

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1,4-Dichlorbenzol

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 1,4-Dichlorbenzol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Kanzerogenität; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Leber; Niere

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 1,4-Dichlorbenzol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):626-677]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb10646d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10646d0065>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 24 Apr 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

1,4-Dichlorobenzene

[1,4-Dichlorbenzol]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10646d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 1,4-dichlorobenzene [106-46-7] considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

In mouse liver, 1,4-dichlorobenzene causes carcinoma after oral and inhalation exposure and is mitogenic and cytotoxic. In reliable studies it is not genotoxic. As a non-genotoxic mechanism is of prime importance and genotoxic effects play at most a minor part, provided the maximum concentration at the workplace (MAK value) is observed, 1,4-dichlorobenzene is now classified in Category 4 for carcinogenic substances.

The chronic local NOAEC of 20 ml/m³ for changes in the olfactory epithelium of the rat nose would correspond to a MAK value of 10 ml/m³. However, the most sensitive toxicological effect is hepatocellular hypertrophy with a LOAEL of 10 mg/kg body weight and day in an oral 52-week study with dogs. Because of the low severity and incidence of the effect, a NAEL of 5 mg/kg body weight and day is assumed. This NAEL is scaled to a MAK value of 2 ml/m³.

Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is assigned. As it is not known if the effects are due to the metabolites or 1,4-dichlorobenzene itself, the default excursion factor of 2 is assigned.

The NOAECs for developmental toxicity in rats and rabbits are 500 and 100 ml/m³, respectively, and the differences to the MAK value are sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed and 1,4-dichlorobenzene is assigned to Pregnancy Risk Group C. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and 1,4-dichlorobenzene remains designated with an "H" notation. Sensitization is not expected from the limited data.

Keywords

1,4-Dichlorbenzol; p-Dichlorbenzol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1,4-Dichlorbenzol

[106-46-7]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017) **2 ml/m³ (ppm) \triangleq 12 mg/m³**
Spitzenbegrenzung (2017) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2**

Hautresorption (2001) **H**
Sensibilisierende Wirkung **–**
Krebserzeugende Wirkung (2017) **Kategorie 4**
Fruchtschädigende Wirkung (2017) **Gruppe C**
Keimzellmutagene Wirkung **–**

BAT-Wert **–**
EKA (2005)

| | |
|---------------------------------|--|
| 1,4-Dichlorbenzol (Luft) | 2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse) (Urin) |
| 10 ml/m³ | 20 mg/g Kreatinin |
| 20 ml/m³ | 40 mg/g Kreatinin |
| 50 ml/m³ | 100 mg/g Kreatinin |

| | |
|--|--|
| Schmelzpunkt | 52,09 °C (SRC 2015) |
| Siedepunkt bei 1013 hPa | 174,12 °C (ECHA 2015) |
| Dampfdruck bei 25 °C | 2,3 hPa (SRC 2015) |
| log K _{ow} | 3,44 (SRC 2015) |
| Löslichkeit bei 25 °C | 81,3 mg/l Wasser (SRC 2015) |
| 1 ml/m³ (ppm) \triangleq 6,1 mg/m³ | 1 mg/m³ \triangleq 0,164 ml/m³ (ppm) |

Es liegen eine Begründung aus dem Jahr 1991 und ein Nachtrag von 2001 vor.

Dieser Nachtrag wurde erstellt, da neue Studien vorliegen, und er basiert im Wesentlichen auf den Datenzusammenstellungen von EU (2004) und SCOEL (2014).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,4-Dichlorbenzol wirkt beim Menschen und im Tierversuch leicht reizend an der Haut und am Auge. In den chronischen Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen treten als empfindlichste Endpunkte ab 75 ml/m^3 Veränderungen am olfaktorischen und respiratorischen Epithel der Nase auf. Bei Ratten, Mäusen und Hunden erweist sich nach wiederholter Aufnahme von 1,4-Dichlorbenzol insbesondere die Leber als Zielorgan, bei männlichen Ratten auch die Niere. Bei hohen Konzentrationen von 1,4-Dichlorbenzol treten auch bei weiblichen Ratten und bei männlichen und weiblichen Mäusen erhöhte Nierengewichte auf.

Bei Mäusen verursacht die orale und die inhalative Exposition gegen 1,4-Dichlorbenzol hepatozelluläre Adenome und Karzinome und auch seltene Hepatoblastome mit signifikant erhöhter Inzidenz, jedoch nur bei der jeweils höchsten Dosierung von 600 mg/kg KG und Tag bzw. 300 ml/m^3 . Nach inhalativer Exposition treten bei männlichen Mäusen bei 300 ml/m^3 zudem histiozytäre Sarkome in der Leber auf. 1,4-Dichlorbenzol verursacht nach oraler Gabe bei männlichen Ratten Karzinome der Nieren, die auf den spezies- und geschlechtsspezifischen Mechanismus der $\alpha_2\text{-Globulin-Nephropathie}$ zurückgeführt werden können, der keine Relevanz für den Menschen besitzt. Bei männlichen F344-Ratten werden die mit hoher Spontaninzidenz auftretenden mononukleären Leukämien und in der Inhalationsstudie bei weiblichen Ratten C-Zell-Adenome in der Schilddrüse beobachtet.

In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität beim Kaninchen ist die Zahl der Resorptionen ab 200 ml/m^3 erhöht, und in der höchsten Konzentration von 800 ml/m^3 werden eine retroösophageale Verlagerung der rechten Subclavia-Arterie und eine Deformation der Pfoten bei Flexion beobachtet. Nach Schlundsondengabe ist bei Ratten ab 500 mg/kg KG und Tag das Fetengewicht reduziert und die Zahl skelettaler Anomalien nach pränataler Exposition erhöht. In zwei Generationenstudien an der Ratte ist die Wurfgröße nach Inhalation ab 538 ml/m^3 bzw. das Feten-gewicht bei der Geburt nach Schlundsondengabe ab 90 mg/kg KG und Tag reduziert.

Die Mehrheit der In-vitro- und In-vivo-Tests zeigt keine genotoxische Wirkung. Einzelne positive In-vitro-Untersuchungen sind zum einen nicht reproduzierbar oder sind mit nicht Prüfrichtlinien-konformen Testsystemen durchgeführt worden und vermutlich aufgrund von Zytotoxizität falsch-positiv. Aus nicht Prüfrichtlinien-konformen In-vivo-Untersuchungen ergeben sich Hinweise auf eine genotoxische Wirkung in einzelnen Organen wie Niere und Leber. Die Induktion von Mikronuklei in zur Proliferation stimulierten Nierenzellen der Ratte sind Einzelbefunde, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhalten werden. Die Dosisabhängigkeit ist nicht untersucht. Insgesamt zeigen die verlässlichen Untersuchungen, dass 1,4-Dichlorbenzol kein genotoxisches Potenzial besitzt.

Es liegen nach wie vor keine validen klinischen oder experimentellen Befunde vor, die auf eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol hinweisen.

2 Wirkungsmechanismus

Leber

Nach oraler oder inhalativer Exposition von Mäusen gegen 1,4-Dichlorbenzol wurde eine kanzerogene Wirkung in der Leber festgestellt (Aiso et al. 2005 b; NTP 1987). Die hepatozellulären Karzinome traten bei den Mäusen nur bei hepatotoxischen Dosierungen auf. In den Studien an Ratten zeigte sich keine kanzerogene Wirkung in der Leber. Die hepatotoxische Wirkung war bei Ratten nur gering ausgeprägt. An der Kanzerogenität von 1,4-Dichlorbenzol könnten Chlorhydrochinone und ihre Glutathion-Konjugate über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies beteiligt sein (SCOEL 2014). So wurde bei Hämoxigenase-1 Reporter-Mäusen in vivo nachgewiesen, dass die zweimalige Gabe von 600 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag zu starker Induktion von oxidativem Stress in der Leber führte (Henderson et al. 2015). In mehreren Studien konnte für 1,4-Dichlorbenzol eine mitogene und promovierende Wirkung an der Mäuseleber gezeigt werden (Eldridge et al. 1992; Umemura et al. 1996), welche möglicherweise durch substituierte Hydrochinon-Metabolite verursacht wird (Butterworth et al. 2007). Bei Ratten und Mäusen verursachte 1,4-Dichlorbenzol Zellproliferation in der Leber (Umemura et al. 1998). Die mitogene Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol auf die Leber wurde auch ohne ausgeprägte Lebertoxizität beobachtet, so dass ein ausschließlich zytotoxischer Mechanismus der Leberkanzerogenese bei der Maus eher unwahrscheinlich ist (Butterworth et al. 2007). Jedoch sind die Zusammenhänge zwischen Zellproliferation, Hepatotoxizität und Lebertumoren auch im Hinblick auf die Speziesunterschiede im Metabolismus noch nicht ausreichend aufgeklärt (SCOEL 2014).

Niere

Die bei männlichen Ratten beobachtete Kanzerogenität in der Niere kann auf den spezies- und geschlechtsspezifischen Mechanismus der α_{2u} -Globulin-Nephropathie zurückgeführt werden, der keine Relevanz für den Menschen besitzt (Nachtrag 2001).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Toxikokinetik und Metabolismus von 1,4-Dichlorbenzol sind im Nachtrag 2001 ausführlich dargestellt.

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1,4-Dichlorbenzol ist 87,6, berechnet nach Buist et al. (2012).

Nach einmaliger oraler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol lag die Aufnahme bei Ratten und Mäusen bei 71 bzw. 72 % der verabreichten Dosis. Nach wiederholter oraler Aufnahme wurden von Ratten 62 % der verabreichten Dosis resorbiert. Nach inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen gegen 160 ml/m³ lag die Bioverfügbarkeit bei 33 bzw. 59 %, nach wiederholter Exposition von Ratten gegen 500 ml/m³ bei 25 %, was auf eine konzentrationsabhängige respiratorische Depression zurückgeführt wurde (Nachtrag 2001).

In US EPA (2006) wird angegeben, dass nach oraler Gabe bei Ratten 4 % in den Faeces und 80 % im Urin gefunden werden, damit liegt die orale Resorption im Bereich von 90 % (Butterworth et al. 2007).

Nach einstündiger inhalativer Exposition von sieben männlichen Probanden gegen 2,6 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ wurden die Konzentrations-Zeit-Verläufe der Substanz in der Ausatemluft und im Serum sowie die des Metaboliten 2,5-Dichlorphenol im Urin untersucht. Dabei wurde eine mittlere pulmonale Retention von 56 ± 9 % bestimmt. Der Hauptweg der Elimination war die Ausscheidung mit dem Urin und nicht die Exhalation. Im Mittel wurden innerhalb von 9,5 Stunden nach Beginn der Exposition 7,7 % der aufgenommenen Dosis als 2,5-Dichlorphenol mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate des Metaboliten erreichte ihr Maximum eine Stunde nach Ende der Exposition. Zehn Minuten nach Ende der Exposition lag die Konzentration von 1,4-Dichlorbenzol in der Ausatemluft unter der Nachweisgrenze von 0,02 ml/m³. Die Konzentration von 1,4-Dichlorbenzol im Plasma lag bei allen Probanden eine Stunde nach Ende der Exposition mit im Mittel 10,8 ng/ml bei weniger als der Hälfte der Konzentration, unmittelbar nach Ende der Exposition von im Mittel 34,8 ng/ml. Der Großteil der resorbierten Substanz scheint sich schnell in die Gewebe zu verteilen und die vollständige Elimination benötigt eine längere Zeit. Mit einem linearen Zwei-Kompartiment-Modell wurden die Mengen der täglichen Aufnahme und der internen Akkumulation nach chronischer Exposition gegen 1 µl 1,4-Dichlorbenzol/m³ (ppb) auf 0,27 mg/Tag bzw. 2,9 mg abgeschätzt (Yoshida et al. 2002).

Untersuchungen zur dermalen Penetration von 1,4-Dichlorbenzol liegen nicht vor. Mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) ergeben sich bei einstündiger Exposition von Händen und Unterarmen (2000 cm²) gegen eine gesättigte wässrige Lösung von 1,4-Dichlorbenzol Fluxe von 0,217; 0,005 bzw. 0,003 mg/cm² und Stunde und somit Aufnahmemengen von etwa 430 mg, 10,4 mg bzw. 5,5 mg.

Unabhängig vom Aufnahmeweg werden die höchsten Konzentrationen von 1,4-Dichlorbenzol in Fettgewebe, Leber, Nieren, Lunge, Gonaden und Haut gemessen (Nachtrag 2001). Bei männlichen Ratten kann es in geringem Ausmaß in der Niere als Komplex mit α_{2u} -Globulin akkumulieren (SCOEL 2014).

Die Ausscheidung von 1,4-Dichlorbenzol erfolgt rasch, nach wiederholter inhalativer oder oraler Aufnahme waren 91 bis 97 % der aufgenommenen Dosis innerhalb von 5 bis 7 Tagen eliminiert. Unabhängig vom Aufnahmeweg werden mehr als 70 %

mit dem Urin und 3 bis 11 % mit den Fäzes ausgeschieden. Bei männlichen F344-Ratten wurden nach oraler Verabreichung bis zu 12 % in der Atemluft nachgewiesen (Nachtrag 2001).

Die vorliegenden Daten lassen auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf von 1,4-Dichlorbenzol schließen (Nachtrag 2001).

3.2 Metabolismus

Ein Metabolismusschema ist im Nachtrag 2001 dargestellt. 1,4-Dichlorbenzol wird zu 2,5-Dichlorphenol oxidiert und mit dem Urin in freier Form sowie als Sulfat- und Glucuronsäure-Konjugate ausgeschieden (SCOEL 2014).

Der Metabolit 2,5-Dichlorhydrochinon wurde bei F344-, jedoch nicht bei Wistar-Ratten nachgewiesen. Eine In-vitro-Studie mit Lebermikrosomen der Maus berichtet die Bildung von 2,5-Dichlorhydrochinon bei der Umsetzung von 1,4-Dichlorbenzol, In-vivo-Daten liegen für die Maus nicht vor (EU 2004; Hissink et al. 1997).

In-vitro-Untersuchungen mit Lebermikrosomen haben ergeben, dass 1,4-Dichlorbenzol in der Mäuseleber eine signifikante Umsetzung von 15 % zu den Metaboliten erfährt, während mit Lebermikrosomen von Ratte und Mensch lediglich eine Umsetzung von 0,3 bzw. 1,1 % erreicht wurde (Hissink et al. 1997).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu einmaliger Exposition und Kanzerogenität beim Menschen liegen keine neuen Daten vor.

Wiederholte Exposition

In einer Querschnittstudie lag die Konzentration von 2,5-Dichlorphenol im Urin, dem Hauptmetaboliten von 1,4-Dichlorbenzol, bei exponierten Arbeitern einer Fabrik für Mottenkugeln in Taiwan höher ($n = 45$, $105,38 \mu\text{g/l}$, GSD 6,21) als bei nicht-exponierten Kontrollpersonen ($n = 29$, $1,08 \mu\text{g/l}$, GSD 3,73). Informationen zum Gesundheitszustand wurden über Fragebögen und biochemische Tests erhoben. Leukozytenzahl im Blut und Alaninaminotransferase-Aktivität im Serum waren bei den Exponierten signifikant erhöht und signifikant mit der 2,5-Dichlorphenol-Konzentration im Urin korreliert. Auch nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und Rauchgewohnheiten bestanden die Assoziationen fort. Zudem waren die Blut-Harnstoff-Stickstoff-Gehalte (BUN) bei den exponierten Arbeitern signifikant erhöht ($13,28 \pm 3,32 \text{ mg/dl}$, $11,85 \pm 4,00 \text{ mg/dl}$ und $15,18 \pm 4,05 \text{ mg/dl}$ bei Kontrollpersonen, indirekt exponierten Arbeitern bzw. direkt exponierten Arbeitern). Dies wurde auch für die Kreatinin-korrigierten Werte gezeigt (BUN/Kreatinin-Verhältnis: $15,59 \pm 5,12 \text{ mg/dl}$, $12,50 \pm 4,46 \text{ mg/dl}$ und $17,88 \pm 6,03 \text{ mg/dl}$ bei Kontrollpersonen, indirekt exponierten Arbeitern bzw. direkt exponierten Arbeitern). Die Gruppe nicht-exponierter Kontrollpersonen bestand aus medizinischem und Verwaltungs-Personal. Die indirekt exponierten Arbeiter waren in den Büros ohne di-

rekten Kontakt mit den Rohmaterialien oder Zwischenprodukten beschäftigt. Die direkt exponierten Arbeiter hatten Umgang mit den Rohmaterialien, den Zwischenprodukten und den Enderzeugnissen (Hsiao et al. 2009). Angaben zu Luftkonzentrationen fehlen in dieser Studie. Beim Biomonitoring wurde lediglich das freie (unkonjugierte) 2,5-Dichlorphenol im Urin gemessen, was eine hinreichend exakte Beurteilung der Exposition nicht zulässt. Die Unterschiede bei den erhobenen klinischen Parametern sind nur gering und liegen innerhalb üblicher Normbereiche. Die dargestellten Korrelationen sind schwach und die Exponierten und Nicht-Exponierten unterscheiden sich in einigen wichtigen Merkmalen wie Alkoholkonsum und Raucherstatus. Daher sieht die Kommission die Studie als nicht hinreichend belastbar für eine Grenzwertableitung an.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Der wiederholte Hautkontakt mit 1,4-Dichlorbenzol in flüssigem oder dampfförmigem Zustand verursacht leichte Reizwirkung (brennendes Gefühl ohne Aufbrechen der Haut („cracking“)) (EU 2004).

Bei Arbeitern wird berichtet, dass bei Konzentrationen zwischen 50 und 80 ml/m³ Reizungen der Nase und der Augen aufgetreten waren. Ab 160 ml/m³ verstärkten sich die Effekte und betrafen auch den Atemtrakt. Angaben zu möglichen Co-Expositionen fehlen. Eindeutige Korrelationen zwischen Konzentration und Wirkung wurde nicht beobachtet, möglicherweise weil die Konzentrationsangaben nur als Bereich und Mittelwert vorliegen, aber das Auftreten von Expositionsspitzen nicht ausgeschlossen werden kann (EU 2004).

Allergene Wirkung

Bei einem 69-jährigen Mann trat, als er einen Stuhl benutzte, der kurz zuvor mit kristallinem 1,4-Dichlorbenzol behandelt worden war, eine akute Episode von Atemnot auf. Ein bis zwei Tage darauf entwickelten sich beidseitige Petechien und purpurische Veränderungen an Händen, Unterarmen, Füßen und Beinen, verbunden mit Schwellungen an Händen und Füßen. Ein Epikutantest oder eine Reexposition gegen die Substanz wurden nicht vorgenommen. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine Glomerulonephritis. Ein Basophilen-Degranulationstest verlief positiv (Nalbandian und Pearce 1965).

Reproduktionstoxizität

Es wird über eine schwangere Frau berichtet, bei der die orale Aufnahme von 5 bis 10 g 1,4-Dichlorbenzol pro Woche während der Schwangerschaft keine Hinweise auf Anomalien bei dem Kind ergab. Die Mutter wies eine reversible hämolytische Anämie auf (EU 2004).

Genotoxizität

Drei gesunde Probanden wurden eine Stunde lang gegen 1,4-Dichlorbenzol-Dampf in Konzentrationen von 2,4 bis 2,8 ml/m³ exponiert. Eine Blutentnahme erfolgte jeweils vor, unmittelbar nach der Exposition und eine Stunde später. Zur Untersuchung auf DNA-bindende Metaboliten wurde das Blutserum mit Kalbsthymus-DNA inkubiert, und nach DNA-Isolierung wurden mittels ³²P-Postlabeling die DNA-Addukte analysiert. Die DNA-Addukt-Profile waren durch die Exposition unverändert (Tian et al. 2001 b).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Angaben zur akuten Toxizität finden sich in der Begründung 1991 und im Nachtrag 2001. Zur oralen, dermalen, intraperitonealen und subkutanen akuten Toxizität liegen keine neuen Erkenntnisse vor.

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die RD₅₀ bei männlichen und weiblichen F344-Ratten wurde mit 613 bzw. 719 ml/m³ angegeben und lag bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen bei 270 bzw. 245 ml/m³. Die Angaben zur Versuchsdurchführung sind unvollständig, es wurden nur zwei bis drei Konzentrationen für die Dauer von je 10 Minuten getestet (EU 2004).

Die sechsstündige inhalative Exposition gegen 500 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ führte zu einem starken Rückgang der Atemfrequenz bei Ratten und Mäusen mit einem um 50 % verringerten Minutenvolumen (EU 2004).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In Tabelle 1 sind alle bewertungsrelevanten sowie neu vorliegende Inhalationsstudien mit 1,4-Dichlorbenzol dargestellt. Weitere Studien finden sich im Nachtrag 2001.

In den verfügbaren Studien an Ratten und Mäusen hat sich insbesondere die Leber und bei männlichen Ratten auch die Niere als Zielorgan der toxischen Wirkungen von 1,4-Dichlorbenzol erwiesen. Bei hohen Konzentrationen von 1,4-Dichlorbenzol treten auch bei weiblichen Ratten und bei männlichen und weiblichen Mäusen erhöhte Nierengewichte auf. In den chronischen Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen treten als empfindlichste Endpunkte ab 75 ml/m³ Veränderungen am olfaktorischen und respiratorischen Epithel der Nase auf (siehe Tabelle 2).

Tab. 1 Wirkungen von 1,4-Dichlorbenzol nach wiederholter inhalativer Exposition

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--------------------------------------|---|--|--|
| Ratte, F344, 10 ♂, 10 ♀ | 2 Wochen, 0, 120, 180, 270, 400, 600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >99,9 % | ab 120 ml/m³: ♂: Niere: eosinophile Körperchen/hyaline Tröpfchen (Schweregrad konzentrationsabh. ↑); ♀: Hb ↓; ab 180 ml/m³: ♀: Serum: Cholesterin ↑; ab 400 ml/m³: Hb ↓; Serum: Cholesterin ↑; 600 ml/m³: Futteraufnahme 1. Woche ↓; ♂: Thrombozyten ↑; Serum: Albumin ↑ | JMHLW 1995 a, b |
| Ratte, F344, 10 ♂, 10 ♀ | 13 Wochen, 0, 25, 55, 120, 270, 600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >99,9 % | ab 55 ml/m³: ♀: Urin: pH-Wert ↑; 55 ml/m³: ♀: Leber: abs. Gew. ↑ (10 %); ab 120 ml/m³: ♂: Erythrozyten, Hb u. Hct ↓; Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (rel.: 120 ml/m ³ ; 7 %); | Aiso et al. 2005 a; JMHLW 1995 a, c |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Ratte, F344, 50 ♂, 50 ♀ | 104 Wochen, 0, 20, 75, 300 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >99,9 % | <p>ab 270 ml/m³: Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (rel.: 270 ml/m³; ♂: 15 %, ♀: 8 %; 600 ml/m³; ♂: 43 %, ♀: 28 %); ♂: Serum: Cholesterin ↑, Phospholipide ↑, ALT ↓, ALP ↓, Calcium ↑; Niere: abs. u. rel. Gew. ↑, hyaline Tröpfchen ↑, Nekrose proximaler Tubulus ↑, Harnzylinder ↑; Leber: zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie (3/10, nicht sign.);</p> <p>600 ml/m³: Futtermittelaufnahme zeitweise ↑; Serum: Gesamtprotein ↑, Cholesterin ↑, Albumin ↑, Phospholipide ↑, AST ↓; Niere: abs. u. rel. Gew. ↑; Leber: zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie (♂: 9/10, ♀: 3/10); ♂: MCV u. MCH ↓, Thrombozyten ↑; Serum: Triglyceride ↑, Harnstoff-Stickstoff ↑, Kreatinin ↑; Milz: abs. u. rel. Gew. ↑; Thymus: rel. Gew. ↓; Nasenhöhle: Hyperplasie Becherzellen (2/10, nicht sign.); Niere: Mineralisation ↑; ♀: Verschmutzung im Genitalbereich (9/10); Hb ↓; Serum: Glucose ↑</p> <p>20 ml/m³: ♂: Serum: Gesamtprotein ↓;</p> <p>ab 75 ml/m³: ♀: Nase: Schweregrad eosinophiler Veränderungen („eosinophilic globules“) des olfaktorischen Epithels ↑;</p> <p>300 ml/m³: Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑; abs. u. rel. Lebergew. ↑; ♂: Überleben ↓, MCV ↓, Serum: Cholesterin ↑, Phospholipide ↑, Kreatinin ↑, Calcium ↑; Leber: zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie ↑; Niere: abs. u. rel. Gew. ↑, Mineralisierung der Papillen, urotheliale Hyperplasien im Nierenbecken; ♀: Serum: Gesamtprotein ↓, Bilirubin ↑, Kalium ↑; Nase: eosinophile Veränderungen („eosinophilic globules“) des respiratorischen Epithels ↑; respiratorische Metaplasie des Drüsenepithels ↑; siehe auch Abschnitt 5.7.2</p> | <p>Aiso et al. 2005 b; JSHA 1995 in Nachtrag 2001; JMHLW 1995 d, e, f, g</p> |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-------------------------------------|---|--|--|
| Maus, BDF1, 10 ♂, 10 ♀ | 2 Wochen, 0, 120, 180, 270, 400, 600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >99,9 % | ab 120 ml/m³: ♀: Serum: Cholesterin ↑; ab 270 ml/m³: Serum: Cholesterin ↑; ♀: Serum: Gesamtprotein ↑, Albumin ↑, ALT ↑; ab 400 ml/m³: Serum: Gesamtprotein ↑, Albumin ↑, ALT ↑, Calcium ↑; ♂: Piloarrektion; ♀: Thrombozyten ↑; 600 ml/m³: Piloarrektion; Futteraufnahme 2. Woche ↑; Serum: Chlorid ↓; Leber: vergrößert (♂: 9/10, ♀: 10/10), hepatozelluläre Hypertrophie (♂: 2/2, ♀: 2/2); ♂: Serum: AST ↑; ♀: segmentkernige neutrophile Granulozyten ↑ | JMHLW 1995 a, b |
| Maus, BDF1, 10 ♂, 10 ♀ | 13 Wochen, 0, 25, 55, 120, 270, 600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >99,9 % | ab 25 ml/m³: ♂: Leber: rel. Gew. ↑ (bis 120 ml/m ³ : max. 10 %, 270 ml/m ³ : 24 %, 600 ml/m ³ : 62 %); 120 ml/m³: NOAEL; ab 270 ml/m³: ♂: ALT ↑; Niere: rel. Gew. ↑; Gehirn: rel. Gew. ↑; Leber: zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie (10/10), fokale Nekrosen (2/10, nicht sign.); ♀: Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (rel.: 8 %); 600 ml/m³: Serum: Gesamtprotein ↑, Cholesterin ↑, ALT ↑; Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (rel.: ♂: 62 %, ♀: 35 %), zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie mit Einzelzellnekrosen (♂: 10/10, ♀: 10/10); ♂: Serum: AST ↑, Harnstoff-Stickstoff ↑; ♀: KG ↑; Futteraufnahme zeitweise ↓; MCH ↑; Niere: abs. Gew. ↑ | Aiso et al. 2005 a; JMHLW 1995 a, c |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Maus, BDF1, 50 ♂, 50 ♀ | 104 Wochen, 0, 20, 75, 300 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit: >99,9 % | ab 20 ml/m³: ♂: leicht erhöhte Mortalität ohne Konzentrations-Wirkungs-Beziehung (Kontrolle: 10/49, 20 ml/m ³ : 18/49, 75 ml/m ³ : 18/50, 300 ml/m ³ : 19/49); 75 ml/m³: ♂: Nase: respiratorische Metaplasie des Drüsenepithels ↑, respiratorische Metaplasie des olfaktorischen Epithels ↑, beides ohne Konzentrations-Wirkungs- Beziehung (siehe Tabelle 2); Hoden: Mineralisation ↑; 300 ml/m³: Körpergewichtszunahme ↓, Leber: abs. u. rel. Gew. ↑, hepatozelluläre Karzinome u. Hepatoblastome ↑; rel. Nierengew. ↑; Serum: Cholesterin ↑, ALT ↑, AST ↑, LDH ↑, ALP ↑; ♂: Leber: zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie ↑, histiozytäre Sarkome ↑; Hoden: rel. Gew. ↑, Mineralisation ↑; ♀: MCH ↓, Verhältnis eosinophile Leukozyten zu Gesamt-Leukozyten ↓, Thrombozyten ↑, Serum: Harnstoff-Stickstoff ↑, Gesamtprotein ↑, Albumin ↑, Bilirubin ↑, Calcium ↑; Leber: hepatozelluläre Adenome ↑; abs. u. rel. Nierengew. ↑; Nase: respiratorische Metaplasie des Drüsenepithels ↑, respiratorische Metaplasie des olfaktorischen Epithels ↑; abs. und rel. Ovargewichte ↓; siehe auch Abschnitt 5.7.2 | Aiso et al. 2005 b; JISHA 1995 in Nachtrag 2001; JMHLW 1995 d, e, f, g |

ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; Hb: Hämoglobin; Hct: Hämatokrit; LDH: Lactatdehydrogenase; MCH: mittleres korpuskulares Hämoglobin; MCV: mittleres Erythrozyteinzelvolumen; MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Tab. 2 Wirkungen von 1,4-Dichlorbenzol an der Nase von Ratten und Mäusen nach 104 Wochen inhalativer Exposition (Aiso et al. 2005 b)

| Konzentration (ml/m ³) | männlich | | | | weiblich | | | |
|---|----------|----|------|-----|----------|----|------|------|
| | 0 | 20 | 75 | 300 | 0 | 20 | 75 | 300 |
| Ratten | | | | | | | | |
| Anzahl untersuchter Tiere | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| eosinophile Veränderungen | | | | | | | | |
| respir. Epithel ^{a)} | 4 | 1 | 5 | 4 | 11 | 10 | 14 | 38** |
| Grad 1 | 4 | 1 | 5 | 4 | 11 | 10 | 14 | 38 |
| olfaktor. Epithel | 33 | 22 | 21 | 26 | 49 | 46 | 46** | 50** |
| Grad 1 | 32 | 20 | 19 | 19 | 22 | 17 | 7 | 3 |
| Grad 2 | 1 | 1 | 1 | 7 | 21 | 27 | 16 | 27 |
| Grad 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 6 | 2 | 23 | 20 |
| respir. Metaplasie Drüsenepithel ^{a)} | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 4 | 33** |
| Grad 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 4 | 33 |
| Mäuse | | | | | | | | |
| Anzahl untersuchter Tiere | 49 | 49 | 50 | 49 | 50 | 50 | 49 | 50 |
| respir. Metaplasie | | | | | | | | |
| Drüsenepithel ^{a)} | 37 | 42 | 47* | 41 | 9 | 6 | 8 | 19 |
| Grad 1 | 28 | 29 | 27 | 30 | 9 | 6 | 8 | 18 |
| Grad 2 | 9 | 12 | 18 | 11 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Grad 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| olfaktor. Epithel ^{a)} | 23 | 30 | 38** | 24 | 7 | 6 | 2 | 20** |
| Grad 1 | 23 | 30 | 37 | 22 | 7 | 6 | 2 | 20 |
| Grad 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

^{a)} Gesamtzahl Tiere mit Läsion;

*: p<0,05; **: p<0,01 (Chi-Quadrat-Test)

5.2.2 Orale Aufnahme

Orale Studien an Ratten, Mäusen und Hunden mit wiederholter Aufnahme von 1,4-Dichlorbenzol sind im Nachtrag 2001 dargestellt. Dabei hat sich insbesondere die Leber, bei männlichen Ratten auch die Niere, als Zielorgan der toxischen Wirkungen von 1,4-Dichlorbenzol erwiesen (Nachtrag 2001). In einer 52-Wochen-Studie zeigte sich der Hund als empfindlichste Spezies mit beginnenden Effekten ab der niedrigsten Dosis von 10 mg/kg KG und Tag (Monsanto Company 1996; EPA 1996

Tab. 3 Wirkungen von 1,4-Dichlorbenzol bei Hunden nach wiederholter oraler Gabe

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-------------------------------------|--|---|--------------------------|
| Hund, Beagle, 2 ♂, 2 ♀ | 4 Wochen, 0, 25, 75, 150, 300 mg/kg KG und Tag, in Gelatinekapseln, 5 Tage/Wo, Dosisfindungsstudie | 25 mg/kg KG: NOAEL; ab 75 mg/kg KG: ♂ u. ♀: abs. u. rel. Lebergew. ↑, Reizwirkung im Magen-Darm-Trakt; ♀: klinische Chemie: Parameter ↑ (k. w. A.), ALP ↑; ab 150 mg/kg KG: ♂ u. ♀: KG-Zunahme ↓; ♂: klinische Chemie: Parameter ↑ (k. w. A.); 300 mg/kg KG: ♂: Mortalität 2/2 | US EPA 1996 |
| Hund, Beagle, 5 ♂, 5 ♀ | 52 Wochen, 0, 10, 50, 75 ^{a)} mg/kg KG und Tag, in Gelatinekapseln, 5 Tage/Wo, Reinheit: 99,9 % | 0 mg/kg KG: ♂: Mortalität 1/5; ab 10 mg/kg KG: ♂ u. ♀: GGT ↑ (sign. Trend); ♂: Blut: Thrombozyten ↑ (sign. Trend); Lunge: Herde chronisch aktiver Entzündungen (je 2/5 bei 10, 50, 75 mg/kg KG); ♀: Serum: ALT ↑ (sign. Trend); Leber: hepatozelluläre Hypertrophie (siehe auch Tabelle 4); Niere: Vakuolisierung von Epithelzellen der Sammelrohre (je 1/5 bei 10 u. 50 mg/kg KG); ab 50 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Serum: ALP ↑ (nach 6 u. 12 Mo.), ALT ↑ (nicht sign.); Leber: abs. u. rel. Gewicht ↑, hepatozelluläre Hypertrophie u. Pigmentablagerung; ♂: Serum: Albumin ↓ (nach 6 Mo.); Leber: periportale Entzündung (1/5 bei 50 u. 2/5 bei 75 mg/kg KG); ♀: Blut: Thrombozyten ↑ (nach 6 Mo.); Niere: rel. Gewicht ↑; Lunge: Herde chronisch aktiver Entzündungen (je 1/5 bei 50 u. 75 mg/kg KG); Schilddrüse: abs. u. rel. Gewicht ↑; | Monsanto Company 1996 |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-----------------------------------|------------|---|-----------|
| | | 75 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Mortalität (2/5 ♂, 1/5 ♀), KG-Zunahme ↓ (bis 4. Wo.), Blut: Erythrozyten ↓ (nach 6 Mo.); Leber: Hyperplasten der Gallengänge (1/5 ♂ u. 1/5 ♀); Milz: Hämatopoese ↑, Megakaryozyten-Proliferation; Knochenmark: erythroide Hyperplasien in Rippen und Sternum; ♂: Blut: Hämatokrit ↓ (nach 6 Mo.); Serum: GGT ↑ (nicht sign.); Niere: Vakuolisierungen von Epithelzellen der Sammelrohre (1/5); ♀: Blut: Thrombozyten ↑ (nach 6 u. 12 Mo.); Serum: Albumin ↓ (nach 6 Mo.), ALT ↑ (nach 12 Mo.), GGT ↑ (nach 6 u. 12 Mo.); Niere: Vakuolisierung von Epithelzellen der Sammelrohre assoziiert mit Verfärbungen der Niere (2/5); Nebenniere: rel. Gewicht ↑; Verfärbungen u. Vergrößerungen der Lymphknoten von Mesenterium u. Pankreas (1/5); Milz: fokale Erweiterungen (2/5); Ophthalmologie u. Urinanalyse ohne Befund | |

a) zeitgewichteter Mittelwert, initiale Dosis von 150 mg/kg KG in 3. Woche reduziert auf 100 mg/kg KG, 4. u. 5. Woche ohne Exposition, ab 6. Woche 75 mg/kg KG;
ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; GGT: γ-Glutamyltranspeptidase

in Nachtrag 2001). Diese Studie und die 4-Wochen-Studie mit Hunden sind in Tabelle 3, die histopathologischen Leberbefunde der 52-Wochen-Studie in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Histopathologische Leberbefunde bei Hunden nach 52-wöchiger oraler Gabe von 1,4-Dichlorbenzol (Monsanto Company 1996)

| Dosis (mg/kg KG und Tag) | Geschlecht | 0 | 10 | 50 | 75 |
|--------------------------------|------------|-----|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| hepatozelluläre Hypertrophie | | | | | |
| diffus | ♂ | 0/5 | 0/5 | 3/5 (3–4) ^{a)} | 5/5 (3–4) ^{a)} |
| | ♀ | 0/5 | 0/5 | 2/5 (3) ^{a)} | 4/5 (3–4) ^{a)} |
| multifokal | ♂ | 0/5 | 0/5 | 2/5 (2–3) ^{a)} | 0/5 |
| | ♀ | 0/5 | 1/5 (2) ^{a)} | 3/5 (2–3) ^{a)} | 1/5 (3) ^{a)} |
| Pigmentablagerung, Hepatozyten | | | | | |
| multifokal | ♂ | 0/5 | 0/5 | 2/5 (1) ^{a)} | 2/5 (1–2) ^{a)} |
| | ♀ | 0/5 | 0/5 | 1/5 (2) ^{a)} | 1/5 (4) ^{a)} |

^{a)} Graduierung: 1 (minimal) bis 5 (schwer)

5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer 21-Tage-Studie mit dermaler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol in Mineralöl in Dosierungen von bis zu 300 mg/kg KG und Tag an je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten an fünf Tagen pro Woche wurden keine toxischen Wirkungen und keine signifikanten Hautreizungen festgestellt (EU 2004).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die vierstündige semiokklusive Verabreichung (nach OECD-Prüfrichtlinie 404) von 500 mg 1,4-Dichlorbenzol vermischt mit Paraffinöl auf die Haut von drei Kaninchen verursachte Erytheme mit maximalem Grad 1 von 4, die bis zum 7. Tag reversibel waren. Ödeme traten nicht auf (ECHA 2015; EU 2004).

Keine signifikanten Hautreizungen wurden in einer 21-Tage-Studie an Sprague-Dawley-Ratten nach dermaler Verabreichung (k. w. A.) von 1,4-Dichlorbenzol in Mineralöl in Dosierungen von bis zu 300 mg/kg KG und Tag festgestellt (EU 2004).

5.3.2 Auge

Die Verabreichung von je 90 mg 1,4-Dichlorbenzol, vermischt mit Paraffinöl, an drei Kaninchen für die Dauer von 24 Stunden führte bei einem Tier zu leichter Reizwirkung am Auge mit Schädigung der Konjunktiven (Grad 1 für Erytheme und Öde-

me). Diese Wirkung war nach 72 Stunden reversibel. An Iris und Hornhaut wurden keine Effekte beobachtet (EU 2004).

5.4 Allergene Wirkung

In einem Maximierungstest erhielten 24 weibliche Hartley-Meerschweinchen (CrI. (HA)BR) eine intradermale Induktionsbehandlung mit einer 0,1%igen Zubereitung von 1,4-Dichlorbenzol in Erdnussöl und eine topische Induktionsbehandlung mit einer 25%igen Zubereitung von 1,4-Dichlorbenzol in Vaseline. Beide Zubereitungen erwiesen sich als nicht bzw. praktisch nicht irritativ. Bei der intradermalen Induktionsbehandlung zeigte keines der Tiere eine Reaktion auf die Zubereitung und bei der topischen Induktionsbehandlung zeigte nur eines der 24 Tiere nach 24 Stunden eine schwach ausgeprägte erythematöse Reaktion (Grad 1 auf einer Skala von 0–4) ohne Infiltrat (Grad 0 auf einer Skala von 0–4). Bei den 24 FCA-vorbehandelten Kontrolltieren zeigte jeweils ein Tier bei der topischen Behandlung mit Vaseline eine erythematöse Reaktion nach einer Stunde bzw. 24 Stunden (Grad 1). Auf die topische Auslösebehandlung mit der 25%igen 1,4-Dichlorbenzol-Zubereitung zeigten 13 der zur Induktion mit 1,4-Dichlorbenzol vorbehandelten Tiere nach 48 Stunden eine erythematöse Reaktion ohne Infiltrat, die in fünf Fällen ausgeprägter war als die Reaktion auf die zur Kontrolle getestete Vaseline (1× Grad 1/Grad 0, 2× Grad 2/Grad 1, 1× Grad 2/Grad 0, 1× Grad 3/Grad 1). Sechs der Kontrolltiere zeigten nach 48 Stunden eine erythematöse Reaktion auf die Testzubereitung, die in drei Fällen ausgeprägter war als die Reaktion auf die Vaseline (2× Grad 1/Grad 0, 1× Grad 2/Grad 1). Die Autoren geben an, dass bei den beiden Kontrolltieren mit Grad-1-Reaktion auf die Prüfsubstanz das die Vehikel-Kontrolle umgebende Testareal ebenfalls gerötet war. Keines der Tiere der beiden Gruppen zeigte 24 Stunden nach Ende der Applikation eine Reaktion (Bornatowicz et al. 1995).

Negative Befunde wurden auch in einem offenen Epikutantest mit 20-maliger Applikation von 1 %, 3 %, 10 % oder 30 % 1,4-Dichlorbenzol in Paraffinöl an Gruppen von acht Meerschweinchen erhoben. Die Auslösebehandlung erfolgte zwei Wochen nach der Induktionsbehandlung mit den gleichen Konzentrationen (Schmidt 1985 in Begründung 1991; EU 2004).

Ein Test auf passive kutane Anaphylaxie in Hartley-Meerschweinchen, die zwölf Wochen gegen 305 mg 1,4-Dichlorbenzol/m³ exponiert wurden, verlief negativ. Zwei Wochen nach Expositionsende führte die intravenöse Applikation eines Gemisches von 1,4-Dichlorbenzol und Meerschweinchenalbumin zu keiner anaphylaktischen Reaktion (Suzuki et al. 1991). Ein In-vitro-Test auf gestörte Mikrotubuli-Assoziation an Vorhaut-Fibroblasten (AG1522) des Menschen mit dreistündiger Inkubation mit 40 µM 1,4-Dichlorbenzol (5,88 mg/l) und an Fibroblasten der Maus verlief ebenfalls negativ (Leung et al. 1990).

5.5 Reproduktionstoxizität

Im folgenden Abschnitt werden die in der Begründung 1991 und im Nachtrag 2001 zitierten, sowie neuere Studien dargestellt.

5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationen-Studie wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten nominal gegen 0, 50, 150 oder 450 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ über 10 Wochen an sieben Tagen pro Woche (sechs Stunden pro Tag) exponiert. Die analytisch bestimmten Konzentrationen betrugen 0, 66, 211 und 538 ml/m³. Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität ließen sich nur bei bereits vorhandener parentaler Toxizität von Tieren der höchsten Expositionsgruppe (Erniedrigung des Körpergewichtes und der Körpergewichtszunahme, klinische Vergiftungssymptome, Effekte auf Niere und Leber) erkennen. So war bei 538 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ die Wurfgröße in der F1- bzw. F2-Generation verringert (CMA 1989 in Nachtrag 2001).

In einem Dominant-Letal-Test an der CD-1-Maus waren nach inhalativer 1,4-Dichlorbenzol-Exposition gegen 0, 75, 225 oder 450 ml/m³ über sechs Stunden/Tag an fünf Tagen die Anzahl der erfolgreichen Verpaarungen und die Trächtigkeits-Häufigkeit bei 75 ml/m³ erniedrigt; dies ist aufgrund einer fehlenden Dosisabhängigkeit und eines hohen Negativ-Kontrollwertes als biologisch nicht relevant anzusehen (ICI 1976 in Nachtrag 2001).

In einer Studie zur Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol auf die Reproduktionsorgane wurden Untersuchungen an Hoden und Nebenhoden von Sprague-Dawley-Ratten zehn Tage nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 800 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG durchgeführt. Die Autoren beobachteten bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Hoden verschiedene toxische Veränderungen in frühen Spermatischen der Testes und eine erhöhte Rate an Spermienkopf-Anomalien (Murthy et al. 1985 in Nachtrag 2001). Aufgrund der bereits am 10. Tag nach Applikation durchgeführten histologischen Begutachtung sind die beobachteten Effekte als Auswirkungen der Zytotoxizität und nicht einer möglichen Genotoxizität zu werten. Spermienkopfanomalien aufgrund möglicher genetischer Ursachen hätten 35 Tage nach der Behandlung untersucht werden müssen.

In einer 2-Generationen-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 mit Schlundsonden-Gabe von 0, 30, 90 oder 270 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag wurden bis zur höchsten Dosis keine Wirkungen auf die Fertilität von Sprague-Dawley-Ratten beobachtet. Bei den Elterntieren lag der NOEL bei 90 mg/kg KG und Tag, bei 270 mg/kg KG und Tag traten vermindertes Körpergewicht (nur F1), Nephrotoxizität und bei männlichen Tieren erhöhtes Leber- und Nierengewicht sowie verringertes Milzgewicht auf. Der NOEL für toxische Effekte auf die Nachkommen lag bei 30 mg/kg KG und Tag, ab 90 mg/kg KG und Tag wurden erhöhte postnatale Mortalität bei den F1- und F2-Nachkommen, vermindertes Geburtsgewicht in der F1-Generation, verzögertes Aufstellen der Ohren und Öffnen der Augen, Einschnürungen an den Schwänzen (F1 und F2) und leichte Verhaltensänderungen in der F1-Generation beim Aufziehtest (das sich mit den Vorderpfoten an einem horizontal gespannten Draht festhaltende Tier (Greifreflex) ergreift innerhalb von fünf Sekunden mit zumindest einer Hinterextremität den Draht) beobachtet (Bornatowicz et al. 1994).

In einer Studie zur Untersuchung der endokrinen Wirksamkeit von 1,4-Dichlorbenzol führte die subkutane Verabreichung an unreife weibliche Sprague-Dawley-Ratten und CD-1-Mäuse in Dosierungen von 22 bis 67 mg/kg KG und Tag zu keinen reproduzierbaren Effekten auf Uterus- und Ovariengewichte. Eine Dosis von

800 mg/kg KG und Tag bewirkte verringerte Organgewichte von Uterus und Ovarien. Bei CD-1-Mäusen führten intraperitoneale Gaben von 1,4-Dichlorbenzol ab 400 mg/kg KG und Tag zu einer signifikanten Hemmung der uterotropen Wirkung von Östradiol. Die intraperitoneale Verabreichung von 204 bis 400 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag verhinderte dosisabhängig bei Ah-kompetenten Mäusen (C57BL/6N) die Östradiol-induzierte uterotrophe Wirkung. Bei nicht-Ah-kompetenten Mäusen (DBA/2N) trat dieser Effekt nicht ein. 1,4-Dichlorbenzol zeigte in vitro keine Bindung an den Östrogen-Rezeptor (ER α) in Konzentrationen von bis zu 10^{-3} M. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass 1,4-Dichlorbenzol eine schwach antiöstrogene/antiuterotrophe Wirksamkeit besitzt, die möglicherweise auf eine Veränderung des Östrogen-Rezeptors durch den Ah-Rezeptor zurückzuführen ist (Takahashi et al. 2007).

Gruppen von je acht Wistar-Ratten oder CD(ICR)-Mäusen erhielten subkutan bzw. intraperitoneal 1,4-Dichlorbenzol in Dosierungen von 0, 100, 200 oder 400 mg/kg KG und Tag. Die Ratten wurden an vier bis fünf Tagen pro Woche, acht Wochen lang behandelt, die Mäuse zwei oder sechs Wochen lang. Bei beiden Spezies traten nur geringfügige histopathologische Veränderungen der Hoden und Nebenhoden auf. Ein dosisabhängiger Rückgang der täglichen Spermienproduktion trat bei Ratten und Mäusen ab 200 mg/kg KG und Tag auf. Der Testosterongehalt im Serum war bei beiden Spezies nicht signifikant verändert. Bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen, war das relative Prostata- und Samenblasengewicht ab 100 mg/kg KG und Tag zum Teil signifikant erhöht, jedoch ohne eindeutige Dosisabhängigkeit. Die einmalige intraperitoneale Gabe von 800 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG an Ratten führte nach zehn Tagen zu einer signifikanten Zunahme morphologisch veränderter Spermien in den Nebenhoden. Im Hershberger-Test waren bei kastrierten Sprague-Dawley-Ratten nach subkutaner Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol die Organgewichte von Samenblasen und Glans penis ab 100 mg/kg KG und Tag sowie von Musculus levator ani und Musculus bulbocavernosus ab 200 mg/kg KG und Tag erhöht. Bei CD(ICR)-Mäusen waren die Organgewichte von ventraler Prostata und Glans penis ab 50 mg/kg KG und Tag signifikant erhöht, jedoch ohne eindeutige Dosisabhängigkeit. In vitro wurde keine Bindung von 1,4-Dichlorbenzol oder dem Hauptmetaboliten 2,5-Dichlorphenol an den Androgen-Rezeptor in Konzentrationen von bis zu 10 mM festgestellt (Takahashi et al. 2011).

Bei In-vitro-Untersuchungen wurde mit 1,4-Dichlorbenzol eine konzentrationsabhängige östrogene Wirkung im Yeast Estrogen Screen (YES) festgestellt. Die relative Wirksamkeit im Vergleich zu 17β -Östradiol war $2,2 \times 10^{-7}$. In vivo im Zebrafisch (*Danio rerio*) Vitellogenin (VTG)-Assay nach 14-tägiger Exposition gegen 0,1 bis 32 mg 1,4-Dichlorbenzol/l Wasser wurden bei 32 mg/l erhöhte VTG-Gehalte im Blut weiblicher Tiere gefunden. Bei dieser Konzentration lag die Mortalität der männlichen Tiere bei 100 % und bei den weiblichen Tieren bei 70 %. Die Induktion von VTG wird als Biomarker für die Exposition gegen Östrogen-wirksame Substanzen angesehen (Versonnen et al. 2003).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität sind im Nachtrag 2001 umfassend dargestellt. Diese Daten sind in Tabelle 5 nochmals vollständig aufgeführt und durch neu vorliegende Studien ergänzt.

Aus den Untersuchungen zur pränatalen Entwicklungstoxizität von 1,4-Dichlorbenzol an Ratten nach inhalativer oder oraler Exposition gegen bis zu 500 ml/m³ bzw. 200 mg/kg KG und Tag ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine entwicklungstoxische Wirkung (ICI 1977; Ruddick et al. 1983).

In einer weiteren Studie an Ratten mit oraler Verabreichung von bis zu 1000 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag waren erst bei bereits maternaltoxischen Dosierungen ab 500 mg/kg KG und Tag das Fetengewicht reduziert und die Zahl skelettaler Anomalien nach pränataler Exposition erhöht. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 250 mg/kg KG und Tag (Giavini et al. 1986).

Bei Kaninchen trat nach Exposition gegen 300 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ eine erhöhte Resorptionsrate und bei 800 ml/m³ eine retroösophageale Verlagerung der rechten Subclavia-Arterie (5 %, Kontrolle: 2 %, nicht signifikant) sowie eine Deformation der Pfoten bei Flexion (5 %, Kontrolle: 0 %) auf (CMA 1982; Hayes et al. 1985). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beim Kaninchen liegt bei 100 ml/m³.

In einer 2-Generationen-Studie an Ratten (siehe Abschnitt 5.5.1) waren nur bei bereits parental toxischen 1,4-Dichlorbenzol-Konzentrationen von 538 ml/m³ ein Anstieg der postnatalen bzw. perinatalen Mortalität und ein verringertes Körpergewicht in der F1- bzw. F2-Generation zu verzeichnen (CMA 1989 in Nachtrag 2001). Die NOAEC für Fetotoxizität beträgt 211 ml/m³.

In einer weiteren 2-Generationen-Studie an Ratten (siehe Abschnitt 5.5.1) lag der NOAEL für die Nachkommen bei 30 mg/kg KG und Tag, ab 90 mg/kg KG und Tag wurden erhöhte postnatale Mortalität bei den F1- und F2-Nachkommen, vermindertes Geburtsgewicht in der F1-Generation, verzögertes Aufstellen der Ohren und Öffnen der Augen, trockene und schuppige Haut sowie Einschnürungen an den Schwänzen (F1 und F2) und leichte Verhaltensänderungen in der F1-Generation beim Aufzuchttest beobachtet (Bornatowicz et al. 1994).

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität von 1,4-Dichlorbenzol bei Wistar-Ratten traten bei der einzigen untersuchten Dosis von 2 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Untersuchte Endpunkte waren Wurfgröße, Geschlechterverhältnis, Körpergewicht, Anogenital-Abstand, Zeitpunkte der Öffnung von Augen und Vagina, Präputial-Trennung, Östruszyklus, Organewichte sowie Bestimmung von Hormonkonzentrationen im Serum (Makita 2004, 2005, 2008).

Tab. 5 Studien zur Entwicklungstoxizität von 1,4-Dichlorbenzol an Ratten und Kaninchen

| Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe | Befunde | Literatur |
|--|--|---|
| präinatale Entwicklungstoxizität | | |
| Ratte, Alderley-Park, 20–24 ♀ | GD 6–15, 0, 75, 200, 500 ml/m ³ , 6 h/d, Untersuchung: GD 21, Reinheit: >99 % | 500 ml/m ³ : NOAEC für Entwicklungstoxizität u. Maternaltoxizität IC11977 |
| Ratte, Sprague Dawley, ♀ | GD 6–15, 0, 50, 100, 200 mg/kg KG u. Tag, k. A. zu Kontrollgruppe, Schlundsonde, Untersuchung: k. A., Reinheit: k. A. | 200 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität u. Maternaltoxizität Ruddick et al. 1983 |
| Ratte, CD, 13–17 ♀ | GD 6–15, 0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg KG u. Tag, in Maiskeimöl, Schlundsonde, Untersuchung: GD 21, Reinheit: 99 % | 250 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓ (–18,3 %, nicht sign.), Futteraufnahme ↓ (–11,1 %); NOAEL für Maternaltoxizität; NOAEL für Entwicklungstoxizität; ab 500 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓; Feten: Anzahl Feten mit zusätzlichen Rippen ↑; 750 mg/kg KG: Feten: skelettale Anomalien ↑; 1000 mg/kg KG: Feten: mittleres Fetengew. ↓ (–8,1 %), skelettale Anomalien ↑ Giavini et al. 1986 |

Tab. 5 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe | Befunde | Literatur | |
|--|---|--|-----------------------------------|
| Kaninchen, Neuseeländer; 7 ♀ | GD 6–18, 0, 300, 600, 1000 ml/m ³ , 6 h/d, Untersuchung: GD 19 Reinheit: 99,97 % | Dosisfindungsstudie, nur Muttertiere untersucht; 600 ml/m³: NOAEC für Maternaltoxizität; 1000 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓, Glycogen-Einlagerung in der Leber ↓ | CMA 1982 |
| Kaninchen, Neuseeländer; 29–30 ♀ | GD 6–18, 0, 100, 300, 800 ml/m ³ , 6 h/d, Untersuchung: GD 19 Reinheit: 99,9 % | 100 ml/m³: NOAEC für Entwicklungstoxizität; 300 ml/m³: NOAEC für Maternaltoxizität; <u>Feten:</u> Resorptionen ↑ (sign., aber innerhalb hist. Kontrolldaten); 800 ml/m³: <u>Muttertiere:</u> KG ↓ (GD 6–8), KG-Zunahme ↓ (–4,25 %); <u>Feten:</u> retroösophageale Verlagerung der rechten Subclavia-Arterie (5 %, Kontrolle: 2 %, nicht sign.), Deformation der Pfoten bei Flexion (5 %, Kontrolle: 0 %) | CMA 1982; Hayes et al. 1985 |
| prä- und postnatale Entwicklungstoxizität | | | |
| Ratte, Sprague Dawley, 28 ♂, 28 ♀ | 2-Generationen-Studie, 0, 66, 211, 538 ml/m ³ , 7 d/Wo, 6 h/d, 10 Wochen, Ganzkörperexposition, Untersuchung: PND 0–28, Reinheit: ≤100 % | 66 ml/m³: <u>Elterntiere:</u> ♂: α _{2u} -Globulin-Nephropathie; ♀: keine Effekte; <u>Nachkommen:</u> keine Effekte; | CMA 1989 in Nachtrag 2001 |

Tab. 5 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe | Befunde | Literatur |
|--|---|----------------------------|
| | 211 ml/m³: <u>Elterntiere:</u> ♂: α _{2u} -Globulin-Nephropathie, rel. Lebergew. ↑; ♀: keine Effekte; NOAEC Fetotoxizität; | |
| | 538 ml/m³: <u>Elterntiere:</u> KG u. KG-Zunahme ↓, klinische Vergiftungssymptome, Effekte auf Niere u. Leber (hepatozelluläre Hypertrophie); <u>Nachkommen:</u> Wurfgröße u. KG in F1- bzw. F2-Generation ↓, postnatale bzw. perinatale Mortalität ↑ | |
| Ratte, Sprague Dawley, 0, 30, 90, 270 mg/kg KG u. Tag, in 24 ♂, 24 ♀ Olivenöl, Schlundsonde, Untersuchung: PND 1–21, Reinheit: 99 % | 30 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> keine Effekte; NOAEL Fetotoxizität; 90 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> keine Effekte; <u>Nachkommen:</u> postnatale Mortalität bei F1- u. F2-Nachkommen ↑, Geburtsgewicht in F1-Generation ↓, trockene u. schuppige Haut sowie Einschnürungen an Schwänzen (F1 u. F2) u. leichte Verhaltensänderungen in F2-Generation beim Aufziehtest; 270 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> Körpergewicht ↓ (nur F1), Nephrotoxizität; ♂: Leber- u. Nierengewicht ↑, Milzgewicht ↓; <u>Nachkommen:</u> Anzahl lebende Nachkommen bei Geburt ↓, postnatale Mortalität bei F1- u. F2-Nachkommen ↑, Geburtsgewicht in F1- u. F2-Generation ↓, KG ↓ (PND 4, 7, 14, 21), verzögertes Aufstellen der Ohren (nur F2) u. Öffnen der Augen, trockene u. schuppige Haut sowie Einschnürungen an Schwänzen (F1 u. F2) u. leichte Verhaltensänderungen in F1- u. F2-Generation beim Aufziehtest | Bornatowicz et al. 1994 |

Tab. 5 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-----------------------------------|--|--|----------------------|
| Ratte, Wistar, 6 ♀ | GD 1–PND 21 (42 Tage), 0, 2 mg/kg KG u. Tag, im Futter, Untersuchung: PND 1–42, Reinheit: 99,9 % | 2 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> keine Effekte; <u>Nachkommen:</u> keine entwicklungstoxischen Effekte; ♀: Thymus: Gewicht ↑ (ca. +36 %), keine histopathologischen Befunde | Makita 2004, 2005 |
| Ratte, Wistar, 6 ♀ | GD 1–PND 21 (42 Tage), 0, 2 mg/kg KG u. Tag, im Futter, Untersuchung: PND 1–112, Reinheit: 99,9 % | 2 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> keine Effekte; <u>Nachkommen:</u> keine entwicklungstoxischen Effekte | Makita 2008 |

GD: Gestationstag; PND: Postnataltag

5.6 Genotoxizität**5.6.1 In vitro**

Untersuchungen zur Genotoxizität in vitro sind im Nachtrag 2001 umfassend dargestellt. Diese Daten sind in Tabelle 6 nochmals vollständig aufgeführt und durch neu vorliegende Studien ergänzt.

Bakterien und Hefen

In einer Reihe von Untersuchungen zur Genotoxizität an Bakterien in An- und in Abwesenheit metabolischer Aktivierung wurden ausschließlich negative Ergebnisse erzielt (siehe Tabelle 6). In Untersuchungen mit Hefen sind zum Teil positive Ergebnisse berichtet worden (Paolini et al. 1998).

Säugerzellen

Die Untersuchungen zur Genotoxizität von 1,4-Dichlorbenzol in Säugerzellen sind in Tabelle 6 dargestellt.

In Untersuchungen mit isolierter DNA wurde eine Assoziation von ¹⁴C-markiertem 1,4-Dichlorbenzol an Kalbsthymus-DNA bei Inkubation mit Mikrosomen und NADPH aus Leber oder Lunge von Ratte und Maus, jedoch nicht aus Nieren von Ratte und Maus oder dem Magen der Maus beobachtet. Bei Inkubation mit der Zytosol-Fraktion der genannten Organe und GSH war der Effekt negativ bzw. bei der Lunge von Ratte und Maus sehr schwach ausgeprägt. Der stärkste Effekt wurde bei Inkubation mit Mikrosomen und Zytosol der Lunge der Maus und etwas geringer von Leber und Magen von Ratte und Maus erzielt (Lattanzi et al. 1989). In einer weiteren Studie wurde mit verschiedenen subzellulären Fraktionen der Leber von Mäusen eine Assoziation von ¹⁴C-markiertem 1,4-Dichlorbenzol an Kalbsthymus-DNA berichtet (Paolini et al. 1998). Mittels ³²P-Post-Labeling-Technik konnten hingegen keine 1,4-Dichlorbenzol-induzierten DNA-Addukte nach Inkubation von Kalbsthymus-DNA mit Lebermikrosomen von Ratten, Mäusen und menschlichen Spendern nachgewiesen werden (Tian et al. 2001 a).

Die Untersuchung auf DNA-Strangbrüche mittels alkalischer Elution nach Inkubation von Hepatozyten von Ratten und menschlichen Spendern mit 1,4-Dichlorbenzol ergab ein negatives Ergebnis (Canonero et al. 1997).

Ein Comet-Assay an Nierenzellen humaner Spender und von Ratten war positiv (Robbiano et al. 1999). Die Zellen stammen von Patienten mit Adenomen oder Karzinomen der Nieren. Angaben zum Vorliegen von apoptotischen oder geschädigten Zellen und zur Zytotoxizität fehlen.

Neben einem negativen SCE-Test an CHO-Zellen (NTP 1987) wurde bei einem zweiten Test an humanen Lymphozyten ein positives Ergebnis berichtet, jedoch war die Erhöhung der SCE nur gering und nicht konzentrationsabhängig (Carbonell et al. 1991 in Nachtrag 2001).

Zwei UDS-Tests an HeLa-Zellen (IRB 1986 in Nachtrag 2001) und humanen Lymphozyten (Perocco et al. 1983 in Nachtrag 2001) waren negativ.

Mehrere Chromosomenaberrationstests an CHO- und CHL-Zellen bzw. humanen Lymphozyten ergaben ein negatives Ergebnis (siehe Tabelle 6).

Tab. 6 Genotoxizität von 1,4-Dichlorbenzol in vitro

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|--|---|--------------------------------------|----------------|----------|--|---|
| mitotische Rekombi- nation | <i>S. cerevisiae</i> D3 | k. A. | – | – | – | Waters et al. 1982 |
| | <i>B. subtilis</i> HI7, M45 | k. A. | – | – | – | Waters et al. 1982 |
| differentielle Abtötung (Rec-Assay) | <i>B. subtilis</i> | k. A. | – | – | Studie unzureichend dokumentiert | JETOC 1985 in Nachtrag 2001 |
| | <i>E. coli</i> W3100, P3478 | k. A. | – | – | – | Waters et al. 1982 |
| differentielle Abtötung (polA ⁻) | <i>S. typhimurium</i> TA1535 (pSK1002) | bis 443 µg/ml | – | – | S9-Mix: Ratte | Ono et al. 1991, 1992 |
| | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 | 1–100 µg/Platte | – | – | Reinheit: 97 %; S9-Mix: Ratte u. Hamster; Vehikel: DMSO; Positivkontrollen: NOPD, 2-AA, NA, 9-AA | Haworth et al. 1983 in Nachtrag 2001; NTP 1987 |
| Genmutation | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 | 4–2500 µg/Platte | – | – | S9-Mix: Ratte, Vehikel: DMSO; Positivkon- trollen: 2-Nitrofluoren, CIPN | Loeser und Litchfield 1983 |
| | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 | 565, 1800, 4100 mg/m ³ | – | – | S9-Mix: Ratte, Gasphase | |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|----------|---|---------------|----------------|------------------|---|---|
| | | | | -m.A. +m.A. | | |
| | <i>S. thyphimurium</i> TA98, bis zu TA100, TA1535, 500 µg/Platte TA1538 | | – | – | | EU 2004 |
| | <i>S. thyphimurium</i> TA98, 5 Dosierungen, TA100, TA1535, k. w. A. TA1537, TA1538 | | – | – | S9-Mix: Ratte; Studie unzureichend dokumen- tiert | Lawlor und Haworth 1979 in Nachtrag 2001 |
| | <i>S. thyphimurium</i> TA98, bis zu TA100, TA1535, 10 000 µg/Platte TA1537, TA1538 | | – | – | S9-Mix: Ratte | Waters et al. 1982 |
| | <i>E. coli</i> WP2uvrA ⁻ bis zu 10 000 µg/Platte | | – | – | | |
| | <i>S. thyphimurium</i> TA98, 51,2–13 105,2 µg/ TA100, TA1535, Platte TA1537, TA1538 | | – | – | Reinheit: 99 %; S9-Mix: Ratte, Vehikel: DMSO; Positivkontrollen: ENNG, 2-NF, 9-AA, 2-AA | Shimizu et al. 1983 in Nachtrag 2001 |
| | <i>S. thyphimurium</i> TA98, 50–5000 µg/Platte – TA100, TA1535, TA1537, TA1538 | | – | – | Reinheit: 99,9 %; S9-Mix: Ratte, Vehikel: DMSO; Positivkontrollen: ENNG, 9-AA, 2-NF, 2-AA | Rhône Poulenc 1987 in Nachtrag 2001 |
| | <i>S. thyphimurium</i> TA98, 10–1000 µg/Platte – TA100, UTH8413, UTH8414 | | – | – | Reinheit: >99 %; S9-Mix: Ratte, Vehikel: DMSO; Positivkontrollen: NA, Cisplatin, 2-AA | Connor et al. 1985 in Nachtrag 2001 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|--|--|-----------------------------|--|-------------------|---|----------------------|
| | | | | -m.A. +m.A. | | |
| DNA-Addukte, gebundene Radioaktivität (¹⁴ C) | Kalbthymus-DNA, Inkubation mit S9, Mikrosomen od. Cytosol aus ♂ Mäuseleber nach Induktion mit PB/βNF od. BHA | ca. 0,1 mM (ca. 14,7 µg/ml) | DNA-Bindung: Cytosol (BHA-induz.)+GSH: 26,2-fach erhöht, S9 (PB/βNF od. BHA-induz.) +NADPH+GSH: ca. 50-fach erhöht, Mikrosomen (PB/βNF-induz.) +NADPH+GSH: ca. 120-fach erhöht | n. u. | Reinheit: 98,6 %; keine negativen od. positiven Kontrollsubstanzen untersucht | Paolini et al. 1998 |
| DNA-Addukte (³² P-Postlabeling), Leber | Kalbthymus-DNA, Inkubation mit Lebermikrosomen von Ratte, Maus u. Mensch | 0,1 mM (14,7 µg/ml) | – | n. u. | Reinheit: k. A.; Positivkontrolle: Benzo(a)pyren | Tian et al. 2001 a |
| DNA-Strangbrüche (alkalische Elution) | humane Hepatozyten (1 Spender, ♂) | 1,0–3,2 mM (147–470 µg/ml) | – | – | Reinheit: 99 %, Vehikel: Ethanol; Positivkontrolle: NDMA | Canonero et al. 1997 |
| | Rattenhepatozyten, ♂ | 1,0–3,2 mM (147–470 µg/ml) | – | – | Reinheit: 99 %, Vehikel: Ethanol; Zytotoxizität ab 5,6 mM; Positivkontrolle: NDMA | |
| DNA-Strangbrüche (Comet-Assay) | humane Nierenzellen (2 Spender, beide ♂, Nierenkarzinomträger) | 1,8–5,6 mM (265–823 µg/ml) | ab 1,8 bzw. 3,2 mM | + (beide Spender) | Reinheit: 99 %, Vehikel: Ethanol; Positivkontrolle: NDMA | Robbiano et al. 1999 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|---|-----------------------|--|----------------|--|--|---|
| | Rattennierenzellen, ♂ | 1,8–5,6 mM (265–823 µg/ml) | ab 1,8 mM | –m. A. + m. A. | Reinheit: 99 %; Vehikel: Ethanol; Positivkontrolle: NDMA | |
| SCE | CHO-Zellen | –m. A.: 75– 150 µg/ml; +m. A.: 75–125 u. 100–150 µg/ml | – | – – ^{a)} | Reinheit: 97 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrolle: Mitomycin C bzw. Cyclo- phosphamid | Anderson et al. 1990; Galloway et al. 1987; NTP 1987 |
| | humane Lymphozyten | Donor 1: 0,05; 0,1; 0,2 µg/ml, Donor 2: 0,05 ^{b)} ; 0,1; 0,2 µg/ml | ab 0,1 µg/ml | + ab 0,1 µg/ml (Donor 1 u. 2) | Proliferationsrate ↓ bei 0,2 µg/ml; Erhöhung der SCE nur gering u. nicht konzentrationsabhängig | Carbonell et al. 1991 in Nachtrag 2001 |
| DNA- Reparatur- Synthese (UDS) | HeLa-Zellen | –m. A.: 1–500 µg/ml, 0,5–100 µg/ml; +m. A.: 1–500 µg/ml | – | – | Reinheit: 99,7 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrolle: MMS bzw. Cyclophosphamid; Zytotoxizität: –m. A.: ab 50 µg/ml, +m. A.: bei 500 µg/ml 43 % lebende Zellen | IRB 1986 in Nachtrag 2001 |
| | humane Lymphozyten | 0,01–1 mM (1,47–147 µg/ml) | – | – | Reinheit: 99 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Zytotoxizität: –m. A.: bei 1 mM 50 % lebende Zellen, +m. A.: bis 1 mM 100 % lebende Zellen | Perocco et al. 1983 in Nachtrag 2001 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|----------|--------------------|---|----------------|----------|---|--|
| | | | | -m. A. | +m. A. | |
| CA | CHO-Zellen | -m. A.: 20–50 µg/ml, 50–150 µg/ml, 150–200 µg/ml; +m. A.: 20–50 µg/ml, 50–200 µg/ml | – | – | Reinheit: 99,7 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrolle: Mitomycin C bzw. Cyclophosphamid, Zytotoxizität: –/+m. A.: ab 200 µg/ml | US EPA 1982 |
| | CHO-Zellen | -m. A.: 50–150 µg/ml; +m. A.: 25–100 µg/ml | – | – | Reinheit: 97 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrolle: Mitomycin C bzw. Cyclophosphamid | Anderson et al. 1990; Galloway et al. 1987; NTP 1987 |
| | CHL-Zellen | 50–200 µg/ml | – | – | Reinheit: k. A.; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Maus | Ishidate 1988; Sofuni et al. 1985 in Nachtrag 2001 |
| | humane Lymphozyten | 1–100 µg/ml | – | – | Reinheit: 99,7 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Zytotoxizität bei 500 µg/ml; Positivkontrolle: Mitomycin C bzw. Cyclophosphamid | IRB 1987 in Nachtrag 2001 |
| | CHL-Zellen | 1,25–5 µg/ml | – | n. u. | Reinheit: k. A.; Vehikel: DMSO | Ishidate 1988; Ishidate et al. 1988 in Nachtrag 2001 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|---------------------|--|---|---|--------------------------|--|---|
| MN | humane Hepatozyten (2 Spender) | 0,56–3,2 mM (82–470 µg/ml) | ♂: z. T. max. 2,1-fach erhöht, jedoch nicht signifikant | –m.A. ♀: –; ♂: +/– | Reinheit: 99 %; Vehikel: Ethanol | Canonero et al. 1997 |
| | Rattenhepatozyten, ♂ | 0,56–3,2 mM (82–470 µg/ml) | + nur bei 1,0 mM (1. Exp.) bzw. 1,8 mM (2. Exp.), bei 3,2 mM negativ (1. u. 2. Exp.) | +/– | Reinheit: 99 %; Vehikel: Ethanol; Zytotoxizität: ab 5,6 mM; Positivkon- trolle: NDMA | |
| | humane Nierenzellen (2 Spender, beide ♂, Nierenkarzinomträger) | 1,8–5,6 mM (265–823 µg/ml) | ab 1,8 bzw. 3,2 mM | + (beide Spender) | Reinheit: 99 %; Vehikel: Ethanol; Zytotoxizität: k.A.; Positivkontrolle: NDMA | Robbiano et al. 1999 |
| | Rattennierenzellen, ♂ | 1,8–5,6 mM (265–823 µg/ml) | ab 1,8 mM | + | Reinheit: 99 %; Vehikel: Ethanol; Zytotoxizität: k.A.; Positivkontrolle: NDMA | |
| Genmutation HPRT | CHO-Zellen | –m.A.: 80– 240 µg/ml; +m.A.: 1. Exp.: 70–210 µg/ml, 2. Exp.: 70– 350 µg/ml | +m.A. (1. Exp.): nicht dosisabhängig; Kontrolle 1. Exp. besonders niedrig | – | Reinheit: >99 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrolle: BrDU bzw. 3-MCA; Zytotoxizität: –m.A.: bei 240 µg/ml 74 % lebende Zellen, ab 320 µg/ml letal; +m.A.: ab 350 µg/ml letal | Bayer 1986 a in Nachtrag 2001; Tegethoff et al. 2000 |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration | wirksame Konz. | Ergebnis | Anmerkungen | Literatur |
|---|-------------------------------|--|--|--|---|--|
| | V79-Zellen | –m. A.: 1–100 µg/ml; +m. A.: 1–200 µg/ml | – | –m. A. – +m. A. | Reinheit: 99,7 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrollen: EMS bzw. NDMA; Zytotoxizität: –m. A.: 100 µg/ml 55 % KBE, +m. A.: 200 µg/ml 32 % KBF | IRB 1986 in Nachtrag 2001 |
| | CHO-Zellen | bis 250 µg/ml | – | – | Reinheit: 99,7 %; S9-Mix: Ratte | EU 2004 |
| TK ^{+/–} –Mutati- onstest ^{c)} | L5178Y Maus- lymphomzellen | –m. A.: 6,25– 100 µg/ml, 30–90 µg/ml, 70–90 µg/ml, 55–105 µg/ml; +m. A.: 60– 110 µg/ml, 55–105 µg/ml, 80–105 µg/ml | –m. A.: in je 1 Experiment nur bei 12,5 bzw. 70 µg/ml positiv; +m. A.: in je 1 Experiment nur bei 65 u. 95 bzw. 100 µg/ml positiv | +/- oder –(NTP 1987) +/- oder –(NTP 1987) | Reinheit: 97 %; Vehikel: DMSO; S9-Mix: Ratte; Positivkontrolle: MMS bzw. 3-MCA; Zytotoxizität: –m. A.: z. T. letal ab 80–105 µg/ml, +m. A.: letal ab 105–110 µg/ml | McGregor et al. 1988 in Nachtrag 2001; Myhr et al. 1990; NTP 1987 |

^{a)} positiv nur bei 75 µg/ml; ^{b)} in Publikation vermutlich irrtümlich als 0,5 µg/ml angegeben; ^{c)} keine Unterscheidung von großen od. kleinen Kolonien; –: negativ, +: positiv, (+/-): schwach positiv, +/-: nicht eindeutig; 2-AA: 2-Aminoanthracen; 9-AA: 9-Aminoacridin; AFB1: Aflatoxin B1; BHA: Butylhydroxyanisol; BrdU: Bromdesoxyuridin; CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; CIPN: 2-(1-Chloro-2-isopropylaminoethyl)naphthalen; DMSO: Dimethylsulfoxid; EMS: Ethylmethansulfonat; ENNG: N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin; Exp.: Experiment; GSH: Glutathion; k. A.: keine Angabe; KBE: Koloniebildungsfähigkeit; –m. A.: ohne metabolische Aktivierung; +m. A.: mit metabolischer Aktivierung; 3-MCA: 3-Methylcholanthren; MMS: Methylmethansulfonat; MN: Mikronukleus-Test; NA: Natriumazid; NDMA: N-Nitrosodimethylamin; βNE: β-Naphthoflavon; 2-NF: 2-Nitrofluoren; NOPD: 4-Nitro-o-phenylendiamin; n. u.: nicht untersucht; PB: Phenobarbital; SCE: Schwesterchromatidaustausch

Ein Mikronukleustest an Hepatozyten menschlicher Spender ergab keine signifikant erhöhte Häufigkeit von Mikronuklei. Bei Rattenhepatozyten werden signifikant erhöhte Häufigkeiten bei einzelnen Konzentrationen berichtet (Canonero et al. 1997), jedoch liegt keine Konzentrationsabhängigkeit vor und das Ergebnis wird als nicht eindeutig betrachtet.

In einem weiteren Mikronukleustest an Nierenzellen humaner Spender und von Ratten wurde ein positives Ergebnis erhalten (Robbiano et al. 1999).

In drei HPRT-Tests an CHO- bzw. V79-Zellen wurde ein negatives Ergebnis erhalten (EU 2004; IRB 1986 in Nachtrag 2001; Tegethoff et al. 2000). Der Metabolit 2,5-Dichlorphenol ist im HPRT-Test an CHO-Zellen in An- und in Abwesenheit metabolischer Aktivierung (Rattenleber-S9-Mix) ebenfalls negativ (Tegethoff et al. 2000).

Im TK^{+/−}-Mutationstest wurde in mehreren Einzelversuchen kein positives Ergebnis erhalten (McGregor et al. 1988 in Nachtrag 2001; Myhr et al. 1990; NTP 1987).

5.6.2 In vivo

Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo sind im Nachtrag 2001 umfassend dargestellt. Diese Daten sind in Tabelle 7 nochmals vollständig aufgeführt und durch neu vorliegende Studien ergänzt.

Im SLRL-Test an *Drosophila* ergab 1,4-Dichlorbenzol ein negatives Ergebnis (Valencia 1982).

Ein Host mediated Assay an der Maus lieferte nach oraler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol ebenfalls ein negatives Ergebnis (JDIA 1975 in Nachtrag 2001).

Bei der Untersuchung auf DNA-Einzelstrangbrüche mittels Comet-Assay wurde bei der Maus nach intraperitonealer Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol nur in Leber und Milz und nur nach drei Stunden, jedoch nicht nach 24 Stunden ein positiver Befund erhalten, während in Lunge, Nieren und Knochenmark keine DNA-Schädigung auftrat (Sasaki et al. 1997).

In einem Comet-Assay bei Ratten wurde nach oraler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol in den Nieren ein positives Ergebnis berichtet. Zur Stimulation der Nierenzellproliferation erhielten die Tiere nach unilateraler Nephrektomie eine intravenöse Gabe von Folsäure, bevor sie oral mit 1,4-Dichlorbenzol behandelt wurden (Robbiano et al. 1999).

In einem weiteren Comet-Assay bei Ratten wurde nach oraler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol nur bei weiblichen Tieren in den Nieren nach 16 Stunden ein positives Ergebnis erzielt, während nach 24 Stunden ein negatives Ergebnis berichtet wurde. Die Untersuchung der männlichen Tiere ergab hingegen ein negatives bzw. ein nicht eindeutiges Ergebnis (Bayer AG 2002).

Bei Ratten wurden nach 13-wöchiger oraler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol keine erhöhten Spiegel von 8-OHdG (8-Hydroxydesoxyguanosin) in der DNA der Nieren gemessen (Umemura et al. 2000).

In Studien zur DNA-Bindung wurden nach intraperitonealer Gabe von 1,4-Dichlorbenzol bei Ratten in Leber, Nieren, Lunge und Magen keine DNA-Addukte nachgewiesen, während bei Mäusen in diesen Organen nach 22 Stunden, nicht jedoch nach 72 Stunden, die DNA-Addukte zugenommen hatten (Lattanzi et al. 1989).

Ob es sich bei den Addukten um kovalent gebundene Addukte handelt, ist unklar (EU 2004). In einer Untersuchung mittels ^{32}P -Postlabelling an der Leber von Ratten konnte nach intraperitonealer Behandlung mit 1,4-Dichlorbenzol keine Erhöhung der DNA-Addukte festgestellt werden (Tian et al. 2001 a).

Im UDS-Test an den Nieren von Ratten und der Leber von Mäusen wurde nach oraler Behandlung mit 1,4-Dichlorbenzol ein negatives Ergebnis erzielt (CMA 1987 a, b in Nachtrag 2001; Sherman et al. 1998).

1,4-Dichlorbenzol verursachte im Knochenmark von Ratten und Mäusen nach inhalativer bzw. intraperitonealer Exposition keine erhöhte Häufigkeit von Chromosomenaberrationen (EU 2004; Loeser und Litchfield 1983; NTP 1990 a).

In einem Mikronukleustest am Knochenmark von Mäusen wurde mit 1,4-Dichlorbenzol nach intraperitonealer Gabe ein positives Ergebnis berichtet (Mohtashamipur et al. 1987), welches nach intraperitonealer bzw. oraler Gabe in drei weiteren Tests am Knochenmark von Mäusen nicht bestätigt werden konnte (Bayer AG 1986; Bayer AG 1988; NTP 1990 b). Weiterhin liegen fünf weitere negative Mikronukleustests an peripheren Blutzellen von Mäusen nach oraler bzw. intraperitonealer Behandlung mit 1,4-Dichlorbenzol vor (Morita et al. 1997; NTP 1987, 1992, 1993).

In einem Mikronukleustest an Ratten wurde in den Nieren nach oraler Verabreichung von 1,4-Dichlorbenzol eine erhöhte Häufigkeit von Mikronuklei detektiert (Robbiano et al. 1999).

Ein Dominant-Letal-Test an männlichen CD-1-Mäusen ergab nach inhalativer Exposition gegen 1,4-Dichlorbenzol ein negatives Ergebnis (ICI 1976).

Fazit:

Die Mehrheit der In-vitro- und In-vivo-Tests zeigt keine genotoxische Wirkung. Es werden keine Genmutationen in Bakterien und Säugerzellen und keine chromosomalen Aberrationen in Säugerzellen induziert. Indikatortests auf SCE in CHO-Zellen und humanen Lymphozyten, UDS in HeLa-Zellen und humanen Lymphozyten und DNA-Addukte in Leberzellen von Ratte, Maus und Mensch verlaufen negativ. Einzelne positive In-vitro-Untersuchungen sind zum einen nicht reproduzierbar oder mit nicht Prüfrichtlinien-konformen Testsystemen (Comet-, SCE- und Alkaline Elution Assay) durchgeführt und vermutlich aufgrund von Zytotoxizität falsch-positiv. In OECD-Prüfrichtlinien-konformen In-vivo-Untersuchungen auf Induktion von DNA-Addukten (^{32}P -Postlabelling; gebundene Radioaktivität), UDS (Niere, Leber), chromosomale Aberrationen im Knochenmark (Ratte, Maus), Mikronuklei im Knochenmark und peripherem Blut (Maus, 3 Stämme) und von dominanten Letalmutationen nach Inhalation (Maus) zeigt sich keine systemische genotoxische Wirkung. Aus nicht Prüfrichtlinien-konformen In-vivo-Untersuchungen (DNA-Einzelstrangbrüche im Comet-Assay, Assoziation mit der DNA, Mikronuklei in Nierenzellen) ergeben sich Hinweise auf eine genotoxische Wirkung in einzelnen Organen wie Niere und Leber. Die Induktion von Mikronuklei in zur Proliferation stimulierten Nierenzellen der Ratte sind Einzelbefunde zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Dosisabhängigkeit ist nicht untersucht.

Insgesamt zeigen die verlässlichen Untersuchungen, dass 1,4-Dichlorbenzol kein genotoxisches Potenzial besitzt.

Tab. 7 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 1,4-Dichlorbenzol

| Testsystem | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|---|---|---|--|-------------------------------|
| SLRL-Test | Drosophila, ♂ 0, 6000, 15 600 ml/m ³ × h, Reinheit: k.A. | – | Positivkontrolle: Dibromethan, Mortalität bis zu 23 % bei 15 600 ml/m ³ × h | Valencia 1982 |
| Host mediated assay (S. typhimurium G45) | Maus, CFLP, je 5 ♂ 2000, 4000, 8000 mg/kg KG, oral, in Maiskeimöl, 2× im Abstand von 12 od. 24 h ^a , Reinheit: k.A. | – | Positivkontrolle: Triethylenmelamin, Mortalität 2/5 bei 8000 mg/kg KG | JDIA 1975 in Nachtrag 2001 |
| DNA-Einzelstrangbrüche, Einzelzellelektrophorese (Comet-Assay, alkalisch), Leber, Lunge, Milz, Niere, Knochenmark | Maus, CD-1, je 2 ♂ 2000 mg/kg KG, i.p., 1×, Untersuchung nach 3 u. 24 h, Reinheit: k.A. | + (Leber > Milz nur nach 3 h); – (Lunge, Niere, Knochenmark nach 3 u. 24 h; Leber u. Milz nach 24 h) | ungewöhnliche Methode, zunächst Isolierung der Nuklei und dann Durchführung Comet-Assay | Sasaki et al. 1997 |
| DNA-Einzelstrangbrüche, Einzelzellelektrophorese (Comet-Assay, alkalisch), Nieren | Ratte, Sprague Dawley, je 3 ♂ 0, 250 mg/kg KG, oral, 1×, Untersuchung nach 48 h, Reinheit: 99 % | + | artifizielles System: Stimulation der Nierenzellproliferation durch unilaterale Nephrektomie u. Folsäure i.v.; Dosis entspricht 1/2 LD ₅₀ | Robbiano et al. 1999 |
| | Ratte, Sprague Dawley, je 3 ♂ 0, 167 mg/kg KG, oral, 3× im Abstand von 24 h, Untersuchung nach 12 h, Reinheit: 99 % | + | Stimulation der Nierenzellproliferation durch unilaterale Nephrektomie u. Folsäure i.v.; Dosis entspricht 1/3 LD ₅₀ | |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Testsystem | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|--|---|--|--|----------------------|
| DNA-Einzelstrangbrüche, Einzelzellgelelektrophorese (Comet-Assay, alkalisch), Nieren | Ratte, Sprague Dawley, je 4 ♂, 4 ♀ 0, 1000 (nur ♂), 2000 mg/kg KG in Maisöl, oral, 1x, Untersuchung nach 16 (nur ♀) u. 24 h, Reinheit: 99,9 % | – (1000 mg/kg KG, nur ♂; 2000 mg/kg KG, ♀, nach 24 h); + / – (2000 mg/kg KG, ♂); + (2000 mg/kg KG, ♀, nur nach 16 h) | Positivkontrolle: EMS, Anzeichen von Toxizität bei allen Dosierungen, keine Zytotoxizität, Autoren sehen Ergebnis insgesamt als positiv an | Bayer AG 2002 |
| 8-OHdG, Nieren | Ratte, F344, je 5 ♂ 0, 300 mg/kg KG, oral, 5 d/w, 13 Wochen, Reinheit: k. A. | – | Positivkontrolle: Kaliumbromat | Umemura et al. 2000 |
| DNA-Bindung, Leber, Niere, Lunge, Magen (gebundene Radioaktivität) | Ratte, Wistar, 9 ♂, Kontrolle 3 ♂ 0; 433,7 µg/kg KG (2,95 µmol) in Ethanol, i. p., 1x, Untersuchung nach 22 h, Reinheit: 98 % Maus, BALB/c, 35 ♂, Kontrolle 12 ♂ 0; 433,7 µg/kg KG (2,95 µmol) in Ethanol, i. p., 1x, Untersuchung nach 22 h u. nach 72 h (n = 12), Reinheit: 98 % | – + (22 h: Lunge > Leber > Niere ≥ Magen) – (72 h: nur Leber untersucht) | keine DNA-Addukte, RNA- u. Proteinbindung nachweisbar | Lattanzi et al. 1989 |
| DNA-Addukte (³² P-Postlabelling), Leber | Ratte, F344/NSIc, je 3 ♂ 0, 300, 600 mg/kg KG in Olivenöl, i. p., 1x, Untersuchung nach 24 h, Reinheit: k. A. | – | keine DNA-Addukte in der Leber nachweisbar; Tiere zur Induktion von CYP mit Ethanol, Phenobarbital od. 3-Methylcholanthren vorbehandelt, Positivkontrolle: BaP | Tian et al. 2001 a |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Testsystem | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|------------------|--|----------|---|--|
| UDS-Test, Nieren | Ratte, F344, je 3–4 ♂, 3–4 ♀ | – | Positivkontrolle: Streptozocin | CMA 1987 b in Nachtrag 2001; Sherman et al. 1998 |
| UDS-Test, Leber | Maus, B6C3F ₁ , je 3–4 ♂, 3 ♀ | – | Positivkontrolle: Dimethylnitrosamin | CMA 1987 a in Nachtrag 2001; Sherman et al. 1998 |
| CA, Knochenmark | Ratte, Alderley Park, je 3, Kontrolle 4 (k.w.A.) | – | Positivkontrollen: Benzol, Vinylchlorid | EU 2004; Loeser und Litchfield 1983 |
| | 459, 3063 mg/m ³ (75, 500 ml/m ³), 5 h/d, 5 d/w, 1 bzw. 12 Wochen, Reinheit: k.A. | – | | |
| CA, Knochenmark | Maus, B6C3F ₁ , je 7–8 ♂ | – | Positivkontrolle: Dimethylbenzanthracen | NTP 1990 a |
| | 0, 750, 1500, 3000 mg/kg KG in Maisöl, i.p., 1x, Untersuchung nach 17 od. 36 h, Reinheit: k.A. | – | | |
| MN, Knochenmark | Maus, NMRL, je 5 ♂, 5 ♀ | – | Positivkontrolle: Cyclophosphamid | Bayer AG 1986; Tegethoff et al. 2000 |
| | 2500 mg/kg KG in Maisöl, oral, 1x, Untersuchung nach 24, 48, 72 h, Reinheit: ≥99,5 % | – | | |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Testsystem | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|---------------------------------------|--|----------|--|---|
| MN, Knochenmark | Maus, NMRI, je 5 ♂ 177,5; 355; 532,5; 710 mg/kg KG in Maisöl, i. p., 2x im Abstand von 24 h, Untersuchung nach 6 h, Reinheit: 99,0 % | + | LD ₅₀ 2000 mg/kg KG, Positivkontrolle: Benzol und weitere halogenierte Benzol- verbindungen; k. A. zur Zytotoxizität; Anzahl Kontrolltiere nur 10 gegen insgesamt 180 behandelte Tiere (9 Testsubstanzen) | Mohntashamipur et al. 1987 |
| MN, Knochenmark | Maus, NMRI, je 5 ♂, 5 ♀ 177,5; 355 mg/kg KG in Maisöl, i. p., 2x im Abstand von 24 h, Untersuchung nach 6 h, Reinheit: ≥99,5 % | - | Positivkontrolle: Cyclophosphamid bei 355 mg/kg KG u. Tag Abnahme des PCE/ NCE-Verhältnisses (93 % auf 77 %) | Bayer AG 1988; Tegethoff et al. 2000 |
| MN, Knochenmark | Maus, B6C3F1, je 5 ♂ 0, 375, 750, 1500 mg/kg KG, in Maiskeimöl, oral, 3x in 72 h, Untersuchung nach 24 h, Reinheit: k. A. | - | Positivkontrolle: Dimethylbenzanthracen, 2 unabhängige Versuche | NTP 1990 b |
| MN, peripheres Blut (Erythrozyten) | Maus, B6C3F1, je 3–10 ♂ 0, 600, 900, 1000, 1500, 1800 mg/kg KG, oral, 13 Wochen, Reinheit: >99 % | - | | NTP 1987 |
| | Maus, B6C3F1, je 1–10 ♀ 0, 1200, 1500, 1800 mg/kg KG, oral, 13 Wochen, Reinheit: >99 % | - | | |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Testsystem | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|------------------------------|---|---|-------------|---|
| MN, peripheres Blut (PCE) | Maus, B6C3F ₁ , je 5 ♂ | 0, 500, 1000, 1500 mg/kg KG, in Maiskeimöl, oral, 3x in 96 h, Untersuchung nach 48 h, Reinheit: k.A. | – | Positivkontrolle: Dimethylbenzanthracen, 2 unabhängige Versuche |
| MN, peripheres Blut (NCE) | Maus, B6C3F ₁ , je 3–10 ♂, 1–10 ♀ | 0, 84,4 (nur ♂); 168,8 (nur ♂); 337,5; 675; 900 mg/kg KG, in Maiskeimöl, oral, 90x in 90 d, Untersuchung nach 24 h, Reinheit: k.A. | – | keine Positivkontrolle |
| MN, peripheres Blut | Maus, CD-1, je 5 ♂ | 0, 400, 800, 1600 mg/kg KG in Olivenöl, i.p., 2x im Abstand von 24 h, Untersuchung nach 24, 48, 72 h, Reinheit: >98 % | – | LD ₅₀ 2150 mg/kg KG |
| | Maus, CD-1, je 5 ♂ | 0, 500, 1000, 2000 mg/kg KG in Olivenöl, oral, 2x im Abstand von 24 h, Untersuchung nach 24, 48, 72 h, Reinheit: >98 % | – | Morita et al. 1997 |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Testsystem | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|------------------|--|----------|--|----------------------|
| MN, Nierenzellen | Ratte, Sprague Dawley, je 3 ♂ 0, 250 mg/kg KG, oral, 1x, + Untersuchung nach 48 h, Reinheit: 99 % | | artifizielles System: Stimulation der Nierenzell- proliferation durch unilaterale Nephrektomie u. Folsäure i. v.; Dosis entspricht 1/2 LD ₅₀ | Robbiano et al. 1999 |
| MN, Nierenzellen | Ratte, Sprague Dawley, je 3 ♂ 0, 167 mg/kg KG, oral, 3x + im Abstand von 24 h, Untersuchung nach 12 h, Reinheit: 99 % | | artifizielles System: Stimulation der Nierenzell- proliferation durch unilaterale Nephrektomie u. Folsäure i. v.; Dosis entspricht 1/3 LD ₅₀ | |
| DLT | Maus, CD-1, 16 ♂, Kontrolle 35 ♂ 0, 75, 225, 450 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d, Reinheit: k. A.; Verpaarung 8 Wochen lang | - | Positivkontrollen: Cyclo- phosphamid, EMS, Bis-(2-chlorethyl)-methyl- amin; Dosisfindung: Mortalität bei 2/5 bei 640 ml/m ³ ; keine historische Laborkon- trolle angegeben | IC1 1976; EU 2004 |

a) Angaben widersprüchlich;
BaP: Benzo(a)pyren; CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; CYP: Cytochrom P450; DLT: Dominant-Letal-Test; EMS: Ethylmethansul-
fonat; k. A.: keine Angabe; k. w. A.: keine weitere Angabe; MN: Mikronukleus-Test; NCE: normochromatische Erythrozyten; n. s.: nicht signifikant;
8-OHdG: 8-Hydroxydesoxyguanosin; PCE: polychromatische Erythrozyten; SLRL: Drosophila-Test auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen;
UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

5.7 Kanzerogenität

Die Studien zur kanzerogenen Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol sind im Nachtrag 2001 umfassend dargestellt. Für die Bewertung relevante neue Studien liegen nicht vor.

5.7.1 Kurzzeitstudien

In einem In-vitro-Zelltransformationstest an BALB/3T3-Zellen ergab die 72-stündige Exposition gegen 60 bis 140 µg 1,4-Dichlorbenzol/ml nach anschließender vierwöchiger Kultivierung keine erhöhte Anzahl transformierter Kolonien (EU 2004).

In einem Kurzzeittest an männlichen F344-Ratten wurde keine initiiierende Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol in der Niere festgestellt (Umemura et al. 2000).

In einem weiteren Kurzzeittest fanden sich an der Leber männlicher F344-Ratten keine Hinweise auf eine promovierende Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol (Gustafson et al. 2000 in Nachtrag 2001). Entsprechende Untersuchungen mit Mäusen, bei denen die Leber das Zielorgan der kanzerogenen Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol darstellt, liegen nicht vor.

5.7.2 Langzeitstudien

Inhalative Aufnahme

In einer Inhalationsstudie an Wistar-Ratten traten nach 76 Wochen langer Exposition (5 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 0, 75 oder 500 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ und 36 Wochen Nachbeobachtungszeit bei den männlichen Tieren in der hohen Dosisgruppe ein Karzinom in der Nase (1/60; Kontrolle: 0/60) und bei den weiblichen Tieren in der hohen Dosisgruppe 2 Karzinome der Schilddrüse (2/58; Kontrolle: 0/61) auf (ICI 1980 in Nachtrag 2001). Das Studiendesign entspricht nicht den heutigen Anforderungen an Kanzerogenitätsstudien.

In einer Inhalationsstudie an F344-Ratten wurden die Tiere 104 Wochen lang an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche gegen 0, 20, 75 oder 300 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ exponiert. Bei den männlichen Tieren wurden erhöhte Inzidenzen an mononukleären Leukämien mit signifikant positivem Trend im Peto-Test beobachtet, jedoch weisen die Daten keine eindeutige Dosisabhängigkeit auf. Weiterhin traten bei den weiblichen Ratten nur in der 75-ml/m³-Gruppe C-Zell-Adenome in der Schilddrüse mit signifikant erhöhter Inzidenz (9/50; Kontrolle: 2/50) auf (JISHA 1995 in Nachtrag 2001).

In einer weiteren Inhalationsstudie an BDF1-Mäusen wurden die Tiere 104 Wochen lang an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche gegen 0, 20, 75 oder 300 ml 1,4-Dichlorbenzol/m³ exponiert. Nur bei den weiblichen Tieren traten in der Lunge erhöhte Inzidenzen an bronchiolär-alveolären Karzinomen mit signifikant positivem Trend auf. Die Summe aus bronchiolären-alveolären Adenomen und Karzinomen war zudem in der hohen Dosisgruppe signifikant erhöht (7/50; Kontrolle: 1/50). Bei den männlichen Mäusen waren nur in der 75-ml/m³-Gruppe maligne Lympho-

me signifikant erhöht (13/50; Kontrolle: 4/49) und traten somit nicht dosisabhängig auf. Bei männlichen und weiblichen Tieren waren hepatozelluläre Karzinome in der hohen Dosisgruppe signifikant erhöht, zudem traten bei den männlichen Mäusen histiozytäre Sarkome der Leber mit signifikant erhöhter Inzidenz (6/49; Kontrolle: 0/49) auf (JISHA 1995 in Nachtrag 2001).

Die Inhalationsstudien an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen (JISHA 1995 in Nachtrag 2001) die zunächst nur als englischsprachige Zusammenfassung des japanischen Studienberichts vorlagen, wurden mittlerweile als Publikation (Aiso et al. 2005 b) und der vollständige Studienbericht im Internet veröffentlicht (JMHLW 1995 d, e, f, g). In Bezug auf die Inhalationsstudie an Ratten wird darin zusammengefasst, dass in den Organen der männlichen und weiblichen Tiere keine signifikant erhöhten Inzidenzen neoplastischer oder Tumor-verwandter Läsionen beobachtet wurden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Mortalität an Leukämie bei den männlichen Ratten der 300-ml/m³-Gruppe erhöht war, deren Inzidenzen jedoch nicht dosisabhängig erhöht sind (Aiso et al. 2005 b).

In Bezug auf die Studie an Mäusen wird berichtet, dass die Inzidenz der bronchiolär-alveolären Karzinome bei den weiblichen Tieren in der hohen Dosisgruppe noch im oberen Bereich der historischen Kontrolldaten liegt. Bei den männlichen und den weiblichen Mäusen waren in der 300-ml/m³-Gruppe hepatozelluläre Karzinome und Hepatoblastome signifikant erhöht, zudem traten bei den männlichen Tieren in dieser Konzentration histiozytäre Sarkome in der Leber mit signifikant erhöhter Inzidenz auf (Aiso et al. 2005 b).

Orale Aufnahme

Bei den männlichen F344-Ratten, die an 5 Tagen pro Woche, 103 Wochen lang mit der Schlundsonde 0, 150 oder 300 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag erhielten, traten mononukleäre Leukämien mit signifikant positivem Trend und signifikant erhöhten Inzidenzen bei 300 mg/kg KG und Tag auf. Weiterhin waren die Inzidenzen an tubulären Adenokarzinomen der Niere nur in der hohen Dosisgruppe bei den männlichen Tieren signifikant erhöht (NTP 1987 in Nachtrag 2001).

B6C3F1-Mäuse erhielten an 5 Tagen pro Woche, 103 Wochen lang mit der Schlundsonde 0, 300 oder 600 mg 1,4-Dichlorbenzol/kg KG und Tag. Bei den männlichen Tieren war nur in der mittleren Dosisgruppe die Inzidenz an bronchiolär-alveolären Karzinomen signifikant erhöht, in der hohen Dosisgruppe trat dieser Befund bei keinem Tier auf. Die Häufigkeit der hepatozellulären Karzinome war bei männlichen und weiblichen Mäusen nur bei der hohen Dosis signifikant erhöht. Zudem traten bei 4/50 männlichen Mäusen nur in der hohen Dosisgruppe sehr seltene Hepatoblastome auf. Weiterhin waren bei den männlichen Mäusen in der hohen Dosisgruppe die Inzidenzen an malignen und benignen Phäochromozytomen leicht, aber signifikant erhöht (NTP 1987 in Nachtrag 2001).

6 Bewertung

Hauptzielorgane der toxischen Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol sind Leber und Nieren.

Krebserzeugende Wirkung. Die verlässlichen Untersuchungen zur Genotoxizität beim Tier zeigen, dass 1,4-Dichlorbenzol kein genotoxisches Potenzial besitzt. Die Induktion von Mikronuklei in zur Proliferation stimulierten Nierenzellen der Ratte sind Einzelbefunde zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Dosisabhängigkeit ist nicht untersucht.

1,4-Dichlorbenzol verursacht nach oraler Gabe bei männlichen Ratten Karzinome der Nieren (NTP 1987), die auf den spezies- und geschlechtsspezifischen Mechanismus der $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie zurückgeführt werden können, der keine Relevanz für den Menschen besitzt (Hard et al. 1993). Die bei den männlichen Ratten beobachteten mononukleären Leukämien treten bei diesem Rattenstamm mit hoher Spontaninzidenz auf. In der Inhalationsstudie ergeben die Daten keine Dosisabhängigkeit dieses Befundes (Aiso et al. 2005 b), und in der Studie mit oraler Verabreichung (NTP 1987) liegt die Inzidenz nur in der hohen Dosisgruppe über der der historischen Kontrolle. Die in der Inhalationsstudie bei den weiblichen Ratten aufgetretenen C-Zell-Adenome zeigen keine Dosisabhängigkeit, und entsprechende Karzinome werden nicht beobachtet.

Bei Mäusen verursacht die orale und die inhalative Exposition gegen 1,4-Dichlorbenzol nur bei der jeweils höchsten Dosierung von 600 mg/kg KG und Tag bzw. 300 ml/m³ hepatozelluläre Adenome und Karzinome und seltene Hepatoblastome mit signifikant erhöhter Inzidenz (Aiso et al. 2005 b; NTP 1987). Nach inhalativer Exposition treten bei männlichen Mäusen bei 300 ml/m³ zudem histiozytäre Sarkome in der Leber auf (Aiso et al. 2005 b). Somit liegen für die Leberkanzerogenität bei Mäusen ein NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag bzw. eine NOAEC von 75 ml/m³ vor. Bronchiolär-alveoläre Karzinome werden bei Mäusen nach oraler Gabe (NTP 1987) ohne Dosisabhängigkeit beobachtet und nach inhalativer Exposition mit Inzidenzen, die noch im Bereich der historischen Kontrolldaten liegen (Aiso et al. 2005 b). Anhand der Informationen zur Genotoxizität (siehe oben) und zum Wirkungsmechanismus (Abschnitt 2) ist es wahrscheinlich, dass für die leberkanzerogene Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol bei der Maus sowohl mitogene als auch zytotoxische Mechanismen verantwortlich sind und dass eine nichtlineare Dosis-Wirkungs-Beziehung vorliegt. Daraus kann geschlossen werden, dass die Genotoxizität bei der Kanzerogenese von 1,4-Dichlorbenzol nicht im Vordergrund steht. Daher wird 1,4-Dichlorbenzol in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Die vorliegenden verlässlichen Studien zur Genotoxizität zeigen, dass 1,4-Dichlorbenzol kein genotoxisches Potenzial besitzt. Der Dominant-Letal-Test an der Maus mit Konzentrationen von bis zu 450 ml/m³ (2700 mg/m³) verlief negativ. Es erfolgt somit keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

MAK-Wert. Die in Abschnitt 4.2.2 dargestellte Querschnittstudie (Hsiao et al. 2009), bei der Lebereffekte bei exponierten Arbeitern beschrieben werden, wird von der Kommission nicht als belastbar angesehen. Zur MAK-Wert-Ableitung ausreichende Daten beim Menschen liegen somit nicht vor.

In der 2-Jahre-Inhalationsstudie an Ratten (Aiso et al. 2005 b) treten als empfindlichster Endpunkt ab 75 ml/m³ Veränderungen am olfaktorischen Epithel der Nase auf. Die NOAEC bei Ratten liegt bei 20 ml/m³. Nach Übertragung der Daten der

tierexperimentellen Studie auf den Menschen (1:2) kann ein MAK-Wert von 10 ml/m³ abgeleitet werden.

Die empfindlichste Spezies bei oraler Gabe ist der Hund. In einer oralen 52-Wochen-Studie an Hunden werden ab der niedrigsten Dosis von 10 mg/kg KG und Tag beginnende systemische Effekte beobachtet. Bei männlichen Tieren sind dies eine mit signifikantem Trend erhöhte Thrombozytenzahl und Herde chronischer Entzündungen in der Lunge bei 2 von 5 Tieren. Bei den weiblichen Tieren ist die Aktivität der ALT im Serum erhöht und bei je einem Tier tritt hepatozelluläre Hypertrophie sowie Vakuolisierung von Epithelzellen der Sammelrohre im Nierenmark auf. Bei männlichen und weiblichen Hunden ist die Aktivität der γ -Glutamyltranspeptidase im Serum mit signifikantem Trend erhöht (Monsanto Company 1996).

Die Befunde an der Lunge werden nicht als behandlungsbedingt angesehen, weil sie nur bei wenigen Tieren auftreten und sich kein wesentlicher Unterschied in den Schweregraden zwischen den behandelten Gruppen zeigt (US EPA 2006).

Der empfindlichste Endpunkt ist die hepatozelluläre Hypertrophie mit einem LOAEL von 10 mg/kg KG und Tag. Da es sich nur um einen leichten Effekt (Grad 2 von 5) in geringer Inzidenz (1 von 5) handelt, kann von einem NAEL von 5 mg/kg KG und Tag ausgegangen werden. Zur toxikokinetischen Übertragung der Dosis 5 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen dem Hund und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:1,4), die gemessene orale Resorption für Ratten (90 %, Butterworth et al. 2007; US EPA 2006), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die gemessene 56%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 40 mg/m³, dies entspricht 6,6 ml/m³. Nach Übertragung der Daten der tierexperimentellen Studie auf den Menschen (1:2) kann ein MAK-Wert von 2 ml/m³ abgeleitet werden.

Dieser MAK-Wert schützt auch vor der kanzerogenen Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol. Für die Leberkanzerogenität bei Mäusen, für die sowohl mitogene als auch zytotoxische Mechanismen verantwortlich sind, liegt ein NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag bzw. eine NOAEC von 75 ml/m³ vor. Lebertoxizität und deutliche Lebergewichtserhöhung, die entsprechend dem angenommenen Mechanismus als Vorläufer der Leberkanzerogenität bei Mäusen angesehen werden können, treten bei Mäusen in den Inhalationsstudien erst ab 270 ml/m³ (13 Wochen) bzw. 300 ml/m³ (104 Wochen) (Aiso et al. 2005 a, b) und nach oraler Gabe ab 600 mg/kg KG und Tag (13 Wochen) bzw. 300 mg/kg KG und Tag (103 Wochen) (NTP 1987) auf. Auch in Untersuchungen zur DNA-Replikation in der Leber nach einmaliger oder bis zu 13 Wochen dauernder Behandlung mit 1,4-Dichlorbenzol wird bei B6C3F1-Mäusen bei 600 bzw. 300 mg/kg KG und Tag keine signifikante Erhöhung festgestellt (Eldridge et al. 1992; Umemura et al. 1996).

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert anhand der systemischen Wirkung abgeleitet wird, erfolgt die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II. Da nicht bekannt ist, ob die Muttersubstanz oder ein Metabolit für die Wirkung verantwortlich ist und Halbwertszeiten für die Metaboliten fehlen, wird der Standard-Überschreitungsfaktor 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit inhalativer Exposition treten bis zur höchsten Konzentration von 500 ml/m³ bei der Ratte keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Beim Kaninchen ist die Zahl der Resorptionen ab 300 ml/m³ erhöht. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei dieser Spezies ist 100 ml/m³. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) betragen die Abstände zum MAK-Wert von 2 ml/m³ das 125- bzw. 25-Fache für Ratte bzw. Kaninchen.

Nach Schlundsondengabe ist bei Ratten ab 500 mg/kg KG und Tag das Fetengewicht reduziert und die Zahl skelettaler Anomalien nach pränataler Exposition erhöht. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 250 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung der Dosis von 250 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende spezies-spezifische Korrekturwert (1:4) und die oben bereits angegebenen weiteren Parameter (siehe MAK-Wert). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 703 mg/m³ ($\hat{=}$ 115 ml/m³) und ein 58-facher Abstand zum MAK-Wert von 2 ml/m³. Da keine Missbildungen bei Ratte und Kaninchen aufgetreten sind, sprechen die ausreichend großen Abstände zwischen den NOAEC bzw. NOAEL für Entwicklungstoxizität und dem MAK-Wert von 2 ml/m³ für eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

In 2-Generationenstudien an der Ratte ist die Wurfgröße nach Inhalation ab 538 ml/m³ bzw. das Fetengewicht bei der Geburt nach Schlundsondengabe ab 90 mg/kg KG und Tag reduziert. Die NOAEC bzw. der NOAEL für Fetotoxizität sind 211 ml/m³ bzw. 30 mg/kg KG und Tag. Die Abstände der Generationenstudien nach Inhalation unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) bzw. nach Schlundsondengabe betragen mit Umrechnung der 7-tägigen Behandlung auf die 5-tägige Arbeitswoche beim Menschen das 74- bzw. 10-Fache. Der NOAEL für Fetotoxizität in der oralen 2-Generationenstudie könnte auch höher liegen, da der LOAEL bei 90 mg/kg KG und Tag liegt und einen 15-fachen Abstand zum MAK-Wert hat. Die relevante Applikationsform für den Arbeitsplatz ist die Inhalation, weswegen der inhalativen 2-Generationenstudie eine höhere Bedeutung zukommt. Insgesamt unterstützen die NOAEC und der NOAEL für Fetotoxizität aus den 2-Generationenstudien die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C.

Hautresorption. Aus dem NAEL von 5 mg/kg KG und Tag aus der oralen 52-Wochen-Studie am Hund berechnet sich nach toxikokinetischer Korrektur (1:1,4) und der Übertragung der Daten einer tierexperimentellen Studie auf den Menschen (1:2), der Berücksichtigung der oralen Resorption von 90 %, der inhalativen Resorption von 56 % und des Körpergewichts von 70 kg eine täglich tolerable Aufnahmemenge von 201 mg. Die Modellrechnungen zur dermalen Aufnahme liefern 5,5 mg, 10,4 mg bzw. 430 mg, so dass der Beitrag der Hautresorption zur Gesamtaufnahme des Stoffes nicht vernachlässigbar ist und 1,4-Dichlorbenzol weiterhin mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen nach wie vor keine validen klinischen oder experimentellen Befunde vor, mit denen eine kontaktallergene Wirkung von 1,4-Dichlorbenzol zu begründen ist. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung

liegen ebenfalls nicht vor, so dass 1,4-Dichlorbenzol weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

7 Literatur

- Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2005 a) Thirteen-week inhalation toxicity of p-dichlorobenzene in mice and rats. *J Occup Health* 47: 249–260
- Aiso S, Takeuchi T, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2005 b) Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to para-dichlorobenzene for two years. *J Vet Med Sci* 67: 1019–1029
- Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 16, Suppl 18: 55–137
- Bayer AG (1986) Investigation of p-dichlorobenzene for clastogenic effects in mice using the micronucleus test. Report No. 14694, Bayer AG, Institute of Toxicology, Wuppertal, Germany, unveröffentlicht
- Bayer AG (1988) p-Dichlorobenzene. Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects. Report No. 16902, Bayer AG, Fachbereich Toxicology, Wuppertal, Germany, unveröffentlicht
- Bayer AG (2002) p-Dichlorobenzene. Comet assay in vivo in male and female rat kidneys. Report No. PH-32167. Bayer AG, PH-PD Toxicology, Wuppertal, Germany, unveröffentlicht
- Bornatowicz N, Antes A, Winker N, Hofer H (1994) 2-Generationen-Fertilitätsstudie mit 1,4-Dichlorbenzol an Ratten. *Wien Klin Wochenschr* 106: 345–353
- Bornatowicz N, Winker N, Maruna H (1995) Hautsensibilisierung durch 1,4-Dichlorbenzol im Guinea Pig Maximisation Test. *Derm Beruf Umwelt* 43: 16–21
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Butterworth BE, Aylward LL, Hays SM (2007) A mechanism-based cancer risk assessment for 1,4-dichlorobenzene. *Regul Toxicol Pharmacol* 49: 138–148
- Canonero R, Brambilla Campart G, Mattioli F, Robbiano L, Martelli A (1997) Testing of p-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutagenesis* 12: 35–39
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1982) Paradichlorobenzene: inhalation teratology study in rabbits. NTIS/OTS 0206683, EPA/OTS Doc ID 878214899, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Eldridge SR, Goldsworthy TL, Popp JA, Butterworth BE (1992) Mitogenic stimulation of hepatocellular proliferation in rodents following 1,4-dichlorobenzene administration. *Carcinogenesis* 13: 409–415
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 1,4-dichlorobenzene (CAS Number 106-46-7), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 08.06.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EU (European Union) (2004) European Union Risk Assessment Report: 1,4-Dichlorobenzene. 1st Priority list, Vol. 48 EUR 21313 EN, European Commission, Joint Research Centre, <http://echa.europa.eu/documents/10162/fb7bf6b4-7831-4c3b-87b3-5acd493ce597>
- 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

- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Bow B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimp J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10, Suppl 10: 1–175
- Giavini E, Broccia ML, Prati M, Vismara C (1986) Teratogenic evaluation of p-dichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 37: 164–168
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of α 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubular neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect* 99: 313–349
- Hayes WC, Hanley TR, Gushow TS, Johnson KA, John JA (1985) Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 5: 190–202
- Henderson CJ, Cameron AR, Chatham L, Stanley LA, Wolf CR (2015) Evidence that the capacity of nongenotoxic carcinogens to induce oxidative stress is subject to marked variability. *Toxicol Sci* 145: 138–148
- Hissink AM, Oudshoorn MJ, van Ommen B, van Bladeren PJ (1997) Species and strain differences in the hepatic cytochrome P450-mediated biotransformation of 1,4-dichlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 145: 1–9
- Hsiao PK, Lin YC, Shih TS, Chiung YM (2009) Effects of occupational exposure to 1,4-dichlorobenzene on hematologic, kidney and liver functions. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 1077–1085
- ICI (Imperial Chemical Industries) (1976) Paradichlorobenzene: dominant lethal study in the mouse. Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P/296, unveröffentlicht
- ICI (1977) Para-dichlorobenzene: teratogenicity study on rats. Central Toxicology Laboratory, Report No. CTL/P/340, unveröffentlicht
- Ishidate M (Hrsg) (1988) Data book of chromosomal aberration test in vitro, revised edition, Elsevier, Amsterdam, LIC Inc, Tokyo
- JMHLW (Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare) (1995 a) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Pre_Tables] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0113, 0114, 0132, 0133, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Pre_TABLES.pdf
- JMHLW (1995 b) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Pre_Appendix_1] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0113, 0114, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Pre_APPENDIX_1.pdf
- JMHLW (1995 c) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Pre_Appendix_2] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0132, 0133, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Pre_APPENDIX_2.pdf
- JMHLW (1995 d) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Cancer_Tables] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0158, 0159, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Cancer_TABLES.pdf

- JMHLW (1995 e) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Cancer_Appendix_1] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0158, 0159, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Cancer_APPENDIX_1.pdf
- JMHLW (1995 f) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Cancer_Appendix_2] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0158, 0159, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Cancer_APPENDIX_2.pdf
- JMHLW (1995 g) CAS.-No. 106-46-7, [p-Dichlorobenzene_Cancer_Appendix_3] (japanisches Original). Japan Bioassay Laboratory, Study No. 0158, 0159, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokio, Japan,
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/p-Dichlorobenzene_Cancer_APPENDIX_3.pdf
- Lattanzi G, Bartoli S, Bonora B, Colacci A, Grilli S, Niero A, Mazzullo M (1989) The different genotoxicity of p-dichlorobenzene in mouse and rat: measurement of the in vivo and in vitro covalent interaction with nucleic acids. *Tumori* 75: 305–310
- Leung MF, Geoghegan-Barek K, Zamansky GB, Chou IN (1990) Microtubule disassembly induced by sensitising halogenated nitrobenzene derivatives. *Toxicol In Vitro* 4: 252–263
- Loeser E, Litchfield MH (1983) Review of recent toxicology studies on p-dichlorobenzene. *Food Chem Toxicol* 21: 825–832
- Makita Y (2004) Effects of perinatal combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) on rat female offspring. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95: 139–143
- Makita Y (2005) Effects of perinatal combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene on rat male offspring. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96: 361–365
- Makita Y (2008) Effects of perinatal, combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene on rat female reproductive system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102: 360–364
- Mohtashampur E, Triebel R, Straeter H, Norpoth K (1987) The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice. *Mutagenesis* 2: 111–113
- Monsanto Company (1996) One year study of p-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs. Monsanto Company Environmental Health Laboratory. ML94210, unveröffentlicht
- 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 (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat Res* 389: 3–122
- Myhr B, McGregor D, Bowers L, Riach C, Brown AG, Edwards I, McBride D, Martin R, Caspary WJ (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ Mol Mutagen* 16, Suppl 18: 138–167
- Nalbandian RM, Pearce JF (1965) Allergic purpura induced by exposure to p-dichlorobenzene. *J Am Med Assoc* 194: 238–239
- NTP (National Toxicology Program) (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/n rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Tech-

- nical Report Series No. 319, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr319.pdf
- NTP (1990 a) 1,4-Dichlorobenzene (p-dichlorobenzene), Genetic Toxicology – Rodent Cytogenetics, NTP study ID 576715_CA,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01091-0011-0000-5>
- NTP (1990 b) 1,4-Dichlorobenzene (p-dichlorobenzene), Genetic Toxicology – Micronucleus, NTP study ID 447196,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01091-0003-0000-6>
- NTP (1992) 1,4-Dichlorobenzene (p-dichlorobenzene), Genetic Toxicology – Micronucleus, NTP study ID 447196,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01091-0003-0000-6>
- NTP (1993) 1,4-Dichlorobenzene (p-dichlorobenzene), Genetic Toxicology – Micronucleus, NTP study ID A90787,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01091-0004-0000-7>
- Ono Y, Somiya I, Kawamura M (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci Technol* 23: 329–338
- Ono Y, Somiya I, Kawaguchi T (1992) Genotoxic evaluation on aromatic organochlorine compounds by using umu test. *Water Sci Technol* 26: 61–69
- Paolini M, Pozzetti L, Silingardi P, Della Croce C, Bronzetti G, Cantelli-Forti G (1998) Isolation of a novel metabolizing system enriched in phase-II enzymes for short-term genotoxicity bioassays. *Mutat Res* 413: 205–217
- Robbiano L, Carrozzino R, Porta Puglia C, Corbu C, Brambilla G (1999) Correlation between induction of DNA fragmentation and micronuclei formation in kidney cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. *Toxicol Appl Pharmacol* 161: 153–159
- Ruddick JA, Black WD, Villeneuve DC, Valli VE (1983) A teratological evaluation following oral administration of trichloro- and dichlorobenzene isomers to the rat (Abstract). *Teratology* 27: 73A–74A
- Sasaki YF, Izumiyama F, Nishidate E, Matsusaka N, Tsuda S (1997) Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mutat Res* 391: 201–214
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2014) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-Dichlorobenzene, SCOEL/SUM/65, March 2014,
<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=11814&langId=en>
- Sherman JH, Nair RS, Steinmetz KL, Mirsalis JC, Nestmann ER, Barter JA (1998) Evaluation of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) following treatment of rats and mice with p-dichlorobenzene. *Teratog Carcinog Mutagen* 18: 309–318
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2015) 1,4-dichlorobenzene, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Suzuki A, Nagai H, Hiratsuka H, Inoue S, Wako K, Akiba M, Yoshida T (1991) Effects of 1,4-dichlorobenzene on antibody production in guinea pigs. *Pharmacometrics* 42: 197–208
- Takahashi O, Oishi S, Yoneyama M, Ogata A, Kamimura H (2007) Antiestrogenic effect of paradichlorobenzene in immature mice and rats. *Arch Toxicol* 81: 505–517
- Takahashi O, Ohashi N, Nakae D, Ogata A (2011) Parenteral paradichlorobenzene exposure reduces sperm production, alters sperm morphology and exhibits an androgenic effect in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 49: 49–56

- Tegethoff K, Herbold BA, Bomhard EM (2000) Investigations on the mutagenicity of 1,4-dichlorobenzene and its main metabolite 2,5-dichlorophenol in vivo and in vitro. *Mutat Res* 470: 161–167
- Tian H, Madhusree B, Fukuhara M, Tohkin M, Miyazawa H, Goto S (2001 a) Analysis of DNA adducts after exposure to 1,4-dichlorobenzene by ³²P-postlabeling technique. *J Health Sci* 47: 68–71
- Tian H, Madhusree B, Fukuhara M, Miyazawa H, Goto S, Yoshida T (2001 b) Detection of DNA-reactive metabolites in human serum after 1,4-dichlorobenzene inhalation: role of human biomonitoring. *J Health Sci* 47: 72–74
- Umemura T, Saito M, Takagi A, Kurokawa Y (1996) Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B6C3F1 mice exposed to dichlorobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 137: 268–274
- Umemura T, Takada K, Schulz C, Gebhardt R, Kurokawa Y, Williams GM (1998) Cell proliferation in the livers of male mice and rats exposed to the carcinogen p-dichlorobenzene: evidence for thresholds. *Drug Chem Toxicol* 21: 57–66
- Umemura T, Tokumo K, Kurokawa Y, Williams GM (2000) Lack of oxidative DNA damage or initiation of carcinogenesis in the kidneys of male F344 rats given subchronic exposure to p-dichlorobenzene (pDCB) at a carcinogenic dose. *Arch Toxicol* 73: 54–59
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (1982) Effects of para-dichlorobenzene on the in vitro induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells. In: Bioassay Systems Corporation (1983) Nine reports regarding the effects of various chlorinated benzenes – with cover letter dated 051183. EPA Document No. 40-8320545, OTS0511274, NTIS, Alexandria, VA, USA, 75–93
- US EPA (1996) Memorandum, subject: p-dichlorobenzene – chronic oral toxicity in dogs. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA,
<https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/061501/061501-009.pdf>
- US EPA (2006) Toxicological review of dichlorobenzenes, revised final draft, in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA,
http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=457549
- Valencia R (1982) Drosophila sex linked recessive lethal test on para-dichlorobenzene. In: Bioassay Systems Corporation (1983) Nine reports regarding the effects of various chlorinated benzenes – with cover letter dated 051183. EPA Document No. 40-8320545, OTS0511274, NTIS, Alexandria, VA, USA, 63–74
- Versonnen BJ, Arijis K, Verslycke T, Lema W, Janssen CR (2003) In vitro and in vivo estrogenicity and toxicity of o-, m-, and p-dichlorobenzene. *Environ Toxicol Chem* 22: 329–335
- Waters MD, Sandhu SS, Simmon VF, Mortelmans KE, Mitchell AD, Jorgenson TA, Jones DCL, Valencia R, Garrett NE (1982) Study of pesticide genotoxicity, in: Fleck RA, Hollaender A (Hrsg) Genetic toxicology, an agricultural perspective. Plenum Press, New York and London
- 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
- Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT (2000) Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F1 mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Environ Mol Mutagen* 36: 163–194

Yoshida T, Andoh K, Kosaka H, Kumagai S, Matsunaga I, Akasaka S, Nakamura S, Oda H, Fukuhara M (2002) Inhalation toxicokinetics of p-dichlorobenzene and daily absorption and internal accumulation in chronic low-level exposure to humans. Arch Toxicol 76: 306–315

abgeschlossen am 22.03.2017