

Bromdichlormethan

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2007)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2007)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2007)	Kategorie 3 B
BAT-Wert	–
Synonyma	Monobromdichlormethan Dichlorbrommethan Dichlormonobrommethan
Chemische Bezeichnung	Bromdichlormethan
CAS-Nr.	75-27-4
Formel	CHBrCl ₂
Molmasse	163,83 g/mol
Schmelzpunkt	– 57,1 °C (ATSDR 1989)
Siedepunkt	90 °C (ATSDR 1989)
Dichte bei 20 °C	1,980 g/cm ³ (ATSDR 1989)
Dampfdruck bei 20 °C	67 hPa (ATSDR 1989)
Log K_{OW}	2,1 (ATSDR 1989)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,15 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 6,8 ml/m³ (ppm)

Die vorliegende Begründung basiert auf der Zusammenstellung der Daten in den IARC-Monographien (IARC 1991, 1999) und dem Bericht des NTP (2006).

Bromdichlormethan wird für die Synthese organischer Chemikalien verwendet und wurde für die Trennung von Mineralien und Salzen sowie als Feuerlöschmittel eingesetzt. Laut National Occupational Exposure Survey (1981–1983) waren möglicherweise 3266 Arbeiter, darunter 503 Frauen, gegen Bromdichlormethan exponiert (NTP 2002).

Bromdichlormethan entsteht als Nebenprodukt der Trinkwasserchlorierung (IARC 2004; NTP 2002). Somit sind auch Teile der Bevölkerung oral, inhalativ oder dermal gegen Bromdichlormethan exponiert (NTP 2002).

Die IARC (1999) hat Bromdichlormethan als möglicherweise kanzerogen für den Menschen („Group 2B“) bewertet.

2 Bromdichlormethan

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bromdichlormethan, zwei Jahre lang in Maiskeimöl per Gavage verabreicht, induziert folgende Tumoren:

- adenomatöse Polypen ab 100 mg/kg KG und Tag oder Adenokarzinome ab 50 bzw. 100 mg/kg KG und Tag im Dickdarm männlicher bzw. weiblicher F344/N-Ratten,
- Tubuluszell-Adenome oder -Adenokarzinome in den Nieren männlicher bzw. weiblicher F344/N-Ratten ab 100 mg/kg KG und Tag und männlicher B6C3F1-Mäuse ab 50 mg/kg KG und Tag sowie
- hepatozelluläre Adenome ab 75 mg/kg KG und Tag oder Karzinome ab 150 mg/kg KG und Tag bei weiblichen B6C3F1-Mäusen.

Bromdichlormethan wirkt in vivo und in vitro genotoxisch: Die Substanz verursacht in Somazellen von Mäusen Mikronuklei nach Inhalation und in Somazellen von Ratten Mikronuklei und DNA-Einzelstrangbrüche nach oraler Gabe sowie Chromosomenaberrationen nach intraperitonealer Gabe. In vitro führt Bromdichlormethan zu Genmutationen in Mauslymphomzellen, zu klastogenen Effekten in Säugetierzellen, einschließlich Humanzellen, sowie zu Mutationen in bakteriellen Testsystemen.

Bromdichlormethan wird inhalativ, oral und dermal resorbiert. Nach Oxidation, Reduktion oder GST-abhängiger Konjugation wird Bromdichlormethan über reaktive Metaboliten, wie Phosgen, Dihalomethyl-Radikale oder Dihalomethylthioether, abgebaut und hauptsächlich über die Lunge in Form von CO₂ abgeatmet.

Zielorgane sind vor allem Leber und Niere: Bereits ab 10 ml Bromdichlormethan/m³ werden bei sieben Tage bzw. drei Wochen lang exponierten Mäusen tubuläre Degeneration, Nephrose und regenerative Zellproliferation in der Niere sowie Leberdegeneration beobachtet. Nach 6-monatiger Aufnahme von Bromdichlormethan über das Futter tritt bei männlichen Ratten ab 6,1 mg/kg KG und Tag, bei weiblichen Ratten erst ab 31,7 mg/kg KG und Tag eine Fettleber auf.

Zur sensibilisierenden Wirkung von Bromdichlormethan liegen keine klinischen Befunde und keine tierexperimentellen Untersuchungen vor.

Bei F344-Ratten führt Bromdichlormethan in einer Dosierung von 39 mg/kg KG und Tag, ein Jahr lang verabreicht, zu einer Abnahme der Spermienmotilität, ab 50 mg/kg KG und Tag, zwischen dem 6. und 10. Trächtigkeitstag appliziert, zu Totalresorptionen. Bei Sprague-Dawley-Ratten ist es jedoch in einer 2-Generationenstudie bei Exposition bis zu ca. 100 mg/kg KG und Tag nicht zur Beeinträchtigung der Fertilität gekommen. In einer Entwicklungstoxizitäts-Studie an Sprague-Dawley-Ratten verursacht Bromdichlormethan bei maternaltoxischen Dosierungen von 82 mg/kg KG und Tag Ossifikationsverzögerungen. Bei Kaninchen werden bis 55 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte beobachtet.

2 Wirkungsmechanismus

Neben der genotoxischen und zytotoxischen Wirkung des Bromdichlormethans werden für die Kanzerogenese folgende Mechanismen diskutiert:

Nierentumoren bei Ratten und männlichen Mäusen

Da Studien mit anderen halogenierten Aliphaten ein Ansteigen der Ameisensäure-Ausscheidung über den Urin gezeigt hatten, wurde vermutet, dass im Metabolismus dieser Substanzen freie Radikale gebildet werden, die über eine Wechselwirkung mit Vitamin B₁₂ einen Folat-Mangel induzieren und damit zu überschüssiger Ameisensäure führen. Ameisensäure verursacht bei chronischer Exposition Nierenschäden und könnte somit zu der nach Bromdichlormethan-Exposition beobachteten Nierenschädigung und der ansteigenden Zellproliferation beitragen (Lock et al. 2004).

Darmtumoren bei Ratten

Angenommen wird, dass Bromdichlormethan über eine DNA-Hypomethylierung in der Colonschleimhaut zu den nur bei Ratten beobachteten Darmtumoren führen könnte: Die DNA-Hypomethylierung, die in der Dickdarmkanzerogenese des Menschen als eine der frühen molekularen Veränderung angesehen wird, wurde nur bei Ratten, nicht aber bei Mäusen, nach oraler Gabe von Bromdichlormethan (vgl. Abschnitt 5.2.2) beobachtet. Auch wurde eine DNA-Hypomethylierung nach oraler Verabreichung von Rutin oder Gallensäuren, die als Dickdarm-Tumorpromotoren gelten, gefunden (Pereira et al. 2004).

Ein Zusammenhang zwischen einer Vitamin-B₁₂-Stoffwechselstörung, die einerseits zu einer Folatdefizienz und zu einem ansteigenden Serum-Homocysteinspiegel, und andererseits zu einer DNA-Hypomethylierung führt, wird nicht nur beim Menschen diskutiert (Fenech 2001; Friso und Choi 2005): Die 26-wöchige Exposition gegen Tribrommethan im Trinkwasser (500 mg/l) führte bei F344/N-Ratten, die gleichzeitig ein Folat-freies Futter erhalten hatten, zu einer signifikant verringerten Folat-Serumkonzentration, einer signifikant erhöhten Homocystein-Serumkonzentration und einer signifikant erhöhten Anzahl aberranter Crypt Foci. Aberrante Crypt Foci sind präneoplastische Veränderungen und werden beim Menschen als Vorstadien von Adenomen und Adenokarzinomen gesehen (Geter et al. 2005).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Bromdichlormethan und andere Trihalomethane entstehen als Nebenprodukt der Trinkwasserchlorierung (IARC 2004; NTP 2002). Somit sind Teile der Bevölkerung oral, inhalativ oder dermal exponiert (NTP 2002). Deshalb befassen sich Studien zur dermalen Exposition mit der Exposition gegen Trihalomethane durch Leitungswasser, beim Schwimmen, Duschen und Baden.

Baden oder Duschen mit Bromdichlormethan-haltigem Leitungswasser für jeweils 10 Minuten führt zu einer 4- bis 5fach höheren Bromdichlormethan-Konzentration im Blut als das Trinken von einem Liter des gleichen Leitungswassers innerhalb von 10 Minuten (k. w. A.; NTP 2006).

Untersuchungen an 14 Probanden in einer speziell entwickelten Expositionskammer, bei der gewährleistet war, dass nur die Hand und der Unterarm eine Stunde lang gegen Bromdichlormethan-haltiges Trinkwasser (18 µg/l) exponiert waren, zeigten, dass die

4 Bromdichlormethan

Bromdichlormethan-Konzentrationen im Blut nach einer Stunde im Bereich von 10 pg/ml lagen (Prah et al. 2002).

An menschlicher Haut (Brusthaut, 250–280 µm dick) wurde in einer In-vitro-Diffusionskammer für eine wässrige Bromdichlormethan-Lösung (10 mg/l) bei 25 °C ein Permeabilitätskoeffizient von 0,18 cm/Stunde \pm 4,3% bestimmt. Die „lag time“ betrug 0,15 Stunden (Xu et al. 2002). Die Angabe eines Fluxes ist nicht möglich. Der Permeabilitätskoeffizient deutet auf eine sehr gute Hautpenetration und die kurze „lag time“ auf eine schnelle Resorption hin.

Mit dem Modell nach Fiserova-Bergerova (1990) errechnet sich ein Flux von 0,225 mg/m² pro Stunde, nach Guy und Potts (1993) ein Flux von 0,015 mg/m² pro Stunde sowie nach Wilschut et al. (1995) ein Flux von 0,012 mg/m² pro Stunde. Das würde bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 m²) einer Gesamtaufnahme von 450, 30 oder 24 mg Bromdichlormethan entsprechen.

¹⁴C-markierte Trihalomethane wurden von Nagern nach oraler Gabe rasch resorbiert und innerhalb von 24 Stunden bis zu 80–90% metabolisiert. Bei B6C3F1-Mäusen und F344-Ratten wurde Bromdichlormethan hauptsächlich als CO₂ eliminiert. Mit Erreichen der metabolischen Sättigung stieg der Anteil an unverändert abgeatmetem Bromdichlormethan (NTP 2006).

Nach einmaliger oraler Gabe von 100 mg ¹⁴C-Bromdichlormethan/kg KG in Maiskeimöl atmeten Ratten (k. w. A.) innerhalb von 8 Stunden 42% der verabreichten Dosis unverändert und 14% als CO₂ über die Lunge ab. 1% der verabreichten Dosis wurde über den Urin ausgeschieden und 3% verblieben im Gewebe. Von Mäusen (k. w. A.) wurden nach einmaliger oraler Gabe von 150 mg ¹⁴C-Bromdichlormethan/kg KG innerhalb von 8 Stunden 7% der verabreichten Dosis unverändert und 81% als CO₂ über die Lunge abgeatmet sowie 2% über den Urin ausgeschieden. 3% der verabreichten Dosis verblieben im Gewebe (IARC 1991).

Nach oraler Verabreichung von 1, 10, 32 oder 100 mg ¹⁴C-Bromdichlormethan/kg KG an männliche Fischer-Ratten wurden dagegen innerhalb von 24 Stunden ca. 80–90% der verabreichten Dosis metabolisiert. 70–80% der verabreichten Dosis wurden als ¹⁴CO₂ und 3–5% als ¹⁴CO über die Lunge abgeatmet, 4% über Urin sowie 1–3% über Faeces ausgeschieden. Nach 24 Stunden wurden 3–4% der verabreichten Dosis im Gewebe, vor allem im Leber- (1–3%), aber auch im Nierengewebe, gefunden. Die 10-tägige Verabreichung von 10 mg ¹⁴C-Bromdichlormethan/kg KG führte nicht zu einer Anreicherung der Substanz oder zu einer veränderten Elimination. Während der 10-tägigen Verabreichung von 100 mg ¹⁴C-Bromdichlormethan/kg KG und Tag erhöhte sich der als ¹⁴CO₂ abgeatmete Anteil (IARC 1999). Daher wurde angenommen, dass Bromdichlormethan seinen eigenen Metabolismus induzieren kann (IARC 1999; NTP 2006). Auch von Affen wurde Bromdichlormethan nach oraler Gabe hauptsächlich über die Lunge abgeatmet, entweder unverändert oder als flüchtiger Metabolit, wie CO₂. Nur ein geringer Anteil der verabreichten Dosis wurde über Urin (2–6%, k. w. A.) bzw. Faeces (2%, innerhalb von 72 Stunden) ausgeschieden (k. w. A.; ATSDR 1989).

Bei Wistar-Ratten war nach oraler Verabreichung die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Bromdichlormethan-Resorption aus einer wässrigen Lösung höher (k. w. A.) als aus einer öligen (NTP 2006).

Ergebnisse einer Trinkwasserstudie an Weißen-Neuseeland-Kaninchen zeigen die Plazentagängigkeit und Aufnahme von Bromdichlormethan in fötalem Gewebe (NTP 2006).

Bei Ratten, die 25 Tage lang 0,5 bzw. 5 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag oral erhalten hatten, betrug die durchschnittliche Konzentration von Bromdichlormethan im Serum 1 bzw. 23 µg/l und im Fett 51 bzw. 1800 ng/g. Drei bis fünf Tage nach der letzten Bromdichlormethan-Gabe waren die Bromdichlormethan-Konzentrationen im Serum bzw. Fett in beiden Dosisgruppen auf 1 µg/l bzw. 3–4 ng/g gesunken (IARC 1991).

Nach oraler Bromdichlormethan-Gabe wurden die Halbwertszeiten (k. w. A.) bei Ratten auf 1,5 Stunden, bei Mäusen auf 2 Stunden und bei Affen auf 4–6 Stunden abgeschätzt (ATSDR 1989).

3.2 Metabolismus

Der Metabolismus des Bromdichlormethans gleicht dem des Chloroforms. Da die Abspaltung eines Bromid-Ions gegenüber der eines Chlorid-Ions energetisch begünstigt ist und damit Bromid bevorzugt abgespalten wird, treten im Stoffwechsel die gleichen reaktiven Metaboliten auf wie bei Chloroform. Dessen oxidativer und reduktiver Stoffwechsel ist im Nachtrag zu Chloroform (1999) ausführlich dargestellt. Zudem ist bei Trihalomethanen mit der Glutathion-S-Transferase-(GST)-vermittelten Glutathion-Konjugation ein dritter Pfad möglich.

Die wesentlichen Aspekte dieser drei Bromdichlormethan-Stoffwechselwege sind:

1. Oxidative, Cytochrom-P450-abhängige Bildung eines Carbonyldihalogenid-Intermediats (Phosgen bzw. Monobrom-Analogon), das entweder hydrolytisch zu Kohlendioxid oder durch Glutathion zu Kohlenmonoxid verstoffwechselt wird. Bromdichlormethan wird hauptsächlich über CYP2E1, möglicherweise auch über CYP1A2 oder CYP3A4, metabolisiert. Das Carbonyldihalogenid ist hochreaktiv (NTP 2006) und hat damit eine sehr kurze Halbwertszeit.
2. Reduktive, Cytochrom-P450-abhängige Entstehung von Dihalomethyl-Radikalen, die mit Fettsäuren und Phospholipiden reagieren können oder zu Dihalomethanen verstoffwechselt werden (siehe Nachtrag „Chloroform“ 1999). Der Metabolismus der Dihalomethane ist in der Begründung zu Dichlormethan (siehe Nachtrag 2000) bzw. Bromchlormethan (siehe Begründung 2003) dargestellt.
3. GST-abhängige Konjugation mit Glutathion, die zur Bildung von DNA-reaktiven S-Dihalomethyl-Metaboliten führt. Die Konjugation wird hauptsächlich durch das GSTT1-1-Isoenzym katalysiert und ist wahrscheinlicher in GSTT1-1-exprimierenden Geweben mit niedrigem CYP2E1-Spiegel (NTP 2006).

Die Beiträge der einzelnen Stoffwechselwege zur Giftung bzw. zur Kanzerogenese sind unklar:

Einerseits wurde im Nachtrag zu Chloroform (1999) darauf hingewiesen, dass die Entstehung reaktiver Metaboliten über CYP2E1 einen entscheidenden Beitrag zur Leber- und Nierentoxizität leistet. So wurde die größere Empfindlichkeit der Maus bzgl. der Lebertoxizität mit einer höheren Cytochrom-P450-abhängigen Metabolismuskapazität der Maus im Vergleich zur Ratte erklärt. Chloroform wurde nur bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Mäusen von Mikrosomen der Nierenrinde metabolisiert. Weibliche Mäuse reagierten bzgl. der Nierentoxizität wesentlich unempfindlicher als männliche. Zudem wurden bei männlichen Knock-Out-Mäusen, die defizient für CYP2E1 waren,

6 Bromdichlormethan

nach Inhalation von 90 ml Chloroform/m³ keine schweren Effekte an Niere und Leber festgestellt (siehe Nachtrag „Chloroform“ 1999).

Andererseits zeigte eine Studie, dass Rattenleber im Vergleich zu Rattenniere oder -darm eine wesentlich höhere Kapazität hat, Bromdichlormethan über den oxidativen Weg abzubauen. Rattenleber ist aber kein Tumor-Zielorgan, während Rattenniere oder -darm Tumor-Zielorgane darstellen. Hier könnte die nur wenig geringere Effektivität einer GST-abhängigen Konjugation mit Glutathion im Nieren- und Darmgewebe im Vergleich zum Lebergewebe dazu führen, dass die relativen Mengen an DNA-reaktiven Metaboliten in Nieren- und Darmgewebe erhöht sein könnten (Ross und Pegram 2004).

Die Vorbehandlung von F344-Ratten mit Buthioninsulfoximin, das die hepatische Glutathionkonzentration um bis zu 86% senkte, führte nach einmaliger Gabe von 400 mg/kg KG zu einer deutlichen Verstärkung der Leber- und Nierentoxizität des Bromdichlormethans (IARC 1999).

Da in der menschlichen Niere kein CYP2E1 exprimiert wird, könnte dieses Organ einen verstärkten GST-abhängigen Stoffwechsel aufweisen. Beim Menschen wurde die GSTT1-1, die polymorph exprimiert wird, auch in den Nuklei der Gallengang-Epithelzellen und der Hepatozyten sowie im Zytoplasma und den zirkulierenden Erythrozyten nachgewiesen (siehe Begründung „Bromchlormethan“ 2003).

Möglicherweise induziert Bromdichlormethan nicht nur seinen eigenen Metabolismus (vgl. Abschnitt 3.1): Auch eine orale Aceton-Dosis erhöhte die Leber- und Nierentoxizität einer 18 Stunden später oral verabreichten Bromdichlormethan-Dosis „dramatisch“ (k. w. A.). Für Tetrachlorkohlenstoff ist die Enzyminduktion durch Alkohole, Ketone und andere Substanzen gut dokumentiert (ATSDR 1989).

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen nur Studien mit chloriertem Trinkwasser vor. Chloriertes Trinkwasser enthält jedoch neben Bromdichlormethan eine Vielzahl anderer Nebenprodukte, wie weitere Trihalomethane, halogenierte Säuren und Aldehyde (IARC 2004). Diese Studien sind daher nicht für eine Bewertung der toxischen Wirkung von Bromdichlormethan beim Menschen geeignet und werden im Folgenden nur kurz wiedergegeben.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Eine Abnahme der normalen Spermienmorphologie, verbunden mit einer Zunahme an Spermienkopffdefekten, wurde bei gesunden, durchschnittlich 33 Jahre alten Männern mit einer zunehmenden Trihalomethan-Aufnahme (k. w. A.) assoziiert (NTP 2006).

Entwicklungstoxizität

In epidemiologischen Studien wird ein Zusammenhang zwischen dem Trihalomethan- bzw. Bromdichlormethan-Gehalt im Trinkwasser und entwicklungstoxischen Effekten beschrieben:

Ein erhöhtes relatives Risiko für spontane Fehlgeburten wurde bei Frauen beobachtet, die täglich fünf oder mehr Gläser (k. w. A.) Leitungswasser mit einer Gesamt-Trihalomethan-Konzentration von mindestens 75 µg/l (OR 1,8; 95% KI 1,1–3,0) bzw. Leitungswasser mit mindestens 18 µg Bromdichlormethan/l (OR 2,0; 95% KI 1,2–3,5) getrunken hatten (NTP 2006).

Ein erhöhtes relatives Risiko für Totgeburten (RR 2,0; 95% KI 1,2–3,5) wurde in Nova Scotia, Kanada, für eine Exposition gegen Bromdichlormethan-haltiges Trinkwasser mit über 20 µg Bromdichlormethan/l im Vergleich zu einer Konzentration unter 5 µg/l gefunden (NTP 2006).

Ein erhöhtes relatives Risiko für Neuralrohrdefekte (RR 2,5; 95% KI 1,2–5,1) wurde bei Kindern beobachtet, die von Frauen aus Nova Scotia zwischen 1988 und 1995 geboren worden waren. Auch dieser Effekt wurde mit einem Bromdichlormethan-Gehalt im kommunalen Trinkwasser von mindestens 20 µg/l assoziiert (NTP 2006).

Genotoxizität

Die orale, dermale und inhalative Exposition gegen chloriertes Leitungswasser mit einer Gesamt-Trihalomethan-Konzentration von 38–157 µg/l induzierte keine Mikronuklei in Harnblasen-Epithelzellen. Untersucht wurden 228 Probanden, von denen 63% über das Leitungswasser exponiert waren und damit täglich 3–469 µg Gesamt-Trihalomethan/kg KG aufgenommen hatten. 37% waren nicht exponiert und dienten als Kontrolle (Ranmuthugala et al. 2003).

Kanzerogenität

Die Ergebnisse mehrerer epidemiologischer Studien lassen einen Zusammenhang zwischen der Ingestion chlorierten Trinkwassers und einer erhöhten Harnblasen-, Colon- oder Rektum-Tumorinzidenz beim Menschen vermuten. Auch eine neuere Meta-Analyse von sechs Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und Langzeitexposition gegen Trihalomethane ergab bei Exposition gegen mehr als 50 µg/l ein erhöhtes relatives Risiko bei Männern (OR 1,44; 95% KI 1,20–1,73), nicht aber bei Frauen (k. w. A.). Ein Ansteigen der Hirn-Tumorinzidenz wird ebenfalls mit chloriertem Wasser in Verbindung gebracht (NTP 2006).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Für die akute orale LD₅₀ wurden Werte von 650–920 für männliche bzw. 750–970 für weibliche Ratten und 300–600 für männliche bzw. 650–900 mg Bromdichlormethan/kg KG für weibliche Mäuse angegeben. Anzeichen der akuten Toxizität bei Ratten waren Sedierung, Prostration, Lethargie, erschwerte Atmung, Ataxie, Muskelschwäche, Anästhesie und reduzierte periphere Lymphozytenzahl. Bei Mäusen wurden Sedierung, Anästhesie, Leber-, Nierenschädigung und Hämorrhagien in Nebenniere, Lunge sowie Gehirn beobachtet (IARC 1991).

8 Bromdichlormethan

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse einer Inhalationsstudie mit männlichen Wildtyp- ($p53^{+/+}$) bzw. $p53^{+/-}$ -heterozygoten C57BL/6-Mäusen sowie mit männlichen Wildtyp- ($p53^{+/+}$) bzw. $p53^{+/-}$ -heterozygoten FVB/N-Mäusen zusammengefasst. Untersucht wurden die histopathologischen Effekte des Bromdichlormethans auf Niere, Leber und Blase sowie die Genotoxizität (siehe hierzu Abschnitt 5.6.2). Dosisabhängige tubuläre Degeneration, Nephrose und damit verbundene regenerative Zellproliferation in der Niere sowie Leberschäden wurden ab 10 ml Bromdichlormethan/ m^3 und einwöchiger Exposition beobachtet. Pathologische Veränderungen waren bei FVB/N-Mäusen stärker als bei C57BL/6-Mäusen und bei $p53^{+/-}$ -Heterozygoten stärker als bei Homozygoten. Die Nieren- und Leberschäden waren nach einwöchiger Exposition deutlich größer als nach dreiwöchiger Exposition. So war die Zellproliferation in der Niere der eine Woche lang exponierten Tiere bereits ab 10 ml Bromdichlormethan/ m^3 deutlich höher als derjenigen nach drei Wochen Exposition ab 30 ml Bromdichlormethan/ m^3 . Nach 13-wöchiger Exposition wurden in den untersuchten Geweben, von Narbengewebe in der Niere abgesehen, keine Anzeichen einer toxischen Wirkung des Bromdichlormethan gefunden (Torti et al. 2001).

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Untersuchungen zur Toxizität von Bromdichlormethan nach wiederholter oraler Verabreichung sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

In einer 3-Wochen-Trinkwasserstudie mit männlichen F344/N-Ratten war ab 20 mg/kg KG und Tag das relative Nierengewicht signifikant erhöht. Ab 38 mg/kg KG und Tag war die durchschnittliche Körpergewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle geringer. Histopathologische Veränderungen wurden bis zur höchsten verabreichten Dosis von 71 mg/kg KG und Tag nicht beobachtet. Der Trinkwasserverbrauch nahm in der 1. Woche dosisabhängig ab, so dass im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Verbrauch von 100% in der höchsten Dosisgruppe nur 61% verbraucht wurden. Insgesamt nahmen die Tiere der höchsten Dosisgruppe ca. 30% weniger Trinkwasser auf als die der Kontrollgruppe. Weibliche B6C3F1-Mäuse zeigten in einer 3-Wochen-Trinkwasserstudie im Vergleich zur Kontrolle ab 10 mg/kg KG und Tag einen geringeren Wasserverbrauch (geringere Palatabilität), ab 16 mg/kg KG und Tag ein signifikant geringeres Körpergewicht am Studienende. Ab 29 mg/kg KG und Tag war das relative Nieren-, Leber- bzw. Thymusgewicht signifikant erhöht und das absolute Lungengewicht signifikant erniedrigt. Das Trinkwasser in den Käfigflaschen wurde alle 3–4 Tage ausgewechselt. In dieser Zeit nahm die Bromdichlormethan-Konzentration des Trinkwassers bei den Ratten um 15–20% und bei den Mäusen um 20–50% ab, so dass die abgeschätzte tägliche Dosis von den Autoren als zu hoch bewertet wurde (NTP 2006).

Keine histologischen Schädigungen an Leber, Niere und Herz wurden bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten in einer Voruntersuchung für eine Kanzerogenitätsstudie (vgl. Abschnitt 5.7) nach dreiwöchiger Verabreichung von 0 oder 2400 mg Bromdichlormethan/l Trinkwasser (0 oder ca. 250 mg/kg KG und Tag) beobachtet (Tumasonis et al. 1985).

Tab. 1. Wirkung von Bromdichlormethan nach wiederholter inhalativer Verabreichung (Genotoxizität siehe Abschnitt 5.6.2; Torti et al. 2001)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde
Maus, Wildtyp- (p53 ^{+/+}), heterozygote (p53 ^{+/-}) C57BL/6-Mäuse bzw. Wildtyp-FVB/N- Mäuse (p53 ^{+/+}), je 6 ♂	7 Tage, 0, 1, 10, 30, 100, 150 ml/m ³ , 6 h/d	1 ml/m³: NOAEL (für Histopathologie: Leber, Niere); 10 ml/m³: Wildtyp-FVB/N: regenerative Zellproliferation in der Leber; ab 10 ml/m³: Nephrose, tubuläre Degeneration, regenerative Zellproliferation in der Niere; Wildtyp-FVB/N: rel. Lebergew. ↑; ab 30 ml/m³: Morbidität/Mortalität ↑, Augenreizung, gerötete Haut, rel. Nierengew. ↑, KG-Zunahme ↓, Degeneration in der Leber; p53 ^{+/-} -C57BL/6: regenerative Zellproliferation in der Leber; ab 100 ml/m³: Lethargie, Atemprobleme bis zum 5. Tag; marginale Nekrose in der Leber (außer Wildtyp-C57BL/6); Wildtyp-C57BL/6: regenerative Zellproliferation in der Leber; 150 ml/m³: Morbidität/Mortalität 3/6 (Wildtyp-C57BL/6) bzw. 6/6 (p53 ^{+/-} -C57BL/6, Wildtyp-FVB/N); o.B.: Blase
Maus, heterozygote (p53 ^{+/-}) FVB/N-Mäuse, je 6 ♂	7 Tage, 0; 0,3; 1; 3; 10; 30 ml/m ³ , 6 h/d	3 ml/m³: NOAEL; ab 10 ml/m³: Niere: rel. Gew. ↑, Nephrose, tubuläre Degeneration, regenerative Zellproliferation; Leber: rel. Gew. ↑, marginale Degeneration; 30 ml/m³: Morbidität ↑, Augenreizung, gerötete Haut, KG-Zunahme ↓, regenerative Zellproliferation in der Leber; o.B.: Blase
Maus, Wildtyp- (p53 ^{+/+}), heterozygote (p53 ^{+/-}) C57BL/6-Mäuse, Wildtyp- (p53 ^{+/+}) bzw. heterozygote (p53 ^{+/-}) FVB/N-Mäuse, je 6 ♂	3 Wochen, 0; 0,3; 1; 3; 10; 30 ml/m ³ , 6 h/d, 7 d/w	0,3 ml/m³: p53 ^{+/-} -FVB/N: regenerative Zellproliferation in der Niere; ab 10 ml/m³: marginale Degeneration in der Niere; p53 ^{+/-} -FVB/N: marginale Degeneration in der Leber; 30 ml/m³: Morbidität/Mortalität ↑, regenerative Zellproliferation in der Niere (außer Wildtyp-C57BL/6); p53 ^{+/-} -C57BL/6: marginale Degeneration in der Leber; p53 ^{+/-} -C57BL/6 bzw. Wildtyp-FVB/N: rel. Lebergew. ↑; Wildtyp-C57BL/6: KG-Zunahme ↓; o.B.: Blase
Maus, heterozygote (p53 ^{+/-}) C57BL/6-Mäuse bzw. FVB/N-Mäuse, ♂ k.w.A.	13 Wochen, 0; 0,5; 3; 10; 15 ml/m ³ , 6 h/d, 7 d/w	k.w.A.: C57BL/6: minimale kortikale Vernarbung und regenerative Tubuli in der Niere; FVB/N: schwache kortikale, tubuläre Karyozytomegalie; o.B.: Morbidität, Mortalität, rel. Nieren-, Lebergew., KG, Histopathologie: Leber, Blase

Abkürzung: o.B.: ohne pathologischen Befund

10 Bromdichlormethan

Je 8 männliche und weibliche Eker-Ratten (Tsc2-mutante Long-Evans-Ratten) wurden über das Trinkwasser 4 bzw. 10 Monate lang gegen 70 bzw. 700 mg Bromdichlormethan/l exponiert (Hooth et al. 2002; McDorman et al. 2003 a, b). Anhand des Wasserverbrauchs, des Körpergewichts und der gemessenen Bromdichlormethan-Konzentration im Trinkwasser wurden Dosierungen von 3,5 bzw. 35,0 mg/kg KG und Tag für männliche und 6,5 bzw. 55,6 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere ermittelt (Hooth et al. 2002). Die viermonatige, nicht aber die zehnmonatige Behandlung induzierte signifikant atypische Tubuli in der Niere (McDorman et al. 2003 b). Aberrante Crypt Foci traten nach zehnmonatiger Behandlung im Dickdarm männlicher Ratten vermehrt auf. In der Harnblase wurden keine Schädigungen beobachtet (McDorman et al. 2003 a).

Die 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudien (Aida et al. 1992 b; George et al. 2002; NTP 1987, 2006) werden im Abschnitt 5.7 und in Tabelle 3 beschrieben. Die nicht neoplastischen Effekte sind in Tabelle 2 zusammengestellt: Der LOAEL war bei männlichen Ratten 6 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag, bei weiblichen Ratten 8,0 mg/kg KG und Tag. Ab diesen Dosierungen waren Leberparameter verändert (Aida et al. 1992 b). Bei der weiblichen Maus war ab 9 mg/kg KG und Tag der Trinkwasser- und Futterverbrauch reduziert, so dass das Körpergewicht der behandelten Tiere niedriger war als das der Kontrolltiere (NTP 2006). Bei der männlichen Maus wurden ab 25 mg/kg KG und Tag Nierenschäden (renale Zytomegalie) induziert (NTP 1987); der NOAEL lag bei 8,1 mg/kg KG und Tag (George et al. 2002).

Untersuchung zum Mechanismus der Nierenkanzerogenese:

In einer 28-Tage-Gavage-Studie erhielten je 5 männliche F344-Ratten 0, 50 oder 100 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag sowie je 6 männliche B6C3F1-Mäuse 0, 25 oder 50 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag (siehe Tabelle 2). Bei den Ratten wurde jeweils am Ende der ersten drei Behandlungswochen ein 24-Stunden-Urin gesammelt. Der durchschnittliche pH-Wert des 24-Stunden-Urins, gesammelt vom 4. auf den 5. bzw. vom 11. auf den 12. Tag, war bei den behandelten Ratten signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren. Nach der dritten Behandlungswoche wurde ein im Vergleich zu den pH-Werten nach der 1. und 2. Woche höherer pH-Wert gemessen, so dass der pH-Wert des 24-Stunden-Urins vom 18. auf den 19. Tag nur noch bei den Ratten der Hochdosisgruppe signifikant niedriger war als bei den Kontrolltieren. Das Verhältnis von Ameisensäure zu Kreatinin war in den Urinproben beider Dosisgruppen zu allen drei Probenahme-Zeitpunkten im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Auch hier wurden die höchsten Werte jeweils nach der 2. Woche gemessen. Bei den Ratten der Hochdosisgruppe wurde zudem eine gesteigerte Zellproliferation in den proximalen Tubuli der Nierenrinde und bei zwei von fünf Tieren eine schwache renale Tubulusschädigung festgestellt. Bei den Mäusen wurde nach jeder Behandlungswoche ein 24-Stunden-Urin gesammelt. Im Gegensatz zu den Ratten wurde bei den Mäusen erst nach der dritten Behandlungswoche ein Anstieg der Ameisensäure-Ausscheidung beobachtet. Gemäß der graphischen Darstellung in der Publikation war das Verhältnis von Ameisensäure zu Kreatinin in den nach der 3. bzw. 4. Behandlungswoche gesammelten 24-Stunden-Urinproben beider Dosisgruppen im Vergleich zur Kontrolle signifikant und dosisabhängig erhöht. Im Text der Publikation wurde jedoch die im 24-Stunden-Urin nach der 4. Behandlungswoche ausgeschiedene mg-Menge an Ameisensäure mit $0,03 \pm 0,02$; $0,02 \pm 0,01$ bzw. $1,6 \pm 1,0$ für die Kontroll-, 25- bzw. 50-mg/kg-

Tab. 2. Wirkung von Bromdichlormethan nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Gavage und Futter			
Ratte, F344, je 8 ♂	5 oder 28 Tage, 0, 50, 100 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Gavage	ab 5 Tage und ab 50 mg/kg KG: DNA-Methylierung ↓	Pereira et al. 2004
Ratte, F344, je 5 ♂	28 Tage, 0, 50, 100 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Gavage	ab 50 mg/kg KG: 24-h-Urin (Tag 4–5 bzw. 11–12): pH-Wert ↓, 24-h-Urin (Tag 4–5, 11–12 bzw. 18–19): Verhältnis Ameisensäure/Kreatinin ↑; 100 mg/kg KG: 24-h-Urin (Tag 18–19): pH-Wert ↓, Taurin-Ausscheidung schwach ↑ (2,5facher Kontrollwert); Zellproliferation in den proximalen Tubuli der Nierenrinde ↑, schwache renale Tubulischädigung bei 2/5; o.B.: Glucose-, Proteinkonzentration im Urin, Plasmakreatinin, -harnstoff, ALT, AST, KG	Lock et al. 2004
Ratte, Wistar, je 7 ♂	1 Monat, 0; 0,024; 0,072; 0,215% (0; 20,6; 61,7; 189,0 mg/kg KG und Tag), Futter, Mikrokapseln	ab 20,6 mg/kg KG: LDH ↓; 189 mg/kg KG: KG ↓, abs. Leber-, Nierengewicht ↑, Cholinesterase ↓; o.B.: hämatologische Parameter	Aida et al. 1992 a
Ratte, Wistar, je 7 ♀	1 Monat, 0; 0,024; 0,076; 0,227% (0; 21,1; 65,8; 203,8 mg/kg KG und Tag), Futter, Mikrokapseln	21,1 mg/kg KG: LDH ↓; ab 65,8 mg/kg KG: Cholinesterase ↓; 203,8 mg/kg KG: KG ↓, rel. Lebergewicht ↑, LDH ↓; o.B.: hämatologische Parameter	Aida et al. 1992 a
Ratte, Wistar, 6 ♂ behan- delt, bzw. 10 ♂ als Kontrolle 6 Monate lang; 5 bzw. 9 ♂ 12 und 18 Monate lang; 24 bzw. 42 ♂ 24 Monate lang	6, 12, 18 oder 24 Monate, 0; 0,014; 0,055; 0,22% (0; 6,1; 25,5; 138 mg/kg KG und Tag), Futter, Mikro- kapseln	6,1 mg/kg KG: LOAEL; ab 6,1 mg/kg KG: Fettleber, rel. und abs. Lebergewicht ↑; 138 mg/kg KG: Gallengang-Proliferation, Cholangiofibrose, KG-Zunahme ↓, rel. Nierengewicht ↑; o.B.: hämatologische Parameter; siehe auch Abschnitt 5.7	Aida et al. 1992 b

12 Bromdichlormethan

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, je 40 ♀ behandelt, je 70 ♀ als Kontrolle	6, 12, 18 oder 24 Monate, 0; 0,014; 0,055; 0,22% (0; 8,0; 31,7; 168,4 mg/kg KG und Tag), Futter, Mikrokap- seln	8,0 mg/kg KG: LOAEL; ab 8,0 mg/kg KG: rel. Lebergewicht ↑, Cholin- esterase ↓; ab 31,7 mg/kg KG: Fettleber, Granuloma; 168,4 mg/kg KG: Gallengang-Proliferation, Chol- angiofibrose, KG-Zunahme ↓, rel. Nierengewicht ↑; o.B.: hämatologische Parameter; siehe auch Abschnitt 5.7	Aida et al. 1992 b
Ratte, F344/N, je 50 ♂, ♀	102 Wochen, 0, 50, 100 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Gavage, in Maiskeimöl	ab 50 mg/kg KG: ♂: Niere: Zytomegalie tubulärer Epithelzellen, ♀: Fettleber; 100 mg/kg KG: KG ↓, ♀: Nephrose; Leber: Klar- zellen-, eosinophile Zytoplasma-, Fokalzellen-Verän- derungen; o.B.: substanzbedingte klinische Veränderungen; siehe auch Abschnitt 5.7	NTP 1987
Ratte, F344, je 8 ♂	7 oder 28 Tage, 0, 350, 700 mg/l (ca. 0, 28, 53 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	28 Tage und ab 28 mg/kg KG: DNA-Methylie- rung ↓	Pereira et al. 2004
Trinkwasser			
Ratte, F344/N, je 10 ♂	3 Wochen, 0; 43,7; 87,5; 175; 350; 700 mg/l (0, 6, 12, 20, 38, 71 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	ab 6 mg/kg KG: Trinkwasserverbrauch in der 1. Woche dosisabhängig ↓; ab 20 mg/kg KG: rel. Nierengew. ↑, alkalische Phosphatase im Urin ↓; ab 38 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓; o.B.: histologische Untersuchung	NTP 2006
Ratte, Wistar, ♂, ♀ k.A. zur Tier- zahl	3 Wochen, 0, 2400 mg/l (0, ca. 250 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trink- wasser	o.B.: histologische Untersuchung Leber, Niere und Herz	Tumasonis et al. 1985
Ratte, F344/N, je 6 ♂	13 Wochen, 0; 0,51 g/l (0, 45 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trink- wasser	45 mg/kg KG: ACF (5/6), Trinkwasserverbrauch ↓; o.B.: KG	DeAngelo et al. 2002

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Tsc2- mutante Long-Evans (Eker), je 8 ♂, ♀	4 oder 10 Monate, 0, 70, 700 mg/l (♂: 0; 3,5; 35,0 mg/kg KG und Tag, ♀: 0; 6,5; 55,6 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	4 Monate: ab 3,5 mg/kg KG: ♂: Niere: atypische Tubuli; 55,6 mg/kg KG: ♀: Niere: atypische Tubuli; 10 Monate: Kontrolle: ♂: Dickdarm: ACF (0/10); 3,5 mg/kg KG: ♂: Dickdarm: ACF (7/8); 35,0 mg/kg KG: ♂: Dickdarm: ACF (6/8); Leber: zentrilobuläre Schwellung (5/8), Klarzellenfoci (3/8); o.B.: Trinkwasserverbrauch, Harnblase	Hooth et al. 2002; McDor- man et al. 2003 a, b
Ratte, F344/N, je 50 ♂	102 Wochen, 0, 175, 350, 700 mg/l (0, 6, 12, 25 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	ab 6 mg/kg KG: Trinkwasserverbrauch ↓; ab 12 mg/kg KG: chronische Leberentzündung, Hepatozyten: Zytoplasma-Vakuolisierung; 25 mg/kg KG: Pankreas: Azinusatrophie, renale Tubuluspigmentierung ↓; o.B.: substanzbedingte klinische Veränderungen; siehe auch Abschnitt 5.7	NTP 2006
Ratte, F344/N, je 78 ♂	104 Wochen, 0, 60, 330, 620 mg/l (0; 3,9; 20,6; 36,3 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	3,9 mg/kg KG: Lebertumoren; 36,3 mg/kg KG: Niere: Hyperplasie, rel. Gewicht ↓; o.B.: klinische Chemie, rel. und abs. Leber-, Milz-, Testes-, SchilddrüsenGew., Futterverbrauch, KG- Zunahme, Mortalität; siehe auch Abschnitt 5.7	George et al. 2002
Gavage und Futter			
Maus, B6C3F1, je 8 ♂	5 oder 28 Tage, 0, 50, 100 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Gavage	o.B.: DNA-Methylierung in der Colonschleimhaut	Pereira et al. 2004
Maus, B6C3F1, je 6 ♂	28 Tage, 0, 25, 50 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Gavage	ab 25 mg/kg KG: 24-h-Urin (Tag 18–19 bzw. 25–26): Verhältnis Ameisensäure/Kreatinin ↑; 50 mg/kg KG: Plasmaharnstoff ↑ (lt. Autoren kein Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung, da Kreatinin- werte innerhalb Normalbereich); o.B.: Glucose-, Proteinkonzentration im Urin, Plasmakreatinin, ALT, AST, KG, Morphologie der renalen proximalen Tubuli	Lock et al. 2004
Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀	102 Wochen, ♂: 0, 25, 50 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 75, 150 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Gavage, in Mais- keimöl	ab 25 mg/kg KG: ♂: renale Zytomegalie; ab 50 mg/kg KG: ♂: Fettleber; ab 75 mg/kg KG: ♀: KG ↓, Überlebensrate ↓ wegen Ovarialabszessen; o.B.: substanzbedingte klinische Veränderungen; siehe auch Abschnitt 5.7	NTP 1987

14 Bromdichlormethan

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Trinkwasser			
Maus, B6C3F1, je 8 ♀	7 oder 28 Tage, 0, 350, 700 mg/l (ca. 0, 50, 100 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	o.B.: DNA-Methylierung in der Colonschleimhaut	Pereira et al. 2004
Maus, B6C3F1, je 10 ♀	3 Wochen, 0; 43,7; 87,5; 175; 350; 700 mg/l (0, 6, 10, 16, 29, 51 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	ab 10 mg/kg KG: Trinkwasserverbrauch ↓; ab 16 mg/kg KG: KG ↓; ab 29 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, rel. Nieren-, Leber- bzw. Thymusgew. ↑, abs. Lungengew. ↓	NTP 2006
Maus, B6C3F1, je 6 ♂	13 Wochen, 0; 0,51 g/l (0, 70 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	o.B.: Colon (ACF), KG-Zunahme, Wasser-, Futter- verbrauch	DeAngelo et al. 2002
Maus, A/J, je 9 ♂	13 Wochen, 0; 0,51 g/l (0, 70 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	o.B.: Colon (ACF), KG-Zunahme, Wasser-, Futter- verbrauch	DeAngelo et al. 2002
Maus, A/J, je 9 ♂	30 Wochen, 0; 0,51 g/l (0, 70 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	o.B.: Colon (ACF), KG-Zunahme, Wasser-, Futter- verbrauch	DeAngelo et al. 2002
Maus, B6C3F1, je 78 ♂	100 Wochen, 0, 60, 280, 490 mg/l (0; 8,1; 27,2; 43,4 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	8,1 mg/kg KG: NOAEL; ab 27,2 mg/kg KG: rel. und abs. Nierengewicht ↓, Trinkwasserverbrauch ↓, Futterverbrauch ↓; o.B.: klinische Chemie, rel. und abs. Leber-, Milz-, Testesgew., Futterverbrauch, finales KG, Anteil Überlebender; siehe auch Abschnitt 5.7	George et al. 2002
Maus, B6C3F1, je 50 ♀	102 Wochen, 0, 175, 350, 700 mg/l (0, 9, 18, 36 mg/kg KG und Tag), 7 d/w, Trinkwasser	ab 9 mg/kg KG: KG ↓, Trinkwasserverbrauch ↓, Futterverbrauch ↓; o.B.: substanzbedingte klinische Veränderungen; siehe auch Abschnitt 5.7	NTP 2006

Abkürzung: o.B.: ohne pathologischen Befund; ACF: aberrante Crypt Foci

Gruppe angegeben. Der pH-Wert wurde nicht bestimmt, da der Urin für die ^1H -NMR-Messung benötigt wurde.

Die Autoren vermuten, dass die Hauptmenge der im Urin gefundenen Ameisensäure nicht aus dem Metabolismus des Bromdichlormethans stammte, da dann 40% der verabreichten Bromdichlormethan-Menge zu Ameisensäure verstoffwechselt worden wären. Als mögliche Quelle sehen die Autoren den aufgrund einer Reaktion eines Bromdichlormethan-Metaboliten mit dem Cobalt-haltigen Zentrum des Vitamin B_{12} gestörten Folat-Stoffwechsel. In der Ratten-Hochdosisgruppe wurde zudem eine leicht erhöhte Taurin-Ausscheidung festgestellt (Lock et al. 2004).

Untersuchungen zum Mechanismus der Colonkanzerogenese:

Bromdichlormethan wurde 5 oder 28 Tage lang oral an je 8 männliche F344-Ratten bzw. B6C3F1-Mäuse per Gavage mit 0, 50 oder 100 mg/kg KG und Tag sowie 7 oder 28 Tage lang über das Trinkwasser mit 0, 350 oder 700 mg/l (ca. 0, 28 oder 53 (s.u.) bzw. ca. 0, 50 oder 100 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Bei den Ratten wurde eine konzentrations- und zeitabhängig abnehmende DNA-Methylierung in der Colonschleimhaut beobachtet. Der Effekt trat nach Verabreichung per Gavage früher und ausgeprägter auf als nach Verabreichung über das Trinkwasser (s.u.). Bei den Mäusen verursachte Bromdichlormethan keine DNA-Hypomethylierung in der Colonschleimhaut (Pereira et al. 2004). Angaben zum Trinkwasserverbrauch fehlen. Da in anderen Studien (DeAngelo et al. 2002; Geter et al. 2004 b; NTP 2006) mit F344-Ratten bei gleich hoher Bromdichlormethan-Konzentration über einen deutlich reduzierten Trinkwasserverbrauch berichtet worden ist, wurde die über das Trinkwasser aufgenommene Dosis (s.o.) nach NTP (2006) für die 4. Expositionswoche angegeben. Damit war die über das Trinkwasser aufgenommene Dosis bei den Ratten deutlich niedriger als die per Gavage verabreichte.

Männliche F344/N-Ratten oder B6C3F1-Mäuse erhielten 0,51 g Bromdichlormethan/l Trinkwasser (45 mg/kg KG und Tag (0,3 mmol/kg KG und Tag) oder ca. 70 mg/kg KG und Tag) 13 Wochen lang. A/J-Mäuse wurden 13 oder 30 Wochen lang gegen 0,5 g Bromdichlormethan/l Trinkwasser (ca. 70 mg/kg KG und Tag) exponiert. Aberrante Crypt Foci (ACF), die als mögliche Vorstufe von Colonneoplasien betrachtet werden, wurden bei fünf von sechs (83%) exponierten Ratten, aber nicht bei den Kontrolltieren oder bei den Mäusen beobachtet. Bei einer von sechs, drei von sechs bzw. vier von sechs F344/N-Ratten, die 13 Wochen lang Trichlormethan, Dibromchlormethan bzw. Tribrommethan (je 0,3 mmol/kg KG und Tag) über das Trinkwasser aufgenommen hatten, wurden ebenfalls aberrante Crypt Foci im Darm diagnostiziert (DeAngelo et al. 2002).

In einer weiteren Veröffentlichung wurde der Einfluss der Expositionsart (Trinkwasser gegenüber Gavage) und des Vehikels (Maiskeimöl) auf die Bildung von aberranten Crypt Foci (ACF) untersucht: Je 6 männliche F344/N-Ratten erhielten Bromdichlormethan 26 Wochen lang entweder mit dem Trinkwasser (0,7 g/l bzw. 63 mg/kg KG und Tag) oder per Gavage in Maiskeimöl (50 mg/kg KG und Tag). Die negativen Kontrollen erhielten Wasser oder Wasser und Maiskeimöl; die positiven Kontrollen intraperitoneal 15 mg/kg KG Azoxymethan ohne oder zusammen mit Maiskeimöl. Bei jeweils allen sechs Tieren der beiden positiven Kontrollen wurden ACF diagnostiziert. Die Gesamtzahl an ACF war bei der positiven Kontrolle, die Azoxymethan zusammen mit Maiskeimöl erhalten hatte, signifikant höher als bei der mit Azoxymethan ohne Mais-

16 Bromdichlormethan

keimöl. Durch Bromdichlormethan wurden unabhängig vom Vehikel und der Applikationsart bei je vier von sechs Ratten ACF induziert. Insgesamt traten 8 ACF in der Gruppe auf, die Bromdichlormethan über das Trinkwasser bekommen hatte, und 9 ACF in der Gruppe, der Bromdichlormethan per Gavage in Maiskeimöl verabreicht worden war. In der negativen Kontrollgruppe, die nur Trinkwasser erhalten hatte, wurde kein ACF und in der, die Trinkwasser und Maiskeimöl bekommen hatte, ein ACF gefunden. Damit konnte bei Bromdichlormethan-induzierten ACF kein Einfluss der Expositionsart bzw. des Vehikels nachgewiesen werden (Geter et al. 2004 b).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Nach einwöchiger Inhalation wurden ab 30 ml Bromdichlormethan/m³ bei männlichen Mäusen gerötete Haut und eine schwache Augenreizung beobachtet (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 5.2.1; Torti et al. 2001).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die einjährige Exposition von F344-Ratten gegen 39 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag über das Trinkwasser führte zu einer Abnahme der Spermienmotilität (k. w. A.; NTP 2006), aber nicht zu Effekten auf die testikuläre Morphologie (IARC 1999).

In einer 2-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit Verabreichung von 0, 50, 150 oder 450 ppm Bromdichlormethan im Trinkwasser entsprechend Dosierungen von 0; 4,1–12,6; 11,6–40,2 oder 29,5–109,0 mg/kg KG und Tag wurden ab 150 ppm verringerte Körpergewichtszunahmen und erhöhte relative Organgewichte, jedoch keine histologischen Veränderungen beobachtet. Geringe Verzögerungen in der sexuellen Reifung und verlängerte Zeiten des Diöstrus wurden bei F1-Nachkommen beobachtet und auf deren gravierend verringertes Körpergewicht zurückgeführt. Der NOAEL für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde mit 50 ppm (4,1–12,6 mg/kg KG und Tag) angegeben (Christian et al. 2002).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Mechanistische Untersuchungen

In Primärkulturen plazentarer humaner Trophoblasten unterbrach Bromdichlormethan die Differenzierung und reduzierte die Choriongonadotropin-Sekretion. Möglicherwei-

se induziert Bromdichlormethan damit spontane Fehlgeburten über einen direkten Effekt auf die plazentare Produktion und Sekretion von Hormonen, die für die Aufrechterhaltung einer gesunden Schwangerschaft entscheidend sind (NTP 2006).

Vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag an F344-Ratten mit der Schlundsonde verabreichtes Bromdichlormethan in Dosierungen von 50 oder 75 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl oder in wässriger Lösung führte zu Totalresorptionen. Dieser Effekt trat nur nach Exposition während der vom luteinisierenden Hormon (LH) abhängigen Periode zwischen 6. und 10. Trächtigkeitstag auf. Die Exposition vom 11. bis zum 15. Tag induzierte keine Resorptionen. Die Bromdichlormethan-induzierten Resorptionen waren mit einer Abnahme des LH- und Progesteronspiegels verbunden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Progesteron oder Choriongonadotropin verhinderte Bromdichlormethan-induzierte Resorptionen (NTP 2006).

Pränatale Entwicklungstoxizität

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit oraler Exposition (Gavage) gegen 0, 50, 100 oder 200 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (NTP 2006).

In einer weiteren Entwicklungstoxizitäts-Studie wurden Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis 21. Trächtigkeitstag gegen 0, 50, 150, 450 oder 900 ppm Bromdichlormethan im Trinkwasser (0; 2,2; 18,4; 45 oder 82 mg/kg KG und Tag) bzw. Weiße-Neuseeland-Kaninchen vom 6. bis 29. Trächtigkeitstag gegen 0, 15, 150, 450 oder 900 ppm Bromdichlormethan im Trinkwasser (0; 1,4; 13,4; 35,6 oder 55,3 mg/kg KG und Tag) exponiert. Bei Ratten war ab 50 ppm die Trinkwasseraufnahme verringert. Ab 450 ppm waren bei Ratten und Kaninchen Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme verringert. Rattenfeten wiesen bei 900 ppm minimal verzögerte Ossifikationen auf, wogegen sich bei Kaninchenfeten keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte zeigten. Der NOAEL für maternale Toxizität wurde mit 18,4 mg/kg KG und Tag für Ratten und 13,4 mg/kg KG und Tag für Kaninchen angegeben. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei Ratten bei 45 mg/kg KG und Tag und bei Kaninchen bei 55,3 mg/kg KG und Tag (Christian et al. 2001).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Bromdichlormethan induzierte in *E. coli* PQ 37 in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems eine positive bzw. schwach positive SOS-Antwort (IARC 1999).

Die Exposition des GSTT1-1-exprimierenden *S. typhimurium*-Stamms TA1535 (Stamm RSJ100) gegen ¹⁴C-markiertes Bromdichlormethan in Konzentrationen von 0; 0,5 bzw. 1,0 mmol/l (ca. 0, 80 bzw. 160 µg/ml) führte zu einer signifikanten, konzentrationsabhängigen Zunahme der ¹⁴C-Aktivität in der Bakterien-DNA. Durch die Inkubation des Kontrollstamms TPT100, der eine in Gegenrichtung insertierte cDNA der rGSTT1-1 enthält, die nicht exprimiert werden kann, mit 1,0 mmol ¹⁴C-Bromdichlormethan/l wurde keine signifikante Zunahme der ¹⁴C-Aktivität in der Bakterien-DNA erhalten. Nach enzymatischer DNA-Hydrolyse wurden keine spezifischen Desoxynu-

18 Bromdichlormethan

kleosid-Addukte mittels HPLC-Analyse gefunden. Daraufhin wurde Desoxyguanosin mit ^{14}C -Bromdichlormethan, GSH und rekombinanter rGSTT1-1 inkubiert. Dies führte zu zwei, als Desoxyguanosin-Addukt A und B bezeichneten Addukten. Während die Bildung des Addukts B von GST abhängig war, wurde Addukt A auch in Abwesenheit von GST gebildet. Die Ausbeute der beiden Addukte nahm mit steigender Desoxyguanosin-Konzentration zu. Dies deutet darauf hin, dass ihre Bildung von Desoxyguanosin abhängt. Die GSH-Konjugation des Bromdichlormethans könnte somit zu Intermediaten führen, die möglicherweise kovalent an Desoxyguanosin binden (Ross und Pegram 2004).

Bromdichlormethan wirkte in bakteriellen Mutagenitätstests nicht einheitlich: Eine mutagene Wirkung des Bromdichlormethans trat in einzelnen bakteriellen Mutagenitätstests mit den *S.-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100 oder TA1537 in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems und mit den *S.-typhimurium*-Stämmen TA97, TA98 oder TA100 in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems auf. In anderen Studien mit diesen *S.-typhimurium*-Stämmen wurde keine mutagene Wirkung beobachtet. Auch mit den *S.-typhimurium*-Stämmen TA102, TA1535, TA1537 oder TA104 zeigte Bromdichlormethan mit metabolischer Aktivierung keinen oder nur einen schwachen mutagenen Effekt (IARC 1999). Als Ursache der widersprüchlichen Ergebnisse der bakteriellen Mutagenitätstests wurde der hohe Dampfdruck des Bromdichlormethans vermutet (NTP 1987). In Untersuchungen, bei denen in einem geschlossenen System oder mit Präinkubation gearbeitet worden war, wirkte Bromdichlormethan mutagen (IARC 1991). Bromdichlormethan wirkte an einem mit rGSTT1-1-transfizierten *S.-typhimurium*-Stamm TA1535 (Stamm RSJ100) deutlich stärker mutagen als am nicht transfizierten Stamm. Keine mutagene Wirkung zeigte Bromdichlormethan am Kontrollstamm TPT100, der eine in Gegenrichtung insertierte cDNA der rGSTT1-1 enthält, die nicht exprimiert werden kann (NTP 2006). Zu einer erhöhten SCE-Häufigkeit führte Bromdichlormethan ab 0,4 mmol/l (ca. 65,5 µg/ml) mit Humanlymphozyten (Morimoto und Koizumi 1983) und ab 0,2 mmol/l (ca. 33 µg/ml) mit der Ratten-Erythroblastenleukämie-Zelllinie K₃D (Fujie et al. 1993), nicht aber mit der Fibroblasten-Zelllinie CH-FAF bis 8 µg/ml oder mit CHO-Zellen bis 5000 µg/ml (IARC 1999).

Bromdichlormethan induzierte ab 10 µmol/l (ca. 1,6 µg/ml) und dreistündiger Behandlung einen signifikanten Anstieg der mittels Comet-Assay nachgewiesenen DNA-Schäden in menschlichen Lungenepithelzellen (Zytotoxizität: 50%ige Reduktion der Zellanzahl in der höchsten Dosisgruppe bei 1000 µmol/l). Die Lungenepithelzellen, die von vier gesunden, nicht rauchenden, 18- bis 45-jährigen Probanden gespendet worden waren, enthielten keine messbare GSTT1-1-Aktivität. Im Vergleich mit den anderen in dieser Studie getesteten Halomethanen wirkte Bromdichlormethan am stärksten genotoxisch: Bromdichlormethan > Tribrommethan > Trichlormethan, Dichlormethan. Die Autoren vermuten daher, dass die beobachtete DNA-Schädigung auf reaktive Intermediate des oxidativen oder reduktiven Metabolismus zurückzuführen sein könnte, da Bromdichlormethan schneller über diesen Weg verstoffwechselt wird als Trichlormethan (Landi et al. 2003).

Mittels Comet-Assay wurde die Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen und alkali-labilen Stellen an primären Nierenzellen männlicher Ratten sowie männlicher und weiblicher Spender (Nierentumorpatienten) untersucht. Das Verhältnis der DNA-Migration von 20 Stunden lang behandelten zu der von nicht behandelten Zellen stieg im unter-

suchten Bereich von 0,5 bis 4,0 mmol Bromdichlormethan/l (80 bis 655 µg/ml) dosisabhängig und statistisch signifikant an. Die höchste getestete Konzentration führte zu einer um weniger als 30% reduzierten Zellvitalität (Robbiano et al. 2004).

Eine statistisch signifikante Induktion von DNA-Strangbrüchen wurde mit der Technik der alkalischen Entwindung in der menschlichen Lymphoblastenleukämie-Zelllinie CCRF-CEM nach 2-stündiger Exposition gegen 5 oder 10 mmol Bromdichlormethan/l (ca. 800 bzw. 1600 µg/ml) gefunden. Trichlormethan zeigte in diesem Testsystem (2 Stunden bis 10 mmol/l exponiert) keine genotoxischen Effekte. CCRF-CEM-Zellen enthalten keine Cytochrom-P450-Enzymaktivität; eine GSTT1-1-Aktivität wurde in der löslichen Proteinfraction nicht nachgewiesen, so dass die genotoxische Wirkung des Bromdichlormethans auch unabhängig von einem GSTT1-1-vermittelten Metabolismus möglich scheint. In primären Rattenhepatozyten wirkte die vierstündige Exposition gegen 10 mmol Bromdichlormethan/l zytotoxisch, induzierte aber keine DNA-Strangbrüche (Geter et al. 2004 a).

Die Inkubation von Kalbsthymus-DNA mit ¹⁴C-markiertem Bromdichlormethan, Glutathion und Ratten- bzw. Mäuse-Leberzytosol männlicher Tiere führte zu einer 3- bzw. 7fach erhöhten Gesamt-Radioaktivität in der gereinigten DNA im Vergleich zur Kontrolle (ohne Nager-Leberzytosol). Da die Aktivität des Mäuse-Leberzytosols gegenüber dem Standard-GSTT1-1-Substrat 1,2-Epoxy-3-(4'-nitrophenoxy)-propan 8fach höher war als die von Ratten-Leberzytosol, hängt die Gesamtmenge der mit ¹⁴C-Markierung assoziierten Kalbsthymus-DNA offenbar mit der GSTT1-1-Aktivität des Nager-Leberzytosols zusammen. Somit könnten über den Metabolismus im Mäuse-Leberzytosol mehr reaktive GSH-Konjugate, die mit der DNA wechselwirken, gebildet werden als über den im Ratten-Leberzytosol. Zudem scheint Bromdichlormethan nicht direkt mit DNA zu reagieren, sondern erst nach metabolischer Aktivierung. Die DNA-Bindungshäufigkeit wurde auf 2,5–3 mol DNA-Addukt pro 10⁴ mol metabolisch aktiviertem Bromdichlormethan abgeschätzt. Desoxynukleosid-Addukte konnten nach enzymatischer Hydrolyse der ¹⁴C-haltigen Kalbsthymus-DNA-Fraktion mittels HPLC-Analyse nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise waren die in vitro gebildeten DNA-Addukte unter den Analysebedingungen instabil (Ross und Pegram 2004). Chromosomenaberrationen induzierte Bromdichlormethan mit der CH-FAF-Zelllinie ab 0,05 mmol/l (ca. 8 µg/ml) ohne metabolische Aktivierung (Strobel und Grummt 1987), mit CHO-Zellen in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ab 240 µg/ml (IARC 1999) bzw. mit CH-Lungenfibroblasten in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ab 1250 µg/ml (Matsuoka et al. 1996). In zwei anderen Studien mit CHO-Zellen jedoch führte Bromdichlormethan bis 5000 µg/ml nicht zu Chromosomenaberrationen. Hinweise auf Aneuploidie-Induktion ergaben sich aus einer Studie mit CH-Lungenfibroblasten nicht (IARC 1999).

Bromdichlormethan, getestet von 1,0 bis 4,0 mmol/l (ca. 160 bis 655 µg/ml) bei einer Inkubationszeit von 48 Stunden, erhöhte konzentrationsabhängig die Mikronukleus-Häufigkeit in primären Nierenzell-Kulturen von Nierentumorpatienten (statistisch signifikant ab 2,0 mmol/l) sowie von männlichen Ratten (statistisch signifikant ab 1,0 mmol/l) (Robbiano et al. 2004).

Bromdichlormethan verursachte ab 180 µg/ml Genmutationen im TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems. Ab 480 µg/ml trat Zytotoxizität auf. In Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems wurden keine Genmutationen induziert; es wurde bis in den zyto-

20 Bromdichlormethan

toxischen Bereich getestet (McGregor et al. 1988). Ein im Rahmen einer Ringanalyse von zwei Laboratorien durchgeführter TK[±]-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen wurde von den Autoren als nicht schlüssig bewertet, da ein Labor ein marginal positives Ergebnis erhalten hatte, das andere aber ein negatives Ergebnis (Sofuni et al. 1996).

5.6.2 In vivo

Mikronuklei wurden in Erythrozyten von Larven des Spanischen Rippenmolchs bei 50 µg Bromdichlormethan/ml im Wasser schwach induziert (Le Curieux et al. 1995). Die viermalige orale Verabreichung von 0, 25, 50, 100 bzw. 200 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag in Olivenöl führte ab 50 mg/kg KG und Tag in Knochenmarkzellen von männlichen ICR/SJ-Mäusen zu einer signifikant erhöhten Häufigkeit von SCE. Eine Dosis von 200 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag war für alle Tiere letal (Morimoto und Koizumi 1983), weitere Angaben zu toxischen Effekten sowie zur eingesetzten Tierzahl fehlen.

Sprague-Dawley-Ratten erhielten zunächst eine Folsäureinjektion und zwei Tage später einmalig oral 458 mg Bromdichlormethan/kg KG (50% der LD₅₀). Zwei Tage nach dieser Behandlung wurde mittels Comet-Assay in den Nierenzellen ein statistisch signifikanter Anstieg von DNA-Einzelstrangbrüchen und alkalilabilen Stellen gefunden (s.u.; Robbiano et al. 2004). Keine DNA-Strangbrüche wurden in Nierenzellen von F344-Ratten durch eine 7-tägige orale Behandlung mit 0,75 bzw. 1,5 mmol Bromdichlormethan/kg KG und Tag (ca. 120 bzw. 245 mg/kg KG und Tag) induziert (NTP 2006).

Mit der Technik der alkalischen Entwindung wurde kein Anstieg der DNA-Strangbrüche in Leber-, Nieren- und Zwölffingerdarm-Zellen von männlichen F344-Ratten beobachtet, die einmalig oral 0; 0,3 oder 0,6 mmol Bromdichlormethan/kg KG (ca. 0, 50 oder 100 mg/kg KG) erhalten hatten und 4 Stunden später untersucht worden waren oder die für zwei bzw. fünf Wochen 0; 0,6; 1,2 oder 2,4 g Bromdichlormethan/l Trinkwasser (ca. 0, 60, 120 oder 240 mg Bromdichlormethan/kg KG; s.u.) erhalten hatten. Die positive Kontrolle (Dimethylnitrosamin) führte nur in Leber- bzw. Nierenzellen, nicht aber in Zwölffingerdarm-Zellen zu DNA-Strangbrüchen (Geter et al. 2004 a). Angaben zur Zytotoxizität, zum Untersuchungszeitpunkt der über das Trinkwasser exponierten Tiere und zum möglicherweise reduzierten Trinkwasserverbrauch (siehe Abschnitt 5.2.2; NTP 2006) fehlen.

In Hepatozyten von Sprague-Dawley-Ratten wurde nach einer oralen Gabe von 135 oder 450 mg Bromdichlormethan/kg KG keine UDS beobachtet (NTP 2006).

Keine Mikronuklei wurden in Knochenmarkzellen von männlichen ddY-Mäusen durch intraperitoneale Gabe von einmal 500 mg Bromdichlormethan/kg KG bzw. viermal 200 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag induziert. Angaben zur Zytotoxizität fehlen (Hayashi et al. 1988).

Sprague-Dawley-Ratten erhielten zwei Tage nach einer Folsäureinjektion einmalig oral 458 mg Bromdichlormethan/kg KG (50% der LD₅₀). 48 Stunden nach der Bromdichlormethan-Gabe war die durchschnittliche Mikronukleus-Häufigkeit in Nierenzellen statistisch signifikant erhöht. Zweikernhaltige Zellen, die als Index für die durch die einseitige Nephrektomie und Folsäureinjektion induzierte Zellproliferation verwendet wurden, waren nicht reduziert (Robbiano et al. 2004).

Die Induktion von Mikronuklei wurde an männlichen Wildtyp- ($p53^{+/+}$) bzw. transgenen ($p53^{-/-}$) C57BL/6- und FVB/N-Mäusen untersucht (vgl. Abschnitt 5.2.1): Bei Wildtyp- bzw. heterozygoten C57BL/6-Mäusen wurde nach einwöchiger Exposition gegen 0, 1, 10, 30, 100 bzw. 150 ml Bromdichlormethan/ m^3 sowie nach dreiwöchiger Exposition gegen 0; 0,3; 1; 3; 10 bzw. 30 ml Bromdichlormethan/ m^3 keine Zunahme der Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks beobachtet. Bromdichlormethan wirkte nach einwöchiger Exposition ab 30 ml Bromdichlormethan/ m^3 zytotoxisch auf das Knochenmark (signifikante Abnahme des Anteils polychromatischer Erythrozyten an der gesamten Knochenmarkpopulation). Nach dreiwöchiger Exposition wurde keine zytotoxische Wirkung auf das Knochenmark gefunden.

FVB/N-Wildtyp- bzw. heterozygote FVB/N-Mäuse wurden eine Woche lang gegen 0, 1, 10, 30, 100 oder 150 bzw. 0; 0,3; 1; 3; 10 oder 30 ml Bromdichlormethan/ m^3 sowie drei Wochen gegen 0; 0,5; 1; 3; 10 oder 30 ml Bromdichlormethan/ m^3 exponiert. Statistisch signifikant erhöht waren Mikronukleus-haltige polychromatische Erythrozyten des Knochenmarks nur bei den einwöchig gegen 100 ml Bromdichlormethan/ m^3 exponierten Wildtyp-Mäusen. Bromdichlormethan wirkte bei den Wildtyp-Mäusen ab 30 ml/ m^3 zytotoxisch und bei den Heterozygoten nicht zytotoxisch auf das Knochenmark.

Nach 13-wöchiger Exposition heterozygoter männlicher C57BL/6- und FVB/N-Mäuse gegen 0; 0,5; 3; 10 bzw. 15 ml Bromdichlormethan/ m^3 wurde jeweils in der höchsten Dosisgruppe eine statistisch signifikante Zunahme von Mikronukleus-haltigen normochromatischen Erythrozyten im peripheren Blut beobachtet. Anzeichen einer toxischen Wirkung des Bromdichlormethans wurden in den untersuchten Geweben, von Narbengewebe in der Niere abgesehen, nicht gefunden (vgl. Abschnitt 5.2.1). Die Präparate wurden mit Acridinorange gefärbt. Ein Probennahme-Zeitpunkt ist nur für die Positivkontrolle (Wildtyp-C57BL/6-Mäuse) der Knochenmarkuntersuchung mit 24 Stunden nach der fünfmaligen intraperitonealen Gabe bis 80 mg Methylmethansulfonat/kg KG und Tag angegeben. Der genetische Hintergrund bzw. der $p53$ -Genotyp der Tiere scheint jedoch nicht zu einem substanziellen Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber genotoxischen Effekten des Bromdichlormethans zu führen (Torti et al. 2002).

Bromdichlormethan wurde an je drei männliche und weibliche Long-Evans-Ratten in Dosierungen von 0,01; 0,1 oder 1 mmol Bromdichlormethan/kg KG und Tag (1,63; 16,3 oder 163,8 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag) einmal intraperitoneal oder fünfmal oral mittels Magensonde verabreicht. Die Substanz induzierte 12 Stunden nach der intraperitonealen Gabe Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen. Die Induktion der Chromosomenaberrationen war für männliche und weibliche Tiere einer Dosisgruppe zusammen betrachtet ab 0,1 mmol/l signifikant. Für männliche oder weibliche Tiere waren die Änderungen bei 1 mmol/l signifikant. Die 5-tägige orale Exposition führte bei Probenahme jeweils 18 Stunden nach der letzten Behandlung dosisabhängig zu einem schwach positiven klastogenen Effekt gemäß Trend-Test-Analyse (Fujie et al. 1990).

5.7 Kanzerogenität

Die Studien zur Kanzerogenität des Bromdichlormethans sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Untersuchungen nach inhalativer Aufnahme liegen nicht vor.

Folgende Tumoren traten nach oraler Verabreichung von Bromdichlormethan per Gavage signifikant erhöht auf:

- adenomatöse Polypen und Adenokarzinome im Dickdarm männlicher und weiblicher F344/N-Ratten,
- Tubuluszell-Adenome oder -Adenokarzinome in der Niere männlicher und weiblicher F344/N-Ratten sowie männlicher B6C3F1-Mäuse,
- hepatozelluläre Adenome und Karzinome bei weiblichen B6C3F1-Mäusen (NTP 1987).

In einer Trinkwasserstudie mit der höchsten Dosierung von 2,4 bzw. 1,2 g Bromdichlormethan/l (s. u.) wurden vermehrt neoplastische Noduli in der Leber weiblicher Wistar-Ratten beobachtet (Tumasonis et al. 1985). Diese Studie ist jedoch aufgrund von Mängeln (s. u.) nur eingeschränkt verwertbar. Auch die weiteren Trinkwasserstudien weisen – wie die Fütterungsstudie – Mängel auf oder liegen in einem niedrigeren Dosisbereich als die NTP-Gavage-Studie:

Bromdichlormethan induzierte in einer 2-Jahre-NTP-Studie (siehe Tabelle 3), verabreicht per Gavage in Maiskeimöl an F344/N-Ratten bzw. an B6C3F1-Mäuse, signifikant adenomatöse Polypen ab 100 mg/kg KG und Tag oder Adenokarzinome ab 50 bzw. 100 mg/kg KG und Tag im Dickdarm männlicher bzw. weiblicher F344/N-Ratten, Tubuluszell-Adenome oder -Adenokarzinome in der Niere männlicher bzw. weiblicher F344/N-Ratten ab 100 mg/kg KG und Tag und männlicher B6C3F1-Mäuse ab 50 mg/kg KG und Tag sowie hepatozelluläre Adenome ab 75 mg/kg KG und Tag oder Karzinome ab 150 mg/kg KG und Tag bei weiblichen B6C3F1-Mäusen. Die Bewertung des NTP lautete: „clear evidence of carcinogenic activity“ für männliche bzw. weibliche F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäuse. Nichtneoplastische Effekte sind in Abschnitt 5.2.2 dargestellt (NTP 1987).

Die orale Verabreichung von mikroverkapseltem Bromdichlormethan 24 Monate lang führte bei männlichen bzw. weiblichen Wistar-Ratten (siehe Tabelle 3), die gegen 138 bzw. 168,4 mg/kg KG und Tag exponiert worden waren, zu Gallengangproliferation und -fibrose sowie zu einem bzw. drei Cholangiokarzinomen (nicht signifikant) (Aida et al. 1992 b). In dieser Studie wurden nur maximal 24 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe länger als 18 Monate exponiert. Angaben zur Haltbarkeit bzw. zu einer konstanten Bromdichlormethan-Konzentration der für je 4 Monate hergestellten Mikrokapseln fehlen.

Weibliche bzw. männliche Wistar-Ratten wurden gegen städtisches Trinkwasser, das mit Bromdichlormethan versetzt worden war, folgendermaßen exponiert: 72 Wochen lang gegen 2,4 g Bromdichlormethan/l (ca. 150–250 bzw. 100–200 mg/kg KG und Tag) und anschließend bis zum Lebensende gegen 1,2 g/l (ca. 100–200 bzw. 70–100 mg/kg KG und Tag) (siehe Tabelle 3). Bei den weiblichen Wistar-Ratten traten signifikant vermehrt neoplastische Noduli und Adenofibrose in der Leber sowie Lymphosarkome auf. Das Körpergewicht der behandelten Tiere war an allen Untersuchungszeitpunkten niedriger als das der Kontrolltiere. Die Bromdichlormethan-Konzentration in den Trinkwasserflaschen der Käfige blieb über eine Woche, d. h. bis zum

Tab. 3. Studien zur Kanzerogenität von Bromdichlormethan

Autor:	NTP (1987)			
Stoff:	Bromdichlormethan (≥ 99% rein) in Maiskeimöl			
Spezies:	Ratte, F344/N, je 50♂, ♀			
Applikation:	oral (Schlundsonde)			
Konzentration:	0, 50 bzw. 100 mg/kg KG und Tag			
Dauer:	102 Wochen, 5 Tage/Woche			
Toxizität:	siehe Abschnitt 5.2.2			
Tumoren:				
		Expositionskonzentration (mg/kg KG und Tag)		
		0	50	100
Überlebende:	♂	27/50	36/50	28/50
	♀	34/50	27/50	41/50
Dickdarm:				
adenomatöse Polypen	♂	0/50 (0%)	3/50 (6%)	33/50 (66%)***
	♀	0/46 (0%)	0/50 (0%)	7/47 (15%)**
Adenokarzinome	♂	0/50 (0%)	11/50 (22%)***	38/50 (76%)***
	♀	0/46 (0%)	0/50 (0%)	6/47 (13%)*
Niere:				
Tubuluszell-Adenome	♂	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)
	♀	0/50 (0%)	1/50 (2%)	6/50 (12%)*
Tubuluszell-Adenokarzinome	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	10/50 (20%)***
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	9/50 (18%)***
Tubuluszell-Adenome oder Adenokarzinome	♂	0/50 (0%)	1/50 (2%)	13/50 (26%)***
	♀	0/50 (0%)	1/50 (2%)	15/50 (30%)***
Nebenniere:				
Phäochromozytome	♂	17/50 (34%)	13/50 (26%)	3/50 (6%)***↓
Hypophyse:				
Adenome oder Karzinome	♀	31/49 (63%)	20/49 (41%)	14/49 (29%)***↓
Mamma:				
Fibroadenome	♀	20/50 (40%)	15/50 (30%)	1/50 (2%)***↓
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (Fisher's Exakt Test); ↓ Erniedrigung der Tumorinzidenz				
Autor:	Aida et al. (1992 b)			
Stoff:	Bromdichlormethan (98% rein)			
Spezies:	Ratte, Wistar, je 40♂, ♀ behandelt, je 70♂, ♀ als Kontrolle			
Applikation:	oral (Futter, Mikrokapseln)			
Konzentration:	0; 0,014; 0,055 bzw. 0,22% Bromdichlormethan im Futter (♂: 0; 6,1; 25,5 bzw. 138 mg/kg KG und Tag; ♀: 0; 8,0; 31,7 bzw. 168,4 mg/kg KG und Tag)			
Dauer:	6 Monate: je 6♂, ♀ behandelt, je 10♂, ♀ als Kontrolle 12 bzw.18 Monate: je 5♂, ♀ behandelt, je 9♂, ♀ als Kontrolle 24 Monate: je 24♂, ♀ behandelt, je 42♂, ♀ als Kontrolle			

24 Bromdichlormethan

Tab. 3. Fortsetzung

Toxizität:	siehe Abschnitt 5.2.2		
Tumoren:	keine signifikante Zunahme der Tumorinzidenzen		
Autor:	Tumasonis et al. (1985)		
Stoff:	Bromdichlormethan (im städtischen Trinkwasser, k. w. A.)		
Spezies:	Ratte , Wistar, je 58 ♂, ♀ behandelt, 26 ♂ bzw. 22 ♀ als Kontrolle		
Applikation:	oral (Trinkwasser)		
Konzentration:	♂: 0; 2,4 g/l (ca. 100–200 mg/kg KG und Tag) 72 Wochen lang, danach 1,2 g/l (ca. 70–100 mg/kg KG und Tag) bis zum Lebensende; ♀: 0; 2,4 g/l (ca. 150–250 mg/kg KG und Tag) 72 Wochen lang, danach 1,2 g/l (ca. 100–200 mg/kg KG und Tag) bis zum Lebensende		
Dauer:	lebenslang (ca. 160–180 Wochen, Kontrolle ca. 140–150 Wochen)		
Toxizität:	reduzierte KG-Entwicklung der behandelten Tiere im Vergleich zu Kontrolltieren (3-Wochen-Vorstudie siehe Abschnitt 5.2.2), k. w. A.		
Tumoren:			
		Expositionskonzentration (g/l)	
		0	2,4 bzw. 1,2
Überlebende:	♂	k. A./26	k. A./58
	♀	k. A./22	k. A./58
Leber:			
neoplastische Noduli	♀	0/18 (0%)	17/53 (32%)*
Adenofibrose	♀	0/18 (0%)	12/53 (23%)*
lymphatisches Gewebe:			
Lymphosarkome	♀	2/18 (11%)	9/53 (17%)*
	♂	14/22 (64%)	9/47 (19%)*↓
Hypophyse:			
Tumoren (k. w. A.)	♀	6/18 (33%)	5/53 (9%)*↓
Mamma:			
Tumoren (k. w. A.)	♀	8/18 (44%)	3/53 (6%)*↓
* p≤0,05; ** p≤0,01; ***p≤0,001 (Fisher's Exakt Test); ↓ Erniedrigung der Tumorinzidenz			
Autor:	NTP (2006)		
Stoff:	Bromdichlormethan (Reinheit ≥ 98%)		
Spezies:	Ratte , F344/N, je 50 ♂		
Applikation:	oral (Trinkwasser)		
Konzentration:	0, 175, 350 bzw. 700 mg Bromdichlormethan/l, ca. 0, 6, 12 bzw. 25 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag (siehe Abschnitt 5.2.2)		
Dauer:	105 Wochen		
Toxizität:	kein Effekt auf KG oder Überlebensraten, vgl. Abschnitt 5.2.2		
Tumoren:	kein Hinweis auf kanzerogene Wirkung		
Autor:	George et al. (2002)		
Stoff:	Bromdichlormethan (Reinheit>99%)		

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies:	Ratte , F344/N, je 78 ♂			
Applikation:	oral (Trinkwasser)			
Konzentration:	0; 0,06; 0,33 oder 0,62 g Bromdichlormethan/l (0; 3,9; 20,6 oder 36,3 mg/kg KG und Tag)			
Dauer:	104 Wochen			
Toxizität:	siehe Abschnitt 5.2.2			
Tumoren:				
<hr/>				
	Expositionskonzentration (mg/kg KG und Tag)			
	0	3,9	20,6	36,3
<hr/>				
Überlebende:	32/78	31/77	33/78	33/78
Leber:				
hepatozelluläre Adenome	1/45 (2,2%)	7/45 (15,5%)*	3/48 (6,2%)	2/49 (4,1%)
hepatozelluläre Karzinome	1/45 (2,2%)	1/45 (2,2%)	4/48 (8,3%)	2/49 (4,1%)
hepatozelluläre Adenome und Karzinom	2/45 (4,4%)	8/45 (17,8%)*	7/48 (14,6%)	4/49 (8,2%)
<hr/>				
* p<0,05 (Fisher's Exakt Test)				
<hr/>				
Autor:	NTP (1987)			
Stoff:	Bromdichlormethan (≥ 99% rein) in Maiskeimöl			
Spezies:	Maus , B6C3F1, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	oral (Schlundsonde)			
Konzentration:	♂: 0, 25 bzw. 50 mg/kg KG und Tag ♀: 0, 75 bzw. 150 mg/kg KG und Tag			
Dauer:	102 Wochen, 5 Tage/Woche			
Toxizität:	siehe Abschnitt 5.2.2			
Tumoren:	männliche Maus			
<hr/>				
	Expositionskonzentration (mg/kg KG und Tag)			
	0	25	50	
<hr/>				
Überlebende:	34/50	31/50	42/50	
Niere:				
Tubuluszell-Adenome	1/49 (2%)	2/50 (4%)	6/50 (12%)	
Tubuluszell-Adenokarzinome	0/49 (0%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)	
Tubuluszell-Adenome oder Adenokarzinome	1/49 (2%)	2/50 (4%)	9/50 (18%)**	
<hr/>				
Tumoren:	weibliche Maus			

26 Bromdichlormethan

Tab. 3. Fortsetzung

	Expositionskonzentration (mg/kg KG und Tag)		
	0	75	150
Überlebende:	26/50	13/50	15/50
Leber:			
hepatozelluläre Adenome	1/50 (2%)	13/48 (27%)**	23/50 (46%)**
hepatozelluläre Karzinome	2/50 (4%)	5/48 (10%)	10/50 (20%)*
Hypophyse:			
Adenome	17/44 (39%) Woche 94 ^{a)}	8/43 (19%)* Woche 84 ^{a)}	3/38 (8%)**↓ Woche 47 ^{a)}
* p≤0,05; ** p≤0,01 (Fisher's Exakt Test) ; ↓ Erniedrigung der Tumorinzidenz			
^{a)} Woche, in der die ersten Adenome beobachtet wurden			
Autor:	George et al. (2002)		
Stoff:	Bromdichlormethan (Reinheit>99%)		
Spezies:	Maus , B6C3F1, je 78 ♂		
Applikation:	oral (Trinkwasser)		
Konzentration:	von 0; 0,06; 0,28 oder 0,49 g Bromdichlormethan/l (0; 8,1; 27,2 oder 43,4 mg/kg KG und Tag)		
Dauer:	100 Wochen		
Toxizität:	ab 27,2 mg/kg KG und Tag: rel. und abs. Nierengewicht, Wasserverbrauch ↓; o. B.: Futterverbrauch, finales KG, Anteil Überlebende		
Tumoren:	kein Hinweis auf kanzerogene Wirkung; o. B.: Leber, Niere, Milz, Testis, Blase, Schnitte entlang des Verdauungstrakts		
o. B.: ohne pathologischen Befund			
Autor:	NTP (2006)		
Stoff:	Bromdichlormethan (Reinheit ≥ 98%)		
Spezies:	Maus , B6C3F1, je 50 ♀		
Applikation:	oral (Trinkwasser)		
Konzentration:	0, 175, 350 bzw. 700 mg Bromdichlormethan/l (ca. 0, 9, 18 bzw. 36 mg Bromdichlormethan/kg KG und Tag) (siehe Abschnitt 5.2.2)		
Dauer:	105 Wochen		
Toxizität:	siehe Abschnitt 5.2.2		
Tumoren:	kein Hinweis auf kanzerogene Wirkung		
Autor:	IARC (1991)		
Stoff:	Bromdichlormethan (Reinheit nicht angegeben)		
Spezies:	Maus , CBAxC57B1/6 Hybrid, Kontrolle: je 75 ♂, 50 ♀; niedrige und mittlere Dosis: je 50 ♂, ♀; Hochdosis: je 55 ♂, ♀		
Applikation:	oral (Trinkwasser)		

Tab. 3. Fortsetzung

Konzentration:	0; 0,04; 4,0 bzw. 400 mg/l (Hochdosis: ca. 80–140 mg/kg KG und Tag)
Dauer:	104 Wochen
Toxizität:	k. w. A.
Tumoren:	keine Zunahme der Tumorinzidenzen („incomplete reporting“; IARC 1991)
Autor:	IARC (1991)
Stoff:	Bromdichlormethan (> 95% rein) in Tricaprylin
Spezies:	Maus , A/St, je 20♂, 6–8 Wochen alt
Applikation:	intraperitoneal
Konzentration:	0, 20, 40 bzw. 100 mg/kg KG und Tag
Dauer:	dreimal pro Woche, 18–24 Injektionen insgesamt
Toxizität:	k. w. A.
Tumoren:	keine signifikante Zunahme der Lungentumorinzidenzen

jeweiligen Wechsel, unverändert (Tumasonis et al. 1985). Verwendet wurde nur eine Expositionskonzentration. Angaben zu weiteren toxischen Effekten sowie zur Reinheit des verwendeten städtischen Trinkwassers fehlen.

In einer 2-Jahre-Trinkwasserstudie an männlichen F344-Ratten mit Konzentrationen von 0; 0,06; 0,33 oder 0,62 g Bromdichlormethan/l (0; 3,9; 20,6 oder 36,3 mg/kg KG und Tag) bzw. an männlichen B6C3F1-Mäusen mit Konzentrationen von 0; 0,06; 0,28 oder 0,49 g Bromdichlormethan/l (0; 8,1; 27,2 oder 43,4 mg/kg KG und Tag) wurde bei den Ratten eine nicht dosisabhängige Zunahme hepatozellulärer Adenome (nur in der unteren Dosisgruppe) bzw. hepatozellulärer Karzinome (nur in der mittleren Dosisgruppe) beobachtet. Bei den Mäusen wurden in Leber, Niere, Milz, Testis, Blase oder im Verdauungstrakt keine Neoplasien induziert (George et al. 2002).

Keine Zunahme von Tumorinzidenzen wurde nach zweijähriger Bromdichlormethan-Gabe über das Trinkwasser bis 25 mg/kg KG und Tag bei männlichen F344/N-Ratten sowie bis 36 mg/kg KG und Tag bei weiblichen B6C3F1-Mäusen gefunden. Die Autoren weisen darauf hin, dass der Bromdichlormethan-Gehalt in den Wasserflaschen im Käfig während der 3–4 Tage bis zum jeweiligen Wasserwechsel abgenommen hatte: Im Trinkwasser der Ratten wurde ein um ca. 15–20%, in dem der Mäuse ein um ca. 20–50% niedrigerer Wert gemessen. Damit liegt die tatsächlich aufgenommene Dosis niedriger als oben angegeben (NTP 2006).

Keine Zunahme von Tumorinzidenzen wurde nach Bromdichlormethan-Gabe über das Trinkwasser bis ca. 80–140 mg/kg KG und Tag bei CBAC57B1/6-Hybrid-Mäusen („incomplete reporting“; IARC 1991) und nach intraperitonealer Verabreichung bis 100 mg/kg KG und Injektion (insgesamt 18–24 Injektionen) bei A/St-Mäusen beschrieben (IARC 1991).

Nach oraler Bromdichlormethan-Gabe wurden im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe signifikant weniger Hypophysentumoren bei weiblichen B6C3F1-Mäusen, Fischer- (NTP 1987) und Wistar-Ratten (Tumasonis et al. 1985), Mammatumoren bei Fischer- (NTP 1987) und Wistar-Ratten (Tumasonis et al. 1985), Phäochromozytome

28 Bromdichlormethan

bei weiblichen Fischer-Ratten (NTP 1987) sowie Lymphosarkomen bei männlichen Wistar-Ratten induziert (Tumasonis et al. 1985). Möglicherweise hängen diese geringeren Tumorzinzen mit dem im Vergleich zu den Kontrolltieren verminderten Körpergewicht der exponierten Tiere zusammen (NTP 1987).

6 Bewertung

Die zweijährige Schlundsondierung von Bromdichlormethan induziert adenomatöse Polypen oder Adenokarzinome im Dickdarm männlicher bzw. weiblicher F344/N-Ratten, Tubuluszell-Adenome oder -Adenokarzinome in der Niere männlicher bzw. weiblicher F344/N-Ratten und männlicher B6C3F1-Mäuse sowie hepatozelluläre Adenome oder Karzinome bei weiblichen B6C3F1-Mäusen. Weitere vorliegende tierexperimentelle Kanzerogenitätsstudien (siehe Abschnitt 5.7) weisen Mängel auf und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen oder die Dosierungen liegen in einem niedrigeren Bereich als bei der Gavage-Studie, so dass deshalb vermutlich keine Tumoren beobachtet worden sind.

Bromdichlormethan wirkt in vivo und in vitro genotoxisch. Bei Mäusen verursacht die Substanz nach 13-wöchiger Inhalation Mikronuklei in normochromatischen Erythrozyten im peripheren Blut; durch intraperitoneale Gabe sind keine Mikronuklei in Knochenmarkzellen induziert worden, hier fehlen aber Angaben zur Zytotoxizität, so dass ein Erreichen der Zielzellen nicht gezeigt worden ist. Bei Ratten werden nach oraler Gabe vermehrt Mikronuklei in Nierenzellen sowie Chromosomenaberrationen nach intraperitonealer Gabe beobachtet. In vitro führt Bromdichlormethan zu Genmutationen in Mauslymphomzellen, zu klastogenen Effekten in Säugetierzellen, einschließlich Humanzellen, sowie zu Mutationen in bakteriellen Testsystemen, bei denen in einem geschlossenen System oder mit Präinkubation gearbeitet worden ist. Da an Keimzellen keine Daten vorliegen und das Erreichen der Keimzellen nicht gezeigt worden ist, aber aufgrund der genotoxischen Wirkung in Somazellen von Nagern in vivo ein Verdacht auf eine Keimzellmutagenität abgeleitet werden kann, wird Bromdichlormethan in die Kategorie 3 B für Keimzellmutagene eingestuft.

Auch wenn für die Kanzerogenese nicht genotoxische Mechanismen, wie die zytotoxische Wirkung oder die Folgen der durch eine Störung des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels verursachten Folatdefizienz (siehe Abschnitt 2), in Betracht zu ziehen sind, kann derzeit eine für die Tumorentstehung relevante genotoxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden. Die Substanz wird daher in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft.

Untersuchungen an Menschen, die gegenüber Bromdichlormethan als Bestandteil des chlorierten Leitungswassers exponiert waren, sowie In-vitro-Versuche zeigen eine Aufnahme von Bromdichlormethan über die Haut. Dies wird auch durch Berechnungen mit theoretischen Modellen gestützt, die eine dermale Aufnahme von Bromdichlormethan ergeben. Da es sich bei Bromdichlormethan um ein im Tierversuch nachgewiesenes genotoxisches Kanzerogen handelt, für das derzeit kein MAK-Wert angegeben werden kann, muss bei den belegten dermalen Aufnahmeraten von einem zusätzlichen kanzerogenen Risiko ausgegangen werden. Deshalb wird Bromdichlormethan mit „H“ markiert. Das strukturanaloge Trihalomethan Chloroform, bei dem eine wesentlich bessere Datenlage vorliegt, ist ebenfalls mit „H“ markiert.

Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Bromdichlormethan liegen keine Befunde beim Menschen und keine tierexperimentellen Untersuchungen vor. Auch Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor. Bromdichlormethan wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

In einer Entwicklungstoxizitäts-Studie an Sprague-Dawley-Ratten ließ Bromdichlormethan bei maternaltoxischen Dosierungen von 82 mg/kg KG und Tag Ossifikationsverzögerungen erkennen. Bei Sprague-Dawley-Ratten liegt der NOAEL für maternale Toxizität bei 18 mg/kg KG und Tag, für Entwicklungstoxizität bei 45 mg/kg KG und Tag. Bei F344-Ratten induzierte Bromdichlormethan ab 50 mg/kg KG und Tag, zwischen dem 6. und 10. Trächtigkeitstag verabreicht, Totalresorptionen. Bei Kaninchen wurden maternaltoxische Effekte ab 35,6 mg/kg KG und Tag beobachtet (NOAEL 13,4 mg/kg KG und Tag), jedoch keine entwicklungstoxischen Effekte bis zur höchsten Dosis von 55,3 mg/kg KG und Tag. Da Bromdichlormethan in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft wird und kein MAK-Wert aufgestellt werden kann, erfolgt auch keine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

7 Literatur

- Aida Y, Takada K, Uchida O, Yasuhara K, Kurokawa Y, Tobe M (1992 a) Toxicities of microencapsulated tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats for one month. *J Toxicol Sci* 17: 119–133
- Aida Y, Yasuhara K, Takada K, Kurokawa Y, Tobe M (1992 b) Chronic toxicity of microencapsulated bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats. *J Toxicol Sci* 17(2): 51–68. Errata in: *J Toxicol Sci* (1992) 17: 167
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1989) Toxicological profile for bromodichloromethane. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA
- Christian MS, York RG, Hoberman AM, Diener RM, Fisher LC (2001) Oral (drinking water) developmental toxicity studies of bromodichloromethane (BDCM) in rats and rabbits. *Int J Toxicol* 20: 225–237
- Christian MS, York RG, Hoberman AM, Fisher LC, Brown WR (2002) Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of bromodichloromethane (BDCM) in rats. *Int J Toxicol* 21: 115–146
- DeAngelo AB, Geter DR, Rosenberg DW, Crary CK, George MH (2002) The induction of aberrant crypt foci (ACF) in the colon of rats by trihalomethanes administered in the drinking water. *Cancer Lett* 187: 25–31
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Fujie K, Aoki T, Wada M (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells in vivo. *Mutat Res* 242: 111–119
- Fujie K, Aoki T, Ito Y, Maeda S (1993) Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. *Mutat Res* 300: 241–246
- Friso S, Choi S-W (2005) The potential cocarcinogenic effect of vitamin B12 deficiency. *Clin Chem Lab Med* 43: 1158–1163
- Fenech M (2001) The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 475: 57–67
- George MH, Olson GR, Doerfler D, Moore T, Kilburn S, DeAngelo AB (2002) Carcinogenicity of bromodichloromethane administered in drinking water to male F344/N rats and B6C3F1 mice. *Int J Toxicol* 21: 219–230
- Geter DR, Chang LW, Hanley NM, Ross MK, Pegram RA, DeAngelo AB (2004 a) Analysis of in vivo and in vitro DNA strand breaks from trihalomethane exposure. *J Carcinog* 3: 2

30 Bromdichlormethan

- Geter DR, George MH, Moore TM, Kilburn S, Huggins-Clark G, DeAngelo AB (2004 b) Vehicle and mode of administration effects on the induction of aberrant crypt foci in the colons of male F344/N rats exposed to bromodichloromethane. *J Toxicol Environ Health A* 67: 23–29
- Geter DR, Moore TM, George MH, Kilburn SR, Allen JW, Nelson GM, Winkfield E, DeAngelo AB (2005) Tribromomethane exposure and dietary folate deficiency in the formation of aberrant crypt foci in the colons of F344/N rats. *Food Chem Toxicol* 43: 1405–1412
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate Jr M (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol* 26: 487–500
- Hooth MJ, McDorman KS, Hester SD, George MH, Brooks LR, Swank AE, Wolf DC (2002) The carcinogenic response of Tsc2 mutant Long-Evans (Eker) rats to a mixture of drinking water disinfection by-products was less than additive. *Toxicol Sci* 69: 322–331
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1991) Bromodichloromethane. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 52, Lyon, FR, 179–212
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Bromodichloromethane. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 71, Lyon, FR, 1295–1304
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004) Some drinking-water disinfectants, including Arsenic. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Band 84, Lyon, FR, 33–36
- Landi S, Naccarati A, Ross MK, Hanley NM, Dailey L, Devlin RB, Vasquez M, Pegram RA, DeMarini DM (2003) Induction of DNA strand breaks by trihalomethanes in primary human lung epithelial cells. *Mutat Res* 538: 41–50
- Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, Marzin D (1995) Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis* 10: 333–341
- Lock T, Cottrell L, Soames T, Jacobsen M, Williams R (2004) Formic acid excretion in rats and mice exposed to bromodichloromethane: a possible link to renal tubule cell proliferation in long-term studies. *Arch Toxicol* 78 (7): 410–417
- Matsuoka A, Yamakage K, Kusakabe H, Wakuri S, Asakura M, Noguchi T, Sugiyama T, Shimada H, Nakayama S, Kasahara Y, Takahashi Y, Miura KF, Hatanaka M, Ishidate M, Morita T, Watanabe K, Hara M, Odawara K, Tanaka N, Hayashi M, Sofuni T (1996) Re-evaluation of chromosomal aberration induction on nine mouse lymphoma assay “unique positive” NTP carcinogens. *Mutat Res* 369: 243–252
- McDorman KS, Chandra S, Hooth MJ, Hester SD, Schoonhoven R, Wolf DC (2003 a) Induction of transitional cell hyperplasia in the urinary bladder and aberrant crypt foci in the colon of rats treated with individual and a mixture of drinking water disinfection by-products. *Toxicol Pathol* 31: 235–242
- McDorman KS, Hooth MJ, Starr TB, Wolf DC (2003 b) Analysis of preneoplastic and neoplastic renal lesions in Tsc2 mutant Long-Evans (Eker) rats following exposure to a mixture of drinking water disinfection by-products. *Toxicology* 187: 1–12
- McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk^{+/−}-mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11: 91–118
- Morimoto K, Koizumi A (1983) Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro and mouse bone marrow cells in vivo. *Environ Res* 32: 72–79
- NTP (National Toxicology Program) (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series No. 321, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- NTP (National Toxicology Program) (2002) Bromodichloromethane. Report on carcinogens 10: 34–35 NIEHS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- NTP (National Toxicology Program) (2006) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP Technical Report Series No. 532, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

- Pereira MA, Wang W, Kramer PM, Tao L (2004) DNA hypomethylation induced by non-genotoxic carcinogens in mouse and rat colon. *Cancer Lett* 212: 145–151
- Prah JD, Blount B, Cardinali FL, Ashley DL, Leavens T, Case MW (2002) The development and testing of a dermal exposure system for pharmacokinetic studies of administered and ambient water contaminants. *J Pharmacol Toxicol Methods* 47: 189–195
- Ranmuthugala G, Pilotto L, Smith W, Vimalasiri T, Dear K, Douglas R (2003) Chlorinated drinking water and micronuclei in urinary bladder epithelial cells. *Epidemiology* 14: 617–622
- Robbiano L, Baroni D, Carrozzino R, Mereto E, Brambilla G (2004) DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. *Toxicology* 204: 187–195
- Ross MK, Pegram RA (2004) In vitro biotransformation and genotoxicity of the drinking water disinfection byproduct bromodichloromethane: DNA binding mediated by glutathione transferase theta 1–1. *Toxicol Appl Pharmacol* 195: 166–181
- Sofuni T, Honma M, Hayashi M, Shimada H, Tanaka N, Wakuri S, Awogi T, Yamamoto KI, Nishi Y, Nakadate M (1996) Detection of in vitro clastogens and spindle poisons by the mouse lymphoma assay using the microwell method: interim report of an international collaborative study. *Mutagenesis* 11: 349–355
- Strobel K, Grummt T (1987) Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. Part I. Halogenated methanes. *Toxicol Environ Chem* 13: 205–221
- Torti VR, Cobb AJ, Everitt JJ, Marshall MW, Boorman GA, Butterworth BE (2001) Nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by inhaled bromodichloromethane in wild-type and p53-heterozygous mice. *Toxicol Sci* 64: 269–280
- Torti VR, Cobb AJ, Wong VA, Butterworth BE (2002) Induction of micronuclei in wild-type and p53(+/-) transgenic mice by inhaled bromodichloromethane. *Mutat Res* 520: 171–178
- Tumasonis CF, McMartin DN, Bush B (1985) Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 9: 233–240
- 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
- Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP (2002) Percutaneous Absorption of Trihalomethanes, haloacetic acids, and halo ketones. *Toxicol Appl Pharmacol* 184: 19–26

abgeschlossen am 28.03.2007