

2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

[94-75-7]

Nachtrag 2008

MAK-Wert (1994)	1 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption (1990)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1994)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Es liegen zu 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) bereits eine Begründung von 1973 sowie Nachträge von 1990, 1994 und 2002 vor. Ein Teil dieses Nachtrages basiert auf den Übersichtsartikeln von Garabrant und Philbert (2002) sowie Pearce und McLean (2005). Anlass des Nachtrages ist die Frage, ob 2,4-D kanzerogen beim Menschen ist. Daher wurden vor allem neue Studien zu den Abschnitten Epidemiologie, Genotoxizität und Kanzerogenität dargestellt.

Wirkungsmechanismus

Ursache der neurotoxischen Effekte, wie der Verhaltensänderung oder der Myotonie, kann die Überschreitung der Anionen-Transportkapazität der Blut-Hirn-Schranke sein, in deren Folge sich 2,4-D im zentralen Nervensystem anreichert. Nierentoxische Effekte treten bei Überschreitung der Anionen-Transportkapazität der Niere auf (Garabrant und Philbert 2002).

Durch eine Störung der Translationsregulation oder der Proteinsignalkette durch 2,4-D kann eine hormonelle Wirkung hervorgerufen werden (LaChapelle et al. 2007).

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

2,4-D wird gut resorbiert, im ganzen Körper verteilt und überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Es liegt in vivo in ionisierter Form vor und wird vor allem durch direkte Anionen-Transportmechanismen in die Zelle aufgenommen. Das phar-

2 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

makokinetische Profil nach dermalen Applikation unterscheidet sich deutlich von dem nach oraler Aufnahme. Nach dermalen Applikation von 2,4-D zeigte sich bei Ratten zwei bis acht Stunden nach der Applikation eine Plateau-Konzentration im Blut und eine zweiphasige Elimination mit Halbwertszeiten von bis zu 2,3 bzw. 29 Stunden. Die Geschwindigkeit der Elimination aus dem Plasma von B6C3F1-Mäusen nach einmaliger oraler Gabe von bis zu 90 mg [^{14}C]-2,4-D/kg KG war von der Höhe der applizierten Dosis abhängig. Die Ausscheidung verlief zweiphasig, wobei mehr als die Hälfte der applizierten Dosis nach zwölf Stunden aus dem Plasma eliminiert war. Nach einmaliger oraler Gabe von 10 oder 150 mg 2,4-D/kg KG an Ratten wurden in den zwölf Stunden nach der Applikation 85 bzw. 97% der Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit betrug bei Mäusen 28 bis 45 Stunden und bei Ratten bis zu 101 Stunden. Ähnliche Werte wurden bei Neuseeland-Kaninchen und Rhesus-Affen nachgewiesen. Das Verteilungsvolumen stieg dosisabhängig an und lag bei Mäusen im Bereich von 143 bis 300 ml/kg KG. Bei höheren Dosierungen wurde ein Teil auch mit den Faeces ausgeschieden (Garabrant und Philbert 2002).

Vergleichend wurden je 22 männlichen und weiblichen F344-Ratten und je vier männlichen und weiblichen Beagle-Hunden 5 oder 50 mg [^{14}C]-2,4-D/kg KG oral verabreicht. Bei den beiden Dosierungen betrug die mittlere Halbwertszeit bei Ratten 1,3 bzw. 3,4 Stunden, bei Hunden 99 bzw. 134 Stunden. Die $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ war bei Ratten um mehr als den Faktor 100 niedriger als bei Hunden (Garabrant und Philbert 2002).

Während Ratten die gesamte applizierte Dosis bei 5 mg/kg KG innerhalb von 24 Stunden und bei 50 mg/kg KG innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden hatten, wurde von Hunden nur ca. 50% der Radioaktivität innerhalb der folgenden 120 Stunden bei 5 mg/kg KG vor allem mit dem Urin und bei 50 mg 2,4-D/kg KG jeweils die Hälfte mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden. Die Autoren führen die höhere Empfindlichkeit des Hundes auf dessen höhere innere Belastung zurück (Ravenzwaay et al. 2003). Weiterhin ist beim Hund die renale Ausscheidung bei niedrigeren Dosierungen gesättigt als bei Ratten (Garabrant und Philbert 2002; Ravenzwaay et al. 2003).

Bei drei männlichen Probanden wurde nach einmaliger oraler Gabe von je 5 mg 2,4-D/kg KG eine Resorptionshalbwertszeit von 3,8 Stunden bestimmt. Die Elimination von unveränderter 2,4-D und ihren Metaboliten erfolgte fast ausschließlich mit dem Urin. Die Elimination aus dem Plasma hatte eine Halbwertszeit von bis zu 16 Stunden (Garabrant und Philbert 2002).

In einem Übersichtsartikel wurde gezeigt, dass die dermale Resorption beim Menschen ähnlich ist wie beim Rhesusaffen. Sie beträgt aber nur die Hälfte oder ein Drittel von der der Maus, der Ratte und des Kaninchens. Aus den Untersuchungen beim Menschen mit 2,4-D und deren 2,4-Dimethylamin-Salz (DMA) wurde eine durchschnittliche dermale Resorption von 5,7% der applizierten Dosis und hieraus für Herbizidanwender eine tägliche Aufnahme von 1,3 bis 2,4 μg 2,4-D/kg KG und Tag berechnet. Diese war unabhängig von der eingesetzten Konzentration (Ross et al. 2005). Ähnliche Aufnahmemengen von 2,0 bis 5,2 μg /kg KG und Tag wurden in Biomonitoringstudien an Herbizidanwendern erhalten (Ross et al. 2005). Kommerzielle 2,4-D-Lösungen (meist als DMA-Salz) haben eine Konzentration von 50 bis 500 g/l. Nach Auftragung von 10 mg 2,4-D als Säure in 500 μl Aceton oder als DMA-Salz in 40 μl Wasser (ca. 250 g 2,4-D/l) auf 9 cm^2 des Handrückens von Probanden für einen Zeitraum von sechs Stunden und offener Applikationsstelle wurden $4,5 \pm 0,85\%$ bzw. $1,8 \pm 0,57\%$ der aufge-

brachten Menge resorbiert, wie anhand der Ausscheidung im Urin bis 144 Stunden nach der Applikation bestimmt wurde (Harris und Solomon 1992). Daraus lässt sich eine maximale Aufnahmerate von $8,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde errechnen. Auf 2000 cm^2 (Fläche von Händen und Unterarmen) bezogen entspricht dies 16,6 mg oder 0,24 mg 2,4-D/kg KG bei 70 kg Körpergewicht. Als DMA-Salz wurde 2,4-D mit einer Geschwindigkeit von $3,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde aufgenommen. Auf 2000 cm^2 Haut umgerechnet entspricht dies 6,6 mg oder 0,094 mg 2,4-D/kg KG.

Metabolismus

Wie schon in dem Nachtrag von 1994 dargestellt, wird 2,4-D meist unverändert mit dem Urin ausgeschieden. In einigen Fällen wurde jedoch ein geringer Anteil an Konjugaten im Urin von Probanden und Hunden nachgewiesen.

Dies bestätigt auch eine neuere Untersuchung, in der Ratten oral aufgenommenes 2,4-D hauptsächlich unverändert mit dem Urin ausschieden, während beim Hund eine Konjugation mit Taurin, Serin, Glycin, Glutaminsäure, Cystein, Sulfat oder Glucuronsäure erfolgte (Ravenzwaay et al. 2003).

Die Salze und Ester der 2,4-D werden in vivo sofort zu 2,4-D hydrolysiert (Garabrant und Philbert 2002).

Erfahrungen beim Menschen

In einigen Untersuchungen werden neurotoxische Effekte beim Menschen der Exposition gegen 2,4-D zugeschrieben. Es wurden aber keine Expositionskonzentrationen bestimmt oder Confounder, wie eine Mischexposition, berücksichtigt (Garabrant und Philbert 2002).

Im Nachtrag von 1994 kam die Kommission nach der Analyse der zu dieser Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien zu dem Schluss, dass ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegen 2,4-D und dem vermehrten Auftreten maligner Lymphome aufgrund der Mischexposition, der Verunreinigungen in den Herbiziden und den geringen Fallzahlen nicht eindeutig hergestellt werden kann. Es wurde eine weitere Klärung empfohlen. Inzwischen sind neue epidemiologische Studien veröffentlicht worden.

Wie bereits im Nachtrag von 1994 beschrieben, wurden die ersten Studien, die eine mögliche kanzerogene Wirkung von 2,4-D beim Menschen zeigten, Ende der 1970er Jahre in Schweden durchgeführt. Die Untersuchungen von Hardell et al. in den Jahren 1979 bis 1982 ließen vermuten, dass die Exposition gegen 2,4-D mit Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen und Weichteilsarkomen assoziiert sein könnte. Aufgrund dieser Veröffentlichung wurden viele weitere Fall-Kontroll- und Kohortenstudien in den USA und Europa durchgeführt. Diese wurden in Übersichtsartikeln von Garabrant und Philbert (2002), Pearce und McLean (2005) und Burns (2005) zusammengestellt. Da vorwiegend Landwirte und Herbizid-Anwender untersucht wurden, waren die betroffenen Personen immer gegen verschiedene Agrochemikalien exponiert. Vor allem in den Fall-Kontroll-Studien waren Mischexpositionen gegeben. Daher sind diese Studien für die Bewertung der kanzerogenen Wirkung von 2,4-D beim Menschen nicht geeignet. In einigen Kohortenstudien (siehe Tabelle 1) und Fall-Kontroll-Studien (siehe Tabellen 2 und 3) war es jedoch möglich Gruppen zu betrachten, die überwie-

4 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

gend gegen 2,4-D exponiert waren. Dabei handelte es sich vor allem um Arbeiter, die in der Produktion von 2,4-D beschäftigt waren. Bei der Herstellung mancher Phenoxyherbizide, nicht aber bei 2,4-D, können als Verunreinigungen auch 2,4,5-Trichloressigsäure und TCDD gebildet werden. Wenn verschiedene Phenoxyherbizide in einer Produktionsstätte hergestellt werden, kann es so auch zu einer Exposition gegen 2,4,5-Trichloressigsäure und TCDD kommen. Garabrant und Philbert (2002) fassten zusammen, dass sich aus den bis 2002 vorliegenden Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit Mischexpositionen gegen andere Chemikalien und bei Arbeitern, die überwiegend gegen 2,4-D exponiert worden waren, kein Zusammenhang zwischen der Exposition gegen 2,4-D und dem Auftreten von Weichteilsarkomen, Morbus-Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphomen ableiten lässt (Garabrant und Philbert 2002).

Bei Landwirten wurde in epidemiologischen Studien aus verschiedenen Ländern kein konsistent erhöhtes Risiko für das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet. In dem Übersichtsartikel von Pearce und McLean (2005) wurde vor allem untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegen landwirtschaftlich eingesetzte Chemikalien und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen ableiten lässt. Dabei wurden auch andere Ursachen wie Kontamination mit Dioxinen, andere Agrochemikalien, Holzschutzmittel und Viren von Tieren des Betriebes berücksichtigt. Dabei zeigte sich, dass die Datenlage nicht einheitlich ist und Störfaktoren in Form anderer in der Landwirtschaft verwendeter Chemikalien oder Kontaminationen nicht ausgeschlossen werden können (Pearce und McLean 2005).

In einer Studie wurde bei Landwirten der Einfluss des Tragens von Handschuhen beim Mischen und dem Einsatz von Phenoxyherbiziden und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen untersucht. Dabei konnte eine Untergruppe gebildet werden, die nur gegen 2,4-D exponiert worden war. Bei dieser betrug das Odds-Ratio für Non-Hodgkin-Lymphome 1,05 (95% KI: 0,69–1,60) (McDuffie et al. 2005) und war damit nicht statistisch signifikant erhöht.

Eine mögliche Assoziation zwischen der Exposition gegen Pestizide und dem Auftreten von hämatolymphopoetischen Tumoren in Italien wurde in der Studie von Miligi et al. (2006) untersucht. Die 1925 Fälle von hämatolymphopoetischen Tumoren wurden in Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Hodgkin und multiple Myelome unterteilt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Es wurde auch kein Zusammenhang zwischen der Exposition gegen 2,4-D und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen nachgewiesen. Wurden jedoch nur Arbeiter betrachtet, die wahrscheinlich gegen höhere Konzentrationen von 2,4-D exponiert worden waren und keine Schutzkleidung getragen hatten, stieg die Odds-Ratio für hämatolymphopoetische Tumoren auf 4,4 (95% KI: 1,1–29,1) an. Die Odds-Ratio basiert auf neun exponierten Arbeitern und drei nicht gegen 2,4-D exponierten Arbeitern, war statistisch signifikant und wurde nach Alter, Geschlecht und Studiengengend justiert. Das Ergebnis dieser Studie ist widersprüchlich: So war die Odds-Ratio bei Arbeitern, die keine Schutzkleidung trugen, bei erhöhter Exposition gegen 2,4-D für das Auftreten von hämatolymphopoetischen Tumoren erhöht, ein Gesamtzusammenhang bei Exposition gegen 2,4-D ergab sich aber nicht. Da zudem die Fallzahl sehr klein war, kein Gesamtzusammenhang zwischen der Exposition gegen 2,4-D und dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen nachgewiesen und keine Expositionsmessung durchgeführt wurden, reicht diese Studie nicht aus, ein kanzerogenes Potenzial von 2,4-D beim Menschen nachzuweisen.

Die Tabellen 1–4 sind der Veröffentlichung von Garabrant und Philbert (2002) ohne Prüfung der Originalliteratur entnommen. Sie enthalten neben den seit 1994 veröffentlichten Studien auch teilweise bereits im Nachtrag von 1994 zu 2,4-D dargestellte Studien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den meisten Studien bei einer Exposition gegen 2,4-D auch eine gleichzeitige Exposition gegen andere Phenoxyessigsäuren, Herbizide oder Verunreinigungen wie TCDD stattfand. Auf Basis einer Mischexposition kann nicht auf eine mögliche kanzerogene Wirkung einer der Substanzen geschlossen werden. Bei Arbeitern, die überwiegend gegen 2,4-D exponiert worden waren, zeigte sich kein erhöhtes Krebsrisiko für Weichteilsarkome, Morbus-Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphome. Die einzige Studie mit einem positiven Zusammenhang von Miligi et al. (2006) ist widersprüchlich: So war die Odds Ratio bei Arbeitern, die keine Schutzkleidung trugen, bei erhöhter Exposition gegen 2,4-D für das Auftreten von hämatolymphopoetischen Tumoren erhöht, ein Gesamtzusammenhang bei Exposition gegen 2,4-D ergab sich aber nicht. Da die Fallzahlen zudem in dieser Studie sehr gering waren, kann diese Studie von Miligi et al. (2006) die Studien mit negativen Ergebnissen nicht entkräften.

Die Kommission schließt aus den vorliegenden Studien, dass sich aus dieser Datenbasis kein Zusammenhang zwischen der Exposition gegen 2,4-D und dem Auftreten von Weichteilsarkomen, Morbus-Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphomen ableiten lässt.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Orale Aufnahme

2,4-D führt bei Nagern und Kaninchen zu toxischen Effekten an den Nieren, wenn die Anionen-Transportkapazität der Nieren überschritten wird. Bei diesen Spezies tritt eine Sättigung der Anionen-Transportkapazität ab ca. 50 mg 2,4-D/kg KG und Tag auf. Wenn die Anionen-Transportkapazität der Blut-Hirn-Schranke überschritten wird (>100 mg/kg KG und Tag), reichert sich 2,4-D im Zentralen Nervensystem an, und es kann zu neurotoxischen Effekten wie Verhaltensveränderungen oder Myotonie kommen (Garabrant und Philbert 2002).

Im Nachtrag von 1994 sind Studien an B6C3F1-Mäusen und F344-Ratten mit 13-wöchiger sowie zweijähriger Verabreichung von 2,4-D mit dem Futter und an Beagle-Hunden mit vierwöchiger Gabe von 2,4-D mit dem Futter oder 13-wöchiger Gabe von 2,4-D in Kapseln aufgeführt. Für Mäuse und Ratten ergab sich bei zweijähriger Applikation ein NOAEL von 1 mg/kg KG und Tag, für Hunde bei 13-wöchiger Gabe von 0,3 mg/kg KG und Tag.

Nun liegen weitere Studien an B6C3F1-Mäusen und F344-Ratten mit bis zu zweijähriger Verabreichung von 2,4-D mit dem Futter sowie bis zu einjähriger Gabe von 2,4-D mit dem Futter an Beagle-Hunde vor. Die Befunde dieser Studien sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bei männlichen Ratten traten in der 13-Wochen-Studie erhöhte relative Nierengewichte bei 15 mg/kg KG und Tag auf, der NOAEL lag bei 1 mg/kg KG und Tag. Bei weiblichen Ratten lag der NOAEL bei 15 mg/kg KG und Tag, da bei 100 mg/kg KG

Tab. 1. Kohortenstudien bei Phenoxyherbizidherstellern und -anwendern (Tabelle entnommen aus Garabrant und Philbert 2002)

Kohorte	Exposition	relatives Risiko (95%-KI) [Fallzahl]			
		Weichteilsarkome	Non-Hodgkin's Lymphome	Morbus Hodgkin	Literatur*
lizenzierte Pestizidanwender (TCDD unwahrscheinlich)	MCPA, MCPP	SIR = 0,91 (0,37–1,88) [7]	SIR = 1,07 (0,70–1,55) [27]	SIR = 1,47 (0,82–2,42) [15]	Wiklund et al. 1988
Phenoxyherbizidhersteller und -anwender	Chlorphenoxyherbizide und Chlorphenole (kein TCDD)	SMR = 1,35 (0,16–4,88) [2]	SMR = 1,00 (0,46–1,90) [9]	SMR = 0,27 (0,01–1,51) [1]	IARC 1997
Herbizidanwender Rasenpflegeservice	2,4-D, DCPA, MCPP, Dicamba (sehr wenig TCDD)	[0 Fälle, erwartete Fälle k.A.] [3]	SMR = 1,63 (0,33–4,77)	[0 Fälle, erwartete Fälle k.A.]	Zahn 1997
Phenoxyherbizidhersteller	MCPA, geringe Mengen 2,4-D und 2,4,5-T (vernachlässigbare Menge TCDD)	SIR = 2,47 (0,4–4,1) [4]	SIR = 1,10 (0,4–2,6) [6]	k.A.	Lyng 1998
lizenzierte Pestizidanwender (Luft)	k. w. A. (TCDD unbekannt)	k.A.	[1 Fall; 2,3 erwartet]	k.A.	Cantor und Booze 1991
lizenzierte Pestizidanwender, männliche Privatanwender als Subkohorte (Landwirte) (Morbiditystudie)	k. w. A., wahrscheinlich andere Phenoxyherbizide (TCDD unbekannt)	[0 Fälle; 1,0 erwartet]	SIR = 0,91 (0,59–1,33) [26]	SIR = 1,50 (0,65–2,96) [8]	Fleming et al. 1999 a
lizenzierte Pestizidanwender, männliche Privatanwender als Subkohorte (Landwirte) (Mortalitystudie)	k. w. A., wahrscheinlich andere Phenoxyherbizide (TCDD unbekannt)	[0 Fälle; erwartete Fälle k.A.]	[1 Fall; 3,1 erwartet]	SIR = 1,13 (0,13–4,09) [2]	Fleming et al. 1999 b
Herbizidhersteller und -formulierer	2,4-D (und TCDD bei Subkohorte, die 1945–83 exponiert war)	k.A.	SMR = 1,0 (0,21–2,92) [3]	SMR = 1,54 (0,04–8,56) [1]	Burns et al. 2001

Tab. 1. Fortsetzung

Kohorte	Exposition	relatives Risiko (95%-KI) [Fallzahl]		
		Weichteilsarkome	Non-Hodgkin's Lymphome	Morbus Hodgkin
Herbizidanwender (Mortalitätsstudie)	2,4-D und 2,4,5-T (TCDD wahrscheinlich)	[0 Fälle; erwartete Fälle k. A.]	[0 Fälle; erwartete Fälle k. A.]	[0 Fälle; erwartete Fälle k. A.]
Herbizidanwender (Morbiditätsstudie)	2,4-D und 2,4,5-T (TCDD wahrscheinlich)	[0 Fälle; 0,99 erwartet]	[1 Fall; 2,83 erwartet]	SIR = 1,67 (0,2 – 6,02) [2]
Herbizidhersteller, -formulierer und -anwender	Chlorphenoxyherbizide und Chlorphenole (TCDD exponiert)	SMR = 2,03 (0,75 – 4,43) [6]	SMR = 1,39 (0,89 – 2,06) [24]	SMR = 1,29 (0,56 – 2,53) [8]

KI: Konfidenzintervall; SIR: standardisierte Inzidenzrate; SMR: standardisierte Mortalitätsrate; DCPA: Dimethyl-1-tetrachlorterephthalat; Dicamba: 2-Methoxy-3,6-dichlorbenzoesäure; MCPA: 4-Chlor-2-methylphenoxyessigsäure; MCPP: 4-Chlor-2-methylphenoxypropionsäure; TCDD: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin; 2,4,5-T: 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure

* vollständige Zitate (entnommen aus Garabrant und Philbert 2002):

Asp S, Riihimäki V, Hernberg S, Pukkala E (1994) Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up. Am J Ind Med 26: 243–253
 Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB (2001) Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945–94: an update. Occup Environ Med 58: 24–30
 Cantor KP, Booz CF (1991) Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: a reprint. Arch Environ Health 46: 110–116
 Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K (1999 a) Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. J Occup Environ Med 41: 279–288
 Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K (1999 b) Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators. Occup Environ Med 56: 14–21
 IARC (International Agency for Research on Cancer) (1997) Polychlorinated benzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Band 69, IARC, Lyon, France, 1–639
 Lyng E (1998) Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947–1993. Environ Health Perspect 106: 683–688
 Wiklund K, Linderfors BM, Holm LE (1988) Risk of malignant lymphoma in Sweden agricultural and forestry workers. Br J Ind Med 45: 19–24
 Zahm SH (1997) Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. J Occup Environ Med 39: 1055–1067

Tab. 2. Fall-Kontroll-Studien zu Weichteilsarkomen (Tabelle entnommen aus Garabrant und Philbert 2002)

Fälle/Kontrollen	Exposition	Odds-Ratio (95%-KI)	Literatur*
52 Fälle (Männer), diagnostiziert zwischen 1970 und 1977 in Schweden; 208 Kontrollen aus Bevölkerung in Schweden	Phenoxyessigsäuren (2,4-D, 2,4,5-T) und TCDD	5,3 (2,4–11,5)	Hardell und Sandstrom 1979
110 Fälle, diagnostiziert zwischen 1974 und 1978 in Schweden; 220 Kontrollen aus Bevölkerung in Schweden	Phenoxyessigsäuren (2,4-D, MCPA, MCPP, 2,4-DP, 2,4,5-T) und TCDD	6,8 (1,3–17,3)	Eriksson et al. 1981
80 Fälle (Männer), diagnostiziert zwischen 1976 und 1980 in Neuseeland; 92 Kontrollen mit anderen Krebsarten aus Neuseeland	Phenoxyessigsäuren (v.a. 2,4,5-T, auch 2,4-D)	1,3 (0,6–2,5)	Smith et al. 1983; Smith et al. 1984
31 Fälle (Frauen), diagnostiziert zwischen 1981 und 1983 in Italien; 73 Kontrollen aus Bevölkerung in Italien	Phenoxyherbizide (2,4-D, 2,4,5-T, MCPA)	2,7 (0,6–12,4)	Vineis et al. 1986
133 Fälle (Männer) in Kansas 948 Kontrollen aus Bevölkerung in Kansas	Phenoxyessigsäuren (2,4,5-T, 2,4-D)	0,9 (0,5–1,6)	Hoar et al. 1986
128 Fälle, diagnostiziert zwischen 1981 und 1984; 694 Kontrollen aus Bevölkerung in Washington State	Phenoxyherbizide (2,4-D, 2,4,5-T)	0,8 (0,5–1,2)	Woods et al. 1987; Woods und Polissar 1989
30 Fälle, diagnostiziert zwischen 1976 und 1987; 30 Kontrollen mit anderen Krebsarten 30 Kontrollen aus Bevölkerung	Phenoxyherbizide oder Chlorphenole	1,0 (0,3–3,1)	Smith und Christophers 1992
11 Fälle und 55 Kontrollen aus Arbeiterkohorte, die gegen Phenoxyherbizide, Chlorphenole und Dioxine exponiert war	2,4-D (Kontrolle der Exposition gegen 2,4,5-T und MCPA mit multivariablen Modellen)	1,4 (0,1–15,8)	Kogevinas et al. 1995
KI: Konfidenzintervall			
2,4,5-T: 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure			
MCPA: 4-Chlor-2-methylphenoxyessigsäure			
MCPP: 4-Chlor-2-methylphenoxypropionsäure			
TCDD: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin			
2,4-DP: 2,4-Dichlorphenoxypropionsäure			

* vollständige Zitate (entnommen aus Garabrant und Philbert 2002):

- Eriksson M, Hardell L, Berg NO, Moller T, Axelson O (1981) Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study. *Br J Ind Med* 38: 27–33
- Hardell L, Sandstrom A (1979) Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 39: 711–717
- Hoar SK, Blair A, Holmes FF, Boysen CD (1986) Correction re: Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *J Am Med Assoc* 256: 3351
- Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M, et al. (1995) Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 6: 396–402
- Smith JG, Christophers AJ (1992) Phenoxy herbicides and chlorophenols: a case control study on soft tissue sarcoma and malignant lymphoma. *Br J Cancer* 65: 442–448
- Smith AH, Fisher DO, Giles HJ, Pearce N (1983) The New Zealand soft tissue sarcoma case-control study: interview findings concerning phenoxyacetic acid exposure. *Chemosphere* 12: 565
- Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA, Howard JK (1984) Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer Inst* 73: 1111–1117
- Vineis P, Terracini B, Ciccone G, Cignetti A, Colombo E (1986) Phenoxy herbicides and soft-tissue sarcomas in female rice weederers. *Scand J Work Environ Health* 13: 9–17
- Woods JS, Polissar L, Severson RK, Heuser LS, Kulander BG (1987) Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst* 78: 899–910
- Woods JS, Polissar L (1989) Non-Hodgkin's lymphoma among phenoxy herbicide-exposed farm workers in western Washington State. *Chemosphere* 18: 401–406

Tab. 3. Fall-Kontroll-Studien zu Non-Hodgkin's Lymphomen (Tabelle entnommen aus Garabrant und Philbert 2002)

Fälle/Kontrollen	Exposition	Odds-Ratio (95%-KI)	Literatur*
133 Fälle (Männer)	Phenoxyessigsäuren (2,4-D, 2,4,5-T)	2,6 (1,4–5,0)	Hoar et al. 1986
948 Kontrollen aus Bevölkerung von Kansas			
201 Fälle (Männer)	alle, die jemals mit 2,4-D, aber nicht mit 2,4,5-T gearbeitet haben	1,5 (0,8–2,6)	Zahm et al. 1990
725 Kontrollen aus Bevölkerung von Nebraska			
622 Fälle (Männer)	alle, die 2,4-D angesetzt oder benutzt haben	1,2 (0,9–1,6)	Cantor et al. 1992
1245 Kontrollen aus Bevölkerung von Iowa und Minnesota			
576 Fälle (Männer)	nur 2,4-D	0,7 (0,4–1,3)	Woods et al. 1987;
694 Kontrollen aus Bevölkerung von Washington State			Woods und Polissar 1989
183 Fälle (Männer)	Phenoxyherbizide	1,0 (0,7–1,5)	Pearce et al. 1986; Pearce et al. 1987; Pearce 1989
338 Kontrollen mit anderen Krebsarten aus Neuseeland			Smith und Christophers 1992
52 Fälle (NHL und HD zusammen)	Phenoxyherbizide oder Chlorphenole	2,7 (0,7–9,6)	
82 Kontrollen mit anderen Krebsarten			
82 Kontrollen aus Bevölkerung von Australien			
32 Fälle	jede Kombination von 2,4-D; 2,4-DP; 2,4-DB	1,1 (0,5–2,7)	Kogevinas et al. 1995
158 Kontrollen aus Kohorte europäischer Arbeiter, die gegen Phenoxyherbizide, Chlorphenole und Dioxine exponiert waren			
105 Fälle (Männer)	Phenoxyessigsäuren (2,4-D, 2,4,5-T und TCDD)	5,5 (2,7–11,0)	Hardell et al. 1994
305 Kontrollen aus Bevölkerung von Schweden			
404 Fälle	2,4-D und 2,4,5-T	1,3 (0,7–2,3)	Hardell und Eriksson 1999
741 Kontrollen aus Bevölkerung von Schweden			

KI: Konfidenzintervall; 2,4,5-T: 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure

NHL: Non-Hodgkin's Lymphome

HD: Morbus Hodgkin

2,4-DP: 2,4-Dichlorphenoxypropionsäure

2,4-DB: 2,4-Dichlorphenoxybuttersäure

* vollständige Zitate (entnommen aus Garabrant und Philbert 2002):

- Cantor KP, et al. (1992) Pesticides and other agricultural risk factors for non-hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 52: 2447 – 2455
- Hardell L, Eriksson M (1999) A case control study of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to pesticides, American Cancer Society: 1353 – 1368
- Hardell L, Eriksson M, Degerman A (1994) Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 54: 2386 – 2389
- Hoar SK, Blair A, Holmes FF, Boysen CD (1986) Correction re: Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *J Am Med Assoc* 256: 3351
- Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M, et al. (1995) Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 6: 396 – 402
- Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA (1986) Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to phenoxyherbicides, chlorophenols, fencing work, and meat works employment: a case-control study. *Br J Ind Med* 43: 75 – 83
- Pearce NE, Sheppard RA, Smith AH, Teague CA (1987) Non-Hodgkin's lymphoma and farming: an expanded case-control study. *Int J Cancer* 39: 155 – 161
- Pearce N (1989) Phenoxy herbicides and non-Hodgkin's lymphoma in New Zealand: frequency and duration of herbicide use. *Br J Ind Med* 46: 143 – 144
- Smith JG, Christophers AJ (1992) Phenoxy herbicides and chlorophenols: a case control study on soft tissue sarcoma and malignant lymphoma. *Br J Cancer* 65: 442 – 448
- Woods JS, Polissar L, Severson RK, Heuser LS, Kulander BG (1987) Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst* 78: 899 – 910
- Woods JS, Polissar L (1989) Non-Hodgkin's lymphoma among phenoxy herbicide-exposed farm workers in western Washington State. *Chemosphere* 18: 401 – 406
- Zahn SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, Saal RC, Vaught JB, Cantor KP, Blair A (1990) A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1: 349 – 356

Tab. 4. Fall-Kontroll-Studien zu Morbus Hodgkin (Tabelle entnommen aus Garabrant und Philbert 2002)

Fälle/Kontrollen	Exposition	Odds-Ratio (95%-KI)	Literatur*
121 Fälle (Männer) 948 Kontrollen aus der Bevölkerung von Kansas	Phenoxyessigsäuren (2,4-D; 2,4,5-T)	0,9 (0,5–1,5)	Hoar et al. 1986
31 Fälle 204 Kontrollen aus der Bevölkerung von Schweden	Phenoxyherbizide einschließlich 2,4,5-T und MCPA	7,4 (1,4–40)	Persson et al. 1993

KI: Konfidenzintervall
2,4,5-T: 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure
MCPA: 4-Chlor-2-methylphenoxyessigsäure

* vollständige Zitate (entnommen aus Garabrant und Philbert 2002):

Hoar SK, Blair A, Holmes FF, Boysen CD (1986) Correction re: Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. J Am Med Assoc 256: 3351
Persson B, Fredriksson M, Olsen K, Boeryd B, Axelson O (1993) Some occupational exposures as risk factors for malignant lymphomas. Cancer 72: 1773–1778

und Tag Effekte auf Schilddrüse, Nieren, blutbildendes System und Augen auftraten (Charles et al. 1996 b). In der 2-Jahres-Studie lag der NOAEL für männliche und weibliche Ratten bei 5 mg/kg KG und Tag (Charles et al. 1996 a). Die Effekte auf die Leber waren nach zwei Jahren Expositionszeit nicht so ausgeprägt wie in der 13-Wochen-Studie, während Effekte auf die Schilddrüse, verringertes relatives Gewicht und verringerte Konzentration an T_4 im Serum bei gleicher Dosierung etwa gleich blieben. Nach chronischer Gabe von 2,4-D zeigte sich im Gegensatz zu der Studie mit Exposition über einen Zeitraum von 13 Wochen keine Toxizität in den Nieren.

In zwei Studien an B6C3F1-Mäusen über zwei Jahre wurde ein NOAEL von 5 mg/kg KG und Tag erhalten. Effekte auf die Nieren traten bei 62,5 mg/kg KG und Tag auf (Charles et al. 1996 a).

In einer 13-Wochen-Studie wurde Hunden vergleichend 2,4-D, das Dimethylamin-Salz und der 2-Ethylhexylester in Dosierungen von 0,5 bis 7,5 mg/kg KG und Tag verabreicht (Dosierungen auf 2,4-D-Äquivalente bezogen). Der von den Autoren angegebene NOAEL lag für alle drei Substanzen, auf 2,4-D bezogen, bei 1 mg/kg KG und Tag. Bei dieser Dosierung waren Harnstoff-Stickstoff, die Alaninaminotransferase-Aktivität und Kreatinin im Serum leicht, aber nicht signifikant, bei der nächst höheren Dosierung von 3,75 mg/kg KG und Tag signifikant erhöht. In einer Ein-Jahresstudie an Hunden wurden diese Effekte nicht bei 1 mg 2,4-D/kg KG und Tag, sondern erst bei 5 mg/kg KG und Tag beobachtet. Nur 2,4-D wurde in der vergleichenden 13-Wochen-Untersuchung auch in einer niedrigeren Dosierung von 0,5 mg/kg KG und Tag verabreicht, bei der keine Effekte auftraten. Die Befunde sind in der Tabelle 5 aufgeführt (Charles et al. 1996 c).

Bei einjähriger oraler Gabe von 2,4-D an Hunde betrug der NOAEL 1 mg/kg KG und Tag. Ab 5 mg/kg KG und Tag zeigten sich Veränderungen in Leber und Niere. Es wurden keine Anzeichen von Immuntoxizität und kein Auftreten von Tumoren beobachtet (siehe Tabelle 5; Charles et al. 1996 c).

Wie schon in den Studien, die im Nachtrag von 1994 beschrieben wurden, zeigte sich auch in den seither durchgeführten Studien bei wiederholter Gabe von 2,4-D an Mäuse vor allem Nierentoxizität ab 62,5 mg/kg KG und Tag, bei Ratten Effekte auf Schilddrüse, Nieren, blutbildendes System und Augen ab 75 mg/kg KG und Tag und bei Hunden Effekte an der Leber ab 3,75 mg/kg KG und Tag. Die Zielorgane waren in den drei Tierspezies somit verschieden, die höchste Empfindlichkeit wiesen Hunde mit einem NOAEL von 1 mg 2,4-D/kg KG und Tag. Die jeweils aufgetretenen Effekte verstärkten sich nicht von einer subchronischen zu einer chronischen Exposition mit 2,4-D bei gleicher Dosierung.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In der Begründung von 1973 und dem Nachtrag von 1994 wird von Effekten durch 2,4-D auf die Hoden berichtet. Diese traten in 13-Wochen-Studien erst bei systemisch toxischen Dosierungen ab 300 mg/kg KG und Tag bei Ratten und ab 10 mg/kg KG und Tag bei Hunden auf.

Weitere Untersuchungen zur Fertilität liegen noch immer nicht vor.

In den seither durchgeführten Studien mit bis zu zweijähriger Gabe von bis zu 150 mg 2,4-D/kg KG und Tag an Ratten und bis zu 125 mg/kg KG und Tag an männliche und

14 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

Tab. 5. Wirkung von 2,4-D nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F-344, je 10 ♂/♀	13 Wochen, 0; 1; 15; 100; 300 mg 2,4-D/kg KG und Tag, mit dem Futter	1 mg/kg KG: ♂: NOAEL; 15 mg/kg KG: ♂: rel. Nierengew. ↑; ♀: NOAEL; ab 100 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Thrombo- zytenzahl ↓, Serum-T ₄ ↓, rel. Lebergew. ↑, rel. Nierengew. ↑, rel. Schilddrüsen- gew. ↑, Atrophie Nebennierenrinde 11/20, hepatozelluläre Hypertrophie 3/20; 300 mg/kg KG: rote Zellmasse ↓, Serum-T ₃ ↓, rel. Hodengew. ↓, rel. Ovariengew. ↓, Atrophie adrenaler Cortex 18/20, hepatozelluläre Hyper- trophie 16/20; ♀: Katarakte, Degeneration der Retina	Charles et al. 1996 b
Ratte, F-344, je 60 ♂/♀	2 Jahre, 0; 5; 75; 150 mg 2,4-D/kg KG und Tag, mit dem Futter; Zwischenunter- suchung nach 1 Jahr: je 10 Tiere	5 mg/kg KG: NOAEL; ab 75 mg/kg KG: ALT ↑, Serum-T ₄ ↓, abs. u. rel. Lebergew. ↓, Thrombozytenzahl ↓, ♂: Serumglobulin ↓, ♀: KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, Erythro- zytenzahl ↓, Hämatokrit ↓, abs. + rel. Schild- drüsen- ↑; 150 mg/kg KG: ♂: Futteraufnahme ↓, KG-Zunahme ↓, Degenera- tion der Retina 10/15, Katarakte 8/50, abs. u. rel. Schilddrüsen- ↑; ♀: Degeneration der Retina 42/50, Katarakte 39/50	Charles et al. 1996 a
Maus, B6C3F1, je 60 ♂/♀	2 Jahre (♂ nur 1 Jahr), 0; 5; 150; 300 mg 2,4-D/kg KG und Tag, mit dem Futter; Zwischenunter- suchung nach 1 Jahr: je 10 Tiere	♂: wegen hoher Mortalität nach 1 Jahr beendet; ♀: 0 mg/kg KG: Mortalität 22%; 5 mg/kg KG: Mortalität 16%, NOAEL; 150 mg/kg KG: Mortalität 16%; ab 150 mg/kg KG: abs. u. rel. Nierengew. ↑; 300 mg/kg KG: Mortalität 30%, zwischenzeitlich KG-Zunahme ↓	Charles et al. 1996 a
Maus, B6C3F1, je 60 ♂	2 Jahre, 0; 5; 62,5; 125 mg 2,4-D/kg KG und Tag, mit dem Futter; Zwischenunter- suchung nach 1 Jahr: je 10 Tiere	0 mg/kg KG: Mortalität 24%; 5 mg/kg KG: Mortalität 14%, NOAEL; 62,5 mg/kg KG: Mortalität 16%; ab 62,5 mg/kg KG: abs. u. rel. Nierengew. ↑, verminderte Vakuolisierung proximaler Tubuli; 125 mg/kg KG: Mortalität 14%, zwischenzeitlich KG-Zunahme ↓	Charles et al. 1996 a

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, je 4 ♂/♀	13 Wochen, 0; 0,5; 1; 3,75; 7,5 mg 2,4-D/kg KG und Tag, mit dem Futter	1 mg/kg KG: Serum: ALT ↑ (nicht signifikant), Kreatinin ↑ (nicht signifikant); ab 3,75 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Futterver- brauch ↓, Harnstoff ↑, Kreatinin ↑, ALT ↑, abs. u. rel. Hodengew. ↓; 7,5 mg/kg KG: hepatozelluläre Hypertrophie in Leber	Charles et al. 1996 c
Hund, Beagle, je 4 ♂/♀	13 Wochen, 0; 1; 3,75; 7,5 mg/kg KG und Tag, 2,4-D- <u>Dimethylamin</u> <u>Salz</u> mit dem Futter	1 mg/kg KG: Serum: ALT ↑, Harnstoff ↑ + Kreatinin ↑ (nicht signifikant); ab 3,75 mg/kg KG: Futterverbrauch ↓, Serum: ALT ↑, Harnstoff ↑, Kreatinin ↑; 75 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Hodengew. ↓, hepatozelluläre Hypertrophie in Leber	Charles et al. 1996 c
Hund, Beagle, je 4 ♂/♀	13 Wochen, 0; 1; 3,75; 7,5 mg/kg KG und Tag, 2,4-D- <u>2-Ethylhexyl-</u> <u>ester</u> mit dem Futter	1 mg/kg KG: Serum: ALT ↑, Harnstoff ↑ + Kreatinin ↑ (nicht signifikant); ab 3,75 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Futter- verbrauch ↓, Serum: ALT ↑, Harnstoff ↑, Kreatinin ↑; 75 mg/kg KG: abs. u. rel. Hodengew. ↓, hepatozelluläre Hypertrophie in Leber	Charles et al. 1996 c
Hund, Beagle, je 5 ♂/♀	1 Jahr, 0; 1; 5; 10 (in den ersten 8 Wo) danach 7,5 mg 2,4-D/kg KG und Tag, mit dem Futter	1 mg/kg KG: NOAEL; ab 5 mg/kg KG: perivaskuläre chronische Ent- zündungen in Leber, Pigmente im Epithel renaler Tubuli ↑, Serum: Harnstoff ↑, Kreatinin ↑, ♂: Serum: Cholesterin ↑, ♀: sinusoidale Pigmente ↑; 7,5 mg/kg KG: Serum: Glucose ↓	Charles et al. 1996 c

ALT: Alaninaminotransferase

bis zu 300 mg/kg KG und Tag an weibliche Mäuse zeigten sich keine substanzbedingten Effekte an den Reproduktionsorganen (Charles et al. 1996 a; Garabrant und Philbert 2002). Allerdings traten bei Hunden in einer 13-Wochen-Studie mit dem Dimethylamin-Salz oder dem 2-Ethylhexylester bei lebertoxischen Dosierungen von 75 mg/kg KG und Tag verminderte Hodengewichte auf.

Entwicklungstoxizität

Pränatale Toxizität

In dem Nachtrag aus dem Jahre 1994 sind Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität an Ratten, Mäusen, Goldhamstern und Kaninchen mit 2,4-D und einigen ihrer

16 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

Ester dargestellt. Mit 2,4-D traten entwicklungstoxische Effekte bei Ratten ab 100 mg/kg KG und Tag, bei Kaninchen ab 90 mg/kg KG und Tag (Aborte) und beim Goldhamster ab 60 mg/kg KG und Tag auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug bei Ratten 75 mg/kg KG und Tag, bei Kaninchen 30 mg/kg KG und Tag und bei Goldhamstern 20 mg/kg KG und Tag, wobei die Dosierung bei Ratten maternaltoxisch war. Bei Mäusen wurden nur Dosierungen in maternal- und entwicklungstoxischen Dosierungen von über 80 mg/kg KG und Tag untersucht, bei dem jeweils ein Teil der Muttertiere verstarb. Aus diesem Grund lässt sich für diese Untersuchungen kein NOAEL angeben.

Seit dem Nachtrag von 1994 wurden weitere Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit 2,4-D durchgeführt. Diese sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Sprague-Dawley-Ratten wurden vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag und Neuseeland-Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag exponiert. Je 35 Ratten erhielten mit der Schlundsonde 0, 8, 25 oder 75 mg 2,4-D/kg KG und Tag, je 20 Kaninchen 0, 10, 30 oder 90 mg/kg KG und Tag. In der höchsten Dosisgruppe war bei beiden Spezies die maternale Körpergewichtszunahme verringert. Es traten keine substanzbedingten Effekte bei den Feten auf. Wurfgröße, Resorptionsraten, fetales Körpergewicht, embryonale und fetale Entwicklung sowie die Zahl der äußeren, inneren oder skelettalen Missbildungen waren nicht substanzbedingt verändert. Der NOAEL für maternale Toxizität betrug bei Ratten 25 mg 2,4-D/kg KG und Tag und bei Kaninchen 30 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für entwicklungstoxische Effekte betrug bei Ratten 75 mg 2,4-D/kg KG und Tag und bei Kaninchen 90 mg 2,4-D/kg KG und Tag (Charles et al. 2001).

In einer Entwicklungstoxizitäts-Studie an Ratten mit höheren Dosierungen wurden je fünf trächtigen Wistar-Ratten pro Gruppe 0, 50, 70, 110 oder 150 mg 2,4-D/kg KG und Tag (Reinheit 99,9%) vom 6. bis 15., 6. bis 10. oder 11. bis 15. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde verabreicht. Die behandelten Muttertiere verloren an Gewicht und bei den Feten zeigten sich vor allem späte Resorptionen, deren Inzidenz bei 50 mg/kg KG und Tag nicht signifikant und ab 70 mg/kg KG und Tag signifikant war. Bei 70 mg/kg KG und Tag war die Inzidenz der Feten mit Missbildungen, wie unilaterale oder bilaterale Dilatationen des Harnleiters und Hydronephrosen und renal-urogenitalen Aplasien, signifikant erhöht. Die bei 110 mg/kg KG und Tag beobachtete geringere Inzidenz an diesen Missbildungen könnte mit der in dieser Dosis erhöhten Mortalität der Feten zusammenhängen. Bei 150 mg/kg KG und Tag wurden alle Feten resorbiert. Die Effekte manifestierten sich besonders bei Exposition in der ersten Hälfte der Organogenese (6. bis 10. Trächtigkeitstag) (Fofana et al. 2000). Aus dieser Studie kann kein NOAEL für Entwicklungstoxizität abgeleitet werden. Jedoch sind die Befunde dieser Studie nicht konsistent zu den Ergebnissen von Charles et al. (2001) und den im Nachtrag von 1994 dargestellten Studien, die übereinstimmend einen NOAEL für entwicklungstoxische Effekte bei Ratten von 75 mg/kg KG und Tag ergaben. Darüber hinaus zeigte keine der bisher vorliegenden Studien mit 2,4-D oder deren Ester bei gleicher Dosierung und ausreichend großer Tierzahl einen Hinweis auf Missbildungen. Solange die Befunde der Studie von Fofana et al. (2000) nicht durch weitere Untersuchungen bestätigt werden, können diese nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Tab. 6 Studien mit 2,4-D zur Entwicklungstoxizität

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 35 ♀	GD 6–15 0, 8, 25, 75 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	25 mg/kg KG F ₀ : NOAEL ; 75 mg/kg KG F ₀ : maternale KG-Zunahme ↓, F ₁ : NOAEL	Charles et al. 2001
Ratte, Wistar, je 5 ♀	GD 6–15; oder 6–10; oder 11–15; 0, 50, 70, 110, 150 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 20	ab 50 mg/kg KG F ₀ : maternale KG-Zunahme ↓, F ₁ : späte Resorptionen ↑ (nicht signifikant); ab 70 mg/kg KG F ₁ : späte Resorptionen ↑ (signifikant), unilaterale Dilatationen des Harn- leiters + unilaterale Hydronephrose (4/60), bilaterale Dilatationen des Harnleiters (4/60), bilaterale Dilatationen des Harnleiters + bilaterale Hydronephrose (3/60), renal-urogenitale Aplasien (2/60); 10 mg/kg KG F ₁ : bilaterale Dilatationen des Harnleiters + bilaterale Hydronephrose (2/33); ab 110 mg/kg KG F ₁ : Fetomortalität ↑; 150 mg/kg KG F ₁ : alle Feten resorbiert	Fofana et al. 2000
Kaninchen, Neuseeland, je 20 ♀	GD 6–18 0, 10, 30, 90 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Untersuchung GD 28 oder 29	30 mg/kg KG F ₀ : NOAEL ; 90 mg/kg KG F ₀ : maternale KG-Zunahme ↓, F ₁ : NOAEL	Charles et al. 2001

Postnatale Toxizität

In dem Nachtrag aus dem Jahre 1994 ist eine Zwei-Generationenstudie mit Dosierungen von 5, 20 oder 80 mg 2,4-D/kg KG und Tag (Task Force 2,4-D 1985 b, 1986 d) sowie eine Drei-Generationenstudie mit Dosierungen von 10, 50 oder 150 mg 2,4-D/kg KG und Tag (Hansen et al. 1971) an Ratten aufgeführt. In der Zwei-Generationenstudie wurde bei 20 mg 2,4-D/kg KG und Tag nur bei der F_{1b}-, nicht aber bei der F_{1a}-Generation, eine verringerte Körpergewichtszunahme während der Laktation beobachtet, die die Autoren auf eine versehentlich höhere Dosierung zurückführen. Bei 80 mg/kg KG und Tag waren die Wurfgröße und die Körpergewichte der Nachkommen verringert und die Mortalität erhöht. In der Drei-Generationenstudie zeigten sich demgegenüber verminderte postnatale Körpergewichtszunahmen und Überlebensraten erst bei 150 mg/kg KG und Tag. Aufgrund der verringerten Körpergewichtszunahmen in der F_{1b}-Generation der Zwei-Generationenstudie wird der NOAEL für postnatale Toxizität mit 5 mg 2,4-D/kg KG und Tag angegeben.

Genotoxizität

In vitro

Im Nachtrag von 1994 sind viele Untersuchungen zur Genotoxizität in vitro dargestellt, die meist negativ verliefen. Bei Untersuchungen mit positivem Resultat wurden zum Teil Herbizidformulierungen oder zytotoxische Konzentrationen verwendet. Da 2,4-D die DNA- und Protein-Synthese hemmen und dadurch klastogene Effekte hervorrufen kann, wurden die positiven Befunde in vitro als nicht relevant angesehen. In einem Übersichtsartikel kamen die Autoren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich im bakteriellen Mutagenitätstest mit *Salmonella typhimurium* und im DNA-Reparaturtest mit Rattenhepatozyten keine genotoxische Wirkung von 2,4-D zeigte (Garabrant und Philbert 2002).

In mechanistischen Untersuchungen mit 2,4-D und anderen Chlor-Derivaten der Phenoxyessigsäure induzierte 2,4-D in Hefekulturen (Stamm D7ts1) Genkonversionen ohne zytotoxisch zu wirken. Die Wirkung wird auf die Chloratome in 2,4-Position zurückgeführt, da 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure keine mutagene Wirkung in den Testsystemen zeigt (Venkov et al. 2000).

Vier Tage alte Hühnerembryonen wurden mit 0, 1, 2 oder 4 mg reiner 2,4-D oder einer dieser Dosierung entsprechenden Menge einer Formulierung behandelt, die 37% 2,4-D enthielt. Die Substanz wurde auf die innere Hühnereiermembran appliziert, und die Eier wurden 97 Stunden lang inkubiert, in den letzten 24 Stunden unter Zugabe von BrdU. Es zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg der Schwesterchromatidaustausch-Häufigkeit und eine Verlängerung des Zellzyklus bei beiden Behandlungen. Die Erhöhung der Schwesterchromatidaustausch-Häufigkeit war nur in der höchsten Dosisgruppe mit der Formulierung signifikant (Arias 2003). Daher scheinen andere in der Formulierung enthaltene Substanzen einen starken Einfluss auf die Entstehung von Schwesterchromatidaustauschen zu haben. Das Testsystem ist zudem nicht validiert, wodurch die Aussagekraft des Ergebnisses zusätzlich eingeschränkt wird.

2,4-D und das Dimethyl-Salz der 2,4-D wurden in CHO-Zellen auf die Fähigkeit zur Induktion von SCE untersucht, und es wurde ein Comet-Assay durchgeführt. Bei Konzentrationen von 2 bis 10 µg/ml wurden die Zellen nach 24 und 36 Stunden ausgewertet. Keine der beiden Substanzen veränderte den Zellzyklus oder den proliferativen Replikationsindex, sie reduzierten bei höheren Konzentrationen jedoch den Mitoseindex. Eine 90-minütige Behandlung mit 2 bis 10 µg/ml führte zu einem dosisabhängigen Anstieg von DNA-Strangbrüchen direkt oder 36 Stunden nach Ende der Behandlung (González et al. 2005).

Mikronukleusraten, Replikations- und Mitoseindizes wurden in humanen Lymphozyten-Kulturen aus Vollblut oder in isolierten Zellen im Konzentrationsbereich von 0,001 bis 1 mM 2,4-D über einen Expositionszeitraum von 72 Stunden bestimmt. Es trat nur eine geringfügige Erhöhung der Zellenzahl mit Mikronuklei auf, die in Vollblutkulturen etwas deutlicher war als in den Kulturen mit isolierten Lymphozyten, und die von einer signifikanten Reduktion der Replikationsindizes begleitet wurde. Der Replikationsindex war bei niedrigen Konzentrationen leicht erhöht, bei 0,005 mM um ca. 15%. Eine kommerziell erhältliche Formulierung mit 9,4% 2,4-D führte zu einer deutlicheren Erhöhung der Replikationsindizes. Der Mitoseindex war in keinem der Versuche mit reiner und formulierter 2,4-D verändert (Holland et al. 2002).

In mechanistischen Untersuchungen mit 2,4-D und anderen Chlor-Derivaten der Phenoxyessigsäure induzierte 2,4-D in menschlichen Tumorzelllinien (aus CML abgeleitete LAMA-84 oder aus humanen histiozytischen Lymphomen U-937 abgeleitete Zelllinien) starke zytotoxische Effekte (160 und 1600 µM) ohne Anzeichen von Apoptose. Die Wirkung wird auf die Chloratome in 2,4-Position zurückgeführt, da 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure keine mutagene Wirkung in den Testsystemen hatte (Venkov et al. 2000).

Im HPRT-Test mit CHO-Zellen und im Test auf Chromosomenaberrationen mit Rattenlymphozyten zeigte sich keine genotoxische Wirkung von 2,4-D (Garabrant und Philbert 2002).

Die Exposition von humanen Lymphozyten in vitro mit 0,4 oder 4 µg 2,4-D/ml in Form einer kommerziellen Formulierung, die 50% 2,4-D enthielt, führte zu einem Anstieg von Chromatid- und Chromosomenbrüchen und zu einer signifikant erhöhten Zahl von Mikronuklei. In Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Leber von Ratten war der Anstieg höher als ohne Aktivierungssystem (Zeljezic und Garaj-Vrhovac 2004).

Auch in den hier dargestellten Untersuchungen zeigten sich, wie bereits im Nachtrag von 1994, positive Ergebnisse nur bei Verwendung von Formulierungen oder im zytotoxischen Bereich. Daher werden die positiven Befunde in vitro als nicht relevant angesehen.

In vivo

In den im Nachtrag von 1994 beschriebenen In-vivo-Untersuchungen waren mit der Reinsubstanz keine genotoxischen Effekte nachzuweisen. Hinweise auf eine mögliche klastogene Wirkung von 2,4-D-Herbiziden bzw. deren Lösungsvermittlern oder Verunreinigungen konnten nicht abschließend bewertet werden.

Die Induktion von Schwesterchromatidaustauschen in Knochenmarkzellen und Spermatogonien nach oraler Applikation von 0, 50, 100 oder 200 mg 2,4-D/kg KG wurde an männlichen NIH-Mäusen untersucht. Dabei zeigte sich kein Einfluss von 2,4-D auf den Mitoseindex und die Zellproliferationskinetik, d. h. keine zytotoxische Wirkung. In den Knochenmarkzellen und Spermatogonien wurden dosisabhängige Erhöhungen der Häufigkeit der Schwesterchromatidaustausche beobachtet, die jedoch geringer waren als mit der Positivkontrolle Cyclophosphamid. Im Knochenmark war nur die Häufigkeit der Schwesterchromatidaustausche der mittleren Dosierung signifikant höher als die der Lösungsmittel-Kontrollen, da in der höchsten Dosierung die Standardabweichung höher als der eigentliche Mittelwert war. In Spermatogonien war die Erhöhung der Häufigkeit der Schwesterchromatidaustausche bei den beiden höchsten Dosierungen zwar signifikant, aber insgesamt um weniger als den Faktor zwei höher als die der Lösungsmittelkontrollen (Madrigo-Bujaidar et al. 2001). In dieser Untersuchung zeigte sich damit kein eindeutiges genotoxisches Potenzial von 2,4-D.

Ein Mikronukleustest an je fünf männlichen und weiblichen CD1-Mäusen war nach oraler Applikation von 0, 40, 130 oder 400 mg 2,4-D/kg KG nach 24, 48 und 72 Stunden negativ. Es wurde bis in den zytotoxischen Bereich getestet (Charles et al. 1999). In einem Test auf chromosomale Aberrationen wurde je vier männlichen und weiblichen C57bl-Mäusen intraperitoneal 3,5 mg 2,4-D/kg KG für 12 oder 24 Stunden verabreicht. Als Positivkontrolle wurde Mitomycin C (3,5 mg/kg KG) mitgeführt. Im Knochenmark wurden 100 Metaphasen pro Tier ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg an chromosomalen Aberrationen, meist in Form von Robertson'schen

20 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

Translokationen nach 12 und 24 Stunden mit einhergehender Zytotoxizität (Venkov et al. 2000). Eine niedrigere Dosierung, bei der keine Zytotoxizität auftrat, wurde nicht getestet. Diese Ergebnisse können daher nicht abschließend bewertet werden.

Die Induktion von Chromosomenaberrationen in Knochenmark und primären Spermatozyten und von Spermienkopf-Anomalien wurde bei männlichen Swiss-Mäusen nach Gabe von 2,4-D oder seines Metaboliten 2,4-Dichlorphenol untersucht. Für die zytogenetischen Tests wurde 0; 1,7; 3,3 oder 33 mg 2,4-D/kg KG oral mittels Schlundsonde an einem Tag, an drei oder fünf Tagen verabreicht, die Untersuchung erfolgte einen Tag oder zwei Tage nach Beendigung der Behandlung. Analog wurde 0, 36, 72 oder 180 mg 2,4-Dichlorphenol/kg KG intraperitoneal an einem Tag, an drei oder fünf Tagen verabreicht, die Untersuchung erfolgte 24 Stunden nach der letzten Behandlung. Die Kontrolltiere blieben unbehandelt, es fehlte die Lösungsmittelkontrolle. Die orale Applikation für die Untersuchung der Spermienkopf-Anomalien erfolgte an fünf aufeinander folgenden Tagen, die Probennahme 35 Tage nach der ersten Behandlung. In allen Versuchen wurde eine Positivkontrolle mit 1 mg Mitomycin C/kg KG und Tag mitgeführt. Bei dreitägiger Applikation von 3,3 mg 2,4-D/kg KG trat nach Angaben der Autoren ein signifikanter Anstieg der Chromosomenaberrationen im Knochenmark und in den Spermatozyten und ein Anstieg der Anomalien an Spermienköpfen auf, der sich nach fünftägiger Applikation und auch in der höchsten Dosisgruppe noch erhöhte. Die maximale Zahl der Chromosomenaberrationen betrug das Doppelte der unbehandelten Kontrollen und die Hälfte der Positivkontrolle. Nach eintägiger und fünftägiger Applikation wurden nur durch die höchste 2,4-Dichlorphenol-Dosierung die Häufigkeiten von Chromosomenaberrationen und Spermienkopfanomalien signifikant erhöht (Amer und Aly 2001). Die Kriterien der zytogenetischen Auswertung sind jedoch nicht überzeugend, da im Knochenmark sogenannte zentrische Fusionen gewertet wurden, deren Bedeutung als strukturelle Aberration unklar ist. In Spermatozyten wurden Univalente und Translokationen (Ketten aus vier Chromosomen) gewertet; erstere sind keine Aberrationen und letztere können in dem beschriebenen Versuchszeitraum (Präparationen drei bis zwölf Tage nach der Behandlung) nicht auftreten. Darüber hinaus ist eine genetische Grundlage für Spermienkopfanomalien nicht nachgewiesen. Daher können die Daten dieser Untersuchung nicht zur Beurteilung des genotoxischen Potenzials von 2,4-D herangezogen werden.

Die überwiegende Anzahl der Untersuchungen zur Genotoxizität war negativ. In den In-vivo-Untersuchungen wurde kein eindeutiges genotoxisches Potenzial nachgewiesen. Die Studien mit positiven Ergebnissen waren nicht valide, und die bewertungsrelevanten Studien zeigten keine Genotoxizität von 2,4-D.

Kanzerogenität

In den bereits im Nachtrag von 1994 dargestellten Kanzerogenitätsstudien zeigte sich bei B6C3F1- und CD1-Mäusen keine kanzerogene Wirkung von 2,4-D bis 45 bzw. 50 mg/kg KG und Tag. Die Ergebnisse bei Ratten wurden als Hinweis auf ein mögliches kanzerogenes Potenzial gewertet, da in einer validen Studie bei 45 mg/kg KG und Tag an F344-Ratten Tumoren im Gehirn (Astrozytome) auftraten.

Je 60 männlichen und weiblichen F-344-Ratten wurden ca. 0, 5, 75 oder 150 mg 2,4-D/kg KG und Tag mit dem Futter verabreicht. Je 60 B6C3F1-Mäusen wurde ca. 0,

5, 150 oder 300 mg 2,4-D/kg KG und Tag mit dem Futter verabreicht. Nach einem Jahr wurden aufgrund hoher Toxizität alle männlichen Mäuse getötet und untersucht. In einer weiteren Studie wurden je 60 männlichen B6C3F1-Mäusen 0, 5, 62,5 oder 125 mg 2,4-D/kg KG und Tag mit dem Futter über zwei Jahre verabreicht (siehe auch Tabelle 5 und Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“). In beiden Spezies trat bis zur maximal tolerierbaren Dosis, der jeweils höchsten Dosisgruppe, keine substanzbedingte Erhöhung der Tumorinzidenzen auf. Bei weiblichen Mäusen wurde eine leichte, nicht dosisabhängige und nicht signifikante Erhöhung der Anzahl der Leberadenome beobachtet (Inzidenzen: 5/50, 11/50, 8/50, 10/50). Eine erhöhte Inzidenz an Gehirntumoren trat nicht auf (Charles et al. 1996 a). Diese von Charles et al. (1996 a) berichteten Studien wurden nach Prüfrichtlinien und heutigen Anforderungen durchgeführt, 1995 beendet und alle vorgeschriebenen Organe und Gewebe, auch Gehirn (acht bis neun Schnitte) und Lymphknoten, histopathologisch untersucht. Sie sind daher als valide zu betrachten.

In den hier neu dargestellten, validen Kanzerogenitätsstudien zeigte sich keine kanzerogene Wirkung von 2,4-D an F344-Ratten bis 150 mg/kg KG und Tag und B6C3F1-Mäusen bis 300 mg/kg KG und Tag. Auf Basis der Gesamtheit der nun vorliegenden Kanzerogenitätsstudien wird 2,4-D als nicht kanzerogen bei Ratte und Maus bewertet.

Sonstige Wirkungen

Der Replikationsindex von Lymphozyten war bei zwölf männlichen Probanden, die drei Monate lang ausschließlich 2,4-D anwendeten, im Vergleich zu ihren eigenen Werten vor dem Beginn der Arbeit und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe leicht erhöht (Holland et al. 2002).

In verschiedenen Studien wird eine Wirkung von 2,4-D auf hormoneller Ebene gezeigt. So blockierte 2,4-D in vitro die Reifung von Oocyten des Krallenfrosches während der Meiose bei einer Konzentration von 10 mM durch eine Störung der Translationsregulation oder der Proteinsignalkette (LaChapelle et al. 2007).

2,4-D ist eine Substanz mit schwach peroxisomenproliferierender Wirkung. So führten 100 bis 200 mg 2,4-D/kg KG und Tag bei männlichen Wistar-Ratten nach zwei Wochen zu einer Proliferation der Leberperoxisomen, die in Form einer verminderten Konzentration von Lipiden im Serum und einem Anstieg der Karnitin-Acetyltransferase- und Katalaseaktivitäten bestimmt wurde. Auch wird eine herabgesetzte Aktivität der Lipoprotein-Lipase im Fettgewebe, nicht aber im Herzmuskel beobachtet (Vainio et al. 1983). In Mikrosomen aus der Leber von männlichen C57bl/6-Mäusen, die vier Tage lang mit 100 mg 2,4-D/kg KG und Tag gefüttert worden waren, trat in vitro eine starke Peroxisomenproliferation auf. Diese wurde in Form einer erhöhten Konzentration an mitochondrialen Proteinen, erhöhter Aktivität der Karnitin-Acetyltransferase sowie einer verstärkten Cyanid-sensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation nach Aufarbeitung der Leber bestimmt. Auch trat in vitro ein Anstieg der Cytochrom-Oxidase- und der mikrosomalen und cytosolischen Epoxidhydrolase-Aktivitäten auf (Lundgren et al. 1987).

Bewertung

Aus den epidemiologischen Studien ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Exposition gegen 2,4-D und dem Auftreten spezifischer Krebsarten einschließlich des Non-Hodgkin-Lymphoms. Nur bei Mischexposition mit anderen Herbiziden oder TCDD traten erhöhte Tumorzinzenzen auf. In validen Kanzerogenitätsstudien wurden bei Ratten und Mäusen durch 2,4-D keine Tumoren hervorgerufen; der Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Gehirntumoren bei männlichen Ratten konnte in einer späteren validen Studie nicht bestätigt werden. Die überwiegende Anzahl der Untersuchungen zur Genotoxizität war negativ. Einige In-vitro-Untersuchungen, vor allem mit kommerziellen 2,4-D-Formulierungen, erbrachten zwar positive Ergebnisse, aber in den In-vivo-Untersuchungen wurde kein eindeutiges genotoxisches Potenzial nachgewiesen. Die Studien mit positiven Ergebnissen waren alle nicht valide, und die bewertungsrelevanten Studien zeigten keine Genotoxizität von 2,4-D. 2,4-D und ihre Salze und Ester werden daher auch weiterhin nicht in eine der Kategorien für Kanzerogene oder Keimzellmutagene eingestuft.

Der NOAEL in einer Ein-Jahres-Studie beim Hund, der empfindlichsten Spezies, ist 1 mg/kg KG und Tag. Aus diesem NOAEL lässt sich bei einem Körpergewicht von 70 kg und einem in acht Stunden eingeatmeten Luftvolumen von 10 m³ eine inhalative NOAEC von 7 mg/m³ errechnen. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die inhalative Retention ebenso wie die orale Resorption 100% beträgt. Im Nachtrag von 1994 wurde der MAK-Wert aus einer oralen 13-Wochen-Studie beim Hund mit einem NOAEL von 0,3 mg/kg KG und Tag abgeleitet und auf 1 mg/m³ festgelegt. Bei 3 mg/kg KG und Tag traten bei den Hunden Nierenveränderungen und „Verkleinerung der Hoden“ (k. w. A.) auf. Beim Vergleich der 13-Wochen-Studie (Nachtrag 1994) mit der Ein-Jahres-Studie ist mit zunehmender Zeitdauer keine Absenkung des NOAEL festzustellen. Daher ergibt sich aus den neuen Daten kein Anlass, den bisherigen MAK-Wert zu verändern. Der bisherige MAK-Wert von 1 mg 2,4-D/m³ für 2,4-D und ihre Salze und Ester wird beibehalten. Er ist ausreichend niedrig, um auch etwaige spezies- oder interindividuelle Unterschiede zu berücksichtigen.

Ebenfalls beibehalten wird die Spitzenbegrenzung für 2,4-D und ihre Salze und Ester nach Kategorie II mit einem Überschreitungsfaktor von 8 (Nachtrag 2002).

Aus dermalen Studien ergibt sich, dass bei einstündigem Kontakt von 2000 cm² Hautfläche mit handelsüblicher Lösung von 2,4-D als Dimethylamin-Salz (DMA-Salz) etwa 0,094 mg 2,4-D/kg KG aufgenommen werden. Bei Hautkontakt mit 2,4-D selbst entspricht dies einer Aufnahme von 0,24 mg/kg KG. Die Ester von 2,4-D werden ähnlich gut dermal resorbiert wie das DMA-Salz (siehe Nachtrag 1990). Die inhalative Aufnahme bei Einhaltung des MAK-Wertes beträgt etwa 0,142 mg/kg KG unter Annahme einer 100%igen Retention in der Lunge, bei einem Körpergewicht von 70 kg und einem in acht Stunden eingeatmeten Luftvolumen von 10 m³. Die dermale Aufnahme hat somit einen wesentlichen Anteil an der inneren Belastung. Die Einhaltung des MAK-Werts allein schützt daher nicht sicher vor toxischen Wirkungen, und 2,4-D und ihre Salze und Ester bleiben weiterhin mit „H“ markiert.

Es wurden keine neuen Daten zu einer möglichen kontakt- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung von 2,4-D veröffentlicht. Da im Nachtrag von 1994 nur aus einer Veröffentlichung Hinweise auf eine mögliche kontaktsensibilisierende Wirkung von 2,4-D beim Menschen und ausschließlich negative tierexperimentelle Befunde vorliegen,

werden 2,4-D und ihre Salze und Ester weiterhin nicht mit „Sa“ oder „Sh“ markiert. Im Jahre 1994 wurden 2,4-D und ihre Salze und Ester in Schwangerschaftsgruppe C eingestuft, da sich pränatal entwicklungstoxische Effekte erst bei maternal toxischen Dosierungen von 100 mg/kg KG und Tag bei Ratten und von 90 mg/kg KG und Tag bei Kaninchen zeigten. Die seitdem durchgeführten Studien bestätigen diese Einschätzung. So wurden mit Ratten und Kaninchen auch bei maternal toxischen Dosierungen von 75 bzw. 90 mg 2,4-D/kg KG und Tag keine Effekte auf die Nachkommen beobachtet. Zur postnatalen Entwicklungstoxizität wurde der NOAEL in einer Zwei-Generationenstudie mit 5 mg/kg KG und Tag und in einer Drei-Generationenstudie mit 50 mg/kg KG und Tag erhalten, wobei der Befund in der Zwei-Generationenstudie bei 20 mg/kg KG (verringerte Körpergewichtszunahme nur in der F_{1b}-Generation) von fraglicher Relevanz ist. Jedoch ist auch bei 5 mg/kg KG und Tag, entsprechend 35 mg/m³ (unter Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg und einem in acht Stunden eingeatmeten Luftvolumen von 10 m³) unter Berücksichtigung der Art des Effektes der Abstand zum MAK-Wert ausreichend groß. Die Schwangerschaftsgruppe C für 2,4-D und ihre Salze und Ester wird daher beibehalten.

Literatur

- Amer SM, Aly FAE (2001) Genotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2,4-dichlorophenol in mouse. *Mutat Res* 494: 1–12
- Arias E (2003) Sister chromatid exchange induction by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in chick embryos. *Ecotoxicol Environ Saf* 55: 338–343
- Burns CJ (2005) Cancer among pesticide manufacturers and applicators. *Scand J Work Environ Health* 31: 9–17
- Charles JM, Bond DM, Jeffries TK, Yano BL, Stott WT, Johnson KA, Cunny HC, Wilson RD, Bus JS (1996 a) Chronic dietary toxicity/oncogenicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rodents. *Fundam Appl Toxicol* 33: 166–172
- Charles JM, Cunny HC, Wilson RD, Bus JS (1996 b) Comparative subchronic studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in rats. *Fundam Appl Toxicol* 33: 161–165
- Charles JM, Dalgard DW, Cunny HC, Wilson RD, Bus JS (1996 c) Comparative subchronic and chronic dietary toxicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in the dog. *Fundam Appl Toxicol* 29: 78–85
- Charles JM, Cunny HC, Wilson RD, Ivett JL, Murli H, Bus JS, Gollapudi B (1999) In vivo micronucleus assays on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives. *Mutat Res* 444: 227–234
- Charles JM, Hanley TR, Wilson Jr. RD, van Ravenzwaay B, Bus JS (2001) Developmental toxicity studies in rats and rabbits on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its forms. *Toxicol Sci* 60: 121–131
- Fofana D, Kobae H, Oku S, Nishi J-I, Miyata K (2000) Prenatal developmental effects of pure 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on the rat. *Congenit Anom (Kyoto)* 40: 287–296
- Garabrant DH, Philbert MA (2002) Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Crit Rev Toxicol* 32: 233–257
- González M, Soloneski S, Reigosa MA, Larramendy ML (2005) Genotoxicity of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and a commercial formulation, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dimethylamine salt; I Evaluation of DNA damage and cytogenetic endpoints in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol in Vitro* 19: 289–297
- Hansen WH, Haberman RT, Fitzhugh OG (1971) Chronic toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 20: 122–192
- Harris SA, Solomon KR (1992) Percutaneous penetration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4-D dimethylamine salt in human volunteers. *J Toxicol Environ Health* 36: 233–240

24 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) einschl. Salze und Ester

- Holland NT, Duramad P, Rothman N, Figgs LW, Blair A, Hubbard A, Smith MT (2002) Micronucleus frequency and proliferation in human lymphocytes after exposure to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in vitro and in vivo. *Mutat Res* 521: 165–178
- LaChapelle AM, Ruygrok ML, Toomer ME, Oost JJ, Monnie ML, Swenson JA, Compton AA, Stebbins-Boaz B (2007) The hormonal herbicide, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, inhibits *Xenopus* oocyte maturation by targeting translational and post-translational mechanisms. *Reprod Toxicol* 23: 20–31
- Lundgren B, Meijer J, DePierre JW (1987) Induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases and proliferation of peroxisomes and mitochondria in mouse liver after dietary exposure to p-chlorophenoxyacetic acid, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. *Biochem Pharmacol* 36: 815–821
- Madrigal-Bujaidar E, Hernández-Ceruelos A, Chamorro G (2001) Induction of sister chromatid exchange by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in somatic and germ cells of mice exposed in vivo. *Food Chem Toxicol* 39: 941–946
- McDuffie HH, Pahwa P, Robson D, Dosman JA, Fincham S, Spinelli JJ, McLaughlin JR (2005) Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and Non-Hodgkins's Lymphoma. *J Occup Environ Med* 47: 806–816
- Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A, Will, Vineis P (2006) Cancer and Pesticides. An overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 1076: 366–377
- Pearce N, McLean D (2005) Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health* 31: 18–25
- Ravenzwaay van B, Hardwick TD, Needham D, Pethen S, Lappin GJ (2003) Comparative metabolism of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in rat and dog. *Xenobiotica* 33: 805–821
- Ross JH, Driver JH, Harris SA, Maibach HI (2005) Dermal absorption of 2,4-D: a review of species differences. *Regul Toxicol Pharmacol* 41: 82–91
- Task Force 2,4-D (1985 b) A dietary two-generation reproduction study in Fischer 344 rats with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; final report. WIL Research Laboratories, Projekt Nr 81137, unveröffentlichte Untersuchung der Industry Task Force on 2,4-D Research Data, Indianapolis, IN, USA
- Task Force 2,4-D (1986 d) A dietary two-generation reproduction study in Fischer 344 rats with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; addendum to the final report. WIL Research Laboratories, Projekt Nr 81137, unveröffentlichte Untersuchung der Industry Task Force on 2,4-D Research Data, Indianapolis, IN, USA
- Vainio H, Linnainmaa K, Kähönen M, Nickles J, Hietanen E, Marniemi J, Peltonen P (1983) Hypolipidemia and peroxisome proliferation induced by phenoxyacetic acid herbicides in rats. *Biochem Pharmacol* 32: 2775–2779
- Venkov P, Topashka-Ancheva M, Georgieva M, Alexieva V, Karanov E (2000) Genotoxic effect of substituted phenoxyacetic acids. *Arch Toxicol* 74: 560–566
- Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V (2004) Chromosomal aberrations, micronuclei and nuclear buds induced in human lymphocytes by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid pesticide formulation. *Toxicology* 200: 39–47

abgeschlossen am 28.03.2007