

**Ausgabe: Januar 2012**

Stand: November 2011

**Heptachlor  
(CAS-Nr.: 76-44-8)****1. AGW**0,05 mg/m<sup>3</sup> E

Überschreitungsfaktor 8 (II)

Hautresorption H

Schwangerschaftskategorie ?

**2. Stoffcharakterisierung**

Summenformel:	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>7</sub>
Molekulargewicht:	373,5 g/Mol
CAS-Nr.:	76-44-8
Schmelzpunkt:	95 °C
Siedepunkt:	135-145 °C
Wasserlöslichkeit:	0,28 ml/l bei 25°C

Umrechnungsfaktoren (vgl. DFG 2009):	1 ppm = 15,5 mg/m <sup>3</sup>
	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,0644 ppm

Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich in der DFG MAK-Begründung von 2009. Die folgende Darstellung beinhaltet Auszüge aus der MAK-Begründung und konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien.

**3. Toxikokinetik/Metabolismus**

Heptachlor ist ein chloriertes Dicyclopentadien-Insektizid, das oral und dermal gut resorbiert wird. Der Hauptmetabolit Heptachlorepoxid wird u. a. im Fettgewebe gespeichert. Die langsame Einstellung des Fließgleichgewichtes im Fett lässt auf eine entsprechend lange Eliminationshalbwertszeit schließen (DFG 2009). Bei Ratten

wurde eine Periode von 12 Wochen nach Expositionsende bis zur kompletten Ausscheidung beschrieben (WHO 2006)

#### **4. Akute Toxizität**

Die LD50 oral liegt bei 40 – 162 mg/kg, die LD50 dermal bei 119-250 mg/kg (DFG 2009). Daten zur inhalativen Exposition liegen nicht vor.

#### **5. Reizwirkung/Ätzwirkung**

Keine Daten vorhanden.

#### **6. Sensibilisierung**

Keine Daten vorhanden.

#### **7. Toxizität nach wiederholter Belastung**

Bei weiblichen Ratten führte die Verabreichung von Heptachlor im Futter bei ca. 5 mg/kg KGW/Tag zu einer erhöhten Inzidenz an Schilddrüsenadenomen und –karzinomen. Bei B6C3F1-Mäusen wurde nach Verabreichung von Heptachlor im Futter eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen bei etwa 1 mg/kg KGW/Tag und von Leberkarzinomen ab etwa 1,5 mg/kg KGW/Tag festgestellt. Aus Fütterungsstudien mit einem Gemisch bestehend aus Heptachlor und Heptachlorepoxyd wurde für die krebserzeugende Wirkung an der Leber von Mäusen (CD-1) ein NOAEL von 0,75 mg/kg KGW/Tag angegeben (DFG 2009).

Heptachlorepoxyd ist der Hauptmetabolit von Heptachlor und zeigte in einer oralen 2-Jahres-Studie mit Mäusen eine dem Heptachlor vergleichbar erhöhte Inzidenz an Lebertumoren bei vergleichbaren Dosierungen. In der Fütterungsstudie mit Hunden wurde ein NOAEL von etwa 0,025 mg Heptachlorepoxyd/kg KGW/Tag ermittelt. Höhere Dosierungen führten zu vergrößerten und vakuolisierten Hepatozyten. Die Ergebnisse der Studie mit Hunden würden weiterhin unterstützt durch den bei Mäusen ermittelten NOAEL von 0,15 mg/kg KGW/Tag bezüglich vergrößerter Hepatozyten (30 Tage, Futter; Gemisch Heptachlor/Heptachlorepoxyd; WHO 2006 zitiert in DFG 2009) und dem LOAEL von 0,2 mg Heptachlor/kg KGW/Tag für Ratten bezüglich Enzyminduktion in der Leber (2 Wo, Futter, de Tonkelaar und van Esch 1974 zitiert in DFG 2009; entsprechend BMDL: 0,05 mg/kg KGW/Tag (1 SD der Kontrolle; DFG 2009 und persönliche Mitteilung).

#### **8. Fertilitätsminderung**

In grenzwertrelevanter Dosis liegen keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität vor (vgl. DFG 2009).

## 9. Fruchtschädigung

Laut DFG 2009 liegen Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit skelettalen und viszeralen Untersuchungen nicht vor. In Studien zur postnatalen Entwicklungstoxizität wurden bei Dosierungen ab 3 mg/kg KGW/Tag (Smialowicz et al. 2001 zitiert in DFG 2009) verringerte Körpergewichte bei den Nachkommen beobachtet; diese Dosierung führte nicht zu verringerten maternalen Körpergewichten; in einer anderen Studie mit etwa gleich langer Exposition war demgegenüber bereits bei 0,5 mg/kg KGW/Tag die maternale

Körpergewichtszunahme verringert (Lawson und Luderer 2004 zitiert in DFG 2009) und in einer Studie mit 14-tägiger oraler Applikation von 2 mg Heptachlor/kg KGW/Tag zeigten sich bereits Leberhypertrophien. Für postnatale Entwicklungstoxizität beträgt der NOAEL 0,3 mg/kg KGW/Tag (DFG 2009).

## 10. Mutagenität

Heptachlor erwies sich in Salmonella-Mutagenitätstests als nicht mutagen. Negativ verliefen auch Tests zur differenziellen Abtötung mit Bacillus subtilis und E.coli, und Studien zur Genkonversion an Saccharomyces cerevisiae. UDS-Tests mit primären Hepatozyten von Ratte, Maus und Hamster führten zu keiner Induktion von DNA-Reparatur. Ein UDS-Test an menschlichen Fibroblasten in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems verlief positiv und in SCE-Tests wurde ein leichter Anstieg der SCE-Häufigkeit beobachtet. In Chromosomenaberrationstests wurde keine erhöhte Rate an Chromosomenaberrationen gemessen. Der Maus-Lymphomtest zeigte nur in der höchsten Konzentration ohne metabolische Aktivierung bei gleichzeitiger deutlicher Wachstumsinhibierung eine signifikant erhöhte Rate an Mutanten. Ein HPRT-Genmutationstest mit Leberepithelzellen von Ratten ohne metabolische Aktivierung war negativ (DFG 2009)

Heptachlor induzierte im SLRL-Test an Drosophila melanogaster keine Letalmutationen und war negativ im Dominant-Letaltest an ICR/Ha-Swiss-Mäusen (DFG 2009).

Aus der Gesamtheit der Daten lässt sich ableiten, dass Heptachlor nicht primär gentoxisch ist.

## 11. Kanzerogenität

Nach chronischer Exposition treten sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Mäusen nach oraler Aufnahme mit dem Futter in der höchsten Dosis von 2,1/2,7 mg/kg KGW/Tag erhöhte Inzidenzen an Karzinomen in der Leber auf. Leberadenome wurden bei der männlichen Maus ab ca. 1 mg/kg KGW/Tag beschrieben (NCI 1977 zitiert in DFG 2009). Bei weiblichen, nicht aber männlichen, Ratten werden nach oraler Aufnahme mit dem Futter bei der höchsten Dosis von ca. 5 mg/kg KGW/Tag erhöhte Inzidenzen an follikulären Schilddrüsenadenomen und -karzinomen beobachtet (NCI 1977 zitiert in DFG 2009).

Aus Fütterungsstudien mit einem Gemisch bestehend aus Heptachlor und Heptachlorepoxid wurde für die krebserzeugende Wirkung an der Leber von Mäusen (CD-1) ein NOAEL von 0,75 mg/kg KGW/Tag angegeben; Leberkarzinome wurde bei 1,5 mg/kg KGW/Tag beobachtet (DFG 2009).

In einer Fütterungsstudie mit Hunden, die gegenüber Heptachlorepoxid über 2 Jahre exponiert wurden (JMPR 1992 zitiert in DFG 2009) wurde ein NOAEL von etwa 0,025 mg Heptachlorepoxid/kg KGW/Tag ermittelt. Höhere Dosierungen führten zu vergrößerten und vakuolisierten Hepatozyten.

Eine tumorpromovierende Wirkung von Heptachlor an der Leber von Mäusen ist in einer Initiations-Promotions-Studie nachgewiesen worden, Studien zum Wirkungsmechanismus geben weitere Hinweise dafür (DFG 2009).

## **12. Sonstige Daten**

Vgl. DFG 2009.

## **13. Ableitung des Grenzwertes**

Heptachlor ist in der EU in C3 (DSD) bzw. C2 (CLP) eingestuft. Da Heptachlor und der Hauptmetabolit Heptachlorepoxid nicht primär genotoxisch sind, ist die Ableitung eines gesundheitsbasierten Grenzwertes bei entsprechender Datenlage zum Wirkmechanismus möglich. Bei der weiblichen Ratte wurden Tumoren an der Schilddrüse und bei der Maus Tumoren an der Leber beobachtet. Die Tumoren an der Schilddrüse werden von der DFG (2009) als sekundäre Folge einer Leberenzyminduktion interpretiert. Tumorpromotion wird als mechanistische Ursache der Lebertumoren angesehen. Für die krebserzeugende Wirkung wird somit die enzyminduzierende Wirkung von Heptachlor in der Leber von Ratten und Mäusen verantwortlich gemacht. Die Leberenzyminduktion ist daher für beide Tumorarten der sensitivste Effekt und die Grenzwertableitung orientiert sich daher an diesem Effekt. Bei Vermeidung einer Leberenzyminduktion ist nicht mit einer tumorigenen Wirkung zu rechnen.

Es sind verschiedene Startpunkte für die Grenzwertableitung möglich (vgl. auch DFG 2009):

- NOAEL aus der Langzeitstudie mit Heptachlorepoxid am Hund (2 Jahre): 0,025 mg/kg KGW/Tag (LOEL 0,075 mg/kg)
- NOAEL für Leberenzyminduktion (vergrößerte Hepatozyten) mit dem Gemisch Heptachlor/Heptachlorepoxid bei der Maus (30 Tage Studie): 0,15 mg/kg KGW/Tag; LOEL 0,75 mg/kg
- LOAEL für Leberenzyminduktion mit Heptachlor bei der Ratte (2 Wochen): 0,2 mg/kg KGW; Benchmarkdosis 0,05 mg/kg KGW/Tag

Im Sinne des AGW-Konzept werden folgende Faktoren bei der Grenzwertableitung berücksichtigt:

- 1.) Korrekturfaktor 7 Tage (Tierversuch) zu 5 Tage Exposition (Arbeitsplatz): 0,7
- 2.) Zeitextrapolation: nicht erforderlich, da Leberenzyminduktion als Startpunkt der Grenzwertableitung
- 3.) Allometriefaktor oral: Ratte – Mensch Faktor 4; Hund – Mensch Faktor 1,4 (vgl. DFG 2010)
- 4.) Interspeziesfaktor: gegenüber dem Defaultwert von 5 wird ein reduzierter Interspeziesfaktor von 3 für die Inter- und Intraspeziesvariabilität verwendet, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass drei Tierspezies getestet wurden, die bei einer zusammenfassenden Betrachtung ein einheitliches Bild geben. Darüber hinaus wurde der niedrigste NOAEL/LOAEL von Hund bzw. Ratte (und nicht der höhere LOAEL bei der Maus) als Startpunkt gewählt.  
=> die ergibt als Gesamtfaktor: Hund 3; Ratte 8

AGW-Ableitung:

Berechnung Startpunkt Hund:  $0,058 \text{ mg/m}^3$

Berechnung Startpunkt Ratte:  $0,045 \text{ mg/m}^3$

Die aktuelle Berechnung steht im Einklang mit dem DFK-MAK-Wert von  $0,05 \text{ mg/m}^3$ . Es wird daher vorgeschlagen, den MAK-Wert in die TRGS 900 zu übernehmen.

Nach den vorliegenden Daten gibt es keine Hinweise, dass eine Reizwirkung im Vordergrund steht. Aufgrund der systemischen Wirkung und der langsamen Elimination erfolgt die Zuordnung zur Kurzzeitkategorie II mit einem Überschreitungsfaktor 8.

Schwangerschaftskategorie: „-„ (Hinweis: DF-MAK „D“)

Hautresorption: H (vgl. DFG MAK)

## 14. Literatur

DFG MAK 2009: MAK-Begründung Heptachlor; 47. Lieferung 2009

DFG MAK 2010: MAK- und BAT-Werte-Liste 2010

WHO: Concise International Chemical Assessment Document 70: HEPTACHLOR; 2006