

1,2-Dibrom-3-chlorpropan

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2002)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1978)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2002)	Kategorie 2
Synonyma	3-Chlor-1,2-dibrompropan Dibrom-chlorpropan DBCP
Chemische Bezeichnung	1,2-Dibrom-3-chlorpropan
CAS-Nr.	96-12-8
Formel	H ₂ CCl–CHBr–CH ₂ Br C ₃ H ₅ Br ₂ Cl
Molmasse	236,33
Schmelzpunkt	6°C
Siedepunkt	196°C
Dichte bei 14°C	2,09 g/cm ³
Dampfdruck bei 20°C	0,1 hPa
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,102 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 9,81 ml/m³ (ppm)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei der Ratte wird 1,2-Dibrom-3-chlorpropan schnell resorbiert, im Organismus verteilt und hauptsächlich in Form seiner Metaboliten mit einer Halbwertszeit von 2–3 Stunden eliminiert. Es wird keine Sättigung des Metabolismus bis zu der Dosis von 10 mg/kg KG beobachtet. Die Verteilungs- und Ausscheidungsphase verläuft ähnlich wie bei anderen halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Unverdünntes 1,2-Dibrom-3-chlorpropan ist bei einmaliger Applikation reizend an der intakten Haut von Kaninchen; 10%iges 1,2-Dibrom-3-chlorpropan ruft am Kaninchen-auge leichte Irritationen hervor, Konzentrationen von mehr als 60 ml/m³ (588 mg/m³) verursachen Irritationen der Augen sowie des Atemtraktes.

Die orale LD₅₀ für die Ratte beträgt 150–370 mg/kg KG. Die 4-Stunden-LC₅₀ für die Ratte beträgt 154 ml/m³. Bei der Ratte sind Testis und Niere sowie die Nasenhöhle in subchronischen bzw. chronischen Toxizitätsstudien die Hauptzielorgane, die sich auch bei Affe, Kaninchen, Maus und Meerschweinchen bestätigen. Zudem erweist sich der Vormagen in einer subakuten Studie an der Ratte als Zielorgan.

Beim Menschen bewirkt 1,2-Dibrom-3-chlorpropan Fertilitätsstörungen in Abhängigkeit von der Dosis und der Dauer der Exposition. Mit der Störung der Spermatogenese steigt der Wert für das follikelstimulierende Hormon und in Folge auch der Wert für

2 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

das luteinisierende Hormon an. Die Störungen der Fertilität sind bei Vorliegen einer Oligospermie meistens nach 12–36 Monaten reversibel. Dies trifft auch für einige der Azospermie-Fälle zu. Die Fertilitätsstörungen beim Menschen münden nicht in einer Zunahme kongenitaler Missbildungen. Auch im Tierversuch lässt sich eine Fertilitätsstörung nachweisen. Eine Behandlung in utero schädigt bei der Ratte die Entwicklung der Spermatogenese zum Teil vollständig.

1,2-Dibrom-3-chlorpropan ist in allen untersuchten Organismen genotoxisch. Es wirkt klastogen in vivo und induziert Dominant-Letal-Mutationen. Es besteht ein eindeutiger Speziesunterschied hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan für testikuläre Schäden. Ratte und Meerschweinchen sind empfindlicher als Maus und Hamster.

Beim Menschen lässt sich eine mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan assoziierte erhöhte Tumorrates nicht eindeutig nachweisen, da es sich in den vorliegenden Studien immer um eine Mischexposition handelt. Allerdings erweist sich 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in Ratte und Maus als kanzerogen. So treten bei der Ratte bei beiden Geschlechtern Tumoren der Nasenhöhlen, des Vormagens und der Zunge und nur bei weiblichen Ratten Tumoren der Nebennierenrinde, der Mamma und des Pharynx auf. Bei der Maus hingegen zeigen sich Tumoren der Lunge, der Nasenhöhlen sowie des Vormagens.

2 Wirkungsmechanismus

1,2-Dibrom-3-chlorpropan ist fast ausschließlich nach metabolischer Aktivierung im Salmonella-Mutagenitätstest mutagen. Somit korreliert der Cytochrom-P450-abhängige Metabolismus mit der Induktion der bakteriellen Mutagenität.

Allerdings scheint der Anstieg der Freisetzung von Brom nach Zugabe von Glutathion zu Mikrosomen-Präparationen zu zeigen, dass auch die mikrosomale Glutathion-S-Transferase 1,2-Dibrom-3-chlorpropan metabolisieren kann. Dies wird auch durch die erhöhte Mutagenität nach Einbau der menschlichen Glutathion-S-Transferase-Gene A1-1 bzw. P1-1 in *Salmonella typhimurium* bestätigt (Simula et al. 1993).

Um eine Korrelation zwischen mikrosomaler Freisetzung von Brom und der Organ-Nekrose bzw. der DNA-Schädigung festzustellen, wurde in vivo die Wirkung von Deuterium-markierten 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Analogen beobachtet. Dabei konnte keine Abnahme der Nieren- und Testistoxizität und der DNA-Schädigung im Vergleich zu 1,2-Dibrom-3-chlorpropan festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Cytochrom-P450-vermittelte Oxidation von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan von geringerer Bedeutung für die Gewebetoxizität zu sein scheint (Lag et al. 1989 b; Omichinski et al. 1987, 1988 a; Soderlund et al. 1988).

Durch die Konjugation mit Glutathion und anschließender Umlagerung entsteht das reaktive Episulfoniumion. Mit dem Episulfoniumion ist eine kovalente Bindung an nukleophile Stellen der DNA möglich. Das Haupt-DNA-Addukt ist S-[1-(Hydroxymethyl)-2-(N7-guanyl)-ethyl]glutathion (Humphreys et al. 1991). Dieses Addukt wurde auch in verschiedenen Rattengeweiben (Leber, Milz, Niere, Pankreas, Vormagen und Zunge; Testis nicht untersucht) und Mausgeweben (Leber, Lunge, Niere, Milz, Testis und Vormagen) nach In-vivo-Gabe von 30 mg 1,2,3-Trichlorpropan/kg KG, einer strukturell verwandten Chemikalie, gefunden (La et al. 1995). In isolierten Leber-, Nieren- und Testiszellen der Ratte war die relative Geschwindigkeit des cytosolischen

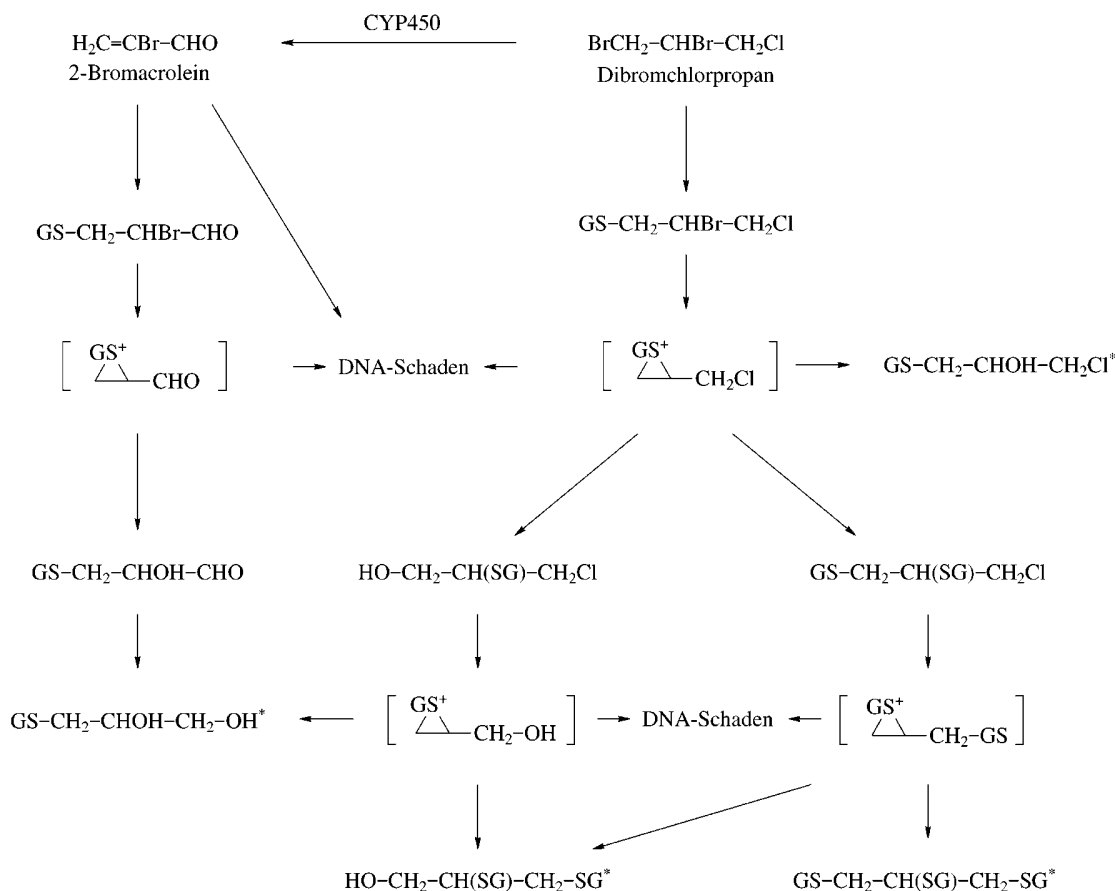


Abb. 1. Metabolismusschema zur Biotransformation von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan zu Glutathion-Konjugaten. Das Schema zeigt mögliche Stoffwechselwege zur Bildung von reaktiven 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Metaboliten (in offenen Klammern) und von identifizierten Glutathion-Konjugaten des 1,2-Dibrom-3-chlorpropans (mit Stern markiert).

Metabolismus von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan Leber > Niere > Testis in Übereinstimmung mit den relativen Glutathion-S-Transferase-Aktivitäten in den jeweiligen Organen. Wurde Glutathion durch Diethylmaleat gebunden, nahm die Bildung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Metaboliten, die kovalent an Makromoleküle binden, drastisch ab (Soderlund et al. 1990, 1995). Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der cytosolischen Freisetzung von Brom und der In-vivo-Organotoxizität. Dieses deutet auf einen Glutathion-abhängigen Metabolismus für die 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-vermittelte In-vivo-Organotoxizität hin (Lag et al. 1989 b, 1994; Omichinski et al. 1987, 1988 a, b; Soderlund et al. 1988, 1990, 1995).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde in Ratten mittels Gas-Chromatographie nach oraler Gabe in Wasser schnell resorbiert (AUC 515 ± 91,4 ng × h/ml und t_{max} = 10 min nach

4 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

1 mg/kg KG), wohingegen die Gabe in Öl die Resorption verzögerte ($AUC\ 451 \pm 115\ \text{ng} \times \text{h/ml}$ und $t_{\text{max}} = 93,6\ \text{min}$), ohne die Bioverfügbarkeit zu verändern. 1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde biexponentiell verteilt und eliminiert, hauptsächlich als Metaboliten mit einer Halbwertszeit von 2–3 Stunden. Es wurde keine Sättigung des Metabolismus bis zu 10 mg/kg KG beobachtet. Die Verteilungs- und Ausscheidungsphase verlief ähnlich wie bei anderen halogenierten Kohlenwasserstoffen (Gingell et al. 1987). Radioaktiv markiertes 1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde an weiblichen Wistar-Ratten in der Dosis 25 mg/kg KG per Schlundsonde täglich ab dem 6. bis 15. Tag der Befruchtung verabreicht. 1, 3, 6, 12 und 24 Stunden nach der letzten Behandlung wurde der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Gehalt in Blut, Feten, Fett, Gehirn, Herz, Leber, Lunge, Milz und Niere bestimmt. In allen untersuchten Geweben konnte eine Steigerung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan bis zu 3 Stunden nach der letzten Behandlung nachgewiesen werden, nur im Fett wurde der höchste Wert erst nach 6 Stunden erreicht. 24 Stunden nach der letzten Behandlung wurde nur noch im Fettgewebe 1,2-Dibrom-3-chlorpropan nachgewiesen (Ruddick und Newsome 1979).

3.2 Metabolismus

1,2-Dibrom-3-chlorpropan wird metabolisch aktiviert über den Cytochrom-P450- oder Glutathion-S-Transferase-Stoffwechselweg zu verschiedenen Produkten (Abb. 1; Soderlund et al 1995). Durch die Oxidation am C1-Atom bzw. C3-Atom mittels Cytochrom-P450 entsteht das reaktive 2-Bromacrolein und (E)- oder (Z)-2-Chlor-3-brom-methyloxiran sowie durch Oxidation des C2-Atoms 1-Brom-3-chloraceton. Des weiteren könnte durch intramolekulare Chlor-Migration aus (E)- oder (Z)-2-Chlor-3-brom-methyloxiran 2-Chloracrolein entstehen, ein starkes direkt reagierendes Mutagen (Omichinski et al. 1987, 1988 a, b; Pearson et al. 1990 a; Weber et al. 1995).

Ein Hauptweg des Metabolismus für viele halogenierte Kohlenwasserstoffe, einschließlich 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, ist die Konjugation mit Glutathion (Kluwe et al. 1981; MacFarland et al. 1984). Deswegen wurde Cytosol von Leber-, Nieren- und Testiszellen mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan mit oder ohne Glutathion inkubiert. Die Geschwindigkeit des Metabolismus von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan im Cytosol war Leber > Niere > Testis in Übereinstimmung mit den relativen mikrosomalen Glutathion-S-Transferase-Aktivitäten in den jeweiligen Organen (Lag et al. 1989 b; Omichinski et al. 1987; Soderlund et al. 1988, 1995). Durch die Konjugation mit Glutathion und anschließender Umlagerung entsteht das reaktive Episulfoniumion. Mit dem Episulfoniumion ist eine kovalente Bindung an nukleophile Stellen der DNA möglich (Pearson et al. 1990 b; Soderlund et al. 1995; Weber et al. 1995).

In vitro wurden Leber-Mikrosomen (1 mg/ml) von Phenobarbital-vorbehandelten Ratten mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan (1mM) für 15 Minuten inkubiert. Durch Cytochrom-P450-Inhibitoren SKF525-A und Metyrapon wurde die Freisetzung von Brom aus 1,2-Dibrom-3-chlorpropan auf 20 bzw. 10% des Wertes ohne Inhibitoren reduziert, während die Zugabe von Glutathion zu diesem Ansatz die Freisetzung von Brom um 79% erhöhte. Mikrosomale Oxidation von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, eine Reaktion, die die Freisetzung von Brom vorzugsweise am C-1-Atom beinhaltet, führte zur Bildung von 2-Bromacrolein, einem direkt agierenden Mutagen (Lag et al. 1989 b; Omichinski et al. 1987, 1988 a; Soderlund et al. 1988).

Der Metabolismus von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde mit radioaktiv markierter Substanz oder durch Analyse der entstehenden Produkte durch Gaschromatographie-Massenspektroskopie untersucht. Dabei konnte sowohl die Bildung von wasserlöslichen Metaboliten, hauptsächlich N-Acetylcystein-Konjugaten in Galle und Urin, als auch die von kovalent an Makromoleküle gebundenen Metaboliten nachgewiesen werden (Dohn et al. 1988; Kato et al. 1979, 1980; Pearson et al. 1990 a, b; Weber et al. 1995). Das häufigste dieser Addukte in Ratte- und Mausgewebe war S-[1-(Hydroxymethyl)-2-(N7-guanyl)-ethyl]glutathion (Humphreys et al. 1991). Dieses Addukt wurde auch in verschiedenen Rattengeweben (Leber, Milz, Niere, Pankreas, Vormagen und Zunge; Testis nicht untersucht) und Mausgeweben (Leber, Lunge, Niere, Milz, Testis und Vormagen) nach In-vivo-Gabe von 30 mg 1,2,3-Trichlorpropan/kg KG, einer strukturell verwandten Chemikalie, gefunden (La et al. 1995).

In vitro konnte die Metabolisierung mit radioaktiv markierter Substanz zu wasserlöslichen Produkten in isolierten Leber-, Nieren- und Testiszellen der Ratte nachgewiesen werden. Die Bildungsgeschwindigkeit nahm in o. g. Reihenfolge ab. In isolierten Nieren- und Testiszellen, in denen Glutathion durch Diethylmaleat gebunden wurde, verringerte sich die Bildung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Metaboliten, die kovalent an Makromoleküle binden, drastisch (Soderlund et al. 1995). Einige gereinigte humane Glutathion-S-Transferasen bildeten Metabolite von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in absteigender Reihenfolge ihrer Aktivität $A1-2 > A2-2$ $A1-1 > M1a-1a > M3-3$ $P1-1$. Bei der Ratte ergab sich folgende absteigende Reihenfolge: $3-3 > 2-2 = 12-12 > 1-1 > 4-4 = 8-8 = 7-7$ (Soderlund et al. 1995).

Verschiedene Testiszellstadien, isoliert aus Ratten, zeigten Unterschiede in der Aktivierungsgeschwindigkeit von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan zu Metaboliten, die an Makromoleküle binden (Bjorge et al. 1995). Die metabolische Aktivierung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in vitro wurde als an Makromoleküle kovalent-gebundenes radioaktiv-markiertes 1,2-Dibrom-3-chlorpropan gemessen. Diese war nach einer Stunde Inkubation 3-mal schneller in Testiszellen von Ratten als in humanen Testiszellen. Daraus konnte auf eine niedrigere Aktivierung durch die Glutathion-S-Transferasen in den Testes des Menschen im Vergleich zu den der Ratte geschlossen werden (Bjorge et al. 1996 b).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Es liegen keine Daten vor.

4.2 Wiederholte Exposition

Ergebnisse sind unter 4.5 und 4.7 beschrieben.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Es liegen keine Daten vor.

6 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

4.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine Daten vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

4.5.1 Fertilität

In mehreren Studien zur Erfassung der Spermienzahlen, der Spermienmorphologie und Spermatogeneseaktivität konnte bei Arbeitern, die 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-exponiert waren, der Abfall der Spermienzahlen (Tabelle 1 und 2) nachgewiesen und mit der Dauer der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Exposition in Korrelation gebracht werden (Egnatz et al. 1980; Glass et al. 1979; Lipschultz et al. 1980; Olson et al. 1990; Potashnik et al. 1978; Sandifer et al. 1979; Whorton und Foliart 1983, 1988; Whorton et al. 1977).

Tab. 1. Spermienstatus beim Menschen nach Exposition gegen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

	Anzahl Expo- nierter	Prozentualer Anteil von Exponierten mit		Literatur
		Azospermie (0 Mill Spermien/ml)	Oligospermie (< 20 Mill Spermien/ml)	
Fabrik-Arbeiter	114	13,2	17,5	Whorton et al. 1979
Fabrik-Arbeiter	64	6,1	11,0	Milby and Whorton 1979
Fabrik-Arbeiter	71	1,4	15,5	Lipschultz et al. 1980
Fabrik-Arbeiter	86	34,9	23,3	Whorton und Foliart 1988
Anwender	74	8,1	20,3	Glass et al. 1979
Fabrik-Arbeiter	23	52,2	26,1	Potashnik et al. 1979
Anwender	53	23,8	37,7	Sandifer et al. 1979
Fabrik-Arbeiter	23	39,1	47,8	Whorton und Foliart 1988

Total	508	15,7	22,1	

Mit der Abnahme der Spermienzahlen ging auch der Anstieg des Wertes für das follikelstimulierende sowie für das luteinisierende Hormon einher. Der Wert für Testosteron veränderte sich nicht (Whorton und Foliart 1988). Der Effekt des 1,2-Dibrom-3-chlorpropans war 12–16 Monate nach Beendigung der Exposition in vielen Fällen von Oligospermie reversibel, sowie 20–45 Monate in einigen Fällen von Azospermie (Eaton et al. 1986; Olson et al. 1990; Potashnik und Porath 1995; Whorton und Milby 1980).

Ob eine Regeneration der Spermienzahl stattfand, hing von der Dauer und der Dosis der Exposition gegen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan ab. Je kürzer die Exposition und je geringer die Dosis war, umso wahrscheinlicher war die Regeneration der Spermatogenese und der Fertilität (siehe auch Tabelle 1 und 2; Eaton et al. 1986; Milby und Whor-

Tab. 2. Anzahl der Männer mit niedrigen Spermienzahlen in Korrelation zur Dauer der Exposition und der Höhe des follikelstimulierenden und luteinisierenden Hormon-Wertes sowie die Follow-up-Studien

Zahl der Teilnehmer	Zeitdauer der Exposition	Spermienzahl (Mill/ml)	Anzahl der Männer mit Oligospermie (< 20 Mill)	Erhöhung des FSH-Wertes ^{a)}	Erhöhung des LH-Wertes ^{b)}	Literatur	Zeitdauer der Nachbeobachtung
36 21	>3 a k. w. A.	<1 <1	11 12	+ +	+ +	Whorton et al. 1977; Whorton und Milby 1980; Eaton et al. 1986	6 Jahre
6 20	2–10 a 114–390 h 100–6726 h	0 0 0	6 4 9	+ + +	+/- +/- +	Potashnik et al. 1978; Potashnik 1983; Potashnik und Yanai-Inbar 1987;	4 Jahre 8 Jahre
	34–79 h 220–310 h	<20 <20	5 2	+ +	+/- +	Potashnik und Porath 1995	11 Jahre
107 35	Kontrolle	46 79	29,8% (32) 1	+ +	+ +	Whorton et al. 1979	nd
71 33	Kontrolle	46 88	16,9% (12) 0	nd nd	nd nd	Milby und Whorton 1980	nd
113 41 75 97	Kontrolle	<20 <20 <20 <20	16 3 20 10	+ - + -	+ - + -	Egnatz et al. 1980	nd
24 31	>2 m ^{c)} 2 w<d<2 m ^{c)}	22 39	10 7	+ +	+/- +/-	Glass et al. 1979	nd
19 22	<2 w ^{c)} Kontrolle	46 62	2 1	+ -	+/- -		
64 20 71 34	1->1000 h Kontrolle 1->1000 h Kontrolle	59,5 60 45,6 84	+ +	+ nd	nd nd	Lipschultz et al. 1980	nd
71 37	50–350 h 50–700 h Kontrolle	4,8 13,8 k. w. A.	7 7	+/- +/-	+/- +/-	Lantz et al. 1981	nd
13 19	7 m Kontrolle	31,5 69,2	3 2	nd nd	nd nd	Takahashi et al 1981	nd
37 18 20 49	13,2 m 10,9 m 10,2 m Kontrolle	7,6 24,8 48,6 63,0	30 11 6 9	+ + + -	+ +/- +/- -	Olson et al. 1990; Olson et al. 1995	18 Jahre

a) FSH-Wert: follikelstimulierender Hormon-Wert

b) LH-Wert: luteinisierender Hormon-Wert

c) im Jahr der Untersuchung

k. w. A.: keine weiteren Angaben
nd: nicht durchgeführt

8 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

ton 1980; Potashnik 1983; Potashnik und Porath 1995; Potashnik und Yanai-Inbar 1987; Sandifer et al. 1979; Whorton und Milby 1980; Whorton et al. 1979).

Die licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung von Testis-Biopsien 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-exponierter Arbeiter ergab Folgendes: Die Spermatogenese-Aktivität fehlte bei der Azospermie. Es zeigten sich eine Atrophie des germinalen Epitheliums, intakte Sertoli-Zellen und eine erhöhte Anzahl von morphologisch nicht veränderten Leydig-Zellen. Bei der Oligospermie war die Spermatogenese-Aktivität vermindert. Es wurden eine Abnahme der Zellzahl in den Samenkanälchen, keine Anzeichen einer Entzündung, ein minimaler Anstieg von Fibrosezeichen und interstitiellen Veränderungen gefunden (Biava et al. 1978; Potashnik et al. 1978; Potashnik und Yanai-Inbar 1987; Whorton et al. 1979). Je länger die Arbeiter exponiert waren, desto mehr war die Spermatogenese reduziert (Biava et al. 1978). Die steigenden Werte für das follikelstimulierende und das luteinisierende Hormon könnten als Antwort auf die Dysfunktion der Samenkanälchen interpretiert werden (Whorton et al. 1979). Diese Beobachtungen zusammen mit den experimentellen Ergebnissen ließen vermuten, dass der primäre Effekt von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan selektiv auf die Samenkanälchen gerichtet ist (Potashnik und Yanai-Inbar 1987).

4.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer 8-Jahres-Studie zur Reversibilität der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Exposition hinsichtlich der Testis-Funktion und der Fertilität wurden 111 Schwangerschaften beobachtet. Von den 67 nicht exponierten oder vor der Exposition entstandenen Schwangerschaften waren 51 Einzel-Geburten mit einem Geburtsgewicht von durchschnittlich 3386 ± 620 g. Zwei Geschwister mit kongenitalen Defekten wurden von Eltern, die Cousin und Cousine ersten Grades waren, geboren. Von den 44 Schwangerschaften entstanden 22 während der Exposition gegen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan und 22 während der Erholungszeit der Spermatogenese. Aus den 22 exponierten Schwangerschaften ergaben sich 17 lebende Geburten mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3395 ± 560 g. Ein Kind wurde vorzeitig mit einem Gewicht von 2350 g und einem kleinen benignen Hämangiom am Rücken geboren. Alle Kinder zeigten eine normale Entwicklung. Die spontane Abortrate war unter den exponierten Schwangerschaften mit 13,6% sehr ähnlich zu den ohne Exposition entstandenen Schwangerschaften mit 12,0%. Es gab keinen spontanen Abort bei den Schwangerschaften, die in der Erholungszeit empfangen wurden. Die Häufigkeit der Jungen unter den Neugeborenen war 52,9% bei den von nicht exponierten Vätern und bei den Vätern, die vor der Exposition Kinder zeugten; bei der Gruppe der während der Exposition der Väter gezeugten Kinder war die Häufigkeit der männlichen Neugeborenen 35,2% und bei den in der Erholungsphase der Väter gezeugten Kindern 21,0%. Betrachtet man nur die Väter mit Azospermie und Oligospermie in der Gruppe der während der Exposition gezeugten Kinder, so fällt der Wert für die Häufigkeit der Jungen unter den Kindern auf 16,6%. Die Verschiebung in der Häufigkeitsverteilung in der Erholungsphase könnte auf eine späte Erholung der Fertilität der Y-tragenden Spermien hindeuten. Der Gesundheitszustand und die medizinische Vorgeschichte wurden bei 10 der 36 Kinder der exponierten Väter dokumentiert. Die Kinder waren zur Zeit der Untersuchung 1 bis 16 Jahre alt. Die ärztliche Untersuchung und die Chromosomenanalyse in peripheren Blutzellen waren in allen Fällen normal. Die medizinischen

Vorgeschichten waren unauffällig, und es wurden keine kongenitalen Missbildungen entdeckt. Die Exposition der Väter mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, die immerhin Oligo- und Azospermie verursachte, beeinflusst demnach nicht die Rate der kongenitalen Missbildungen bzw. den Gesundheitszustand der Nachkommen, die während oder nach der Exposition gezeugt wurden (Potashnik und Phillip 1988; Potashnik und Yanai-Inbar 1987).

In einer Fortführung dieser Studie bis 1994 erhöhte sich die Zahl der in der Erholungsphase der Väter aufgetretenen Schwangerschaften von 22 auf 49. Die spontane Abortrate erhöhte sich auf 12,2 %. Es wurden insgesamt 41 Kinder geboren, wovon 1 Kind durch Nabelschnur-Strangulation starb. Die Häufigkeit der Jungen unter den Kindern veränderte sich von 21,0 % auf 41,4%, womit die Erholung der Spermatogenese und der Zusammenhang zwischen der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Exposition der Väter und der Veränderung des Geschlechterverhältnisses zum Ausdruck kommt (Potashnik und Porath 1995).

In einer epidemiologischen Studie zu Geburten in Relation zur 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Kontamination im Trinkwasser in Fresno County, USA, wurden alle 46328 Geburten zwischen 1978–1982 untersucht. Das Trinkwasser für die Privathaushalte wurde nach Analysen des 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Gehalts von 0,0041–5,5743 ppb unter Berücksichtigung der einzelnen Einspeisungen in sieben Kategorien eingeteilt. Folgende Daten wurden analysiert: Geschlechterverhältnis, Geburtsgewicht, angeborene Defekte, Komplikationen in der Schwangerschaft und geburtsbedingte Verletzungen. In der Kategorie 2 mit einer Exposition von 0,010–0,100 ppb 1,2-Dibrom-3-chlorpropan im Trinkwasser befanden sich mehr als 56,8% der Geburten. Verglichen mit der niedrigsten Exposition (Kategorie 1: <0,010 ppb) ergaben sich signifikante Unterschiede in den Kategorien 2 (0,010–0,100 ppb), Kategorie 3 (0,100–0,200 ppb) und Kategorie 7 (>3,0 ppb). Jedoch zeichnete sich kein dosisabhängiger Trend ab. Bei der Analyse der niedrigen Geburtsgewichte (<2500 g) war nur der Wert in der Kategorie 7 (>3,0 ppb) signifikant unterschiedlich zur Kategorie 1 (<0,010 ppb). Das Geburtsgewicht lag im Durchschnitt über alle Kategorien bei 3370 g. Insgesamt ließ sich kein dosisabhängiger Trend erkennen. Bei der Analyse des Geschlechterverhältnisses, der kongenitalen Missbildungen sowie der geburtsbedingten Verletzungen konnte kein Zusammenhang mit der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Exposition nachgewiesen werden (Whorton et al. 1989).

4.6 Genotoxizität

Die Arbeiten zur Erfassung der Spermienzahlen, der Spermienmorphologie und Spermatogeneseaktivität bei Arbeitern, die 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-exponiert waren, sind bereits unter Abschnitt 4.5.1 beschrieben worden.

Y-Chromosom-Nondisjunktion wurde an 30 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-exponierten Arbeitern, die durchschnittlich 33,8 Jahre alt und 15,2 Monate 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-exponiert waren, untersucht. 12 Proben konnten aufgrund von Azospermie nicht analysiert werden. Die Spermien wurden auf Y-Chromosom-Nondisjunktion mittels Fluoreszenzmarkierung untersucht. Für jede Person wurden 400 Spermien gezählt. Bei den 15 Kontroll-Personen fanden sich im Mittel 1,2% Spermien (0,8–1,8%) mit 2 Y-Chromosomen, wohingegen die exponierten Personen eine mittlere Rate von

10 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

3,8% (2–5,3%) aufwiesen. Insgesamt hatten 16 exponierte Personen signifikant erhöhte Raten ($p < 0,001$), nur 2 der exponierten Personen wie auch alle Kontrollen hatten normale Raten (Kapp et al. 1979; Kapp und Jakobson 1980).

In Testiszellen von humanen Organ-Transplantat-Spendern wurden *in vitro* keine DNA-Einzelstrangbrüche in testikulären Keimzellen gefunden, die mit bis zu 300 μM 1,2-Dibrom-3-chlorpropan behandelt worden waren. Im Gegensatz dazu waren in Ratten-Keimzellen die DNA-Brüche nach der Exposition mit 3 μM 1,2-Dibrom-3-chlorpropan erhöht (Bjorge et al. 1996 a, b).

4.7 Kanzerogenität

Kohortenstudien

In einer Kohorte von 550 Chemie-Arbeitern, die gegen viele Substanzen einschließlich 1,2-Dibrom-3-chlorpropan exponiert waren, zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Erhöhung der Krebsmortalität (12 beobachtete, 7,7 erwartete), die hauptsächlich durch Todesfälle aufgrund von Krebs im respiratorischen Bereich entstand (IARC 1987).

Eine Gruppe von 3500 Arbeitern, eingeteilt nach Exposition gegen verschiedene bromierte Chemikalien einschließlich 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, wurden in vier Fabriken der USA untersucht. Unter den 1034 Arbeitern, die gegen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan exponiert waren, wurde eine leicht erhöhte, statistisch nicht signifikante Krebsmortalitätsrate beobachtet. Neun Krebsfälle im respiratorischen Bereich (5 erwartete ohne Exposition), davon sieben Lungenkrebsfälle (4,8 erwartete), wurden beobachtet (IARC 1987).

In einer Kohortenstudie mit 548 männlichen Arbeitern aus der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Produktion wurden die Arbeiter entweder aufgrund eigener Angaben oder auf der Basis von Beschäftigten-Daten der Firma als exponiert angesehen und von 1957 bis 1989 beobachtet. In diesem Zeitraum traten 68 Todesfälle gegenüber 72,1 erwarteten auf (relatives Risiko (RR): 0,9; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,7–1,2). Es gab sieben Lungenkrebstodesfälle verglichen mit 7,1 erwarteten (RR: 1,0; 95% KI: 0,4–2,0). Über die Höhe der Exposition wurde nicht berichtet (Olson et al. 1995).

In einer weiteren Kohorten-Mortalitätsstudie nahmen 4 Pestizid herstellende Firmen teil. In einer der Firmen, die Pestizide wie Aldrin, Dieldrin und 1,2-Dibrom-3-chlorpropan produzierte, waren 115 815 Arbeiter beschäftigt. In den Jahren 1975 und 1976 waren diese Arbeiter auch gegenüber 1,2-Dibrom-3-chlorpropan exponiert. Die Kohorte umfasste alle weißen Männer, die mehr als 6 Monate vor 1964 dort beschäftigt waren und bis 1987 beobachtet wurden. Insgesamt war die Krebsmortalität in dieser Firma nicht erhöht (SMR: 0,9; 95% KI: 0,7–1,1; $n = 72$). Alle Todesfälle traten erst 15 Jahre nach der ersten Anstellung (SMR: 4,9) auf, aber es ergab sich keine Assoziation mit der Länge der Beschäftigung. Die Höhe der Exposition wurde nicht beschrieben (Brown 1992). Auch nach drei weiteren Jahren der Beobachtung dieser Kohorte ergaben sich keine neuen Erkenntnisse (Amoateng-Adejepong et al. 1995).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Krebsinzidenzen unter Bananen-Plantagen-Arbeitern in Costa Rica untersucht. 1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde neben anderen Pestiziden eingesetzt. Die Kohorte bestand aus 29 565 Männern und 4892

Frauen, die in dem Zeitraum zwischen 1972 und 1979 laut Unterlagen des sozialen Sicherungssystems auf den Bananen-Plantagen beschäftigt waren. Die Weiterverfolgung wurde mittels des nationalen Krebsregisters von 1981–1992 durchgeführt. Die Dauer der Beschäftigung während des Zeitraumes 1972–1979 war bekannt. Die beobachteten Krebsinzidenzen in der Kohorte waren niedriger als erwartet, basierend auf den nationalen Krebsinzidenzen von Costa Rica. In der Gruppe der mehr als 3 Jahre auf den Plantagen Beschäftigten war für die Männer die Inzidenz für Lungenkrebs (SIR: 1,7; 95% KI: 0,9–2,9; n=12), für Melanome (SIR: 3,2; 95% KI: 0,9–3,3; n=4), für Peniskrebs (SIR: 2,0; 95% KI: 0,3–1,4; n=2) und für Hirntumoren (SIR: 2,3; 95% KI: 0,9–5,0; n=6) und für die Frauen die Inzidenz für Leukämie (SIR: 5,6; 95% KI: 0,7–20,3; n=2) im Vergleich zu den zu erwartenden Werten der nationalen Inzidenzen erhöht. Es war nicht möglich, die Krebsinzidenzen spezifischen Expositionen zuzuordnen. Auch die Expositionshöhe konnte nicht ermittelt werden (Wesseling et al. 1996). Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist jedoch eine Erhöhung der Krebsinzidenzen auch nicht zu belegen.

Fallkontrollstudien

Um die Beziehung zwischen dem Auftreten von Magenkrebs bzw. Leukämie und der 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Kontamination des Trinkwassers in Fresno County, California (USA) zu untersuchen, wurde das Trinkwasser für die Privathaushalte nach Analysen des 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Gehalts von 0,0041–5,5743 ppb unter Berücksichtigung der einzelnen Einspeisungen in sieben Kategorien eingeteilt (Whorton et al. 1989). Es konnte keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Magenkrebs und Leukämie in den Jahren von 1960–1983 sowie den geschätzten 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Konzentrationen im Wasser des Wohnortes gefunden werden (Wong et al. 1989).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Nach Inhalation von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan für 1, 2, 4 und 8 Stunden ergaben sich LC₅₀-Werte von 368, 232, 154 und 103 ml/m³ für die Ratte. Als Symptome wurden ab Konzentrationen, die größer als 60 ml/m³ (Zeit nicht angegeben) waren, Irritation der Augen und des respiratorischen Systems und leichte bis mittlere ZNS-Depression in Form von Apathie, Trägheit und Ataxie beobachtet. In einem zweiten Experiment wurden Effekte an der Niere ab 50 ml/m³ festgestellt (Torkelson et al. 1961).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die einmalige orale Gabe von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan führte zu LD₅₀-Werten von 150–370 mg/kg KG für männliche Ratten, 260–620 mg/kg KG für weibliche Ratten und 150–300 mg/kg KG für männliche Meerschweinchen. Insbesondere wurden Nierenschädigungen, ZNS-Depression, Körpergewichtsverlust und Schädigung der Spermatogenese gefunden (Torkelson et al. 1961).

12 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

1,2-Dibrom-3-chlorpropan (97% rein) wurde einmalig per Schlundsonde an 190 Ratten in der Dosis von 100 mg/kg KG verabreicht. Die Tiere entwickelten akute Vergiftungssymptome, meistens ZNS-Depression und Gewichtsverlust (IARC 1979).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die perkutane LD₅₀ (24 Stunden, okklusiv) für Kaninchen (Tierzahl nicht angegeben) betrug 1400 mg/kg KG für unverdünntes und 500 mg/kg KG für 10%iges 1,2-Dibrom-3-chlorpropan (Kodama und Dunlap 1956).

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Ausgeprägte Nierennekrose und erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Werte im Plasma wurden in männlichen Wistar-Ratten, 5 pro Gruppe, 48 Stunden nach intraperitonealer Verabreichung von 170–340 µmol 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG (40,2–80,3 mg/kg KG) beobachtet. In der gleichen Studie wurden bei männlichen NMRI-Mäusen und DH-Meerschweinchen, 5 Tiere pro Gruppe, signifikant schwächere Wirkungen gefunden. Keine Nierentoxizität trat bei männlichen LVG/SYR-Syrischen Hamstern, 5 pro Gruppe, mit Dosierungen von 170–680 µmol/kg KG (40,2–160,7 mg/kg KG) auf. Bei Meerschweinchen und Mäusen, 5 pro Gruppe, trat bei >510 µmol/kg KG, das entspricht >120,6 mg/kg KG, ZNS-Depression und Tod einiger Tiere auf (Soderlund et al. 1990). Die LD₅₀ war 180 mg/kg KG nach intraperitonealer Applikation für präpubertierende und 123 mg/kg KG für adulte männliche Mäuse, wobei die resultierenden Letalitätskurven sehr steil waren. Es wurde der Dosisbereich von 63–258 mg/kg KG untersucht, wobei pro Dosis 5–10 Tiere eingesetzt wurden (Lee und Suzuki 1979).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

15 männliche Ratten pro Gruppe wurden durch Inhalation gegen 5–40 ml 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/m³, für 7 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche für 10 Wochen exponiert. Die Niere und die Testis waren die primären Zielorgane für die Toxizität; in der Testis zeigte sich ab der Konzentration von 10 ml/m³ (97 mg/m³) Atrophie. Weiterhin waren auch noch Lunge und Leber Zielorgane. 13 von 15 männlichen Tieren zeigten bei dieser Konzentration adverse Schädigungen z.B. verringerte Körpergewichtszunahme, Haarausfall und Trübung der Hornhaut. Die Pathologie dieser Gruppe war ähnlich zu denen der höheren Expositionen. Leber- bzw. Nierengewicht waren im Verhältnis zum Körpergewicht signifikant erhöht. Nach Exposition gegen 20 bzw. 40 ml/m³ nach 35–48 bzw. 15 Inhalationen starben 10 bzw. 13 von 15 männlichen Ratten. Bei Exposition gegen 5 ml/m³ war das Lebergewicht im Verhältnis zum Körpergewicht immer noch signifikant erhöht und die Körpergewichtszunahme signifikant erniedrigt. Bei zwei Affen sowie 20 männlichen wie weiblichen Meerschweinchen zeigten sich keine wie oben beschriebenen Veränderungen (Torkelson et al. 1961). Aus diesen Ergebnissen lässt sich für die Ratte kein NOEL ableiten.

Nekrose und Atrophie des olfaktorischen Epitheliums der Nasenhöhle wurde nach Inhalation von 5 und 25 ml 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/m³ (50 und 240 mg/m³) für 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 13 Wochen lang, sowohl bei 5 bzw. 10 männli-

chen wie weiblichen Fischer-344-Ratten bzw. B6C3F1-Mäusen beobachtet. Bei der niedrigsten Konzentration von 1 ml/m³ (10 mg/m³) traten respiratorische Veränderungen auf, die Zytomegalie, fokale Hyperplasie und im geringeren Ausmaße schuppige Metaplasie und Verlust der Cilien beinhalteten (Reznik et al. 1980). Es lässt sich kein NOEL ableiten.

5.2.2 Orale Aufnahme

8–16 männliche Fischer-344-Ratten wurden per Schlundsonde mit 15 und 29 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG für 5 Tage pro Woche, 2 Wochen lang behandelt. Bei der höheren Dosis zeigten sich Zellproliferation des Magenepitheliums und Hyperplasie sowie Hyperkeratose des Vormagens. Bei der niedrigeren Dosis von 15 mg/kg KG trat kein signifikanter Effekt auf (Ghanayem et al. 1986). Die tägliche Gabe von 70 mg/kg KG (20% der akuten LD₅₀) an Ratten war letal nach 3 Wochen. Degenerative Effekte wurden im vaskulären System und in allen inneren Organen beobachtet (IARC 1979). 1,2-Dibromo-3-chlorpropan (97% rein) wurde oral in einer Dosierung von 10 mg/kg KG an 190 Ratten für 5 Monate verabreicht. Es zeigten sich Effekte in der Spermatogenese der männlichen Tiere, und die Zahl der lebenden Spermatozoen war erniedrigt. Bei den weiblichen Tieren war der Oestrus unterdrückt (IARC 1979).

In einer Langzeit-Studie zur Kanzerogenese von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan trat nach oraler Behandlung mit 0, 15 und 29 mg/kg KG an 5 Tagen pro Woche und bis zu 78 Wochen bei Ratten Nephropathie und testikuläre Atrophie auf (NCI 1978).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Es liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Einmalige Gabe von 0,5 ml 1,2-Dibrom-3-chlorpropan unverdünnt auf die intakte und rasierte Rückenhaul bei Kaninchen führte zu keiner Irritation der intakten Haut und nur zur leichten Rötung der rasierten Haut (Torkelson et al. 1961).

Nach 10-maliger Gabe einer 10%igen Lösung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in Propylenglykol jeweils im Abstand von 24 Stunden zeigte sich auf der Haut der behandelten Kaninchen eine leichte Hyperämie und Schuppigkeit (Torkelson et al. 1961).

Am Kaninchen-Auge (Tierzahl nicht angegeben) führte eine 1%ige 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Lösung in Propylenglykol zu leichten Irritationen der Konjunktiva und Iris, nicht aber der Kornea. Die Wirkung dauerte 1–2 Tage an und heilte dann komplett aus (Torkelson et al. 1961).

5.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine Daten vor.

14 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

9 männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde im Alter von 7, 30 oder 90 Tagen subkutan 1,2-Dibrom-3-chlorpropan entweder einmalig in der Dosis 50 mg/kg KG oder wöchentlich einmal 20 mg/kg KG über 3 Wochen verabreicht. 90 Tage nach Beginn der Behandlung waren die Resultate der einmaligen und der wiederholten Behandlung ähnlich. Bei den 7 und 90 Tage alten Ratten zeigte sich eine Atrophie und Degeneration der Samenkanälchen. Des weiteren waren die Fertilitätsrate, die Spermienproduktion sowie der Testosteron-Wert signifikant erniedrigt und die Werte für das follikelstimulierende und für das luteinisierende Hormon signifikant erhöht. Wenig Änderungen zeigten sich bei den 30 Tage alten Ratten bei den untersuchten Parametern (Sod-Moriah et al. 1990).

Es gibt Spezies-Unterschiede in der Sensibilität gegenüber den durch 1,2-Dibrom-3-chlorpropan hervorgerufenen testikulären Schäden. Es zeigten sich starke Nekrose und Atrophie der Samenkanälchen in männlichen Wistar-Ratten und DH-Meerschweinchen, jeweils 5 Tiere pro Gruppe, 10 Tage nach einmaliger Gabe von 340 mmol 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG (80 mg/kg KG), jedoch keine signifikante Wirkung auf die Samenkanälchen bei männlichen NMRI-Mäusen oder LVG/SYR-Syrian-Hamstern (Lag et al. 1989 a).

In einer Studie zur Untersuchung der Hodenschäden durch 1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurden männliche Ratten einmalig mit 50 mg/kg KG subkutan behandelt. 24 Stunden bzw. 1, 2, 3, 4 Wochen nach der Behandlung wurden 7 Tiere pro Zeitpunkt getötet. Es ergab sich bei den Tieren eine Körpergewichtsreduktion von der zweiten Woche an. 4 Wochen nach der Behandlung waren sowohl das Gewicht der Hoden und das der Samenblasen signifikant reduziert, und die Zahl der geschädigten Samenkanälchen war gestiegen. Etwa 1 Woche nach der Behandlung waren histologische Veränderungen sichtbar. Diese schlossen multinukleäre Riesenzellen und auch eine Blockade der Tubuli durch ein Spermagranulom ein (Shemi et al. 1988). In einer nachfolgenden Studie wurden Schäden der testikulären Tubuli schon 3 Tage nach der Injektion von 50 mg/kg KG subkutan beobachtet, die 6 Tage nach der Behandlung noch deutlicher erkennbar waren (Shemi et al. 1989). Die schwer geschädigten Tubuli wiesen eine fast völlige Abwesenheit der Keimzellen auf, während die Sertoli-Zellen intakt waren. Die am meisten geschädigten Keimzellen waren die Spermatiden (Leone et al. 1988; Shemi et al. 1989).

In einer kontinuierlichen Verpaarungsstudie wurde gefunden, dass die orale Gabe der Dosen von 25 und 100 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG an Swiss CD-1-Mäusen eine leichte Abnahme in der Anzahl der Würfe pro Paar bewirkte, jedoch keine Veränderung der Wurfgröße, der Gewichte der Nachkommen pro Wurf und der Zahl lebender Nachkommen der F₀-Generation. In der F₁-Generation wurden erhöhte Lebergewichte bei 16% der mit 100 mg/kg KG behandelten Mäuse sowie reduzierte Epididymis- und Prostata-Gewichte bei 8 bzw. 20% gefunden. Es ergaben sich keine Veränderungen bei den Spermien. Diese Effekte sind relativ gering im Vergleich zu den Effekten, die in Ratten beobachtet wurden, und zeigen Speziesunterschiede in der Reaktion auf 1,2-Dibrom-3-chlorpropan (Lamb et al. 1997).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde an weiblichen Wistar-Ratten auf seine Teratogenität und Fetotoxizität untersucht. Pro Gruppe wurden 15 Tiere behandelt. Es wurden 0; 12,5; 25 oder 50 mg/kg KG per Schlundsonde täglich ab dem 6. bis 15. Tag nach der Befruchtung verabreicht. 1,2-Dibrom-3-chlorpropan erwies sich als nicht teratogen. Es traten keine skelettalen oder viszeralen Veränderungen auf. Für die höchste Dosis von 50 mg/kg KG ergaben sich signifikant erniedrigte Fetengewichte, die erniedrigten Wurfzahlen (10 zu 13–14 Feten in der Kontrolle) waren nicht statistisch signifikant. Von 4 behandelten Tieren dieser Gruppe, die als nicht trächtig aufgeführt waren, zeigten 3 Tiere Resorptionen in Form von Flüssigkeitsansammlungen und ödematösen Uteri. Dies könnte auf Letalität der sich entwickelnden Embryonen hindeuten. Dieser Effekt lässt sich auf die maternale Toxizität zurückführen. Die Gewichtszunahme der Mütter war mit zunehmender Dosis signifikant erniedrigt und führte auch zu einer signifikanten Abnahme der Fetusgewichte mit zunehmender Dosis (Ruddick und Newsome 1979).

In einer Studie zur fetalen Exposition wurde jeweils 5 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten 25 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG für 2, 4 oder 6 Tage beginnend mit dem 18,5- oder 16,5- oder 14,5-ten Gestationstag injiziert. Eine Abnahme des testikulären Gewichts um 75–90%, die mit der Dauer der Behandlung korrelierte, wurde in adulten männlichen Ratten beobachtet, die in utero behandelt worden waren. Sieben von 9 Tieren, die am Gestationstag 14,5–19,5 mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan behandelt worden waren, fehlten die Samenkanälchen. In-utero-Behandlung für 6 Tage reduzierte den intratestikulären Testosteron-Gehalt um 50%. Adulte Tiere, die in utero an den Gestationstagen 16,5–18,5 behandelt worden waren, zeigten verstärkt weibliches Verhalten (Warren et al. 1988).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Ergebnisse der In-vitro-Genotoxizitätstests sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Im Salmonella-Mutagenitätstest war 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in verschiedenen Salmonella-Stämmen mutagen, insbesondere in den Basenpaar-Substitutionsstämmen TA100 und TA1535 (Tabelle 3; Blum und Ames 1977; Holme et al. 1989; Lag et al. 1994; McKee et al. 1987; Miller et al. 1986; Moriya et al. 1983; Prival et al. 1977; Rosenkranz 1975; Simula et al. 1993; Stolzenberg und Hine 1979, 1980). Die in Gegenwart von Mikrosomen aus den Lebern Aroclor-behandelter Ratten beobachtete Mutagenität von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan war in modifizierten TA100-Stämmen, die die humanen Glutathion-S-Transferasen GST-A1-1 bzw. GST-P1-1 exprimieren, stark erhöht (Simula et al. 1993). In Abwesenheit von Mikrosomen oder der S9-Fraktion wurde in aller Regel keine Mutagenität beobachtet. Die in 2 Fällen positiven Befunde ohne metabolische Aktivierung, die mit dem Stamm TA1535 erhalten wurden, sind wahrscheinlich auf die Anwesenheit von Epichlorhydrin, das als Stabilisator im eingesetzten 1,2-Dibrom-3-chlorpropan enthalten war, zurückzuführen (Biles et al. 1978).

Auch in Tests auf differentielle Abtötung mit *E. coli* (Rosenkranz 1975) und auf Induktion der SOS-Antwort mit dem *E. coli*-Stamm PQ37 („SOS-Chromotest“; Ohta et al. 1984) war 1,2-Dibrom-3-chlorpropan positiv.

16 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Tab. 3. In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Test System	Konzentra- tion niedrigste wirksame oder höchste unwirksame	Ergebnis ^a – S9 + S9		Bemer- kung Zyto- toxizität erreicht ja/nein	Literatur
Bakterien					
Test auf differentielle Abtötung					
E. coli poll A1 [–]	10450 µg/ml	+	NT		Rosenkranz 1975
E. coli PQ37	20 µg/ml	NT	+		Ohta et al. 1984
Genmutationstest					
S. typhimurium BA13, Ara-Test	3,9 µg/ml	–	+		Roldan-Arjona et al. 1991
S. typhimurium TA 100	50 µg/ml	NT	+		Blum und Ames 1977
S. typhimurium TA 100	24 µg/ml	–	+		Stolzenberg und Hine 1979
S. typhimurium TA 100	236 µg/ml	–	+		Stolzenberg und Hine 1980
S. typhimurium TA 100	1180 µg/ml	–	+		Moriya et al. 1983
S. typhimurium TA 100	354 µg/ml	–	+		Miller et al. 1986
S. typhimurium TA 100	5 µg/ml	–	+		McKee et al. 1987
S. typhimurium TA 100	24 µg/ml	–	+		Holme et al. 1989
S. typhimurium TA 100	1,2 µg/ml	–	+		Lag et al. 1994
S. typhimurium TA 100	2,5 µg/ml	–	+		Simula et al. 1993
exprimiert humanes GST A1–1 oder P1–1					
S. typhimurium TA 1535	10,5 µg/ml	+	(+)		Prival et al. 1977
S. typhimurium TA 1535	25 µg/ml	–	+		Biles et al. 1978
S. typhimurium TA 1535	0,5 µg/ml	+	+		McKee et al. 1987
S. typhimurium TA 1537	100 µg/ml	–	–		McKee et al. 1987
S. typhimurium TA 1538	10450 µg/ml	–	NT		Rosenkranz 1975
S. typhimurium TA 1538	50 µg/ml	–	+		McKee et al. 1987
S. typhimurium TA 1538	525 µg/ml	–	–		Prival et al. 1977
S. typhimurium TA 1538	100 µg/ml	–	–		McKee et al. 1987
S. typhimurium TA 98	236 µg/ml	–	+		Stolzenberg und Hine 1979
S. typhimurium TA 1530	200 µg/ml	+	NT		Rosenkranz 1975
Säugerzellen					
Genmutationen					
TK+/- Locus Maus-Lymphomzellen	100 µg/ml	+		Zyto- toxizitäts- grenze ja Kolonien- größe nicht unter- schieden	McKee et al. 1987
TK+/- Locus Maus-Lymphomzellen	20 µg/ml	+		Zyto- toxizitäts- grenze ja Kolonien- größe nicht unter- schieden	McKee et al. 1987
HPRT-Lokus ARL-13-Hepatozyten der Ratte	95 µg/ml	(+)	NT	ja	Belitsky et al. 1994

Tab. 3. (Fortsetzung)

Test System	Konzentra- tion niedrigste wirksame oder höchste unwirksame	Ergebnis ^a – S9 + S9		Bemer- kung Zyto- toxizität erreicht ja/nein	Literatur
Chromosomenaberrationen					
V79-Zellen	24 µg/ml	+	NT	nein	Tezuka et al. 1980
CHO-Zellen	50 µg/ml	+	+	ja	Loveday et al. 1989
Schwesterchromatid-Austausch					
V79-Zellen	2,4 µg/ml	+	NT	nein	Tezuka et al. 1980
CHO-Zellen	10 µg/ml	+	+	ja	Loveday et al. 1989
DNA-Strangbrüche					
Leberzellen der Ratte	0,2 µg/ml	+	NT	ja	Holme et al. 1989, 1991
Lungenzellen von Kaninchen (Clara-Zellen, Typ II Zellen und Alveolarmakrophagen)	7,0 µg/ml	+	NT	nein	Becher et al. 1993
humane-Lymphomlinie HL-60 und Schweine-Nierenzellen LLCPK1	7,0 µg/ml	+	NT	nein	Wiger et al. 1998
Keimzellen der Ratte	17,3 µg/ml	+	NT	nein	Bradley und Dysart 1985
Testiszellen der Ratte	0,6 µg/ml	+	NT	nein	Brunborg et al. 1988
Testiszellen der Ratte	1,2 µg/ml	+	NT	ja	Lag et al. 1989 a
Keimzellen der Ratte	0,7 µg/ml	+	NT	ja	Bjorge et al. 1996 b
menschliche Testiszellen	71 µg/ml	–	NT	ja	Bjorge et al. 1996 b

^a+: positiv; (+): fraglich positiv; –: negativ; NT: nicht getestet

Im UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten induzierte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan bereits in sehr niedrigen Konzentrationen ab 2,5 µM DNA-Reparatursynthese. Es wurde auch gezeigt, dass die Hepatozyten 1,2-Dibrom-3-chlorpropan zu Produkten metabolisieren, die bei Koinkubation der Hepatozyten mit *S. typhimurium* TA100 in den Bakterien Mutationen induzieren (Soderlund et al. 1991).

In Untersuchungen zur Wirkung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan auf verschiedene Typen von Lungenzellen des Kaninchens rief die Substanz bereits in nicht nachweisbar zytotoxischen Konzentrationen (ab 7 µg/ml) DNA-Strangbrüche in Clara-Zellen und alveolären Typ-II-Zellen hervor. In Alveolar-Makrophagen war erst ab einer Konzentration von 70 µg/ml eine erhöhte Häufigkeit von Strangbrüchen nachweisbar (Becher et al. 1993).

An isolierten Keimzellen männlicher Wistar-Ratten wurden nach Behandlung mit einer nicht zytotoxischen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan-Konzentration (0,7 µg/ml) die Häufigkeit von DNA-Einzelstrangbrüchen mittels der Techniken der alkalischen Filterelution und der Einzelzell-Gelelektrophorese gemessen. Die meisten DNA-Einzelstrangbrüche fanden sich in den runden Spermatiden, die wenigsten in den späten (elongierten) Sper-

18 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

matiden. In den Spermatozyten und den Sertolizellen lag die Strangbruchhäufigkeit in der Mitte der beobachteten Werte. Zytotoxische Wirkungen auf die Sertoli-Zellen waren erst ab einer Konzentration von mehr als 70 µg/ml zu beobachten (Bjorge et al. 1995, 1996 a, b). Ähnliche Befunde bezüglich der Induktion von DNA-Strangbrüchen durch 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in Keimzellen wurden auch bei früheren Untersuchungen erhalten (Bradley und Dysart 1985; Brunborg et al. 1988; Lag et al. 1989 a).

In V79- und CHO-Zellen des Chinesischen Hamsters induzierte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan auch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bereits in nicht zytotoxischen Konzentrationen SCE und strukturelle Chromosomenaberrationen (Loveday et al. 1989; Tezuka et al. 1980). Im TK^{+/-}-Genmutationstest mit Maus-Lymphomzellen führte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan schon im nicht zytotoxischen Bereich sowohl in Abwesenheit als auch in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu Mutationen. Eine Unterscheidung zwischen großen und kleinen Mutantenkolonien wurde nicht vorgenommen (McKee et al. 1987).

5.6.2 In vivo

Die Ergebnisse der In-vivo-Genotoxizitätstests sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Somazellen

Im Test auf somatische Mutationen und Rekombinationen (SMART-Test) zeigten sich bei adulten männlichen *Drosophila* phänotypische Augenfarben nach Inhalation von 1,1 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg (120 mg/m³ und h; Kale und Baum 1982) bzw. nach Fütterung von 23,6 mg/kg KG (Vogel und Nivard 1993).

In einem Test auf Induktion von DNA-Strangbrüchen (Comet-Assay) in verschiedenen Organen der Maus führte die intraperitoneale Verabreichung von 100 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG bei männlichen CD-1-Mäusen zu einer signifikanten Erhöhung der Strangbruchhäufigkeit der DNA der Leber, der Niere und der Lunge (3 Stunden nach Behandlung) sowie des Magens und des Knochenmarks (24 Stunden nach Behandlung) (Sasaki et al. 1998). Auch bei einmaliger intraperitonealer Behandlung von Ratten mit 5 oder 10 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG wurden in zahlreichen Organen (Leber, Niere, Lunge, Milz, Gehirn, Blase, Magen, Duodenum, Kolon, Knochenmark) DNA-Strangbrüche induziert (Brunborg et al. 1996).

Im Chromosomenaberrationstest an Knochenmarkszellen männlicher Ratten, denen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oral in Dosierungen von 0,73–73 mg/kg KG verabreicht wurde, war die Substanz klastogen (Kapp 1979).

In verschiedenen Mikronukleustests an Mäusen (Belitzky et al. 1994; Morita et al. 1997) und Ratten (Albanese et al. 1988; George et al. 1990) führte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan sowohl nach oraler als auch nach intraperitonealer Applikation zu einer erhöhten Häufigkeit von Mikronuklei.

Im Maus-Spot-Test zeigte sich eine signifikant erhöhte Inzidenz an Fellflecken bei den Nachkommen nach intraperitonealer Behandlung der trächtigen Tiere mit 106 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG. Es wurde keine Reduzierung der mittleren Wurfgröße pro Tier beobachtet. Aufgrund der aufgetretenen Farbfleckentypen wird vermutet, dass 1,2-Dibrom-3-chlorpropan hauptsächlich Punktmutationen erzeugt (Sasaki et al. 1986).

Keimzellen

1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde bei *Drosophila melanogaster* auf die Induktion von geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen (SLRL) und Translokationen untersucht. In beiden Tests wurde ein positives Ergebnis erhalten. Nur nach Inhalation von 150 ml/m^3 und h für 30 Minuten war 1,2-Dibrom-3-chlorpropan im Test auf erbliche Translokationen negativ (Kale und Baum 1982).

In den Keimzellen männlicher Ratten wurde 3 Stunden nach intraperitonealer Applikation von 35, 87, 173 oder 346 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG eine konzentrationsabhängig steigende Häufigkeit von DNA-Einzelstrangbrüchen festgestellt. Es wurden in vivo mehr DNA-Einzelstrangbrüche induziert, als auf der Basis parallel durchgeführter In-vitro-Experimente erwartet worden war. Daraus wurde geschlossen, dass die Blut-Testis-Schranke für 1,2-Dibrom-3-chlorpropan relativ ineffektiv ist und diese Substanz in den Testes akkumuliert (Bradley und Dysart 1985). Weitere Untersuchungen der DNA-Einzelstrangbrüche in Testiszellen von Fischer-344-Ratten führten zu ähnlichen Ergebnissen (Brunborg et al. 1988, 1996; Lag et al. 1989 b; Soderlund et al. 1988).

Im UDS-Test an Keimzellen der männlichen CD-1-Maus stieg die DNA-Reparatursynthese 2, 4 und 8 Stunden nach intraperitonealer Behandlung mit 100, 120 oder 130 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG signifikant an. Für die Dosierungen von 120 und 130 mg/kg KG war die Reparatursynthese auch noch 16 Stunden nach Behandlung erhöht, während sie für 100 mg/kg KG auf den Kontrollwert zurückgekehrt war (Lee und Suzuki 1979).

Im Spermatozyten-UDS-Test war bei männlichen Fischer-344-Ratten 8 Stunden nach Behandlung mit 150 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG die DNA-Reparatursynthese signifikant erhöht ($p < 0,05$; Bentley und Working 1988).

1,2-Dibrom-3-chlorpropan war klastogen im Chromosomenaberrations-Test in Spermato gonien männlicher Ratten, denen 1,2-Dibrom-3-chlorpropan an 5 aufeinander folgenden Tagen oral in den Dosierungen 0,73–73 mg/kg KG verabreicht wurde. Die Spermato gonien wurden 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis gewonnen (Kapp 1979).

Im Spezifischen-Lokus-Test wurden männliche $(101 \times \text{C3H})\text{F}_1$ -Mäuse, 12 pro Gruppe, intraperitoneal einmalig oder an 5 aufeinander folgenden Tagen mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in den Dosierungen 90 oder 110 mg/kg KG sowie 5 mal mit 80 mg/kg KG behandelt. Jedes männliche Tier wurde 7 Wochen lang wochenweise mit jeweils 2 oder 4 weiblichen Mäusen vom T-Stock verpaart. In allen Dosierungen induzierte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan keine Mutationen in den postspermatogonialen Zellen. In den Spermato gonien wurde bei der Gruppe mit den Dosierungen 90 und 110 mg/kg KG keine Mutation und bei der Dosierung 5 mal 80 mg/kg KG eine Mutation, ebenso wie auch in der Kontrollgruppe, gefunden. 1,2-Dibrom-3-chlorpropan war somit in diesem Spezifischen-Lokus-Test inaktiv (Russell et al. 1986). Aufgrund der zu kleinen Stichprobe ist das Ergebnis allerdings nicht aussagekräftig.

Im Dominant-Letal-Test an männlichen und weiblichen Mäusen zeigte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan keine Wirkung. Nach intraperitonealer Behandlung von 48 männlichen $(101 \times \text{C3H})\text{F}_1$ -Mäusen mit 80 mg/kg KG an 5 aufeinander folgenden Tagen und anschließender Verpaarung mit weiblichen Tieren verschiedener Mäusestämme über einen Zeitraum von 40 Tagen zeigten sich keine Dominant-Letal-Effekte. Auch nach

20 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Tab. 4. In-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Test-System	Spezies	Niedrigste effektive Dosis oder höchste ineffektive Dosis	Er- geb- nis ^a	Literatur
Somazellen				
Test auf somatische Mutationen und Rekombinationen (SMART)				
SMART; crossing over	D. melanogaster	240 ml/m ³ inh ^b , 0,5 h	+	Kale und Baum 1982
SMART	D. melanogaster	0,1 und 0,5 mM (23,6 und 118 mg/kg KG), Fütterung	+*	Vogel und Nivard 1993
Chromosomenaberrationen im Knochenmark	♂ Ratte	0,73 mg/kg KG, p.o., 5 d	+*	Kapp 1979
Mikronukleus-Test				
Erythrozyten des Knochenmarks	♂ SHR-Maus	25,7 mg/kg KG, p.o., 2 d	+	Belitsky et al. 1994
Vormagenzellen	♂ CBAB6-Maus	54,4 mg/kg KG, p.o., 4 d	(+)	Belitsky et al. 1994
Erythrozyten des Knochenmarks	♂ Alpk-Ratte	150 mg/kg KG, p.o.	+	Albanese et al. 1988
Erythrozyten des Knochenmarks	♂ PVG-Ratte	75 mg/kg KG, p.o.	+	Albanese et al. 1988
Erythrozyten des Knochenmarks	♂ PVG-Ratte	75 mg/kg KG, p.o.	+	George et al. 1990
peripheres Blut	ICR-Maus	12,5 mg/kg KG, i.p., 48 h	+*	Morita et al. 1997
Fellfleckentest	♂ PW- und ♀ C57BL/6- Maus	106 mg/kg KG, i.p.	+	Sasaki et al. 1986
DNA-Strangbrüche				
Leberzellen	♀ SD-Ratte	35 mg/kg KG, p.o.	+*	Kitchin und Brown 1994
Leber- und Nierenzellen	♂ Wistar-Ratte	5 mg/kg KG, i.p.	+*	Brunborg et al. 1996
Lungen-, Milz-, Hirn-, Blasen-, Magen- und Duodenumzellen	♂ Wistar-Ratte	10 mg/kg KG, i.p.	+*	Brunborg et al. 1996
Kolon- und Knochenmarkzellen	♂ Wistar-Ratte	40 mg/kg KG, i.p.	+	Brunborg et al. 1996
Leber-, Nieren- und Lungen- zellen (3 Stunden) sowie Magen- und Knochmarkzellen (24 Stunden)	CD-1-Maus	100 mg/kg KG, i.p.	+	Sasaki et al. 1998
Kovalente Bindung an die DNA, Leber- und Nierenzellen	Ratte	200 mg/kg KG, i.p.	+	Humphreys et al. 1991

Tab. 4. (Fortsetzung)

Test-System	Spezies	Niedrigste effektive Dosis oder höchste ineffektive Dosis	Er- geb- nis ^a	Literatur
Keimzellen				
SLRL	D. melanogaster	20 µl inh ^b , 5 min; 1053 ml/m ³ (geschätzt)	(+)	Inoue et al. 1982
	D. melanogaster	17,7 ml/m ³ inh ^b , 0,5 h	(+)	Kale und Baum 1982
	D. melanogaster	200 mg/kg Futter, 72 h	+	Yoon et al. 1985
	D. melanogaster	0,2 mg/ml, Fütterung, 24 und 72 h	+	Zimmering 1983
Test auf erbliche Translokationen	D. melanogaster	150 ml/m ³ inh ^b , 0,5 h	–	Kale und Baum 1982
	D. melanogaster	220 mg/kg Futter, 72 h	+	Yoon et al. 1985
	D. melanogaster	0,2 mg/ml, Fütterung, 24 und 72 h	+	Zimmering 1983
Chromosomenaberrationen, Spermatogonien	♂ Ratte	7,3 mg/kg KG, p.o., 5 d	+*	Kapp 1979
Dominant-Letaltest	♀ BDF ₁ -Maus	150 mg/kg KG, p.o., 5 d	–	Teramoto et al. 1980
	♂ (C3H 101) F ₁ -Maus	200 mg/kg KG, s.c.	–	Generoso et al. 1985
	♂ SD-Ratte	50 mg/kg KG, p.o., 5 d	+	Teramoto et al. 1980
	♂ SD-Ratte	50 mg/kg KG, p.o., 5 d	+	Saito-Suzuki et al. 1982
	♂ Fischer- 344-Ratte	100 mg/kg KG, s.c., 5 d	–	Kluwe et al. 1983
	♂ SD-Ratte	50 mg/kg KG, p.o., 5 d	+	Au et al. 1990
	♂ und ♀ SD-Ratte	10 ml/m ³ , inh ^b , 6 h/d, 5 d/w, 14w	+	Rao et al. 1983
	♂ (101x C3H)- oder (C3H 101)F ₁ - Maus	110 mg/kg KG, i.p.; 80 mg/kg KG, i.p., 5 d	–	Russell et al. 1986
Test auf spezifische Lokus- mutationen, Spermatogonien und Postspermatogonien				
DNA-Strangbrüche Testiszellen	Fischer-344- Ratte	35 mg/kg KG, i.p.	+*	Bradley und Dysart 1985

22 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Tab. 4. (Fortsetzung)

Test-System	Spezies	Niedrigste effektive Dosis oder höchste ineffektive Dosis	Ergebnis ^a	Literatur
Testiszellen	♂ Wistar-Ratte	20 mg/kg KG, i.p.	+*	Brunborg et al. 1988 Soderlund et al. 1988
Testiszellen	♂ Wistar-Ratte	10 mg/kg KG, i.p.	+*	Brunborg et al. 1996
Testiszellen	Fischer-344-Ratte, Meer-schweinchen	40 mg/kg KG, i.p.	+	Lag et al. 1989a
Kovalente Bindung an die DNA, Testiszellen	Ratte	200 mg/kg KG, i.p.	–	Humphreys et al. 1991
UDS-Tests				
Spermatozyten	♂ Fischer-344-Ratte	150 mg/kg KG, i.p.	+	Bentley und Working 1988
Spermatozyten	♂ CD-1-Maus	100 mg/kg KG, i.p.	+*	Lee und Suzuki 1979
Spermienmorphologie-Test	(C57BL/6 C3H)F ₁ -Mäuse	150 mg/kg KG, i.p., 5 d	–	Osterloh et al. 1983

^a +: positiv; (+): schwach positiv; –: negativ

^b inh.: inhalativ; i.v.: intravenös; i.p.: intraperitoneal; p.o.: oral; s.c.: subcutan;

*: dosisabhängig ansteigend

einmaliger subkutaner Behandlung von 30 männlichen (C3H × 101)F₁-Mäusen mit 200 mg/kg KG und nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 110 mg/kg KG an weibliche T-Stock- und (C3H × C57BL)F₁-Mäuse verlief der Dominant-Letal-Test negativ (Generoso et al. 1985). Auch in einem weiteren Dominant-Letal-Test an mit 50–150 mg/kg KG behandelten Mäusen war 1,2-Dibrom-3-chlorpropan inaktiv (Teramoto et al. 1980).

Im Gegensatz zu den mit Mäusen erhaltenen negativen Ergebnissen führte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in der Mehrzahl der an Ratten durchgeführten Dominant-Letal-Tests nach oraler und inhalativer Behandlung zu positiven Befunden. Im Dominant-Letal-Test an männlichen SD-Ratten, 15 Tiere pro Gruppe, war nach oraler Gabe von 10 oder 50 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/kg KG an 5 aufeinanderfolgenden Tagen die Zahl der toten Implantate signifikant erhöht und die Zahl der lebenden Embryonen pro weiblichem Tier im Zeitraum 1–6 Wochen signifikant erniedrigt, mit einem Maximum in der 5. Woche. Demnach waren die postmeiotischen Stadien, die frühen Spermatiden, am empfindlichsten. Es wurde keine Änderung der Fertilität beobachtet. (Teramoto et al. 1980). In zwei weiteren Dominant-Letal-Tests an Ratten wurden mit derselben

Dosis, Applikationsart und dem gleichen Untersuchungszeitraum vergleichbare Ergebnisse erzielt (Au et al. 1990; Saito-Suzuki et al. 1982).

Auch nach inhalativer Exposition war der Dominant-Letal-Test an männlichen und weiblichen SD-Ratten, 20 pro Gruppe, positiv. Die Inhalation von 10 mg 1,2-Dibrom-3-chlorpropan/m³ induzierte bei unbehandelten weiblichen Tieren, die mit behandelten männlichen Tieren verpaart wurden, ab der 4. Behandlungswoche einen signifikanten Anstieg der Zahl der Resorptionen. Dieser Effekt blieb bis zur 5. Woche in der Erholungsphase erhalten. Somit schädigt 1,2-Dibrom-3-chlorpropan die Spermatiden und führt zu einem Anstieg der Dominant-Letalmutationen (Rao et al. 1983).

Im einzigen bei Ratten negativ verlaufenen Test wurde 1,2-Dibrom-3-chlorpropan 20 Fischer-344-Ratten subkutan injiziert. 2–7 Tage nach Behandlung mit 100 mg/kg KG wurde eine signifikant höhere Infertilität (8 von 20) festgestellt, während bei den Dosierungen von 10 und 33 mg/kg KG keine Effekte auftraten. Es konnten auch keine Veränderungen in der Zahl der lebenden oder toten Implantate, der Gelbkörper und der Resorptionen pro weiblichem Tier festgestellt werden (Kluwe et al. 1983).

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeittests

Im Zelltransformationstest mit embryonalen Zellen des Syrischen Hamsters (SHE-Zellen) induzierte 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in Konzentrationen von 7 und 70 µg/ml Zelltransformation. Die dritte getestete Konzentration von 700 µg/ml war letal (McKee et al. 1987).

5.7.2 Langzeittests

1,2-Dibrom-3-chlorpropan wurde im Dosisbereich von 15–219 mg/kg KG in Mäusen und Ratten, je 50 weibliche und männliche Tiere pro Dosisgruppe, nach oraler Gabe auf die kanzerogene Wirkung hin untersucht. Es wurden in 59–100% beider Tierspezies Plattenepithelkarzinome im Vormagen und in 48 bzw. 62% der weiblichen Ratten Adenokarzinome der Brustdrüsen gefunden (Tabelle 5; IARC 1979; NCI 1978). In einem Ganz-Körper-Inhalationsexperiment wurden pro Gruppe 50 männliche und 50 weibliche B6C3F1-Mäuse bzw. Fischer-344-Ratten im Alter zwischen 4–6 Wochen gegenüber 1,2-Dibrom-3-chlorpropan (96% rein) mit kleinen Verunreinigungen von Epichlorohydrin (0,6%) und 1,2-Dibromethan (0,07%) in den Konzentrationen 0 (Kontrolle); 0,6 oder 3 ml/m³ (0, 4, 29 mg/m³) für 6 Stunden pro Tag an 5 Tagen pro Woche für 76–103 Wochen exponiert. Die Überlebensrate war bei der Maus in allen Behandlungsgruppen signifikant erniedrigt, und die Inzidenz der Lungen- und Nasen-Tumoren war erhöht (Tabelle 5). Bei der Ratte war die Überlebensrate nur in der höchsten Dosisgruppe erniedrigt, und es traten bei beiden Geschlechtern Tumoren der Nasenhöhlen und der Zunge und in weiblichen Ratten Tumoren der Nebennierenrinde, der Mamma und des Pharynx auf (Tabelle 5; Huff 1983; IARC 1999; NTP 1982).

24 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Tab. 5. Studien zur Kanzerogenität von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Autor:	NTP 1982		
Stoff:	1,2-Dibrom-3-chlorpropan (96% rein)		
Spezies:	Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀		
Applikation:	Inhalation		
Konzentration:	0; 0,6; 3 ml/m ³		
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag		
Toxizität:	geringe Nephropathie		
Überlebensrate:	Expositions-konzentration [ml/m ³]		
	0	0,6	3
	♂ 26% nach 76 Wochen	30% nach 76 Wochen	14% nach 76 Wochen
	♀ 80% nach 104 Wochen	74% nach 104 Wochen	17% nach 74 Wochen
Tumoren:	Expositions-konzentration [ml/m ³]		
	0	0,6	3
Lunge/Bronchien ^{a,b}	♂ 0/41 (0%)	3/40 (7,5%)	11/45 ^c (24,4%)
	♀ 4/49 (8,3%)	12/48 ^d (24,6%)	18/47 ^c (38,3%)
Nasenhöhlen ^{a, e}	♂ 0/45 (0%)	1/42 (2,4%)	19/48 ^c (39,6%)
	♀ 0/50 (0%)	11/50 ^c (22%)	38/50 ^c (76%)

^a Dosis-abhängiger Trend (p < 0,001)

^b papillare Adenome und Karzinome, Plattenepithel-Karzinome, alveolare/bronchiolare Adenome oder Karzinome

^c größer als die Versuchskontrolle (p < 0,001)

^d größer als die Versuchskontrolle (p < 0,05)

^e Karzinome, Plattenepithel-Papillome oder Karzinome, Adenokarzinome, adenomatöse Polypen und unspezifische maligne Neoplasie

Tab. 5. (Fortsetzung)

Autor:	NTP 1982		
Stoff:	1,2-Dibrom-3-chlorpropan (96% rein)		
Spezies:	Ratte, F344/N, je 50 ♂, ♀		
Applikation:	Inhalation		
Konzentration:	0; 0,6; 3 mg/m ³		
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden /Tag		
Toxizität:	Nephropathie		
Überlebensrate:	Expositionskonzentration [ml/m ³]		
	0	0,6	3
♂	82% nach 104 Wochen	84% nach 104 Wochen	10% nach 84 Wochen
♀	84% nach 104 Wochen	80% nach 104 Wochen	12% nach 84 Wochen
Tumoren	Expositionskonzentration [ml/m ³]		
	0	0,6	3
Adenome der Nebennierenrinde	♂ 1/49 (2%)	6/49 (12,3%)	3/48 (6,3%)
	♀ 0/50 (0%)	7/50 ^e (14%)	5/48 ^d (10,4%)
Fibroadenome der Mamma	♀ 4/50 (8%)	13/50 ^b (26%)	4/50 (8%)
Nasenhöhlen und -epithelium ^{a,g}	♂ 0/50 (0%)	40/50 ^c (80%)	39/49 ^c (80%)
	♀ 1/50 (2%)	27/50 ^c (54%)	42/50 ^c (84%)
Plattenepithel-Papillome und Karzinome des Pharynx ^f	♀ 0/50 (0%)	0/50 (0%)	6/50 ^d (12%)
Plattenepithel-Papillome und -Karzinome der Zunge ^a	♂ 0/50 (0%)	1/50 (2%)	11/49 ^c (22%)
	♀ 0/50 (0%)	4/50 (8%)	9/50 ^c (18%)
^a Dosis-abhängiger Trend (p < 0,001) ^b papillare Adenome und Karzinome, Plattenepithel-Karzinome, alveolare/bronchiolare Adenome oder Karzinome ^c größer als die Versuchskontrolle (p < 0,001) ^d größer als die Versuchskontrolle (p < 0,05) ^e größer als die Versuchskontrolle (p < 0,01) ^f Dosis-abhängiger Trend für weibliche Tiere (p < 0,001) ^g Karzinome, Plattenepithel-Papillome oder Karzinome, Adenome, Adenokarzinome, adenomatöse Polypen und Karzinosarkoma			

26 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Tab. 5. (Fortsetzung)

Autor:	NCI 1978			
Stoff:	1,2-Dibrom-3-chlorpropan (96% rein)			
Spezies:	Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	Schlundsonde			
Dosierungen:	0; bei ♂: 114, 219 mg/kg KG und bei ♀ 110, 209 mg/kg KG			
Dauer:	60 Wochen bei der niedrigen Dosis bzw. 47 Wochen bei der hohen Dosis; 5 Tage/Woche			
Toxizität:	Nephropathie			
Überlebensrate:	Dosis (mg/kg KG)			
	0 ^a	0 ^b	niedrig	hoch
♂	80% nach 76 Wochen	90% nach 58 Wochen	16% nach 59 Wochen	20% nach 47 Wochen
♀	95% nach 76 Wochen	90% nach 58 Wochen	18% nach 60 Wochen	39% nach 47 Wochen
Tumoren:	Dosis (mg/kg KG)			
	0 ^a	0 ^b	niedrig	hoch
Lunge/Bronchien ^c	♂ 0/18 (0%)	0/20 (0%)	4/46 (9%)	4/48 (8%)
	♀ 1/20 (5%)	0/20 (0%)	11/50 (22%)	6/46 (13%)
Plattenepithelkarzinom der Magens	♂ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	43/46 ^d (93%)	47/49 ^d (96%)
	♀ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	50/50 ^d (100%)	47/48 ^d (98%)
^a unbehandelte Kontrolle ^b mit Öl behandelte Kontrolle ^c größer als die Versuchskontrolle für männliche Tiere (p < 0,05) ^d größer als die Versuchskontrolle (p < 0,001) ^e Karzinome, Plattenepithel-Karzinome, Adenokarzinome, alveolare/bronchiolare Adenome oder Karzinome				

Tab. 5. (Fortsetzung)

Autor:	NCI 1978			
Stoff:	1,2-Dibrom-3-chlorpropan (96% rein)			
Spezies:	Ratte, Osborne-Mendel, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	Schlundsonde			
Dosierungen:	0, 15, 29 mg/kg KG			
Dauer:	78 Wochen, 5 Tage/Woche			
Toxizität:	Nephropathie und Degeneration der Nebennierenrinde sowie bei ♂ Testis-Atrophie			
Überlebensrate:	Dosis (mg/kg KG)			
	0 ^a	0 ^b	15	29
♂	55% nach 88 Wochen	0% nach 83 Wochen	10% nach 83 Wochen	20% nach 62 Wochen
♀	65% nach 88 Wochen	25% nach 77 Wochen	16% nach 73 Wochen	6% nach 61 Wochen
Tumoren	Dosis (mg/kg KG)			
	0 ^a	0 ^b	15	29
Lunge/Bronchien ^c	♂ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	5/50 (10%)	5/50 (10%)
	♀ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	5/42 (12%)	6/44 (13,7%)
Plattenepithelkarzinome des Magens	♂ 0/20 (0%)	0/19 (0%)	47/50 ^d (94%)	47/50 ^d (94%)
	♀ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	38/50 ^d (76%)	29/49 ^d (59%)
Plattenepithelpapillome des Magens	♀ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	1/50 (2%)	9/49 ^d (18%)
Adenokarzinome der Brustdrüsen	♀ 2/20 (10%)	0/20 (0%)	24/50 ^e (28%)	31/50 ^e (62%)
Hämangiosarkome	♂ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	13/50 (26%) ^c	3/50 (6%)
	♀ 0/20 (0%)	0/20 (0%)	8/50 (16%)	1/50 (2%)

^a unbehandelte Kontrolle
^b mit Öl behandelte Kontrolle
^c größer als die Versuchskontrolle für männliche Tiere (p < 0,05)
^d größer als die Versuchskontrolle (p < 0,001)
^e größer als die Versuchskontrolle für weibliche Tiere (p < 0,001)
^f Karzinome, Plattenepithel-Karzinome, Adenokarzinome, alveolare/bronchiolare Adenome oder Karzinome

6 Bewertung

In Maus und Ratte wird 1,2-Dibrom-3-chlorpropan metabolisch über die Cytochrom-P450-Oxidation aktiviert, und es werden nach Glutathion-Konjugation verschiedene Protein- und DNA-Bindungsprodukte gebildet. Ebenso wird 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in humanen Testiszellen in vitro aktiviert, allerdings nur zu einem Drittel im Vergleich zur Ratte. Weitere Daten zum Vergleich des Metabolismus zwischen Ratte und Mensch sind nicht verfügbar. Da die Cytochrom-P450-Enzyme und einige Glutathion-S-Transferasen bei Mensch und Ratte sehr ähnlich in ihrer Substratselektivität sind und in vitro eine Aktivierung in den Testiszellen des Menschen nachgewiesen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Aktivierung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan über

28 1,2-Dibrom-3-chlorpropan

Cytochrom-P450- und Glutathion-abhängige Stoffwechselwege auch beim Menschen stattfindet.

Aus Studien zur Kanzerogenese von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan beim Menschen ergeben sich Hinweise auf einen Anstieg der Lungen-, Leber-, Galle- und Zervixkrebsfälle sowie der Fälle mit Melanomen und Leukämien. Allerdings handelte es sich immer um Mischexpositionen. Außerdem waren die Fallzahlen in diesen Studien relativ klein, so dass eine abschließende Bewertung nicht möglich ist. 1,2-Dibrom-3-chlorpropan erwies sich in Langzeitstudien an Maus und Ratte sowohl nach oraler als auch insbesondere nach inhalativer Gabe als kanzerogen. Aufgrund der eindeutig nachgewiesenen kanzerogenen Wirkung von 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in Maus und Ratte und der Verdachtsmomente beim Menschen sowie der vermutlich ähnlichen Metabolismuswege bei Ratte und Mensch bleibt 1,2-Dibrom-3-chlorpropan als krebserzeugend in der Kategorie 2 Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste eingestuft.

1,2-Dibrom-3-chlorpropan wirkt in allen untersuchten Organismen, einschließlich der Säugetiere, genotoxisch. Aufgrund der eindeutig positiven Genotoxizitätstests bei Säugetieren, insbesondere der Dominant-Letal-Tests an Ratten, wird 1,2-Dibrom-3-chlorpropan in die Kategorie 2 für Keimzellmutagene eingestuft.

Wegen der niedrigen dermalen LD₅₀ (500 mg/kg KG, 10% verdünnt in Propylenglykol), wobei eine Reizwirkung keine Rolle zu spielen scheint, wird 1,2-Dibrom-3-chlorpropan mit „H“ markiert.

Daten zu einer möglichen sensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor, weshalb über eine Markierung mit „S“ nicht entschieden werden kann.

7 Literatur

- Albanese R, Mirkova E, Gatehouse D, Ashby J (1988) Species-specific response to the rodent carcinogens 1,2 dimethylhydrazine and 1,2-dibromo-3-chloropropane in rodent bone-marrow nucleus assays. *Mutagenesis* 3: 35–38
- Amoateng-Adejpong Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P (1995) Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Med* 37: 471–478
- Au WW, Cantelli-Forti G, Hrelia P, Legator MS (1990) Cytogenic assays in genotoxic studies: somatic cell effects of benzene and germinal cell effects of dibromochloropropane. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 10: 125–134
- Becher R, Lag M, Schwarze PE, Brunborg G, Soderlund EJ, Holme JA (1993) Chemically induced DNA damage in isolated rabbit lung cells. *Mutat Res* 285: 303–311
- Belitzky GA, Lytcheva TA, Khitrovo IA, Safaev RD, Zhurkov VS, Vyskubenko IF, Sytshova LP, Salamatova OG, Feldt EG, Khudoley VV, Mizgirev IV, Khovanova EM, Ugnivenko EG, Tanirbergenov TB, Malinovskaya KI, Revazova YA, Ingel FI, Bratslavsky VA, Terentyev AB, Shapiro AA, Williams GM (1994) Genotoxicity and carcinogenicity testing of 1,2-dibromopropane and 1,1,3-tribromopropane in comparison to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Cell Biol Toxicol* 10: 265–279
- Bentley KS, Working PK (1988) Activity of germ-cell mutagens and nonmutagens in the rat spermatocyte UDS assay. *Mutat Res* 203: 135–142
- Biava CG, Smuckler EA, Whorton D (1978) The testicular morphology of individuals exposed to Dibromochloropropane. *Exp Mol Pathol* 29: 448–458
- Biles RW, Connor TH, Trieff NM, Legator MS (1978) The influence of contaminants on the mutagenic activity of dibromochloropropane (DBCP). *J Environ Pathol Toxicol* 2: 301–312
- Bjorge C, Wiger R, Holme JA, Brunborg G, Andersen R, Dybing E, Soderlund EJ (1995) In vitro toxicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in different testicular cell types from rats. *Reprod Toxicol* 9: 461–473

- Bjorge C, Brunborg G, Wiger R, Holme JA, Scholz T, Dybing E, Soderlund EJ (1996 a) A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells. *Reprod Toxicol* 10: 509–519
- Bjorge C, Wiger R, Holme JA, Brunborg G, Scholz T, Dybing E, Soderlund EJ (1996 b) DNA strand breaks in testicular cells from human and rats following in vitro exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Reprod Toxicol* 10: 51–59
- Blum A, Ames BN (1977) Flame-retardant additives as possible cancer hazards. *Science* 195: 17–23
- Bradley MO, Dysart G (1985) DNA single-strand breaks, double-strand breaks and crosslinks in rat testicular germ cells: measurements of their formation and repair by alkaline and neutral filter elution. *Cell Biol Toxicol* 1: 181–195
- Brown DP (1992) Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants—an update. *Scand J Work Environ Health* 18: 155–161
- Brunborg G, Holme JA, Soderlund EJ, Omichinski JG, Dybing E (1988) An automated alkaline elution system: DNA damage induced by 1,2-dibromo-3-chloropropane in vivo and in vitro. *Anal Biochem* 174: 522–536
- Brunborg G, Soderlund EJ, Holme JA, Dybing E (1996) Organ-specific and transplacental DNA damage and its repair in rats treated with 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Chem Biol Interact* 101: 33–48
- Connor TH, Cantelli-Forti G, Sitra P, Legator MS (1979) Bile as a source of mutagenic metabolites produced in vivo and detected by *Salmonella typhimurium*. *Environ Mutagen* 1: 269–276
- Dohn DR, Graziano MJ, Casida JE (1988) Metabolites of [3-¹³C] 1,2-dibromo-3-chloropropane in male rats studied by ¹³C and ¹H-¹³C correlated two-dimensional NMR spectroscopy. *Exp Pharmacol* 37: 3485–3495
- Eaton M, Schenker M, Whorton MD, Samuels S, Perkins C, Overstreet J (1986) Seven-year follow-up of workers exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *J Occup Med* 28: 1145–1150
- Egnatz DG, Ott MG, Townsend JC, Olson RD, Johns DB (1980) DBCP and testicular effects in chemical workers: an epidemiological survey in Midland, Michigan. *J Occup Med* 22: 727–732
- Ghanayem BI, Maronpot RR, Matthews HB (1986) Association of chemically induced forestomach cell proliferation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 32: 271–278
- Generoso WM, Cain KT, Hughes LA (1985) Tests for dominant-lethal effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in male and female mice. *Mutat Res* 156: 103–108
- George E, Wootton AK, Gatehouse DG (1990) Micronucleus induction by azobenzene and 1,2-dibromo-3-chloropropane in the rat: evaluation of a triple-dose protocol. *Mutat Res* 234: 129–134
- Gingell R, Beatty PW, Mitschke HR, Page AC, Sawin VL, Puchta L, Kramer WG (1987) Toxicokinetics of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 91: 386–394
- Glass RI, Lyness RN, Mengele DC, Powell KE, Kahn E (1979) Sperm count depression in pesticide applicators exposed to dibromochloropropane. *Am J Epidemiol* 109: 346–351
- Holme JA, Soderlund EJ, Brunborg G, Omichinski JG, Bekkedal K, Trygg B, Nelson SD, Dybing E (1989) Different mechanisms are involved in DNA damage, bacterial mutagenicity and cytotoxicity induced by 1,2-dibromo-3-chloropropane in suspensions of rat liver cells. *Carcinogenesis* 10: 49–54
- Holme JA, Soderlund EJ, Brunborg G, Lag M, Nelson SD, Dybing E (1991) DNA damage and cell death induced by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) and structural analogs in monolayer culture of rat hepatocytes: 3-aminobenzamide inhibits the toxicity of DBCP. *Cell Biol Toxicol* 7: 413–432
- Holme JA, Bjorge C, Trbojevic M, Olsen AK, Brunborg G, Soderlund EJ, Bjoras M, Seeberg E, Scholz T, Dybing E, Wiger R (1998) Effects of chemical-induced DNA-damage on male germ cells. *Arch Toxicol* 20: 151–60
- Huff JE (1983) 1,2-Dibromo-3-Chloropropane. *Environ Health Perspect* 47: 365–369
- Humphreys WG, Kim D-H, Guengerich FP (1991) Isolation and characterization of N7-guanyl adducts derived from 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Chem Res Toxicol* 4: 445–453
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1979) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, some halogenated hydrocarbons, IARC Lyon 20: 83–96
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Genetic and related effects: an updating of selected IARC Monographs, IARC Lyon Suppl 6: 219–221
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs, IARC Lyon Suppl 7: 191–192

30 1,2-Dibrom-3-chloropropan

- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, 1,2-dibromo-3-chloropropane, IARC Lyon 71: 479–500
- Inoue T, Miyazawa T, Tanahashi N, Moriya M, Shirasu Y (1982) Induction of sex-linked recessive lethal mutations in *Drosophila melanogaster* males by gaseous 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat Res* 105: 89–94
- Kale PG, Baum JW (1982) Genetic Effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in *Drosophila*. *Environ Mutagen* 4: 681–687
- Kapp JR RW (1979) Mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP): in vivo cytogenetics study in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 48: 46
- Kapp JR RW, Picciano D, Jakobson C (1979) Y-chromosome nondisjunction in dibromochloropropane-exposed workmen. *Mutat Res* 64: 49–51
- Kapp RW, Jakobson CB (1980) Analysis of human spermatozoa for Y chromosomal nondisjunction. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1: 193–211
- Kato Y, Matano O, Goto S (1979) Covalent binding of DBCP to proteins in vitro. *Toxicol Lett* 3: 299–302
- Kato Y, Sato K, Harada T, Maki S, Matano O, Goto S (1980) Correlation between macromolecular binding of DBCP-metabolite and pathogenicity of necrosis. *J Pestic Sci* 5: 81–88
- Kitchin KT, Brown JL (1994) Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology* 88: 31–49
- Kluwe WM, McNish R, Smithson K, Hook JB (1981) Depletion by 1,2-dibromoethane, 1,2-dibromo-3-chloropropane, tris(2,3-dibromopropyl)phosphate, and hexachloro-1,3-butadiene of reduced non-protein sulfhydryl groups in target and non-target organs. *Biochem Pharmacol* 30: 2265–2271
- Kluwe WM, Lamb JCIV, Greenwell AE, Harrington FW (1983) 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP)-induced infertility in male rats mediated by a post testicular effect. *Toxicol Appl Pharmacol* 71: 294–298
- Kodama JK, Dunlap MK (1956) Toxicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Fed Proc* 16: 448
- La DK, Lilly PD, Anderegge RJ, Swenberg JA (1995) DNA adduct formation in B6C3F1 mice and Fischer-344 rats exposed to 1,2,3-trichloropropane. *Carcinogenesis* 16: 1419–1424
- Lag M, Omichinski JG, Dybing E, Nelson SD, Soderlund EJ (1994) Mutagenic activity of halogenated propanes and propenes: effect of bromine and chlorine positioning. *Chem Biol Interact* 93: 73–84
- Lag M, Soderlund E, Brunborg G, Dahl JE, Holme JA, Omichinski JG, Nelson SD, Dybing E (1989 a) Species differences in testicular necrosis and DNA damage, distribution and metabolism of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Toxicology* 58: 133–144
- Lag M, Soderlund E, Omichinski JG, Nelson SD, Dybing E (1989 b) Metabolism of selectively methylated and deuterated analogs of 1,2-dibromo-3-chloropropane: role in organ toxicity and mutagenicity. *Chem Biol Interact* 69: 33–44
- Lamb JC, Reel J, Tyl R, Lawton AD (1997) Dibromochloropropane. *Environ Health Perspect* 105: 299–300
- Lantz GD, Cunningham GR, Huckins C, Lipschultz LI (1981) Recovery from severe oligospermia after exposure to dibromochloropropane. *Fertil Steril* 35: 46–53
- Lee IP, Suzuki K (1979) Induction of unscheduled DNA synthesis in mouse germ cells following 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) exposure. *Mutat Res* 68: 169–173
- Leone M, Costa M, Capitanio GL, Palmero S, Prati M, Messina Leone M (1988) Dibromochloropropane (DBCP) effects on the reproductive function of the adult male rat. *Acta Eur Fertil* 19: 99–103
- Lipschultz LI, Ross CE, Whorton D, Milby T, Smith R, Joyner RE (1980) Dibromochloropropane and its effect on testicular function in man. *J Urol* 124: 464–468
- Loveday KS, Lugo MH, Resnik MA, Anderson BE, Zeiger E (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro II. Results with 20 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 13: 60–94
- MacFarland RT, Gandolfi AJ, Sipes IG (1984) Extra-hepatic GSH-dependent metabolism of 1,2-dibromoethane (DBE) and 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in the rat and mouse. *Drug Chem Toxicol* 7: 213–227
- McKee RH, Phillipps RD, Traul KA (1987) The genetic toxicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane, 1,2-dibromo-3-chloro-2-methylpropane, and 1,2,3-tribromo-2-methylpropane. *Cell Biol Toxicol* 3: 391–406

- Milby TH, Whorton DM (1980) Epidemiological assessment of occupational related chemically induced sperm count suppression. *J Occup Med* 22: 77–82
- Miller GE, Brabec MJ, Kulkarni AP (1986) Mutagen activation of 1,2-dibromo-3-chloropropane by cytosolic glutathione-S-transferases and microsomal enzymes. *J Toxicol Environ Health* 19: 503–518
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Group1, 2A and 2B) The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat Res* 389: 3–122
- Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat Res* 116: 185–216
- NCI (National Cancer Institute) (1978) Bioassay of dibromochloropropane for possible carcinogenicity (Carcinogenesis Technical Report Series, No 28) National Institute of Health, US Department of Health, Education and Welfare, DHEW Publication No. (NIH) 78–828
- NTP (National Toxicology Program) (1982) Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromo-3-chloropropane (CAS-No 96-12-8) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation study). NTP Technical Report 206, Research Triangle Park, NC, USA
- Ohta T, Nakamura N, Moriya M, Shirasu Y, Kada T (1984) The SOS-function-inducing activity of chemical mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat Res* 131: 101–109
- Olson GW, Lanham JM, Bodner KM, Hylton DB, Bond GG (1990) Determinants of spermatogenesis recovery among workers exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *J Occup Med* 32: 979–984
- Olson GW, Bodner KM, Stafford BA, Cartmill JB, Gondek MR (1995) Update of the mortality experience of employees with occupational exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Am J Ind Med* 28: 399–410
- Omichinski JG, Brunborg G, Soderlund EJ, Dahl JE, Bansano JA, Holme JA, Nelson SD, Dybing E (1987) Renal necrosis and DNA damage caused by selectively deuterated and methylated analogs of 1,2-dibromo-3-chloropropane in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 91: 358–370
- Omichinski JG, Soderlund EJ, Dybing E, Pearson PG, Nelson SD (1988 a) Detection and mechanism of formation of the potent direct-acting mutagen 2-bromoacrolein from 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol* 92: 286–294
- Omichinski JG, Brunborg G, Holme JA, Soderlund EJ, Nelson SD, Dybing E (1988 b) The role of oxidative and conjugative pathways in the activation of 1,2-dibromo-3-chloropropane to DNA-damaging products in rat testicular cells. *Mol Pharmacol* 34: 74–79
- Osterloh J, Letz G, Pond S, Becker C (1983) An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. *Mutat Res* 113: 407–415
- Pearson PG, Omichinski JG, Myers TG, Soderlund EJ, Dybing E, Nelson SD (1990 a) Metabolic activation of 1,2-dibromo-3-chloropropane to mutagenic metabolites: detection and mechanism of formation of (Z)- and (E)-2-chloro-3-(bromomethyl)oxirane. *Chem Res Toxicol* 3: 458–466
- Pearson PG, Soderlund EJ, Dybing E, Nelson SD (1990 b) Metabolic activation of 1,2-dibromo-3-chloropropane: evidence for the formation of reactive episulphonium ion intermediates. *Biochemistry* 29: 4971–4781
- Potashnik G (1983) A four-year reassessment of workers with dibromochloropropane-induced testicular dysfunction. *Andrologia* 15: 164–170
- Potashnik G, Phillip M (1988) Lack of birth defects among offspring conceived during or after paternal exposure to dibromochloropropane (DBCP). *Andrologia* 20: 90–94
- Potashnik G, Porath A (1995) Dibromochloropropane (DBCP): a 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. *J Occup Environ Med* 37: 1287–1292
- Potashnik G, Yanai-Inbar I (1987) Dibromochloropropane (DBCP): an 8-year reevaluation of testicular function and reproductive performance. *Fertil Steril* 47: 317–323
- Potashnik G, Ben-Aderet N, Israeli R, Yanai-Inbar I, Sober I (1978) Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril* 30: 444–447
- Prival MJ, McCoy EC, Gutter B, Rosenkranz HS (1977) Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate: mutagenicity of a widely used flame retardant. *Science* 195: 76–78
- Rao KS, Burek JD, Murray FJ, John JA, Schwetz BA, Bell TJ, Potts WJ, Parker CM (1983) Toxicologic and reproductive effects of inhaled 1,2-dibromo-3-chloropropane in rats. *Fundam Appl Toxicol* 3: 104–110

32 1,2-Dibrom-3-chloropropan

- Reznik G, Stinson SF, Ward JM (1980) Respiratory pathology in rats and mice after inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane or 1,2-dibromoethane for 13 weeks. *Arch Toxicol* 46: 233–240
- Roldan-Arjona T, Gracia-Pedrajas MD, Luque-Romero FL, Hera C, Pueyo C (1991) An association between mutagenicity of the ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis* 6: 199–205
- Rosenkranz HS (1975) Genetic activity of 1,2-dibromo-3-chloropropane, a widely used fumigant. *Bull Environ Contam Toxicol* 14: 8–12
- Ruddick JA, Newsome WH (1979) A teratogenicity and tissue distribution study on dibromochloropropane in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 21: 483–487
- Russell LB, Hunsicker PR, Cacherio NLA (1986) Mouse specific-locus test for the induction of heritable gene mutations by dibromochloropropane (DBCP). *Mutat Res* 170: 161–166
- Saito-Suzuki R, Teramoto S, Shirasu Y (1982) Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat Res* 101: 321–327
- Sandifer SH, Wilkins RT, Loardholt CB, Lane LG, Eldridge JC (1979) Spermatogenesis in agricultural workers exposed to dibromochloropropane (DBCP). *Bull Environ Contam Toxicol* 23: 703–710
- Sasaki YF, Imanishi H, Watanabe M, Sekiguichi, Moriya M, Shirasu Y, Tutikawa K (1986) Mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in the mouse spot test. *Mutat Res* 174: 145–157
- Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Quan Su Y, Matsusaka N, Tsuda S (1998) Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res* 419: 13–20
- Shemi D, Marx Z, Kaplanski J, Potashnik G, Sod-Moriah UA (1988) Testicular damage development in rats injected with dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Andrologia* 20: 331–337
- Shemi D, Sod-Moriah UA, Abraham M, Friedländer M, Potashnik G, Kaplanski J (1989) Ultrastructure of testicular cells in rats treated with dibromochloropropane (DBCP). *Andrologia* 21: 229–236
- Simula TP, Glancey MJ, Soderlund EJ, Dybing E, Wolf CR (1993) Increased mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane and tris(2,3-dibromopropyl)phosphate in *Salmonella* TA100 expressing human glutathione-S-transferases. *Carcinogenesis* 14: 2303–2307
- Soderlund EJ, Brunborg G, Omichinski JG, Holme JA, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E (1988) Testicular necrosis and DNA damage caused by deuterated and methylated analogs of 1,2-dibromo-3-chloropropane in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 94: 437–447
- Soderlund EJ, Lag M, Holme JA, Brunborg G, Omichinski JG, Dahl JE, Nelson SD, Dybing E (1990) Species differences in kidney necrosis and DNA damage, distribution and glutathione-dependent metabolism of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Pharmacol Toxicol* 66: 287–293
- Soderlund EJ, Brunborg G, Holme JA, Hongslo JK, Nelson SD, Dybing E (1991) Co-culture systems for assessing the stability and genotoxicity of reactive 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) metabolites. *Mutagenesis* 6: 25–30
- Soderlund EJ, Meyer DJ, Ketterer B, Nelson SD, Dybing E, Holme JA (1995) Metabolism of 1,2-dibromo-3-chloropropane by glutathione S-transferases. *Chem Biol Interact* 97: 257–272
- Sod-Moriah UA, Shemi D, Potashnik G, Kaplanski J (1990) Age-dependent differences in the effects of 1,2 dibromo-3-chloropropane (DBCP) on fertility, sperm count, testicular histology and hormonal profile in rats. *Andrologia* 22: 455–462
- Stolzenberg SJ, Hine CH (1979) Mutagenicity of halogenated and oxygenated three-carbon compounds. *J Toxicol Environ Health* 5: 1149–1158
- Stolzenberg SJ, Hine CH (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Environ Mutagen* 2: 59–66
- Takahashi W, Wong L, Rogers BJ, Hale RW (1981) Depression of sperm counts among agricultural workers exposed to dibromochloropropane and ethylene dibromide. *Bull Environ Contam Toxicol* 27: 551–558
- Teramoto S, Saito R, Aoyama H, Shirasu Y (1980) Dominant lethal mutation induced in male rats by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat Res* 77: 71–78
- Tezuka H, Ando N, Suzuki R, Terahata M, Moriyza M, Shirasu Y (1980) Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells treated with pesticides positive in microbial reversion assays. *Mutat Res* 78: 177–191

- Torkelson TR, Sadek SE, Rowe VK, Kodama JK, Anderson HH, Loquvam GS, Hine CH (1961) Toxicologic investigations of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol* 3: 545–559
- Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8: 57–81
- Warren DW, Ahamad N, Rudeen PK (1988) The effects of fetal exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane on adult male reproductive function. *Biol Reprod* 39: 707–716
- Weber GL, Steenwyk RC, Nelson SD, Pearson PG (1995) Identification of N-acetylcysteine conjugates of 1,2-dibromo-3-chloropropane: evidence of cytochrome P450 and glutathione mediated bioactivation pathways. *Chem Res Toxicol* 8: 560–573
- Wesseling C, Ahlborn A, Antich D, Rodriguez AC, Castro R (1996) Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 25: 1125–1131
- Whorton D, Foliart D (1983) Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive effects of dibromochloropropane (DBCP). *Mutat Res* 123: 13–30
- Whorton D, Foliart D (1988) DBCP: eleven years later. *Reprod Toxicol* 2: 155–161
- Whorton D, Milby TH (1980) Recovery of testicular function among DBCP workers. *J Occup Med* 22: 177–179
- Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH (1977) Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 17: 1259–1261
- Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA (1979) Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med* 21: 161–166
- Whorton D, Wong O, Morgan RW, Gordon N (1989) An epidemiologic investigation of birth outcomes in relation to dibromochloropropane contamination in drinking water in Fresno County, California, USA. *Int Arch Occup Environ Health* 61: 403–407
- Wiger R, Holme JA, Hongslo, Brunborg G, Haug K, Rodilla V, Dybing E, Soderlund EJ (1998) Single-strand breaks, cell cycle arrest and apoptosis in HL-60 and LLC_{PK}₁ cells exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Cell Biol Toxicol* 14: 267–282
- Wong O, Morgan RW, Whorton MD, Gordon N, Kheifets L (1989) Ecological analyses and case-control studies of gastric cancer and leukaemia in relation to DBCP in drinking water in Fresno County, California. *Br J Ind Med* 46: 521–528
- Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7: 349–367
- Zimmering S (1983) 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP) is positive for sex-linked recessive lethals, heritable translocations and chromosome loss in *Drosophila*. *Mutat Res* 119: 287–288

abgeschlossen am 28.02.2002