdünnter Substanz ins Kaninchenauge verursachte in den ersten Minuten leichte Unverträglichkeitsreaktionen (k. w. A.). Nach 24 Stunden erwiesen sich die Konjunktiven wieder als normal (Kimmerle und Klimmer 1974).

5.4 Allergene Wirkung

In einem Buehler-Test an Meerschweinchen nach OECD-Richtlinien zeigte Sulfotep keine hautsensibilisierende Eigenschaft. Die erste Induktionsbehandlung erfolgte

8 Sulfotep

mit der unverdünnten Substanz, die zweite und dritte Induktionsbehandlung sowie die Auslösebehandlung mit der 50%igen Substanz in Cremophor. Drei Tiere verstarben nach der ersten oder zweiten Induktionsbehandlung als Folge der hohen Sulfotep-Konzentration (BAYER 1989a).

5.5 Reproduktionstoxizität

In einer 2-Generationen-Studie (siehe Kapitel 5.2.2, BAYER 1991b) an Wistar-Ratten, die Sulfotep über das Futter in Konzentrationen von 0, 2, 10 oder 50 ppm erhielten, war ab 10 ppm die Körpergewichtsentwicklung der weiblichen F_0 -Tiere, ab 50 ppm auch die der weiblichen F_1 -Tiere beeinträchtigt. Eine Verminderung der Cholinesterase-Aktivität im Plasma und den Erythrozyten war bei allen Tieren bei 50 ppm zu beobachten. Bei weiblichen Tieren war die Cholinesterase der Erythrozyten schon ab 10 ppm (F_0 : 21%, F_1 : 15%) erniedrigt. Der NOEL bzgl. Cholinesterase-Hemmung in den Erythrozyten beträgt für weibliche Tiere 2 ppm (0,22 mg/kg KG und Tag) und für männliche Tiere 10 ppm (0,93 mg/kg KG und Tag). Der NOAEL für reproduktionstoxische Effekte ist mit 10 ppm (δ : 0,93 mg/kg KG und Tag; η : 1,05 mg/kg KG und Tag) angegeben (BAYER 1991b).

In einer Untersuchung an Long-Evans-Ratten, wobei die Elterntiere insgesamt über 16 Wochen (Beginn: 4 Wochen vor der Verpaarung) und die Nachkommen ab dem 21. Lebenstag über 4 Wochen mit dem Futter Sulfotep (Sulfotep p) in Konzentrationen von 0, 10, 20 oder 50 ppm erhielten, war kein Effekt auf die Fertilitätsrate oder die Wurfgröße zu beobachten. Die Cholinesterase-Aktivität des Plasmas war bei 50 ppm bei allen adulten Tieren, bei 20 ppm bei adulten männlichen F_1 - sowie weiblichen F_0 - und F_1 -Tieren vermindert. Bei 10 ppm war bei den adulten weiblichen F_1 -Tieren eine Verringerung der Aktivität von über 30% zu verzeichnen, die sich jedoch als nicht signifikant erwies. In der ersten Woche nach der Geburt war bei den männlichen und weiblichen F_1 -Tieren die Cholinesterase-Aktivität des Plasmas bei 50 ppm nicht signifikant (18%) vermindert. Effekte auf die Cholinesterase-Aktivität des Gehirns waren nicht zu erkennen. Die Cholinesterase-Aktivität der Erythrozyten war bei allen adulten Tieren bei 50 ppm, nicht aber bei 20 ppm vermindert. Bei den neugeborenen F_1 -Tieren war in der ersten Woche nach der Geburt bei keiner Dosis die Cholinesterase-Aktivität der Erythrozyten beeinträchtigt (BAYER 1976). Der NOAEL bzgl. Cholinesterase-Hemmung in den Erythrozyten liegt in dieser Studie bei 20 ppm (für weibliche Tiere ca. 1,5 mg/kg KG und Tag).

In entwicklungstoxikologischen Untersuchungen an Ratten mit oraler Verabreichung von 0; 0,1; 0,3; 1 mg Sulfotep/kg KG und Tag (BAYER 1980a; Long-Evans-Ratten), 0; 0,3; 0,8; 2,5 mg Sulfotep/kg KG und Tag (BAYER 1991a; Crl:CD BR-Ratten) bzw. 0; 0,1; 1,4 mg Sulfotep/kg KG und Tag (BAYER 1993a, Crl:CD BR-Ratten) über die Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 15 wurden bis zu einer Dosis von 1,4 mg/kg KG und Tag keine reproduktionstoxischen Effekte beobachtet. Bei 2,5 mg/kg KG und Tag war bei den Muttertieren die Mortalitätsrate erhöht (14/33). Es zeigten sich Vergiftungserscheinungen (z. B. Hypoaktivität, Tremor, tonische Krämpfe). Das Körpergewicht war verringert und das Plazentagewicht erhöht. Embryotoxische Effekte zeigten sich in Form einer erhöhten Resorp-

tionsrate, eines verminderten fetalen Körpergewichtes und einer erhöhten Inzidenz an Ossifikationsstörungen (BAYER 1991 a). Bei den Muttertieren war am Gestationstag 16 die Cholinesterase-Aktivität in Plasma und Erythrozyten ab 0,8 mg/kg KG und Tag und im Gehirn bei 2,5 mg/kg KG und Tag signifikant vermindert. Bei 0,3 mg/kg KG und Tag waren die Cholinesterase-Aktivitäten nicht signifikant vermindert (Plasma 16%, Erythrozyten 22%; BAYER 1991 a). Bei 0,1 mg/kg KG und Tag waren die Cholinesterase-Aktivitäten nicht beeinträchtigt (BAYER 1993 a). Der NOEL bzgl. maternaler Cholinesterase-Hemmung in den Erythrozyten beträgt 0,3 mg/kg KG und Tag, der NOEL 0,1 mg/kg KG und Tag. Da für die Nachkommen nur die Cholinesterase-Aktivität des Gehirns bestimmt wurde, die selbst bei der höchsten Dosis nicht verändert war (BAYER 1991 a, 1993 a), läßt sich aus diesen Untersuchungen kein NOEL bzgl. der Cholinesterase-Hemmung in den Erythrozyten der Nachkommen ableiten.

Kaninchen wurden vom 6. bis 18. Gestationstag 0; 0,3; 1 oder 3 mg Sulfotep/kg KG und Tag oral verabreicht. Bei den Muttertieren waren ab 3 mg/kg KG und Tag Körpergewicht und Futteraufnahme vermindert. Bei den Nachkommen zeigten sich bis zur höchsten Dosis von 3 mg/kg KG und Tag keine reproduktionstoxischen Effekte (BAYER 1984). Der NOEL für maternale Toxizität liegt daher bei 1 mg/kg KG und Tag und für Entwicklungstoxizität bei > 3 mg/kg KG und Tag. Es wurden keine Messungen der Cholinesterase-Aktivität durchgeführt.

5.6 Genotoxizität

In den durchgeführten Genotoxizitätsuntersuchungen *in vitro* und *in vivo* zeigte Sulfotep meist keine relevanten positiven Effekte.

In vitro wurden Mutagenitäts-Tests an den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 (20–12 500 µg/Platte; leichte Bakterientoxizität ab 775 µg/Platte, Präzipitation ab 3100 µg/Platte; BAYER 1989 b), TA98, TA100, TA1537 (3,15–3150 µl/Platte; BAYER 1977) bzw. TA98, TA100, TA1535, TA97 (100–10 000 µg/Platte; Zeiger et al. 1988) durchgeführt, wobei lediglich mit dem Stamm TA1535 unter Zusatz von Hamsterleber-S9-Mix ein positives Resultat erzielt wurde (Zeiger et al. 1988). Negative Resultate wurden mit einem Test auf mitotische Rekombination an *Saccharomyces cerevisiae* D7 ohne S9-Mix erhalten, wobei maximal 10 000 µg/ml getestet wurden; Konzentrationen ab 625 µg/ml wirkten zytotoxisch. Mit S9-Mix zeigte sich ab 1250 µg/ml eine schwache mutagene Wirkung; 2500 µg/ml waren zytotoxisch (BAYER 1989 c). Negative Resultate wurden auch mit einem zytogenetischen Test an menschlichen Lymphozyten (max. 240 µg/ml; BAYER 1990) jeweils mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems erhalten.

In vivo liegen ein Mikronukleustest am Knochenmark von männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen (zweimalig 1 bzw. 3 mg/kg KG oral in 24 Stunden; Tötung 6 Stunden nach der 2. Applikation; BAYER 1978) und ein Dominant-Letal-Test an männlichen NMRI-Mäusen (einmalig 10 mg/kg KG oral; Dosis im toxischen Bereich: 5stündige Somnolenz; Tod von 9/50 Tieren; BAYER 1979) vor, die ebenfalls negativ verliefen.

5.7 Kanzerogenität

In einer 2-Jahres-Studie an Wistar-Ratten (BAYER 1983b) und BOR:CFW₁-Mäusen (BAYER 1982a) mit Verabreichung von Sulfotep über das Futter in Konzentrationen bis zu 50 ppm (siehe auch Abschnitt 5.2), wobei die MTD bei Mäusen allerdings nicht erreicht wurde, war die Tumorzinzidenz nicht erhöht.

5.8 Sonstige Wirkungen

Neurotoxische Wirkung

Weißes Leghorn-Hühnern wurde einmalig oral 10 bis 30 mg Sulfotep/kg KG (BAYER 1993b) bzw. einmalig oral 10 bis 50 mg Sulfotep/kg KG oder i.p. 5 bis 50 mg Sulfotep/kg KG (Kimmerle und Klimmer 1974) verabreicht. Während der Nachbeobachtungszeit (3 bzw. 4 Wochen) ließen sich keine Anzeichen für neurotoxische Symptome (Ataxie, Paralyse der Extremitäten) erkennen.

Unter Antidot-Schutz (20 oder 30 mg Atropin/kg KG oder jeweils 25 mg/kg KG Atropin und Pyridin-2-aldoxim-1-methochlorid, PAM) wurde weißen Leghorn-Hühnern einmalig per Schlundsonde 50 mg Sulfotep/kg KG (3fache LD₅₀) verabreicht. Die mittlere Cholinesterase-Hemmung im Gehirn betrug 48 Stunden nach der Applikation 66% (Positivkontrolle Trikresylphosphat-MTS 1922, TOCP, 24%). Die Aktivität der neurotoxischen Esterase war 48 Stunden nach Applikation im Vergleich zu der der Kontrolltiere nicht nennenswert vermindert (Gehirn 0%, Rückenmark 3%, Ischiassnerv 17%; Positivkontrolle jeweils > 95%). Aus dieser Untersuchung läßt sich schließen, daß Sulfotep kein neurotoxisches Potential im Sinne einer verzögert auftretenden neurotoxischen Wirkung besitzt (BAYER 1993c).

Antidote

Die Behandlung von Ratten, die mit toxischen oder letalen Dosierungen von Sulfotep vergiftet wurden, mit Atropin (50 mg/kg KG), Pralidoxim (50 mg/kg KG) oder Obidoxim (20 mg/kg KG) führte zu einer Verminderung der Toxizität von Sulfotep (Kimmerle und Klimmer 1974; Lorke und Kimmerle 1969).

6 Bewertung

Es liegen keine bewertungsrelevanten Untersuchungen am Menschen vor. Die Hauptwirkung von Sulfotep ist eine deutlich speziesspezifische Hemmung der Cholinesterase-Aktivität mit relativ steilen Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Da jedoch keine entsprechenden Daten für den Menschen vorliegen, kann kein wissenschaftlich begründeter MAK-Wert angegeben werden.

Es werden In-vitro-Untersuchungen benötigt, die die Hemmung der Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten von Mensch, Ratte, Maus und Hund untersuchen und als Basis für ein toxikokinetisches Modellierung der Situation beim Menschen dienen.

Zur Ableitung eines vorläufigen MAK-Wertes können die Daten der sensitivsten Spezies, des Hundes, als „worst case“-Abschätzung herangezogen werden. In einer 13-Wochen-Untersuchung wurde ein NOAEL von 0,5 ppm im Futter, entsprechend 0,014 mg/kg KG und Tag abgeleitet. Bei inhalativer Exposition wird für einen Arbeiter mit einem Körpergewicht von 70 kg, der während einer Arbeitsschicht 10 m³ Luft einatmet, eine entsprechende Luftkonzentration von 0,098 mg/m³ erhalten. Der bisherige MAK-Wert von 0,2 mg/m³ ist daher zu hoch und wird vorläufig auf 0,1 mg/m³, entsprechend 0,0075 ml/m³, abgesenkt. Die Spitzenbegrenzung bleibt, aufgrund der kumulierenden Wirkung der Cholinesterase-Hemmung, bei Kategorie III.

Es liegen Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen vor. Bei Ratten traten embryotoxische Effekte wie erhöhte Resorptionsraten oder verminderte Körpergewichte erst bei der maternal stark toxischen Dosierung von 2,5 mg/kg KG und Tag auf. Bei Kaninchen zeigten sich bei der höchsten Dosierung von 3 mg/kg KG und Tag, die maternal zu einer verminderten Körpergewichtszunahme führte, keine embryotoxischen Effekte. Bzgl. der Cholinesterase-Hemmung in den Erythrozyten wurde bei Ratten ein maternaler NOAEL von 0,3 mg/kg KG und Tag ermittelt. Für die Nachkommen liegen keine entsprechenden Daten vor; es gibt jedoch Hinweise, daß die Neugeborenen nicht sensitiver als die Muttertiere bzgl. der Hemmung der Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten reagieren.

Ausgehend von einem MAK-Wert von 0,1 mg/m³ würde eine Ratte in 8 Stunden (Atemvolumen 0,048 m³/8 h) 4,8 µg Sulfotep (ca. 0,015 mg/kg KG) aufnehmen. Im Vergleich dazu liegt der NOAEL von 0,3 mg/kg KG und Tag um das 20fache höher. Sulfotep wird daher in Schwangerschaftsgruppe C eingeordnet.

Die vorliegenden Untersuchungen zur dermalen Resorption von Sulfotep sind nicht ausreichend. Angesichts der Daten zur akuten Toxizität und einer anzunehmenden guten Hautgängigkeit bleibt Sulfotep mit „H“ markiert.

In einem Buehler-Test ließ Sulfotep kein allergenes Potential erkennen. Die Substanz wird deshalb nicht mit „S“ gekennzeichnet.

7 Literatur

- BAYER (1962) Acute oral and dermal toxicity of sulfotep to rats. Department of Pharmacology, University of Chicago, Illinois, USA, 08.12.1962, unveröffentlicht
- BAYER (1963) Sulfotep (E 393); Toxizität bei einmaliger oraler Verabreichung. BAYER AG, Toxikologisches und Gewerbehygienisches Laboratorium, 18.01.1963, unveröffentlicht
- BAYER (1968) Toxikologische Prüfung des Wirkstoffes „Sulfotep“ (BAYER). Pharmakologisches Institut, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 29.10.1968, unveröffentlicht
- BAYER (1974) Bestimmung der akuten Toxizität (LD₅₀). BAYER AG, Institut für Toxikologie, 23.10.1974, unveröffentlicht
- BAYER (1975) E 393 (Sulfotep): Subchronic toxicity study on dogs with administration in food (thirteen week study). BAYER AG, Institut für Toxikologie, Nr 5756, 01.12.1975, unveröffentlicht
- BAYER (1976) The influence of sulfotep on cholinesterase activity in new born rats. Institute of Comparative and Human Toxicology, International Center of Environmental Safety, Albany Medical College, Holloman AFB, New Mexico, USA, unveröffentlicht
- BAYER (1977) Ames test for Bladafum (sulfotep). Pharmakologisches Institut, Universität Mainz, unveröffentlicht

- BAYER (1978) E 393 – Micronucleus test on the mouse to test for mutagenic effect. BAYER AG, Institut für Toxikologie, Nr 7917, 09.11.1978, unveröffentlicht
- BAYER (1979) E 393 (active ingredient in Bladafum) – Dominant lethal test on male mouse to test for mutagenic effect. BAYER AG, Institut für Toxikologie, Nr 8286, 05.04.1979, unveröffentlicht
- BAYER (1980a) E 393 (Bladafum): Study for embryotoxic and teratogenic effects following oral administration to the rat. BAYER AG, Institut für Toxikologie, Nr 9171, 20.05.1980, unveröffentlicht
- BAYER (1980b) Investigation of biokinetics and biotransformation of [³²P]-sulfotep in rats. BAYER AG, Institut für Toxikologie, NA 779190, Juni 1980, unveröffentlicht
- BAYER (1982a) Sulfotep(p) (E 393, active ingredient of Bladafum®): Chronic toxicology study on mice (Feeding study over 2 years). BAYER AG, Institut für Toxikologie; Nr 10954; Histopathologischer Report Kentox Ltd, England, 22.06.1982, unveröffentlicht
- BAYER (1982b) Bestimmung der akuten Toxizität (LD₅₀). BAYER AG, Institut für Toxikologie, 05.05.1982, unveröffentlicht
- BAYER (1983a) Mitteilung, BAYER AG, Ärztliche Abteilung, 24.03.1993, unveröffentlicht
- BAYER (1983b) Sulfotep(p) (E 393, active ingredient of Bladafum®): Chronic toxicology study on rats (feeding study over 2 years). BAYER AG, Institut für Toxikologie, Nr 11640; Histopathologischer Report Hazleton Laboratories Ltd, England, 21.03.1983, unveröffentlicht
- BAYER (1984) E 393: Study for embryotoxic effects on rabbits following oral administration. BAYER AG, Institut für Toxikologie, Nr 12906, 04.09.1984, unveröffentlicht
- BAYER (1989a) E 393: Study for skin-sensitizing effects on Guinea pigs (Buehler test). BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, Nr 18263, 10.08.1989, unveröffentlicht
- BAYER (1989b) E 393 (c.n. Sulfotep) Salmonella/microsome test to evaluate for point mutagenic effects. Unveröffentlichte Untersuchung Nr 17982, BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, 27.04.1989, unveröffentlicht
- BAYER (1989c) Test on *S. cerevisiae* D7 to evaluate for point mutagenic effects. BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, Nr 18526, 14.11.1989, unveröffentlicht
- BAYER (1989d) Bestimmung der akuten Toxizität (LD₅₀). BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, 16.08.1989, unveröffentlicht
- BAYER (1990) In vitro cytogenetic study with human lymphocytes for the detection of induced clastogenic effects. BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, Nr 18888, 09.03.1990, unveröffentlicht
- BAYER (1991a) Developmental toxicity study with E 393 technical (Sulfotep) in the rat. Toxicology Department Miles Inc, Elkhart, Indiana, USA, Nr R 5293, 22.03.1991, unveröffentlicht
- BAYER (1991b) E 393 (c.n. Sulfotep): Two-generation study on rats. BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, Nr 20878; Histopathologischer Report Life Science Research, Eye, Suffolk, England, 04.12.1991, unveröffentlicht
- BAYER (1993a) A supplemental developmental toxicity study with E 393 technical in the rat. Healthcare Miles Inc, Elkhart, Indiana, USA, Nr R 5986, 03.06.1993, unveröffentlicht
- BAYER (1993b) E 393 (Sulfotep): Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität am Huhn (*Gallus domesticus*). BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, Nr 22281, 27.05.1993, unveröffentlicht
- BAYER (1993c) E 393 (Sulfotep): Untersuchungen zur Wirkung auf die neurotoxische Esterase (NTE) und Cholinesterase (CHE) nach oraler Verabreichung an Hühner. BAYER AG, Fachbereich Toxikologie, Nr 22282, 27.05.1993, unveröffentlicht
- Ben-Dyke R, Sanderson DM, Noakes DN (1970) Acute toxicity data for pesticides. *World Rev Pestic Control* 9: 119–127
- Brauer RW (1948) Inhibition of the cholinesterase activity of human blood plasma and erythrocyte stroma by alkylated phosphorus compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 92: 162–172
- Greim H, Lehnert G (Hrsg) (1994) Biologische Arbeitsstofftoleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 7. Lieferung, Acetylcholinesterase-Hemmer, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim

- Hagen H (1958) Über eine Vergiftung mit dem Pflanzenschutz-Räuchermittel Bladafum. *Medizinische*: 169–170
- Henschler D, Lehnert G (Hrsg) (1986) *Biologische Arbeitsstofftoleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*, 3. Lieferung, Acetylcholinesterase-Hemmer, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Kimmerle G, Klimmer OR (1974) Acute and subchronic toxicity of sulfotep (TEDP). *Arch Toxicol* 33: 1–16
- Lehman AJ (1951) Chemicals in food: A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Part II. Pesticides. *Assoc Food Drug Off US Q Bull* 15: 122–133
- Lehman AJ (1952a) Chemicals in food: A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Part II. Pesticides, section II. Dermal toxicity. *Assoc Food Drug Off US Q Bull* 16: 3–9
- Lehman AJ (1952b) Chemicals in food: A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Part II. Pesticides, section III. Subacute and chronic toxicity. *Assoc Food Drug Off US Q Bull* 16: 47–53
- Lehman AJ (1952c) Chemicals in food: A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Part II. Pesticides, section IV. Biochemistry. *Assoc Food Drug Off US Q Bull* 16: 85–91
- Lehman AJ (1952d) Chemicals in food: A report to the Association of Food and Drug Officials on current developments. Part II. Pesticides, section V. Pathology. *Assoc Food Drug Off US Q Bull* 16: 126–132
- Lorke D, Kimmerle G (1969) Die Wirkung von Reaktivatoren bei der Vergiftung mit Phosphorsäureestern. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 263: 237–238
- Monsanto (Monsanto Chemical Corporation) (1950) Initial submission: Toxicological investigation of tetraethyl dithionopyrophosphate with cover letter dated 080592. OTS0545594, New Doc ID 88-920007276
- Schrader G, Lorenz W, Mühlmann R (1958) Monothio-pyrophosphorsäure-tetraalkylester – ihre Herstellung und ihre Eigenschaften. *Angew Chem* 70: 690–694
- Soliman AA, Sovocool GW, Curley A, Ahmed NS, El-Fiki S, El-Sebae A-K (1982) Two acute human poisoning cases resulting from exposure to diazinon transformation products in Egypt. *Arch Environ Health* 37: 207–212
- Toy ADF (1951) Tetraethyl dithionopyrophosphate and related tetraalkyl dithionopyrophosphates. *J Am Chem Soc* 73: 4670–4674
- WHO (World Health Organization) (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. *IPCS – Environmental Health Criteria* 104, WHO, Genf, 63–64
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11, Suppl 12: 1–158

abgeschlossen am 25.02.1997

1

