

# 1,3-Dichlorbenzol

[541-73-1]

## Nachtrag 2008

<b>MAK-Wert (2007)</b>	<b>2 ml/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 12 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2007)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2007)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Molekularmasse</b>	147 g/mol
<b>log K<sub>OW</sub></b>	3,53 (SRC 2006)
<b>Wasserlöslichkeit bei 20 °C</b>	125 mg/l (SRC 2006)

Seit der Veröffentlichung der Begründung 1988 haben sich neue Informationen ergeben, die einen Nachtrag erforderlich machen.

## Allgemeiner Wirkungscharakter

1,3-Dichlorbenzol wird in der Leber durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen über ein reaktives Epoxid zur phenolischen Verbindung hydroxyliert und als Glutathionkonjugat, Glucuronid oder Sulfat ausgeschieden.

Neue Erkenntnisse ergeben sich vor allem aus Untersuchungen mit wiederholter oraler 1,3-Dichlorbenzol-Gabe an Ratten. Die bereits beschriebenen Wirkungen auf Leber und Niere sind bestätigt worden. Eine 28-Tages-Studie zeigt, dass 1,3-Dichlorbenzol bei Ratten die Glucuronosyltransferase I und weitere fremdstoffmetabolisierende Enzyme ab der niedrigsten eingesetzten Dosierung von 4 mg/kg KG und Tag induziert.

1,3-Dichlorbenzol beeinflusst das endokrine System. Ab 35 mg/kg KG und Tag werden in einer 90-Tages-Studie in der Schilddrüse vermehrt Follikel mit verminderter Kolloiddichte beobachtet. Erhöhte relative Lebergewichte bei männlichen und weiblichen Ratten sowie erhöhte relative Nierengewichte bei männlichen Ratten sind ab 147 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG ersichtlich.

1,3-Dichlorbenzol wirkt mäßig reizend an der Haut und leicht reizend an der Augenbindehaut.

## 2 1,3-Dichlorbenzol

1,3-Dichlorbenzol ist im Genmutationstest mit *Salmonella typhimurium* und *E. coli* WP2 uvrA nicht mutagen, aber mit *Aspergillus nidulans* mutagen. Bei *Saccharomyces cerevisiae* D3 erzeugt 1,3-Dichlorbenzol mitotische Rekombinationen. In den seit der Begründung 1988 durchgeführten Untersuchungen verursacht 1,3-Dichlorbenzol keine DNA-Reparatursynthese in A549-Zellen und in primären Rattenhepatozyten. Bei Hamstern induziert 1,3-Dichlorbenzol keinen signifikanten Anstieg der Häufigkeit der Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen. Ein Mikronukleustest an der Maus ist aufgrund methodischer Mängel nicht verwertbar. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten eine genotoxische Wirkung von 1,3-Dichlorbenzol nicht ableiten, eine abschließende Bewertung ist jedoch nicht möglich.

### Wirkungsmechanismus

Die bei Ratten durch 1,3-Dichlorbenzol hervorgerufene Leberschädigung (Hoechst AG 1989; McCauley et al. 1995) geht mit einer Induktion fremdstoffmetabolisierender Enzyme vom Phenobarbital-Typ einher.

Durch die hepatische Enzyminduktion kann es bei Ratten zu einer Störung der Schilddrüsenhomöostase kommen (Capen 1994): 1,3-Dichlorbenzol induziert die Glucuronosyltransferasen (Hoechst AG 1989). Bei einer Induktion der Glucuronosyltransferasen werden vermehrt die Schilddrüsenhormone Thyroxin ( $T_4$ ) und Triiodthyronin ( $T_3$ ) konjugiert, was in den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel zu einer gesteigerten  $T_4$ - und  $T_3$ -Abgabe führt.

Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone erfolgt bei Mensch und Ratte in den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel an den Tyrosinresten eines hochmolekularen Proteins, dem Thyreoglobulin. Die Speicherung des jodierten Thyreoglobulins findet im Inneren der Follikel, dem Kolloid, statt. Zur Hormonausschüttung wird das jodierte Thyreoglobulin durch Pinozytose wieder in die Epithelzellen aufgenommen. Die Thyroninvorstufen der Hormone werden dann durch entsprechende Kopplungsschritte gebildet und  $T_4$  bzw.  $T_3$  im Zuge des Thyreoglobulinabbaus freigesetzt. Die Schilddrüsenhormone diffundieren durch die benachbarten Kapillaren ins Blut. Bei zunehmender Hormonausschüttung nimmt die Follikelgröße ab und die Kolloiddichte verringert sich (Thews et al. 1989).

Eine durch die Induktion der Glucuronosyltransferasen verursachte Verringerung der Schilddrüsenhormon-Konzentration im Serum führt bei Ratten zu einem Anstieg des Thyroid-stimulierenden Hormons (TSH oder Thyreotropin) im Serum.

Bei der Ratte gilt das TSH als hauptsächlicher Wachstumsfaktor der Schilddrüse. Beim Menschen ist TSH jedoch nicht der einzige Stimulationsfaktor. In der menschlichen Schilddrüse werden durch TSH in geringerem Maße auch IGF (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor), EGF (Epidermale Wachstumsfaktor) und TGF- $\alpha$  (Transformierender Wachstumsfaktor), die jeweils eigene Signaltransduktionswege besitzen, angeregt, an deren Ende die gesteigerte Zellproliferation steht. Der IGF-I-abhängige Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Wachstumsregulation der Schilddrüse. Eine überhöhte IGF-I-Synthese kann zu einem abnormen Schilddrüsenwachstum und letztlich zu Adenomen führen (Derwahl et al. 1999).

Das TSH steigert bei Mensch und Ratte in der Schilddrüse die Synthese und die Freisetzung von  $T_4$  und  $T_3$ . Dabei bleiben die Zahl der Follikelepithelzellen und das Organ-

gewicht zunächst unverändert. Bei anhaltender TSH-Stimulation folgt auf diese Regulationsphase eine Proliferation der Follikel epithelzellen, die in einen deutlichen Anstieg der Schilddrüsengröße mündet (Andrae und Greim 1992).

Häufig führt jedoch die andauernde Stimulierung der Schilddrüsenfunktion durch TSH bei Ratten zu fortschreitenden proliferativen Veränderungen und, nachfolgend, zur Bildung von Neoplasien der Follikel epithelzellen (Hill et al. 1998).

Die in der 28- und 90-Tages-Studie nach Verabreichung von 1,3-Dichlorbenzol aufgetretenen enzymatischen und morphologischen Veränderungen bei Ratten (Hoechst AG 1989; McCauley et al. 1995) stehen am Anfang dieses pathologischen Prozesses in der Schilddrüse, der auch für den Menschen relevant sein könnte (Hill et al. 1998). Jedoch gibt es qualitative und quantitative Unterschiede. Beim Menschen existiert ein Speicher für Schilddrüsenhormone, das Thyroxin-bindende Globulin, der bei Nagern nicht zu finden ist (Capen 1994). Die Halbwertszeit von  $T_4$  im Serum beträgt bei Ratten weniger als einen Tag, beim Menschen jedoch sechs bis neun Tage. Daher haben Ratten einen etwa zehnfach höheren Bedarf an endogenem  $T_4$  als der Mensch. Die Halbwertszeiten von  $T_3$  sind bei Ratten mit etwa sechs Stunden kürzer als die beim Menschen mit 24 Stunden. Die TSH-Konzentrationen liegen bei Ratten sechs- bis 60-fach höher als beim Menschen (Hill et al. 1998). Einen Abbau von Schilddrüsenhormonen kann der Mensch daher besser ausgleichen als die Ratte, die sehr schnell mit Rückkopplungsmechanismen reagiert.

## **Toxikokinetik und Metabolismus**

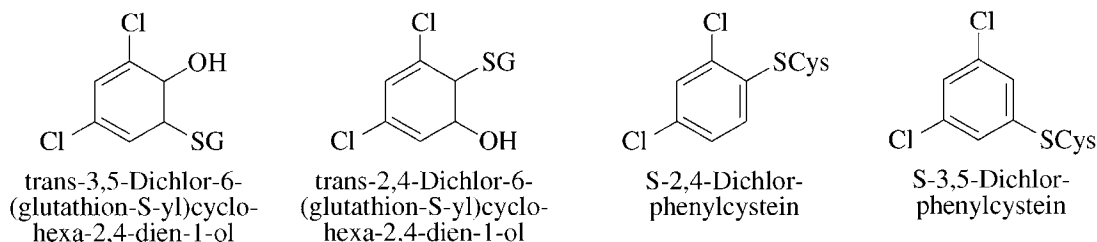
1,3-Dichlorbenzol wird oral leicht resorbiert.

Experimentelle Daten zur dermalen Penetration von 1,3-Dichlorbenzol liegen nicht vor. Aus den physikalisch-chemischen Daten lässt sich mit den Modellen von Guy und Potts (1993) und Wilschut et al. (1995) ein dermaler Flux von  $9,26 \mu\text{g}$  1,3-Dichlorbenzol/ $\text{cm}^2$  und Stunde bzw.  $4 \mu\text{g}$  1,3-Dichlorbenzol/ $\text{cm}^2$  und Stunde berechnen. Bei  $2000 \text{ cm}^2$  Hautoberfläche würden dadurch in einer Stunde  $18,5 \text{ mg}$  bzw.  $9 \text{ mg}$  dermal aufgenommen.

Wie andere halogenierte Benzole (den Besten et al. 1994) wird auch 1,3-Dichlorbenzol in der Leber durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen vom Phenobarbital-Typ über ein reaktives Epoxid zur phenolischen Verbindung hydroxyliert und als Glutathionkonjugat, Glucuronid oder Sulfat ausgeschieden. In der Galle von Ratten, denen intraperitoneal 1,3-Dichlorbenzol verabreicht worden war, wurden mindestens 12 Metaboliten, meist Glutathionkonjugate und deren Abbauprodukte, isoliert. Hauptmetaboliten waren trans-2,4-Dichlor-6-(glutathion-S-yl)cyclohexa-2,4-dien-1-ol und trans-3,5-Dichlor-6-(glutathion-S-yl)cyclohexa-2,4-dien-1-ol sowie deren resultierende Cysteinikonjugate. Als weitere Metaboliten wurden 3,5-Dichlorphenylkonjugate mit Glutathion oder Cystein sowie 3,5-Dichlorphenyl-Mercaptursäuren und ihre 2,4-Dichlorphenylisomeren, unter anderem S-2,4-Dichlorphenylcystein und S-3,5-Dichlorphenylcystein, ausgeschieden (Kimura et al. 1992). Die Formeln der Hauptmetaboliten sind in Abbildung 1 dargestellt.

Bei der Kultivierung von Leberschnitten aus Sprague-Dawley-Ratten wurde 1,3-Dichlorbenzol zu ca. 70% zu Glutathion- bzw. Cysteinikonjugaten und nur geringe Mengen, ca. 3 bis 5%, zu Glucuroniden oder Sulfaten metabolisiert. Bei kultivierten

## 4 1,3-Dichlorbenzol



SG: Glutathionyl, SCys: Cystein

Abb. 1. Hauptmetaboliten des 1,3-Dichlorbenzols (nach Kimura et al. 1992)

menschlichen Leberschnitten fanden sich dagegen jeweils etwa 40% als Glucuronid- oder Glutathionkonjugate und etwa 20% als Sulfate (Fisher et al. 1990). Eine weitere Untersuchung mit menschlichen Leberschnitten und Leberschnitten aus Fischer-344- und Sprague-Dawley-Ratten bestätigte, dass hauptsächlich Glutathion- bzw. Cystein-konjugate und bei menschlichen Leberschnitten deutlich mehr Glucuronide auftreten als bei Leberschnitten aus Ratten. Das Ausmaß der Metabolisierung war bei Fischer-344-Ratten höher als bei Sprague-Dawley-Ratten. Die kovalente Bindung von 1,3-Dichlorbenzol an Leberproteine erwies sich in menschlichen Leberpräparaten als höher als im Lebergewebe aus Fischer-344- oder Sprague-Dawley-Ratten. Der Umfang dieser kovalenten Bindung korrelierte nicht mit der Toxizität (Fisher et al. 1995).

1,3-Dichlorbenzol sowie seine Metaboliten sind an der Induktion fremstoffmetabolisierender Enzyme in der Leber vom Phenobarbital-Typ beteiligt. Nachgewiesen wurden erhöhte Aktivitäten von Anilinhydroxylase, Aminopyrin N-demethylase, Ethylresorufin-O-deethylase,  $\delta$ -Aminolävulinsäuresynthetase, NADPH-Cytochrom-c-Reduktase sowie der Glucuronosyltransferase I und II (Hoechst AG 1989; Kato et al. 1986, 1988 a, b; Kimura et al. 1983, 1985).

## Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

## Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### Akute Toxizität

#### Inhalative Aufnahme

Die Vier-Stunden-LC<sub>50</sub> betrug in einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 403 bei Ratten >17 600 mg/m<sup>3</sup> (2933 ml/m<sup>3</sup>) (ECB 2000).

#### Orale Aufnahme

Je fünf männlichen B6C3F1-Mäusen wurden einmalig 0, 120, 200 oder 300 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG oral (k.w.A.) verabreicht. Bei 120 mg/kg KG wurden keine Effekte beobachtet. Ab 200 mg/kg KG kam es zu einem signifikanten Anstieg der Alaninaminotransferase(ALT)-Aktivität im Plasma, zu umfangreichen zentrilobulär

auftretenden Leberzellnekrosen und zu einer stark erhöhten Leberzellproliferation. Bei 300 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG zeigte sich ein schneller Anstieg der ALT-Aktivität im Plasma, der nach einem Tag den höchsten Wert erreichte und am zweiten Tag noch über den Kontrollwerten lag. Die Lebernekrosen waren ebenfalls nach einem Tag am stärksten ausgebildet und noch bis drei Tage nach der Applikation erkennbar. Ein signifikanter Anstieg des Markierungsindex als Maß einer erhöhten Teilungshäufigkeit der Leberzellen trat ab dem zweiten Tag auf und war auch sieben Tage nach der Applikation noch nachweisbar. Zu einem Anstieg der Zellproliferation kam es ausschließlich bei Dosierungen, die auch zu Leberzellnekrosen führten (Umemura et al. 1996).

In einer Studie mit jeweils einem Tier pro Dosis erhielten insgesamt 25 männliche Fischer-344-Ratten mit der Schlundsonde zwischen 0 und 2800 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG. 24 Stunden nach der Substanzgabe führte 1,3-Dichlorbenzol in der Leber ab 77 mg/kg KG zu einer Induktion des Gesamt-Cytochrom-P450, ab 129 mg/kg KG zu erhöhten relativen Lebergewichten und Degenerationen und ab 450 mg/kg KG zu Leberzellnekrosen und zu erhöhten Aktivitäten von ALT und Aspartataminotransferase (AST) (Allis et al. 1992).

### **Intraperitoneale Aufnahme**

Männlichen Fischer-344-Ratten (k.A. zur Gruppengröße) wurden einmalig 0 bis 794 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG (0,9 bis 5,4 mmol/kg) in Keimöl intraperitoneal verabreicht. Ab 397 mg/kg KG kam es 24 Stunden nach der Applikation zu einer dosisabhängigen Erhöhung der ALT-Aktivität im Plasma. Bei der histologischen Untersuchung waren in der Leber zentrilobulär auftretend nekrotische Hepatozyten erkennbar. Durch die Vorbehandlung mit Phenobarbital wurden die hepatotoxischen Effekte verstärkt. Die Gabe von 1,3-Dichlorbenzol verursachte einen signifikanten Mangel an Glutathion in der Leber. Wurde durch Vorbehandlung mit Phoron der Glutathiongehalt der Leber vor der 1,3-Dichlorbenzolgabe reduziert, kam es zu einem vermehrten Anstieg der ALT-Aktivität im Plasma (Stine et al. 1991).

In vergleichenden Untersuchungen zeigten sich Fischer-344-Ratten deutlich empfindlicher gegenüber der hepatotoxischen Wirkung von 1,3-Dichlorbenzol als Sprague-Dawley-Ratten (Gunawardhana und Sipes 1991).

Bei je vier männlichen Fischer-344-Ratten, die einmalig intraperitoneal 0, 294, 441 oder 588 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG in Keimöl erhalten hatten, wurden jedoch keine Erhöhung der ALT-Aktivität im Plasma und keine histologischen Veränderungen der Leber festgestellt. Das relative Nierengewicht war bei 441 mg/kg KG erhöht, ab 441 mg/kg KG kam es in der Niere zu einer nicht dosisabhängig verminderten Aufnahme von p-Aminohippursäure (Valentovic et al. 1993). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen der anderen Untersuchungen.

## **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

### **Orale Aufnahme**

Eine detaillierte Darstellung der folgenden Studien findet sich in Tabelle 1.

Bei Sprague-Dawley-Ratten, die zehn Tage lang mit der Schlundsonde bis zu 735 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag in Keimöl erhalten hatten, ließen sich die aufgetre-

## 6 1,3-Dichlorbenzol

Tab. 1. Wirkung von 1,3-Dichlorbenzol nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 10 ♂, ♀	<b>10 Tage</b> 0, 37, 147, 368, 735 mg/kg KG u. Tag; Schlundsonde	<b>37 mg/kg KG:</b> NOAEL; <b>ab 147 mg/kg KG:</b> Leber: ♂: rel. Gew. ↑, ♂, ♀: vereinzelte Zellnekrosen; <b>368 mg/kg KG:</b> ♂: rel. Nierengew. ↑; <b>ab 368 mg/kg KG:</b> ♀: Serum-Cholesterin ↑; Leber: ♀: rel. Gew. ↑; ♂, zentrilobulär: hepatozelluläre Degeneration (♂ 2/10, ♀ 6/10); <b>735 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: KG ↓ (♂ 20%, ♀ 13%); Leber: hepatozelluläre Degeneration (♂ 9/10, ♀ 9/9); Thymusatrophie (♂ 2/10, ♀ 2/9)	McCauley et al. 1995
<b>Ratte,</b> Wistar, je 5 ♂, ♀	<b>28 Tage</b> 0, 4, 20, 100, 500 mg/kg KG u. Tag; Schlundsonde	<b>ab 4 mg/kg KG:</b> ♂: LOEL: Aktivität fremd- stoffmetabolisierender Enzyme ↑ (Aminopyrin- N-Demethylase, Ethylresorufin-O-Deethylase, Glucuronosyltransferase-I-Aktivität); <b>ab 20 mg/kg KG:</b> ♂: Serum-Glutathion ↑, Glu- curonosyltransferase-II-Aktivität ↑; <b>bei 100 mg/kg KG:</b> ♂: Vakuolisierung der Epithelien u. Zerfall des Bürstensaums der proximalen gewundenen Hauptstücke der Nieren; <b>ab 100 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: rel. Lebergew. ↑; ♀: Aktivität fremdstoffmetabolisierender Enzyme ↑, ♀: Serum-Glutathion ↑; <b>500 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: KG ↓, Futter- u. Wasserverbrauch ↑; hepatozelluläre Hyper- trophie; Aktivität von ALT u. γ-GT ↑; rel. Nierengew. ↑; Urinvolumen ↑	Hoechst AG 1989
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 10 ♂, ♀	<b>90 Tage</b> 0, 9, 37, 147, 588 mg/kg KG u. Tag; Schlundsonde	<b>9 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: NOAEL: Inzidenz der Schilddrüsenfollikel mit verringerter Kolloid- dichte minimal ↑; <b>ab 9 mg/kg KG:</b> ♂: Aktivität von AST ↑ u. LDH ↓, Cholesterin ↑; <b>ab 37 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: Inzidenz u. Schwere- grad der Schilddrüsenfollikel mit verminderter Kolloiddichte ↑; ♂, ♀: Calciumkonz. ↑; <b>ab 147 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: rel. Lebergew. ↑, ♂: rel. Nierengew. ↑, Hypophyse: Vakuolisie- rung in Zellen der Pars distalis; Vakuolen unterschiedlich groß, unregelmäßig geformt; Häufigkeit u. Schweregrad dosisabh. ↑; <b>588 mg/kg KG:</b> ♂, ♀: KG ↓ (♂ 24%, ♀ 10%), ♀: rel. Nierengew. ↑; weiße Blut- zellen ↑, ♂: rote Blutzellen ↑	McCauley et al. 1995

ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, LDH: Laktatdehydrogenase, γ-GT: γ-Glutamyltranspeptidase

tenen Todesfälle, mit einer Ausnahme, auf Sondierungsfehler zurückführen. Bei den Blutuntersuchungen gab es keine auffälligen Befunde. Die Werte von alkalischer Phosphatase, Calcium, Harnstoff-Stickstoff, Glukose und ALT-Aktivität lagen innerhalb des Referenzbereiches. Zielorgane waren ab 147 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag die Leber und ab 368 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag die Niere. Bei den männlichen Tieren gab es hinsichtlich der Anzahl und des Schweregrads der Leberschädigungen eine Tendenz zur Dosisabhängigkeit (McCauley et al. 1995). Aus dieser Untersuchung kann, bezogen auf die Erhöhung des relativen Lebergewichts bei männlichen Tieren, ein NOAEL von 37 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden.

Wistar-Ratten erhielten in einer nach OECD-Prüfrichtlinie 407 durchgeführten Studie mit der Schlundsonde 28 Applikationen von bis zu 500 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag in Sesamöl. Als primärer Effekt wurde eine Enzyminduktion in der Leber der männlichen Tiere beobachtet. Die Induktion der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme der Phase I und II erfolgte dosisabhängig. Die Autoren geben an, dass „im Allgemeinen“ die Enzymaktivitäten in den beiden oberen Dosierungen (100 und 500 mg/kg KG und Tag) signifikant erhöht waren, zum Teil auch schon bei der zweitniedrigsten Dosierung von 20 mg/kg KG und Tag. Jedoch zeigen die Originaldaten eine signifikante Erhöhung der Aktivitäten von Glucuronosyltransferase I, Aminopyrin-N-demethylase und Ethylresorufin-O-deethylase bereits ab 4 mg/kg KG und Tag. Bei 100 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag kam es zu erhöhten Lebergewichten sowie bei männlichen Tieren zu pathologischen Veränderungen in den Nieren. Andere Organe wiesen keine Veränderungen auf (k. w. A.). Die Autoren geben 20 mg/kg KG und Tag als NOAEL an (Hoechst AG 1989). Aufgrund der noch bei 4 mg/kg KG und Tag signifikant erhöhten Enzymaktivitäten wird diese Dosis jedoch als LOEL gewertet.

Je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 90 Tage lang mit der Schlundsonde bis zu 588 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag in Keimöl. Es traten keine Todesfälle auf. Ab 9 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag kam es bei männlichen und weiblichen Tieren zu einer leicht erhöhten Inzidenz von Schilddrüsenveränderungen in Form einer Abnahme der Kolloiddichte in den Schilddrüsenfollikeln, die ab 37 mg/kg KG und Tag als relevant bewertet wurde, da erst bei dieser Dosis der Schweregrad zunahm. In der Hypophyse der männlichen Tiere zeigte sich ab 147 mg/kg KG und Tag eine Vakuolisierung in Zellen der Pars distalis. Vergleichbare Veränderungen der Hypophyse werden bei kastrierten oder alten Ratten mit Hodenatrophie beobachtet. Die Erhöhungen des Cholesterinspiegels sowie der Calciumkonzentration im Serum ab 37 mg/kg KG wurden von den Autoren auf mögliche Unterbrechungen der hormonellen Rückkopplungsmechanismen oder auf die Wirkungen auf weitere endokrine Organe zurückgeführt. Die signifikant erhöhte AST-Aktivität und die signifikante Abnahme der Laktatdehydrogenase-Aktivität bei männlichen Tieren ab 9 mg/kg KG und Tag kann möglicherweise auf die ungewöhnlich tiefen bzw. hohen Kontrollwerte mit jeweils auffallend hoher Standardabweichung zurückgeführt werden. Eine Bestimmung der Glucuronosyltransferase-I-Aktivität wurde nicht durchgeführt. Histopathologische Leberveränderungen fanden sich in unterschiedlicher Ausprägung bei Tieren aller Dosisgruppen und betrafen Infiltrationen der Lymphozyten und Makrophagen, oft im Bereich degenerierter oder nekrotischer Leberzellen, homogene eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse sowie vereinzelte oder fokal auftretende Leberzellnekrosen. Die Autoren sehen die Leberveränderungen jedoch erst bei

## **8 1,3-Dichlorbenzol**

588 mg/kg KG und Tag als behandlungsbedingt an. Aufgrund signifikant veränderter Parameter in allen Dosisgruppen geben die Autoren keinen NOAEL an (McCauley et al. 1995). In dieser Untersuchung zeigte sich bei der niedrigsten Dosis von 9 mg/kg KG und Tag bei männlichen und weiblichen Tieren eine Abnahme der Kolloiddichte in den Schilddrüsenfollikeln, die jedoch aufgrund des geringen Schweregrades nicht als advers zu werten ist. Daher kann für die Schilddrüsenveränderungen ein NOAEL von 9 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden.

Die beobachtete Abnahme der Kolloiddichte in den Schilddrüsenfollikeln aus dieser 90-Tages-Studie muss mit der erhöhten Aktivität der Glucuronosyltransferase I aus der 28-Tages-Studie (siehe Tabelle 1) in Verbindung gebracht werden (vgl. auch Wirkungsmechanismus).

### **Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

#### **Haut**

Nach 24 Stunden dauernder okklusiver Applikation waren 0,5 ml 1,3-Dichlorbenzol beim Kaninchen mäßig hautreizend (k. w. A.) (Hoechst AG 1979).

Nach Auftragung von 1,3-Dichlorbenzol auf die intakte oder skarifizierte Haut ergab sich ein primärer Reizindex von 3,9 von 8. 1,3-Dichlorbenzol wurde als mäßig reizend eingestuft (Bayer AG 1980 a).

#### **Auge**

Nach einmaliger Einbringung von 0,1 ml 1,3-Dichlorbenzol in den Bindehautsack und einer Untersuchung nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 8 Tagen wurde die Substanz als nicht reizend am Kaninchenauge eingestuft (Bayer AG 1980 b).

Die 24 Stunden dauernde Einwirkung von 0,1 ml 1,3-Dichlorbenzol verursachte am Kaninchenauge eine leichte bis deutliche Bindehautschwellung und eine leichte Corneatrübung (k. w. A.). 1,3-Dichlorbenzol wurde als leicht reizend bezeichnet (Hoechst AG 1979).

### **Entwicklungstoxizität**

Die Studien zur Entwicklungstoxizität von 1,3-Dichlorbenzol und seinen Isomeren 1,2- und 1,4-Dichlorbenzol sind in der Tabelle 2 dargestellt.

In der Begründung aus dem Jahre 1988 wurde eine orale Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten beschrieben, in der bis zur höchsten eingesetzten Dosierung von 200 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag keine teratogenen Effekte auftraten. Auch mit den Isomeren 1,2- und 1,4-Dichlorbenzol wurden bis 200 mg/kg KG und Tag keine teratogenen Effekte berichtet (Ruddick et al. 1983). Jedoch liegt diese Untersuchung nur als Zusammenfassung vor.

Inhalative Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit dem Isomer 1,2-Dichlorbenzol ließen bis zur höchsten untersuchten Konzentration von 400 ml/m<sup>3</sup> keine entwicklungstoxischen Effekte erkennen, obwohl bereits die maternale Körpergewichtszunahme verringert war.



Tab. 2. Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität von 1,2-, 1,3- und 1,4-Dichlorbenzol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>1,2-Dichlorbenzol</b>			
<b>Ratten,</b> F344, je 31–32 ♀	GD 6–15, 0, 100, 200, 400 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, inhalativ	<b>ab 100 ml/m<sup>3</sup>:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <b>400 ml/m<sup>3</sup>:</b> <u>Muttertiere</u> : Lebergew. ↑; <u>Feten</u> : keine embryo-, fetotoxischen oder teratogenen Wirkungen	Hayes et al. 1985; siehe Begründung 1,2-Dichlorbenzol 1988
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, k. w. A.	GD 6–15, 0, 50, 100, 200 mg/kg KG u. Tag, oral	<b>bis 200 mg/kg KG:</b> <u>Feten</u> : keine terato- genen Effekte (k. w. A.); Studie liegt nur als Zusammenfassung vor	Ruddick et al. 1983; siehe Begründung 1,2-Dichlorbenzol 1988
<b>Kaninchen,</b> Weiße Neu- seeländer, je 28–30 ♀	GD 6–18, 0, 100, 200 400 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, inhalativ	<b>ab 100 ml/m<sup>3</sup>:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <b>400 ml/m<sup>3</sup>:</b> <u>Feten</u> : keine embryo-, fetotoxi- schen oder teratogenen Wirkungen; Studie liegt nur als Zusammenfassung vor	Hayes et al. 1985; siehe Begründung 1,2-Dichlorbenzol 1988
<b>1,3-Dichlorbenzol</b>			
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, k. w. A.	GD 6–15, 0, 50, 100, 200 mg/kg KG u. Tag, oral	<b>bis 200 mg/kg KG:</b> <u>Feten</u> : keine terato- genen Effekte (k. w. A.); Studie liegt nur als Zusammenfassung vor	Ruddick et al. 1983; siehe Begründung 1,3-Dichlorbenzol 1988
<b>1,4-Dichlorbenzol</b>			
<b>Ratten,</b> k. w. A.	GD 6–15, 0, 74, 197, 492 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, inhalativ	<b>bis 492 ml/m<sup>3</sup>:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme unauffällig; <u>Feten</u> : keine Effekte	siehe Begründung 1,4-Dichlorbenzol 1991, 2001
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, k. w. A.	GD 6–15, 0, 50, 100, 200 mg/kg KG u. Tag, oral	<b>bis 200 mg/kg KG:</b> <u>Feten</u> : keine terato- genen Effekte (k. w. A.); Studie liegt nur als Zusammenfassung vor	Ruddick et al. 1983; siehe Begründung 1,4-Dichlorbenzol 1991, 2001
<b>Ratten,</b> CD, je 13–17 ♀	GD 6–15, 0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg KG u. Tag, oral	<b>ab 500 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : Futterauf- nahme und KG-Zunahme ↓; <b>ab 750 mg/kg KG:</b> <u>Feten</u> : Fetengew. ↓; Variationen (zusätzliche Rippen) ↑	Giavini et al. 1986; siehe Begründung 1,4-Dichlorbenzol 1991, 2001
<b>Kaninchen,</b> Weiße Neu- seeländer, je 29–30 ♀	GD 6–18, 0, 100, 300, 800 ml/m <sup>3</sup> (k. w. A.)	<b>800 ml/m<sup>3</sup>:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : keine Effekte	Hayes et al. 1985; siehe Begründung 1,4-Dichlorbenzol 2001

GD: Gestationstag

## 10 1,3-Dichlorbenzol

Auch mit dem Isomer 1,4-Dichlorbenzol zeigten sich bei Konzentrationen von 210 ml/m<sup>3</sup> bei Ratten und 800 ml/m<sup>3</sup> bei Kaninchen keine entwicklungstoxischen Wirkungen.

### Genotoxizität

#### In vitro

In der Begründung (1988) wurde gezeigt, dass 1,3-Dichlorbenzol im Genmutationstest mit *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 und *E. coli* WP2 uvrA nicht mutagen war und mit *Aspergillus nidulans* zu einer erhöhten Inzidenz der Rückmutationen führte. Bei *Saccharomyces cerevisiae* D3 erzeugte 1,3-Dichlorbenzol mitotische Rekombinationen.

In einer validen Untersuchung mit Säugerzellen wurde mit Hilfe der Bromdesoxyuridin-Dichtegradienten-Zentrifugation gezeigt, dass 1,3-Dichlorbenzol in A549-Zellen und in primären Rattenhepatozyten keine DNA-Reparatursynthese induziert. Es wurde der Konzentrationsbereich von 3 bis 300 µg/ml in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems untersucht (Hoechst AG 1992).

#### In vivo

In einem Mikronukleustest, der bereits in der Begründung (1988) dargestellt worden ist, erhielten je fünf NMRI-Mäuse (k. w. A.) innerhalb von 24 Stunden bei zwei intraperitonealen Applikationen insgesamt 175, 350, 525 oder 700 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG. Zehn Kontrolltieren wurde Keimöl verabreicht. 30 Stunden nach der ersten Applikation wurden die Tiere getötet. Es zeigte sich ein signifikanter und dosisabhängiger Anstieg der Mikronuklei im Knochenmark der Tiere. Eine Untersuchung der Zytotoxizität fand nicht statt (Mohtashamipur et al. 1987). Kritisch anzumerken ist bei dieser Studie, dass in dem insgesamt sehr großen Testansatz (es wurden neun verschiedene Substanzen in jeweils vier Dosierungen untersucht) nur eine Lösungsmittel-Kontrollgruppe mit zehn Tieren eingesetzt wurde. Eine Positiv-Kontrollgruppe fehlte. Jeweils die Hälfte der angegebenen Dosis wurde im Abstand von 24 Stunden verabreicht und sechs Stunden nach der letzten Dosierung erfolgte die Aufarbeitung des Knochenmarkes. Da die Erythroblasten nach der letzten Mitose zehn Stunden brauchen, um als polychromatische Erythrozyten im Knochenmark zu erscheinen, war die sechs Stunden zuvor verabreichte zweite Dosis unwirksam. Von den Autoren wurde die Induktion der Mikronuklei auf Klastogenität zurückgeführt. Eine aneugene Wirkung aufgrund von Chromosomenverlusten wurde nicht in Betracht gezogen. Aufgrund der beschriebenen Mängel kann das Ergebnis dieser Studie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Je 15 männliche und weibliche Hamster erhielten einmalig mit der Schlundsonde 1000 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG. Tiere einer gleich großen Kontrollgruppe bekamen Sesamöl und je fünf männliche und weibliche Tiere als positive Kontrollgruppe Cyclophosphamid. Je fünf männliche und weibliche Tiere der Versuchs- und Kontrollgruppe wurden 12, 24 und 48 Stunden nach Applikation getötet und 50 Metaphasen in den Knochenmarkszellen ausgewertet. 1,3-Dichlorbenzol verursachte keinen signifikanten Anstieg der Häufigkeit struktureller Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszel-

len der behandelten Tiere verglichen mit den Tieren der Kontrollgruppe. Cyclophosphamid-behandelte Tiere zeigten hingegen einen deutlichen Anstieg der Aberrationshäufigkeit. Angaben zur Zytotoxizität fehlen (BUA 1994).

Aus den vorliegenden Daten lässt sich eine genotoxische Wirksamkeit für 1,3-Dichlorbenzol nicht ableiten. Eine abschließende Bewertung der genotoxischen Wirkung ist aufgrund dieser Datenbasis jedoch nicht möglich.

## **Kanzerogenität**

### **Kurzzeittests**

In der Begründung 1988 wurde eine Untersuchung zur Tumor-promovierenden Wirkung von 1,3-Dichlorbenzol im Rattenleber-Foci-Test dargestellt. Männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten einmalig mit der Schlundsonde 51 mg Diethylnitrosamin sowie nach einer Woche und nach fünf Wochen jeweils eine intraperitoneale Injektion mit 147 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG. Zwei Wochen später zeigte sich keine Tumor-promovierende Wirkung (Herren-Freund und Pereira 1986).

### **Langzeittests**

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## **Bewertung**

Für die Aufstellung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. In einer 28-Tages-Studie zeigte sich ab der niedrigsten verwendeten Dosis von 4 mg/kg KG und Tag (LOEL) ein signifikanter Aktivitätsanstieg der Glucuronosyltransferase I und anderer Enzyme, wie der Aminopyrin-N-demethylase und der Ethylresorufin-O-deethylase. Die Induktion der Leberenzyme muss als Auslöser der Veränderungen in den Schilddrüsenfollikeln der Ratten angesehen werden, die in einer 90-Tages-Studie ab 37 mg 1,3-Dichlorbenzol/kg KG und Tag signifikant vermehrt auftraten. Die beobachteten Schilddrüsenveränderungen sind auch für den Menschen relevant, treten aber erst bei höheren Dosierungen als bei der Ratte auf (Lewandowski et al. 2004), da dem Menschen durch die Fähigkeit Schilddrüsenhormone zu speichern bessere Schutzmechanismen zur Verfügung stehen (vgl. Abschnitt Wirkungsmechanismus). Unter Berücksichtigung des NOAEL von 9 mg/kg KG und Tag für histopathologische Schilddrüsenveränderungen aus der 90-Tages-Studie (was bei einem 70 kg schweren Menschen, bei einer Ventilation von 10 m<sup>3</sup> während eines achtstündigen Arbeitstages einer Konzentration von 63 mg/m<sup>3</sup> bzw. 10,5 ml/m<sup>3</sup> entspricht) und des LOEL von 4 mg/kg KG und Tag für den Aktivitätsanstieg der Glucuronosyltransferase I aus der 28-Tages-Studie (was einer Konzentration von 28 mg/m<sup>3</sup> bzw. 4,60 ml/m<sup>3</sup> entspricht) sowie unter Einbeziehung, dass die Ratte besonders empfindlich auf Stoffe reagiert, die auf Schilddrüsenhormone wirken, wird ausgehend von dem LOEL für Enzymveränderungen ein MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> festgelegt. Da keine Daten zur Toxikokinetik beim Menschen vorliegen, wird 1,3-Dichlorbenzol der Spitzenbegrenzungskategorie II, Überschreitungsfaktor 2, zugeordnet.

## 12 1,3-Dichlorbenzol

In der Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten mit 1,3-Dichlorbenzol wurden bis zur höchsten eingesetzten Dosierung von 200 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte beschrieben. Dies entspricht einer Konzentration in der Luft von 1400 mg/m<sup>3</sup> bei einem 70 kg schweren Menschen und 10 m<sup>3</sup> eingeatmeter Luft in acht Stunden. Da diese Untersuchung aber nur als Zusammenfassung vorliegt, kann sie lediglich einen Hinweis geben, dass bei Einhaltung des MAK-Wertes für 1,3-Dichlorbenzol von 2 ml/m<sup>3</sup> (12 mg/m<sup>3</sup>) keine entwicklungstoxischen Effekte auftreten. Da jedoch die Isomeren 1,2-Dichlorbenzol und 1,4-Dichlorbenzol, für die eine ausreichende Datenlage gegeben ist, ebenfalls keine entwicklungstoxischen Effekte erkennen ließen, und da 1,2-Dichlorbenzol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet ist (ebenso wie 1,4-Dichlorbenzol bis zur Aussetzung des MAK-Wertes), erlaubt die gesamte Datenlage eine Zuordnung von 1,3-Dichlorbenzol zur Schwangerschaftsgruppe C.

In vitro war 1,3-Dichlorbenzol im Genmutationstest mit *Salmonella typhimurium* und *E. coli* WP2 uvrA nicht mutagen, mit *Aspergillus nidulans* mutagen. Bei *Saccharomyces cerevisiae* D3 erzeugte 1,3-Dichlorbenzol mitotische Rekombinationen. In den seit der Begründung 1988 durchgeführten Untersuchungen verursachte 1,3-Dichlorbenzol keine DNA-Reparatursynthese in A549-Zellen und in primären Rattenhepatozyten. In vivo induzierte 1,3-Dichlorbenzol bei Hamstern keinen signifikanten Anstieg der Häufigkeit von strukturellen Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen. Ein Mikronukleustest an der Maus ist aufgrund methodischer Mängel nicht verwertbar. Eine genotoxische Wirkung lässt sich aus den validen Studien nicht ableiten. Insgesamt reichen die vorhandenen Daten aber nicht aus, um die genotoxische Wirksamkeit des 1,3-Dichlorbenzols abschließend zu bewerten.

In der Begründung (1988) wurde beschrieben, dass 1,3-Dichlorbenzol keine Tumorpromovierende Wirkung auf die Rattenleber ausübt. Aufgrund der Induktion von Leberenzymen vom Phenobarbital-Typ ist jedoch eine tumorpromovierende Wirkung von 1,3-Dichlorbenzol an der Rattenleber denkbar. Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirksamkeit liegen nicht vor. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene oder Keimzellmutagene.

Aus den physikalisch-chemischen Daten von 1,3-Dichlorbenzol lässt sich berechnen, dass bei 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche in einer Stunde 9 bis 18,5 mg dermal aufgenommen werden. Im Vergleich zum LOAEL von 4 mg/kg KG (280 mg bei 70 kg Körpergewicht) ist die dermal aufgenommene Menge gering. 1,3-Dichlorbenzol wird daher nicht mit „H“ markiert.

Aufgrund fehlender Daten erfolgt keine Markierung mit „Sa“ oder „Sh“.

## Literatur

- Allis JW, Simmons JE, House DE, Robinson BL, Berman E (1992) The differential hepatotoxicity and cytochrome P450 responses of Fischer-344 rats to the three isomers of dichlorobenzene. *J Biochem Toxicol* 7: 257–264
- Andrae U, Greim H (1992) Initiation and promotion in thyroid carcinogenesis. In: Dekant W, Neumann H (Hrsg) *Tissue specific toxicity: biochemical mechanisms*. Academic Press Ltd, New York, 71–87
- Bayer AG (1980 a) Bericht über die Prüfung von m-Dichlorbenzol 99 auf primäre Hautreizwirkung. Bericht Nr. HOE 87.0792, unveröffentlicht
- Bayer AG (1980 b) Bericht über die Prüfung von m-Dichlorbenzol 99 auf Schleimhautreizwirkung. Bericht Nr. HOE 87.0793, unveröffentlicht

- den Besten C, Brouwer A, Rietjens IM, van Bladeren PJ (1994) Biotransformation and toxicity of halogenated benzenes. *Hum Exp Toxicol* 13: 866–875
- BUA (Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1994) Ergänzungsbericht 133 zum BUA-Stoffbericht 8 m-Dichlorbenzol von 1987, Hirzel, Stuttgart
- Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z (1999) Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 829–834
- Capen CC (1994) Mechanism of chemical injury of thyroid gland. *Prog Clin Biol Res* 387: 173–191
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) 1,3-Dichlorobenzene. IUCILID dataset, 18. Februar 2000, ECB, Ispra, Italien
- Fisher R, McCarthy S, Sipes IG, Hanzlik RP, Brendel K (1990) Metabolism of dichlorobenzenes in organ cultured liver slices. In: Wittmer CM (Hrsg) *Biological reactive intermediates IV*, Plenum Press, New York, 717–723
- Fisher RL, Hasal SJ, Sipes IG, Gandolfi AJ, Brendel K (1995) Comparative metabolism and toxicity of dichlorobenzenes in Sprague-Dawley, Fischer-344 and human liver slices. *Hum Exp Toxicol* 14: 414–421
- Giavini E, Broccia ML, Prati M, Vismara C (1986) Teratologic evaluation of p-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 37: 164–168
- Gunawardhana L, Sipes IG (1991) Dichlorobenzene hepatotoxicity strain differences and structure activity relationships. *Adv Exp Med Biol* 283: 731–734
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hayes WC, Hanley TR Jr, Gushow TS, Johnson KA, John JA (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 5: 190–202
- Herren-Freund SL, Pereira MA (1986) Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environ Health Perspect* 69: 59–65
- Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV (1998) Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ Health Perspect* 106: 447–457
- Hoechst AG (1979) Haut- und Schleimhautverträglichkeit von m-Dichlorbenzol. Bericht Nr. 208/79, unveröffentlicht
- Hoechst AG (1989) m-Dichlorbenzol – subakute orale Toxizität an SPF-Wistar-Ratten, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie, Hoechst AG, Versuchsnummer 88.0130, Bericht Nr. 88.1938, 23. Januar 1989, unveröffentlicht
- Hoechst AG (1992) m-Dichlorbenzene. Test for induction of DNA repair synthesis in primary rat hepatocyte cultures. 15. Mai 1992, unveröffentlicht
- Kato Y, Kogure T, Sato M, Murata T, Kimura R (1986) Evidence that methylsulfonyl metabolites of m-dichlorobenzene are causative substances of induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes by the parent compound in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 82: 505–511
- Kato Y, Kogure T, Sato M, Kimura R (1988 a) Contribution of methylsulfonyl metabolites of m-dichlorobenzene to the heme metabolic enzyme induction by the parent compound in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 96: 550–559
- Kato Y, Kogure T, Sato M, Kimura R (1988 b) Effects of chlorobenzenes and their methyl sulfone metabolites on microsomal enzymes associated with drug metabolism in rat liver. *J Pharmacobio Dyn* 11: 758–762
- Kimura R, Kawai M, Sato M, Aimoto T, Murata T (1983) Induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes by sulfur-containing metabolites of chlorinated benzenes in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 67: 338–345
- Kimura R, Kawai M, Kato Y, Sato M, Aimoto T, Murata T (1985) Role of 3,5-dichlorophenyl methyl sulfone, a metabolite of m-dichlorobenzene, in the induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes by m-dichlorobenzene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 78: 300–309
- Kimura R, Ohishi N, Kato Y, Yamada S, Sato M (1992) Identification of biliary metabolites of m-dichlorobenzene in rats. *Drug Metab Dispos* 20: 161–171
- Lewandowski TA, Seeley MR, Beck BD (2004) Interspecies differences in susceptibility to perturbation of thyroid homeostasis: a case study with perchlorate. *Regul Toxicol Pharmacol* 39: 348–362
- McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR (1995) Toxicity studies of 1,3-dichlorobenzene in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol* 18: 201–221

## 14 1,3-Dichlorbenzol

- Mohtashamipur E, Triebel R, Straeter H, Norpoth K (1987) The bone clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis* 2: 111–113
- Ruddick JA, Black WD, Villeneuve DC, Valli VE (1983) A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat. *Teratology* 27: 73 A
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2006) Physprop database, <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>
- Stine ER, Gunawardhana L, Sipes IG (1991) The acute hepatotoxicity of the isomers of dichlorobenzene in Fischer-344 and Sprague-Dawley rats: isomer-specific and strain-specific differential toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 109: 472–481
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P (1989) Schilddrüse und Schilddrüsenhormone. In: *Anatomie und Physiologie des Menschen*, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- Umemura T, Saito M, Takagi A, Kurokawa Y (1996) Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B6C3F1 mice exposed to dichlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 137: 268–274
- Valentovic MA, Ball JG, Anestis D, Madan E (1993) Acute hepatic and renal toxicity of dichlorobenzene isomers in Fischer 344 rats. *J Appl Toxicol* 13: 1–7
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 12.10.2006