

1,2-Dichlorpropan

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

1,2-Dichlorpropan;
Kanzergenität; Hautresorption;
Gallengangskarzinom;
Cholangiozelluläres Karzinom;
Toxizität; Humankanzergen;
Gallengang; Cluster

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 1,2-dichloropropane [78-87-5] considering all toxicological end points. Available publications and unpublished study reports are described in detail. A cluster of cholangiocarcinoma cases among workers in Japanese printing plants was attributed to 1,2-dichloropropane. Although the workers were exposed to many different chemicals, 1,2-dichloropropane was, with the exception of three of the 39 cases, the only known chemical common to all cases. A unique mutational signature found in the cholangiocarcinoma tissue of occupationally exposed printing workers indicates a genotoxic mode of action and/or the involvement of a perturbed immune response for the aetiology of these tumours. 1,2-Dichloropropane caused an increased incidence of lung adenomas in mice at 32 ml/m³ and tumours in the nasal cavity in rats at 500 ml/m³ with a statistically significant trend. Thus, 1,2-dichloropropane has been classified in Category 1 for human carcinogens. In vivo studies in animals did not find any significant clastogenic or mutagenic effects after prolonged inhalation or oral administration. Therefore, the substance is not considered to be a germ cell mutagen. 1,2-Dichloropropane is absorbed via the skin in toxicologically relevant amounts and remains designated with "H". A sensitizing potential is not expected from the data available.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
1,2-Dichlorpropan. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Jun;6(2):Doc025.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
mb7887d6_2ad](https://doi.org/10.34865/mb7887d6_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
30 Mrz 2020

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2020)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2020)	Kategorie 1
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	78-87-5
Dichte bei 20 °C	1,16 g/cm ³ (IFA 2019)
Dampfdruck bei 25 °C	66,2 hPa (ECHA 2019)
log K _{ow}	2,02 (IFA 2019)
Löslichkeit bei 20 °C	2700 mg/l Wasser (IFA 2019)
1 ml/m³ (ppm) \approx 4,688 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,213 ml/m³ (ppm)

Zu 1,2-Dichlorpropan liegt eine Begründung aus dem Jahr 1993 vor (Greim 1993).

1,2-Dichlorpropan wird hauptsächlich bei der Produktion anderer organischer Substanzen wie Propylen, Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachlorethylen eingesetzt. Nach dem Verbot von 1,1,1-Trichlorethan (1,1,1-Trichlorethan wurde als ozonabbauend eingestuft und der Einsatz ist seit 1996 verboten) wurde in Japan 1,2-Dichlorpropan als Reinigungsmittel in der Druckindustrie verwendet (IARC 2017).

1,2-Dichlorpropan ist in einigen Reinigungsmitteln als Fettlöser vorhanden. Zudem wird es als Farb- und Fleckentferner sowie in Klebstoffen eingesetzt (IARC 2017).

Die Substanz ist in der Umwelt weit verbreitet, u. a. im Grundwasser nachzuweisen und nur wenig biologisch abbaubar (Tang et al. 2017).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Beschäftigten in Druckereien in Japan, die Reinigungsarbeiten mit 1,2-Dichlorpropan durchgeführt haben, tritt ein Cluster an Gallengangskarzinomen (Cholangiokarzinome) mit einem um den Faktor Tausend erhöhten standardisierten Inzidenzverhältnis (SIR) zur Allgemeinbevölkerung auf. Das Tumorgewebe der betroffenen Drucker zeigt, verglichen mit Gallengangstumorgewebe unbelasteter Patienten, erhöhte Mutationsraten mit einem spezifischen Mutationsmuster und erhöhte Strangbruchraten.

Nach dreizehnwöchiger inhalativer Exposition treten bei Ratten ab 71 ml/m³ Reizwirkungen in der Nase auf und nach zwei Jahren bei Exposition gegen 500 ml/m³ nasale Tumoren. Bei Mäusen finden sich nach zweijähriger Exposition bereits bei 32 ml/m³ Adenome in der Lunge. Lebertoxizität wird bei Mäusen nach 13-wöchiger Exposition ab 300 ml/m³ beobachtet.

In In-vitro-Versuchen zeigt sich eine mutagene Wirkung des 1,2-Dichlorpropan, die jedoch in Tierstudien nicht bestätigt wird.

In Teratogenitätsuntersuchungen kommt es bei Sprague-Dawley-Ratten bei 125 mg/kg KG und Tag sowie bei Neuseeländer-Kaninchen bei 150 mg/kg KG und Tag zu skelettalen Retardierungen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Teratogene Effekte treten bei beiden Spezies nicht auf.

Es liegen weiterhin keine belastbaren Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung von 1,2-Dichlorpropan vor.

2 Wirkungsmechanismus

Im Folgenden werden die mechanistischen Aspekte diskutiert, die an der Entstehung der humanen Gallengangskarzinome beteiligt sind.

2.1 Genotoxizität

Im Gallengangstumorgewebe der gegen 1,2-Dichlorpropan (und Dichlormethan) exponierten Drucker fanden sich deutlich erhöhte somatische Mutationsraten, im Vergleich mit Kontroll-Gallengangstumorgewebe. Zudem zeigte sich ein sehr spezifisches Mutationsmuster in den durch 1,2-Dichlorpropan induzierten Gallengangskarzinomen ([Abschnitt 4.6](#); Mimaki et al. 2016, 2020). Die bei den Druckern gefundene spezifische Mutationssignatur, welche hauptsächlich aus Trinukleotid-Veränderung von GpCpY zu GpTpY (Y = Pyrimidinbase) besteht, ist bis jetzt erst in 13 von über 23 000 humanen sequenzierten Tumoren (davon fünf Gallengangsadenokarzinome) beschrieben und mittlerweile in der COSMIC Datenbank (Version v93, Katalog für somatische Mutationen in humanem Krebs des Sanger Instituts als Mutationssignatur SBS42 „Single Base Substitution“) aufgenommen. Die in den Tumoren der vier Kontrollen („Late Onset“) hauptsächlich gefundenen NpCpG zu NpTpG-Veränderungen zeigen Übereinstimmungen mit der Mutationssignatur SBS1, welche in den meisten Tumorarten zu finden ist und häufig mit dem Alter der Patienten korreliert. Als Ursprung dieser Mutationen wird ein endogener Prozess angesehen, welcher durch Desaminierung von 5-Methylcytosin zu Thymin initiiert wird, und dadurch über G:T-Fehlpaarungen zu C>T-Transitionen führt (Sanger Institute 2019). Obwohl positive bakterielle In-vitro-Mutagenitätstests für 1,2-Dichlorpropan vorliegen, rief die Substanz in vivo bei Ratten und Mäusen im gpt-Test in Lebergewebe und bei Mäusen im Pig-A-Test in Erythrozyten keine Mutationen hervor. Zudem verliefen Mikronukleus-Tests in Knochenmarkszellen und peripherem Blut bei Mäusen negativ ([Abschnitt 5.6.1](#) und [5.6.2](#)).

Nach DNA-Doppelstrangbrüchen wird das Histonprotein H2AX mithilfe der Serin-Proteinkinase ATM phosphoryliert. Die modifizierte Form wird als γ -H2AX bezeichnet und kann mithilfe von Antikörpern identifiziert werden. Im Tumorgewebe der Drucker wurden erhöhte Raten von durch γ -H2AX-Antikörper angezeigten Doppelstrangbrüchen im Vergleich mit Kontroll-Gallengangstumorgewebe nachgewiesen. Zudem traten bei den Druckern auch im nicht-neoplastischen Gewebe der Gallengänge Doppelstrangbrüche verstärkt auf ([Abschnitt 4.6](#); Sato et al. 2014). In der humanen Hepatozytenzelllinie WRL-68 und der humanen Cholangiozytenzelllinie MMNK-1 wurden nach 1,2-Dichlorpropan-Inkubation erhöhte γ -H2AX-Antikörper-Bindungen beobachtet ([Abschnitt 5.6.1](#); Toyooka et al. 2017). Die erhöhte γ -H2AX-Antikörper-Bindung ist nicht ausschließlich ein Nachweis von Substanz-induzierten Doppelstrangbrüchen, sondern kann auch auf einen apoptotischen DNA-Abbau zurückgeführt werden (Luczak und Zhitkovich 2018).

Bei der Metabolisierung von 1,2-Dichlorpropan ist als reaktive Zwischenverbindung ein Episulfoniumion (Thiiraniumion) denkbar, das DNA-Addukte bilden könnte. Dies wurde für das strukturähnliche 1,2-Dichlorethan gezeigt. Hier kann das 1-(Glutathion-S-yl)thiiranium oder nach enzymatischer Hydrolyse über ein S-(2-Chlorethyl)-L-cystein ein 1-(2-Amino-2-carboxyethyl)thiiranium gebildet werden (Anders 2008; Greim 1993; IARC 2017).

Die Expression des DNA-Reparaturenzyms O6-Alkylguanin-Transferase verstärkte unerwartet die Zytotoxizität und auch die Mutagenität anderer dihalogener Alkane in E. coli. Dieser indirekte genotoxische Mechanismus ist auch beim 1,2-Dichlorpropan denkbar (Guengerich 2003; Liu et al. 2002).

Fazit: Die Beteiligung einer genotoxischen Wirkung des 1,2-Dichlorpropan bzw. seiner Metaboliten an der Tumorentstehung ist anzunehmen und wird durch das Auftreten eines sehr spezifischen Mutationsmusters im Gallengangskarzinomgewebe von exponierten Druckern bekräftigt.

2.2 Beteiligung von Entzündungsreaktionen und Immunsystem

Im Gallengangskarzinom-Gewebe von 1,2-Dichlorpropan-exponierten Druckern wurden präkanzerogene und präinvasive Läsionen beobachtet. Diese umfassten „Biliary Intraepithelial Neoplasia“ (BilIN) und „Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct“ (IPNB) im Gallengang. Chronische Entzündungen können zu diesen präkanzerogenen Läsionen führen. Damit ist ein mehrstufiger Prozess einer Tumorentstehung denkbar (Sato et al. 2014).

Tumorzellen können immun-inhibierende Signalproteine produzieren und abgeben. Dazu gehört der „Programmed Death-Ligand 1“ (PD-L1), der an den T-Zell-Rezeptor „Programmed Death-1“ (PD-1) binden kann und zum apoptotischen Abbau der T-Zellen führt. Während einer Entzündungsreaktion führt die PD-L1/PD-1-Interaktion zu einer Begrenzung der Entzündung in der Peripherie. In allen zehn untersuchten Tumorgewebeproben von neun berufsassozierten Gallengangskarzinom-Patienten konnte PD-L1 detektiert werden. Zudem exprimierten Tumor-assoziierte Makrophagen PD-L1 und Tumor-infiltrierende T-Zellen PD-1. Im Vergleich zu „Kontroll“-Gallengangstumorgewebe, das zu über 90 % keine positiven immunhistochemischen Signale zeigte, infiltrierten PD-L1-positive mononukleäre Zellen, PD-1-positive Lymphozyten und CD8-positive Lymphozyten stärker das Tumorgewebe von berufsassozierten Gallengangstumoren. Auch in Foci von BilIN und IPNB wurde die Expression von PD-L1 bei berufsassozierten Gallengangskarzinom-Patienten gelegentlich gesehen, nicht jedoch bei den Kontrollen und auch nicht im nicht-neoplastischen Gewebe beider Gruppen. Der „Immune-Escape“-Mechanismus verläuft damit im Fall der berufsassozierten Gallengangskarzinome über PD-L1 als negativer Immunregulator der T-Zell-Aktivität. Die Autoren vermuten, dass die Tumorentstehung bei den berufsassozierten Gallengangskarzinomen darauf beruht, dass die Tumorzellen sich der Immunüberwachung („Immune-Escape“) entziehen können (Sato et al. 2017).

Bei einem weiteren Gallengangskarzinom-Patienten zeigte sich eine Expression des PD-L1 im Tumorgewebe, in BilIN und IPNB, aber nicht im nicht-neoplastischen Gewebe des Gallenganges. Die Expression war jedoch mit unter 5 % nicht besonders ausgeprägt (Kinoshita et al. 2019).

Die Aktivierungs-induzierte Cytidin-Desaminase (AID) bindet an Einzelstrang-DNA und desaminiert die Base Cytidin, wodurch Uracil entsteht. Da Uracil bei der Replikation mit Adenin paart, findet eine Transition von C : G nach T : A statt. B-Lymphozyten können mithilfe der AID ihre Antikörper verändern, dies ist jedoch in diesem Zelltyp stark reguliert bzw. kontrolliert (somatische Hypermutation). Da Cytokine die Expression der AID auch in anderen Zelltypen induzieren können, kann die AID an entzündungsbedingten neoplastischen Transformationen beteiligt sein. Zudem korreliert in Tumorgewebe die AID-Expression mit der Anwesenheit von Mutationen in Proto-Onkogenen. Eine Beteiligung des Enzyms AID an der Entstehung von Gallengangskarzinomen wird vermutet, da eine AID-Expression in Gallengangskarzinomgeweben von Druckern nachgewiesen werden konnte. Sowohl das überwiegende Mutationsmuster im Gewebe der Drucker von C : G zu T : A-Transitionen sowie das vermehrte Auftreten der Mutationen auf dem nicht-codierenden DNA-Strang („Strand Bias“) würde für eine Beteiligung der AID sprechen (Abschnitt 4.6; Haradhvala et al. 2016; Mimaki et al. 2016; Pilzecker und Jacobs 2019).

In der COSMIC-Datenbank sind vier Mutationssignaturen aufgeführt, welche auf eine AID- (SBS84, SBS85) bzw. AID/APOBEC-Aktivität (APOBEC: „Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide-like“) (SBS2, SBS13) zurückgeführt werden. Ein visueller Vergleich zeigt bei den C > T-Substitutionen der Mutationssignatur SBS84 ein sehr ähnliches Basensubstitutions-Muster von GpCpY zu GpTpY wie bei der im Tumorgewebe von Druckern beobachteten Mutationssignatur SBS42. Wogegen SBS2 und SBS13, welche durch TpCpA zu TpGpA oder TpTpA und TpCpT zu TpTpT oder TpGpT charakterisiert sind und SBS85, welche hauptsächlich T > A- und T > C-Substitutionen aufweist, keine spezifische Übereinstimmung mit dem Mutationsmuster im Tumorgewebe bei Druckern zeigen (Abschnitt 4.6; Mimaki et al. 2016, 2020; Pilzecker und Jacobs 2019; Sanger Institute 2019). Diese Übereinstimmung der spezifischen GpCpY zu GpTpY-Basenveränderungen mit SBS84 wird bei Mimaki et al. (2020) nicht erwähnt. Dies ist eventuell auf

die von den Autoren verwendete alte COSMIC-Datenbank zurückzuführen (Sanger Institute 2015), welche die Signatur SBS84 nicht enthielt.

Ebenfalls wurden in spontan immortalisierten *TP53*-humanisierten Mausembryofibroblasten, welche transgen für AID sind, Substitutionen von GpCpY zu GpTpY und zusätzlich zu GpTpA gefunden (Olivier et al. 2014). Die Rolle der AID/APOBEC am Prozess der Kanzerogenese und die entsprechenden Mutationsspektren sind gegenwärtig noch nicht vollständig entschlüsselt und Thema intensiver Forschung (Haradhvala et al. 2016; Rogozin et al. 2016).

In-vitro-Untersuchungen der Cholangiozytenzelllinie MMNK-1, von differenzierten THP-1-Makrophagen und einer Co-Kultivierung der beiden Zelllinien führten nur in den co-kultivierten Zellen nach neunstündiger Inkubation mit 50 µM 1,2-Dichlorpropan (in DMSO gelöst) zu einem statistisch signifikanten Anstieg der AID-Expression. Die differenzierten THP-1-Makrophagen zeigten nach 1,2-Dichlorpropan-Inkubation deutlich erhöhte TNF-alpha-Expression. TNF-alpha-Gabe an MMNK-1-Zellen wiederum steigerte die AID-Expression, sodass in den co-kultivierten Zellen die durch 1,2-Dichlorpropan induzierte TNF-alpha-Freisetzung aus den Makrophagen zu der erhöhten AID-Expression in der Cholangiozytenzelllinie führte. Im Comet-Assay traten nach 1,2-Dichlorpropan-Inkubation mehr DNA-Schäden in den co-kultivierten Zellen auf als in den monokultivierten Cholangiozytenzellen. Die Lebensfähigkeit der Zellen lag bis 5000 µM 1,2-Dichlorpropan bei 100 % oder höher (Zong et al. 2019).

Fazit: Eine Beteiligung des Immunsystems an der Tumorentstehung ist damit gezeigt.

2.3 Cytochrom-P450- und Glutathion-Beteiligung

Um den oder die für die Tumorentstehung im Gallengang verantwortlichen Metaboliten zu identifizieren, wurden verschiedene Studien durchgeführt, die die Oxidation durch das Cytochrom-P450 2E1 (CYP2E1) mit nachfolgender Glutathion (GSH)-Konjugation oder umgekehrt untersuchten (Abschnitt 3.2).

In einer In-vitro-Untersuchung des Leberhomogenats von *Cyp2e1^{+/+}*-Mäusen (Wildtyp) und *Cyp2e1^{-/-}*-Mäusen (CYP2E1-defizient) wurde 1,2-Dichlorpropan nur im Lebergewebe des Wildtyps metabolisiert. Eine metabolische Aktivierung des 1,2-Dichlorpropan erfolgte damit durch CYP2E1 als erstem Metabolisierungsschritt. Da die CYP2E1-defizienten Mäuse nach intraperitonealer Injektion von bis zu 300 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG kaum Leberschäden aufwiesen und die 1,2-Dichlorpropan-Konzentration in der Leber unverändert war, was auf eine fehlende Metabolisierung von 1,2-Dichlorpropan hinweist, gehen die Autoren davon aus, dass eine direkte GSH-Konjugation von 1,2-Dichlorpropan in der Leber nicht stattfindet. Eine intraperitoneale Gabe von 300 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG führte beim Wildtyp zu erhöhten Aktivitäten der Enzyme Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) im Blut, die als Marker für Leberschäden bewertet wurden. Es traten zudem ab 200 mg/kg KG weitere dosisabhängige Leberschäden auf (Nekrosen, vergrößerte Hepatozyten um die Portalvene, nukleoläre Hypertrophie) (Abschnitt 3.2; Yanagiba et al. 2016 a).

In humanen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass der CYP2E1-Inhibitor Diethylcarbamat den 1,2-Dichlorpropan-Umsatz hemmte, während die Inhibitoren 7,8-Benzoflavon (CYP1A2), Quinidin (CYP2D6), Sulfophenazol (CYP2C10) und Gestoden (CYP3A4 und CYP3A5) den Umsatz von 1,2-Dichlorpropan nicht verringerten (Guengerich et al. 1991).

CYP2E1-Inhibitoren führten zu einer verminderten Bindung von γ -H2AX-Antikörpern nach 1,2-Dichlorpropan-Inkubation in einer humanen Hepatozytenzelllinie (WRL-68) und der humanen Cholangiozytenzelllinie MMNK-1, was ebenfalls auf eine Beteiligung der CYP2E1 an der Entstehung reaktiver Metaboliten hinweist. Der Zusatz von 1,2-Dichlorpropan erhöhte die Menge an reaktiven Sauerstoffspezies in der humanen Hepatozytenzelllinie (WRL-68). Dieser Effekt wurde ebenfalls von CYP2E1-Inhibitoren deutlich gehemmt (Abschnitt 5.6.1; Toyooka et al. 2017).

Der nicht-Isoform-selektive CYP-Inhibitor 1-Aminobenzotriazol hemmte eine, durch BrdU- und Ki-67-Färbung gezeigte, proliferative Wirkung von 1,2-Dichlorpropan. Zusätzlich trat eine Hemmung der durch 1,2-Dichlorpropan induzierten Zunahme der mit der TUNEL-Methode markierten apoptotischen Zellkerne auf. Beides wurde nach der Exposition in Gallengangsepithelzellen männlicher Mäuse beobachtet. In den Hepatozyten wurde nur eine inhibitorische Wirkung auf die Proliferation beobachtet (Abschnitt 5.2.1; Zhang et al. 2018).

Es besteht die Möglichkeit, dass weitere CYP-Enzyme 1,2-Dichlorpropan oxidieren, wenn auch in geringerem Maße, wie dies für bakterielles CYP101 *in vitro* gezeigt wurde (Lefever und Wackett 1994). Ein Anstieg von mRNA und Protein des CYP2A4 in der Leber nach 1,2-Dichlorpropan-Gabe an Hamster oder Mäuse, lässt eine Beteiligung am 1,2-Dichlorpropan-Metabolismus vermuten. Eine geringe, aber statistisch signifikante Induktion von CYP1A1-mRNA war auf Proteinebene nicht zu sehen. Auch CYP4A14-mRNA war induziert, wurde aber auf Proteinebene nicht untersucht (Gi et al. 2015 b). Da die CYP2E1-defizienten Mäuse nach 1,2-Dichlorpropan-Gabe kaum veränderte ALT- und AST-Enzymaktivitäten sowie keine weiteren Leberschäden zeigten, weist dies darauf hin, dass die CYP2E1-vermittelte Metabolisierung von 1,2-Dichlorpropan bei diesen beobachteten Effekten entscheidend ist (Yanagiba et al. 2016 a).

Eine höhere Nierentoxizität durch 1,2-Dichlorpropan bei männlichen Ratten kann durch eine Testosteron-verstärkte CYP-Aktivität in der Niere erklärt werden. Dies wurde *in vitro* an metabolisch aktiven Gewebeschnitten gezeigt (Abschnitt 5.8; Odinec et al. 1995).

Chronischer Ethanolkonsum führt zu einer gesteigerten CYP2E1-Expression in der Leber. Beim Menschen wurde bisher keine CYP2E1-Expression in der Niere beobachtet (IARC 2017; Overton et al. 2008).

Es gibt mehrere Hinweise, dass CYP2E1 hauptsächlich in den Mitochondrien katalytisch aktiv ist und nicht im endoplasmatischen Retikulum (Guengerich und Avadhani 2018).

CYP2E1 kommt speziesunabhängig hauptsächlich in der Leber vor. Mäuse haben auch eine hohe CYP2E1-Aktivität in den Keulenzellen (Clara Zellen) der Lunge, diese Aktivität wird jedoch nicht bei Ratten und Menschen beobachtet. Die bei der Maus, aber nicht bei der Ratte und nicht nach hoher Exposition am Arbeitsplatz beim Menschen aufgetretenen Leber- und Lungenkarzinome und -adenome nach zweijähriger Inhalation von 1,2-Dichlorpropan bestätigen eine CYP2E1-Beteiligung an der Entstehung eines potenziell kanzerogenen Metaboliten. Im olfaktorischen Epithel von Ratten wiederum ist die CYP2E1-Aktivität deutlich höher als bei der Maus und in humanem Gewebe. Dies erklärt dann auch das Auftreten von nasalen Tumoren bei der Ratte, die weder bei der Maus noch nach hoher Exposition am Arbeitsplatz beim Menschen beobachtet wurden (Green et al. 1997, 2001; Matsumoto et al. 2013; Overton et al. 2008; Umeda et al. 2010; Zhang et al. 2015).

Unter physiologischen Bedingungen wurde *in vitro* eine spontane, direkte Bindung von GSH an 1,2-Dichlorpropan nachgewiesen. Die Zugabe von Glutathion-S-Transferase-Theta-1 (GSTT1) führte nur zu einer geringen Erhöhung der Metaboliten-Konzentration (Abschnitt 3.2; Toyoda et al. 2017).

Eine einmalige Schlundsonden-Gabe von 2 ml 1,2-Dichlorpropan/kg KG (ca. 2300 mg/kg KG) an Ratten (5–12 Tiere, k. w. A.) führte zu einer starken GSH-Abnahme in Leber, Niere und Blut. Es entstand kein GSH-Disulfid (GSSG) und kein Cystein-Disulfid. Nach 96 Stunden entsprachen die GSH-Werte wieder dem üblichen Niveau. Eine Vorbehandlung mit Buthioninsulfoximin, die zu einer GSH-Depletion führte, verstärkte die Toxizität von 1,2-Dichlorpropan. Die Toxizität wurde durch deutlich erhöhte ALT- und AST-Aktivitäten dokumentiert (Greim 1993; Imberti et al. 1990).

Nach vierwöchiger oraler Gabe von 250 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG an fünf Tagen pro Woche wurde eine Zunahme der CYP2E1 in der zentrilobulären, nekrotischen Region der Leber bei Hamstern beobachtet. Die Expression der GSTT1 nahm in dieser Region statistisch signifikant und dosisabhängig ab, stieg jedoch in der periportalen, nicht-nekrotischen Region in der Leber an (Abschnitt 5.2.2; Gi et al. 2015 a).

Ethacrynsäure, ein Inhibitor aller Glutathion-Transferasen, hemmte die durch γ -H2AX angezeigten 1,2-Dichlorpropan-induzierten DNA-Doppelstrangbrüche weniger als die Inhibitoren des Enzyms CYP2E1. Die Versuche wurden *in vitro* mit einer humanen Hepatozytenzelllinie (WRL-68) und einer humanen Cholangiozytenzelllinie (MMNK-1) durchgeführt (k. w. A.; Abschnitt 5.6.1; Toyooka et al. 2017).

Fehlende Zunahme von mutagenen Effekten im GSTT1-überexprimierenden TA100-Salmonella-Stamm (TA100-GSTT1) nach 1,2-Dichlorpropan-Inkubation bestätigte nach Ansicht der Autoren, dass die GSTT1 nicht an der mutagenen Wirkung von 1,2-Dichlorpropan beteiligt ist (Akiba et al. 2017). GSTT1 ist das verantwortliche Enzym für die Metabolisierung von Dichlormethan, das in dieser Studie eine deutliche Zunahme an Revertanten im GSTT1-überexprimierenden TA100-Salmonella-Stamm bewirkte.

Alle bisher identifizierten Metaboliten werden mit GSH konjugiert ([Abschnitt 3.2](#)).

In humanen Gallengangsepithelzellen konnten immunchemisch CYP1A, CYP2E1 und CYP3A nachgewiesen werden. Die metabolisierenden Enzyme GSTA, GSTM und GSTP sowie die mikrosomale Epoxidhydrolase wurden ebenfalls detektiert. Die Expression der CYP-Enzyme und der mikrosomalen Epoxidhydrolase waren in den Gallengangsepithelzellen verglichen mit der Expression in humanen Hepatozyten um das 5- bis 20-Fache niedriger. Die Transferase GSTM wurde nur im Gallengangsgewebe exprimiert (Lakehal et al. 1999).

Der in der Studie von Toyoda et al. (2016) postulierte chlorierte Metabolit (Halb-Senfgas), der nach direkter GSH-Konjugation entstehen würde, scheint damit nicht für die Tumorentstehung verantwortlich zu sein ([Abschnitt 3.2](#)).

In Foci von BilIN und IPNB, in Tumorgewebe und in nicht-neoplastischem Gallengangsgewebe der betroffenen Drucker konnte die Expression der GSTT1 nachgewiesen werden (Kubo et al. 2018; Sato et al. 2014, 2017).

Im hepatischen Gewebe der B6C3F1-Maus wurden eine höhere Expression der GSTT1 und eine effizientere GSH-Konjugation von Dichlormethan beobachtet als im humanen Lebergewebe. Im humanen Gallengangsepithelgewebe konnte GSTT1 im Zellkern nachgewiesen werden (Sherratt et al. 2002).

Bei unbehandelten ICR-Mäusen, F344-Ratten und im Humangewebe wurde immunhistochemisch die GSTT1 in den Hepatozyten und den Gallengangsepithelzellen nachgewiesen (Sato et al. 2014).

In den Hepatozyten und den Gallengangsepithelzellen von C57BL/6J-Mäusen, Balb/cA-Mäusen, F344-Ratten, Syrischen Hamstern und Meerschweinchen wurden die Glutathion-S-Transferasen GSTT1, GSTM1 und GSTPi nach sieben- oder 14-tägiger Inhalation von 1,2-Dichlorpropan etwa gleich stark exprimiert. Eine unterschiedlich starke Expression kann damit, nach Meinung der Autoren, nicht die Unterschiede beim Menschen (Gallengangskarzinome nach Inhalation) und den Nagern (keine Gallengangskarzinome) erklären (Zhang et al. 2015).

Fazit: Die CYP2E1-katalysierte Metabolisierung von 1,2-Dichlorpropan ist der notwendige erste Schritt für die Entstehung der für die Leber- bzw. Gallengangstoxizität verantwortlichen Metaboliten. Die Ergebnisse der Studien weisen darauf hin, dass GSH am Metabolismus beteiligt ist, jedoch die Transferase GSTT1 nur eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung des potentiell kanzerogenen Metaboliten spielt. Da in zwei Studien (Sato et al. 2014; Zhang et al. 2015) bei Nagern und in den Studien von Sato et al. (2014) und Sherratt et al. (2002) im Humangewebe GSTT1 in den Gallengangsepithelzellen nachgewiesen wurde, außerdem die GSTT1 nicht maßgeblich an der Metabolisierung von 1,2-Dichlorpropan beteiligt zu sein scheint, kann eine unterschiedliche Expression bzw. Aktivität der GSTT1 nicht die fehlenden Gallengangstumoren bei Nagern erklären.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Die Hauptaufnahmewege von 1,2-Dichlorpropan am Arbeitsplatz sind Atemtrakt und Haut. Nach Verschlucken beim Menschen aufgetretene systemisch toxische Effekte zeigen, dass eine Resorption von 1,2-Dichlorpropan auch durch den Gastrointestinaltrakt erfolgt (IARC 2017).

Bei 22 gegen 1,2-Dichlorpropan exponierten Beschäftigten in der Kunststoff- und Farbenindustrie oder in Schuhfabriken korrelierten Luftkonzentration und Uringehalt von 1,2-Dichlorpropan (k. w. A.; Ghittori et al. 1987).

Die Exposition gegen 7,1 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (zeitgewichteter Durchschnittswert (TWA), geometrischer Mittelwert, Maximum 23,1 ml/m³) führte bei 30 exponierten Druckern zu einem mittleren Uringehalt von 77 µg 1,2-Dichlorpropan/l Urin. Bei fünf unbelasteten Kontrollpersonen wurde kein 1,2-Dichlorpropan im Urin gefunden (Kawai et al. 2015).

1,2-Dichlorpropan wird bei Ratten nach inhalativer oder oraler Aufnahme schnell resorbiert und vor allem in Leber, Niere, Lunge und Blut nachgewiesen (Greim 1993).

Je 42 männliche F344/DuCrIj-Ratten wurden 360 Minuten lang gegen 80 oder 500 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ ganzkörperexponiert. Die Reinheit des 1,2-Dichlorpropans betrug 99,5%. Blutabnahmen durch die Schwanzvene und die Nekroskopie erfolgten 0, 60, 180 oder 360 Minuten nach Beginn sowie 60, 180 oder 1080 Minuten nach Beendigung der Exposition. Während der Exposition gegen 500 ml/m³ stieg der 1,2-Dichlorpropan-Gehalt im Blut und in den Geweben beständig an, d. h. ein Fließgleichgewicht wurde nicht erreicht. Drei Stunden nach der Exposition war der Blutspiegel auf die Hälfte abgesunken, und nach 18 Stunden war im Blut kein 1,2-Dichlorpropan mehr nachweisbar. Nach sechs Stunden erreichte die 1,2-Dichlorpropan-Konzentration im Blut einen Gehalt von ca. 6 µg/ml, in der Lunge von ca. 6,2 µg/g, in der Leber von ca. 19 µg/g, in der Niere von ca. 12 µg/g und im abdominalen Fett von ca. 270 µg/g. Die Exposition gegen 500 ml/m³ führte bei den Ratten zu einer überproportional höheren Aufnahme in Blut und Gewebe als bei den gegen 80 ml/m³ exponierten Tieren. Die AUC („Area Under the Curve“) in Blut und Geweben war bei der Exposition gegen 500 ml/m³ mindestens 13-mal so hoch wie in der 80-ml/m³-Gruppe. Die Halbwertszeiten betragen in der 80- und der 500-ml/m³-Gruppe im Blut 182 bzw. 168 Minuten, in der Lunge 39 bzw. 61 Minuten, in der Leber 57 bzw. 125 Minuten, in der Niere 59 bzw. 127 Minuten und im abdominalen Fett 154 bzw. 186 Minuten, wo es auch zu einer Anreicherung kam. Die 1,2-Dichlorpropan-Konzentration in Lunge, Leber und Niere erreichte bei den gegen 80 ml/m³ exponierten Tieren nach 60 Minuten ihr Maximum und blieb dann konstant bis zum Ende der Expositionsdauer (360 Minuten). Die Aufnahme in diese Gewebe stand damit im Gleichgewicht mit dem metabolischen Abbau und der Ausscheidung bzw. Abatmung. Im abdominalen Fett stieg die 1,2-Dichlorpropan-Konzentration nach Exposition gegen 80 ml/m³ jedoch konstant bis zum Ende der Exposition an. Verglichen mit der Konzentration in den anderen Geweben war sie mit ca. 20 µg/g deutlich höher und nahm langsamer ab. Die hohe Konzentration im abdominalen Fett ist auf die gute Fettlöslichkeit sowie die dort geringere Metabolisierung und Ausscheidung der Substanz zurückzuführen. Bei Exposition gegen 500 ml/m³ wurde in keinem Gewebe ein Fließgleichgewicht erreicht. Der Verlauf entsprach der Aufnahme in das Blut bei 500 ml/m³. Die Autoren vermuten, dass der metabolische Sättigungspunkt bei 500 ml/m³ überschritten war. Die Ausscheidung erfolgte mit dem Urin bzw. durch Abatmung (Take et al. 2014).

Je 36 männliche F344/DuCrIj-Ratten erhielten einmalig 62 oder 125 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG in Maiskeimöl gelöst per Schlundsonde. Nach ca. 60 Minuten erreichten die Konzentrationen im Blut (ca. 1 bzw. 1,2 µg/ml) und den untersuchten Geweben Lunge (ca. 2,8 bzw. 3,1 µg/g), Leber (ca. 8 bzw. 15 µg/g), Niere (ca. 5 bzw. 7,5 µg/g) und abdominales Fett (ca. 28 bzw. 92 µg/g) bei beiden Dosisgruppen ihre Maximalwerte. Nur im Blut wurde der Maximalwert nach Gabe von 125 mg/kg KG erst nach 180 Minuten erreicht. Die Halbwertszeiten betragen im Blut 193 bzw. 315 Minuten, in der Leber 144 bzw. 187 Minuten, in der Niere 144 bzw. 193 Minuten, in der Lunge 114 bzw. 165 Minuten und im abdominalen Fett 257 bzw. 330 Minuten. Nach 24 Stunden konnte in allen Geweben und im Blut der 125-mg/kg-Gruppe noch 1,2-Dichlorpropan detektiert werden, wenn auch in geringen Mengen (Take et al. 2017). Die Substanz verbleibt also nach der Exposition für längere Zeiträume in den Geweben.

1,2-Dichlorpropan wird zu mehr als 50% mit dem Urin als GSH-Konjugat ausgeschieden. In den Faeces fanden sich nach Gabe von markiertem 1,2-Dichlorpropan nur 5–8% der Radioaktivität. Über die Lunge wird 1,2-Dichlorpropan vorwiegend unverändert (ca. 20%) oder als CO₂ (ca. 20%) abgeatmet. Maximale 1,2-Dichlorpropan-Blutspiegel wurden nach oraler Verabreichung von 55 oder 110 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG bei männlichen Wistar-Ratten (fünf Tiere pro Dosisgruppe) nach 30 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit von 1,2-Dichlorpropan im Blut betrug 3,1 bzw. 5,0 Stunden. Bei Applikation von 120 oder 440 mg/kg KG wurde der maximale Blutspiegel erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht und die Halbwertszeiten betragen 4,3 bzw. 13,6 Stunden (Di Nucci et al. 1988; Greim 1993).

Die Exkretion von in der Leber abgebauten Substanzen kann über ein Phase III-System, wie ABCC2 und ABCG2 („ATP-binding Cassette Sub Family C/G Member“) verlaufen. Nach oraler Gabe von 500 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG in Olivenöl an Abcg2-knockout-Mäuse (n = 6) und EHBR-Ratten (n = 7–10), die Abcc2-defizient sind, wurde eine deutlich niedrigere Metabolitenmenge in der Galle nur bei den EHBR-Ratten beobachtet. ABCC2-tragende Membranvesikel konnten in vitro ATP-abhängig GSH-konjugierte-1,2-Dichlorpropan-Metaboliten transportieren. Damit scheint ABCC2 an der 1,2-Dichlorpropan-Metaboliten-Ausscheidung beteiligt zu sein (Toyoda et al. 2016).

Für eine gesättigte wässrige Lösung errechnen sich Fluxe von 474 µg/cm² und Stunde (Fiserova-Bergerova et al. 1990) und nach dem IHSkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) ein Flux von 35,5 µg/cm² und Stunde. Damit lassen sich unter

Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) aufgenommene Mengen von 948 bzw. 71 mg pro Arbeitstag errechnen.

3.2 Metabolismus

Wie bei vielen halogenierten Alkanen verläuft bei 1,2-Dichlorpropan die Metabolisierung über eine oxidative Dehalogenierung durch CYP2E1 mit nachfolgender durch GST vermittelter GSH-Konjugation oder umgekehrt. Diese Metabolisierungsschritte finden vermutlich in erster Linie in der Leber statt, so dass die Metaboliten in die Gallenflüssigkeit abgegeben werden können (Gonzalez und Gelboin 1994; IARC 2017).

Im Urin von F344-Ratten wurden als Hauptmetaboliten N-Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-L-cystein, N-Acetyl-S-(2-oxopropyl)-L-cystein und N-Acetyl-S-(1-carboxyethyl)-L-cystein identifiziert (Greim 1993).

Bei der Sprague-Dawley-Ratte wurden ca. 25–30 % einer einmaligen oralen Dosis von 100 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG mit GSH zum Mercaptursäurederivat N-Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-L-cystein konjugiert. Bei F344-Ratten wurden nach oraler Verabreichung von 100 mg/kg KG 10,2 % der verabreichten Dosierung als N-Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-L-cystein, 14,5 % als N-Acetyl-S-(2-oxopropyl)-L-cystein und 1,8 % als N-Acetyl-S-(1-carboxyethyl)-L-cystein im Urin nachgewiesen (Greim 1993).

Die hauptsächlichen Metaboliten entstehen über eine Kombination aus CYP-Oxidation und GSH-Kopplung (Weg II und III in [Abbildung 1](#)). Der in Weg I beschriebene finale Metabolit N-Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-L-cystein entsteht vermutlich aus der Reduktion von N-Acetyl-S-(2-oxopropyl)-L-cystein aus Weg II. Es konnte gezeigt werden, dass die Hauptmetabolisierung über den CYP2E1-GST-Weg verläuft (Bartels und Timchalk 1990; IARC 2017).

Eine Erweiterung um Propylenoxid als reaktive Zwischenverbindung des Metabolismus wird in einer Publikation vorgeschlagen, die nur auf Japanisch vorliegt (Yanagiba et al. 2016 b).

Mit dem aus humanem Lebergewebe isolierten CYP2E1-Enzym und einem Zusatz von 10 mM GSH betrug der Umsatz von 1,2-Dichlorpropan zu den gemessenen Metaboliten 2-Oxopropylglutathion bzw. 1-Formylethylglutathion 1,1 nmol gebildetes Produkt pro Minute und nmol CYP2E1. Im Vergleich dazu beträgt der Umsatz mit humanen Lebermikrosomen 1,2 nmol/min/mg Protein; diese Umsetzung kann durch Zugabe eines inhibierenden CYP2E1-Antikörpers stark reduziert werden, was die Bedeutung von CYP2E1 für den Metabolismus verdeutlicht (Guengerich et al. 1991).

Die Sättigung des humanen CYP-Metabolismus wird bei einer Exposition gegen 150–250 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ erwartet; dies wurde in Analogie zum 1,2-Dichlorethan abgeschätzt (Kumagai 2014).

In einer In-vitro-Untersuchung von Leberhomogenat von *Cyp2e1*^{+/+}-Mäusen (Wildtyp) und *Cyp2e1*^{-/-}-Mäusen (CYP2E1-defizient) betrug die Metabolisierungsrate von 1,2-Dichlorpropan im Wildtyp 21,86 nmol/min/mg Protein, während die Substanz im Gewebe der *Cyp2e1*^{-/-}-Maus kaum umgesetzt wurde (0,22 nmol/min/mg Protein). Dieser Effekt konnte tendenziell auch in vivo gezeigt werden, da die 1,2-Dichlorpropan-Konzentration im Blut nach i.p.-Gabe bei den *Cyp2e1*^{-/-}-Tieren langsamer eliminiert wurde. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant zu *Cyp2e1*^{+/+}-Tieren (Yanagiba et al. 2016 a).

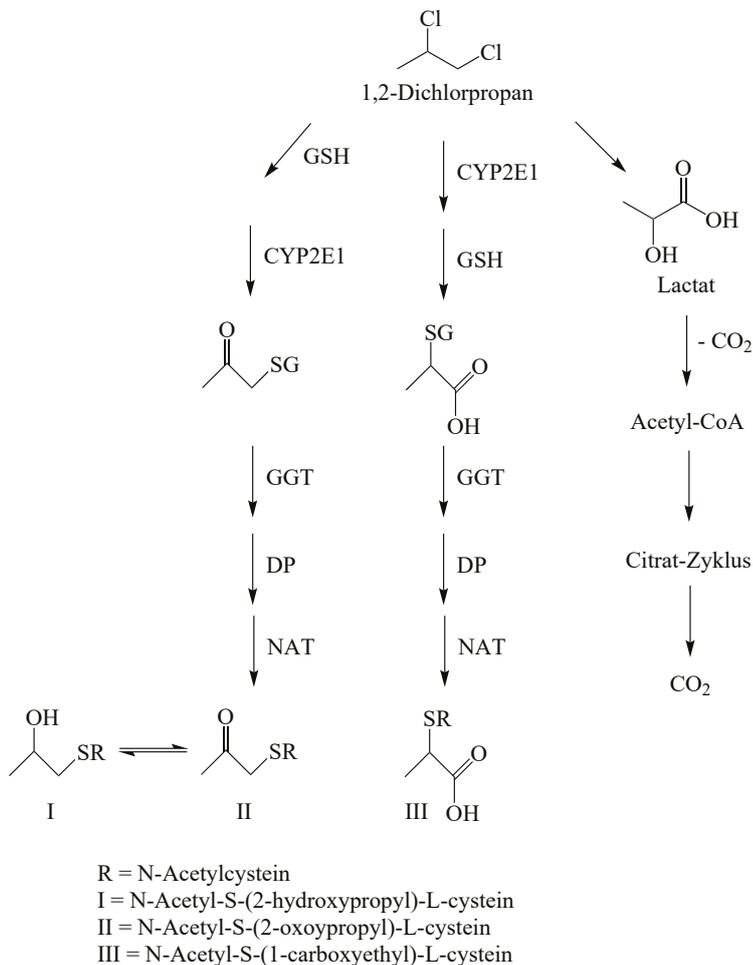


Abb. 1 Angenommener Metabolisierungsweg von 1,2-Dichlorpropan (nach ATSDR 2019; IARC 2017); Abkürzungen: CYP2E1: Cytochrom-P450-2E1; DP: Dipeptidase; GGT: γ -Glutamyltransferase; GSH: Glutathion; NAT: N-Acetyltransferase

Vier Stunden nach einer einmaligen oralen Gabe von 500 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG in Olivenöl an C57BL/6J-Mäuse (k. A. der Anzahl), FVB/NJcJ (k. A. der Anzahl) und SD-Ratten ($n=9$) wurde den Tieren Gallenflüssigkeit abgenommen. Die eingesetzte 1,2-Dichlorpropan-Dosis von 500 mg/kg KG wurde entsprechend der Exposition der an Cholangiokarzinomen erkrankten Drucker kalkuliert. Es wurden neun verschiedene 1,2-Dichlorpropan-Metaboliten per ungerichteter Metabolom-Analyse mithilfe von UPLC-ESI-MS/MS gefunden und mögliche Strukturen vorgeschlagen (Abbildung 2). 1,2-Dichlorpropan selbst konnte in der Gallenflüssigkeit nicht detektiert werden. Der in der Abbildung als Nr. 12 bezeichnete chlorierte Metabolit wurde von den Autoren als Halb-Senfgas („Half Mustard“, 2-Chlor-diethylsulfid) bezeichnet, dieses besitzt jedoch keine Doppelbindung. Auch in der Gallenflüssigkeit von PXB-Mäusen ($n=3$), die humanisiertes Lebergewebe tragen, konnten nach oraler Gabe von 500 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG in Olivenöl die in Abbildung 2 dargestellten Metaboliten detektiert werden. Im Serum von SD-Ratten wurden nach Gabe von 500 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG in Olivenöl die Metaboliten mithilfe von LC-MS/MS analysiert. Es konnten fast alle Metaboliten detektiert werden, außer Nr. 2 und 6 (Abbildung 2), jedoch waren die Konzentrationen im Vergleich zu denen in Gallenflüssigkeit und Leber deutlich niedriger. Die Autoren werten dies als Beleg dafür, dass Metaboliten auch ins Blut abgegeben werden können (Toyoda et al. 2016). Die vorgeschlagenen Metaboliten in Abbildung 2 sind als putativ zu betrachten. Die GSH-Bindung über einen Sauerstoff der Metaboliten 2, 4 und 9 sowie die Doppelbindung im Metabolit 12 sind chemisch als eher ungewöhnlich anzusehen. Die Strukturen der vorgeschlagenen Metaboliten wurden nicht mit Referenzsubstanzen verifiziert.

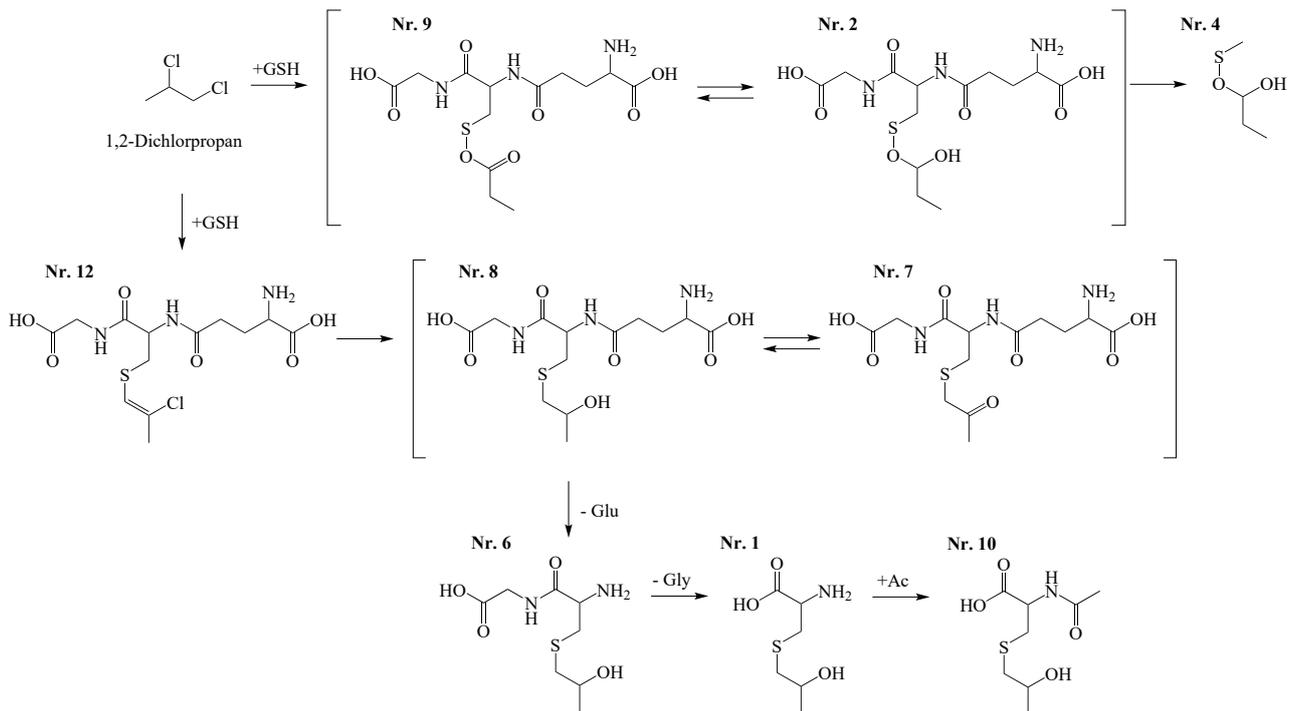


Abb. 2 Mögliche Metabolitenbildung im Leber/Gallengang-System (nach Toyoda et al. 2016) mit GSH. GSH: Glutathion; Glu: Glutaminsäure; Gly: Glycin; Ac: Acetylgruppe

Auch *in vitro* wurde eine unkatalsierte Bindung von GSH (6 mM) an 1,2-Dichlorpropan nachgewiesen, die sich konzentrations- (1–10%ige 1,2-Dichlorpropan-Lösung) und zeitabhängig verstärkte (zehn Minuten bis sechs Stunden). Die in [Abbildung 2](#) als Nr. 12 und 7 bezeichneten möglichen Metaboliten wurden mithilfe von LC-MS gefunden, nicht aber Nr. 8. Durch die GSTT1 wurden die Metaboliten-Konzentrationen nur geringfügig erhöht. Nach Meinung der Autoren scheint daher die Bioaktivierung durch GSTT1 bei 1,2-Dichlorpropan nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (Toyoda et al. 2017).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Nach versehentlicher ca. zweistündiger inhalativer Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan traten bei einer Patientin akute Leberschäden, deutlich veränderte Blutserumwerte und Anämie auf. Die Untersuchung einer acht Tage später durchgeführten Leberbiopsie zeigte zentrilobuläre Nekrosen (ECHA 2019; Lucantoni et al. 1992).

Reizwirkungen auf den Atemtrakt wurden nach Freisetzen von 1,2-Dichlorpropan durch einen LKW-Unfall beobachtet (Rubin 1988).

Nach akzidenteller oraler Aufnahme traten Leber- und Nierenfunktionsstörungen, hämolytische Anämie, metabolische Azidose, Herzmuskelschwäche sowie Schock auf. Die orale Aufnahme größerer Mengen 1,2-Dichlorpropan (ca. 50 ml/70 kg KG) kann tödlich verlaufen. Dabei sind postmortal Lebernekrosen festgestellt worden (Greim 1993).

Nach oraler Aufnahme einer unbekannt Menge des Reinigungsmittels Trielina, das variierende Mengen an Trichlorethan und 1,2-Dichlorpropan enthielt, traten bei 56 Patienten Effekte am zentralen Nervensystem (ZNS), an der Leber, der Niere und dem Herz auf. Die Mortalität lag bei 6 % (Imberti et al. 1987).

Nach akzidentellen oralen Vergiftungen durch Trielina (enthält 1,2-Dichlorpropan und 1,2-Dichlorethan als Abbauprodukt des Trichlorethans) traten durch schwere Leberschäden zwei Todesfälle auf, zwei weitere Patienten erlitten eine schwere Hepatopathie. Wenn nur Trichlorethan im Mittel enthalten war, wurde keine Lebertoxizität beobachtet (Chiappino und Secchi 1968; Secchi et al. 1968).

In einer Kasuistik wird von einer akuten Intoxikation nach dermalen Exposition berichtet. Ein im Freien arbeitender 46 Jahre alter Mann kontaminierte seine Kleidung durch Verwendung einer Farblösung, die 35–40 % 1,2-Dichlorpropan und 33–38 % Toluol enthielt. Erst fünf Stunden nach der Kontamination entfernte er die Kleidung und wusch sich. Innerhalb von 4 Tagen entwickelten sich schwere Schädigungen an Nieren und Leber (Nierenversagen, Rhabdomyolyse, Störungen der Blutgerinnung und hepatozelluläre Nekrosen), die eine stationäre Behandlung erforderlich machten. Da der Patient im Freien gearbeitet hatte und auch keine Symptome an den Atemwegen angab, schlossen die Autoren, dass die Aufnahme von 1,2-Dichlorpropan hauptsächlich über die Haut erfolgt war (Fiaccadori et al. 2003).

Ein 33-Jähriger mit geistiger Behinderung trank eine nicht näher bezeichnete Menge an 1,2-Dichlorpropan und ein 66-Jähriger nahm freiwillig 30 bis 40 ml 1,2-Dichlorpropan zu sich. Neben Effekten auf das ZNS sowie beeinträchtigten Leber- und Nierenfunktionen wurde bei beiden eine disseminierte intravasale Koagulopathie beobachtet, also eine übermäßig stark ablaufende Blutgerinnung mit anschließendem Mangel an Gerinnungsfaktoren, die zu einer Blutungsneigung führen kann (Perbellini et al. 1985).

4.2 Wiederholte Exposition

4.2.1 Fallberichte

Ein 34-jähriger Beschäftigter einer Druckerei, der in einem schlecht belüfteten Raum fünf Jahre gegen Gemische mit 1,2-Dichlorpropan, Dichlormethan, Trichlorethan sowie weiteren Substanzen und anschließend ca. zehn Jahre lang ausschließlich gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert war, entwickelte eine schwere akute Hepatitis. Nach geeigneter Therapie wurde die normale Leberfunktion nach einigen Wochen wiedererlangt. Verschiedene Tests auf virale Hepatitis-Marker waren negativ, jedoch positiv für Zytomegalovirus-IgG- und Epstein-Barr-Virus-IgG-Antikörper. Die Blutuntersuchung zeigte deutlich erhöhte Aktivitäten von AST, ALT und Laktatdehydrogenase (LDH) und niedrige Prothrombinwerte. Die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase und der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GTP) im Serum waren nicht erhöht. Der Patient konsumierte ca. 350 ml Bier täglich. Er rauchte etwa 20 Zigaretten am Tag und sein Body Mass Index (BMI) betrug 18,3 (Kubo et al. 2015).

Nach etwa fünfmonatiger Reinigungstätigkeit mit 1,2-Dichlorpropan in einem Betrieb in Südkorea klagte ein Beschäftigter über Diplopie, Schwindel und Ataxie. Bei der Magnetresonanztomographie des Gehirns fanden sich abnormale Befunde im bilateralen Thalamus, die auf eine metabolische Enzephalopathie schließen ließen. Nach Bekanntwerden der gesundheitlichen Probleme wurde eine Konzentration von 8,4 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ am Arbeitsplatz gemessen. Beim Rostentfernen im letzten Monat seiner Beschäftigung kann es jedoch zu zeitweise deutlich höheren Expositionskonzentrationen gekommen sein. Zwei erneute Messungen wurden zwei Monate später durchgeführt und ergaben Werte von 26,9 und 41,5 ml/m³ mit Spitzen von 49,8 und 76,6 ml/m³ beim Rostentfernen (Kwak et al. 2018).

4.2.2 Epidemiologie

Zur Zeit der Gallengangstumordiagnose bei 1,2-Dichlorpropan- und Dichlormethan-exponierten Druckern in Osaka, Japan, waren bei den meisten Patienten die Serumaktivitäten der Enzyme AST, ALT, γ -GTP sowie die Serumkonzentration an Bilirubin erhöht. Bei einigen Patienten trat eine gesteigerte γ -GTP-Aktivität bereits einige Jahre vor der Tumor-Diagnose auf (Kubo et al. 2014 a).

Die Untersuchung neun weiterer erkrankter Drucker aus anderen Druckereien ergab ebenfalls erhöhte Aktivitäten von AST, ALT und γ -GTP (Kubo et al. 2014 a).

Die Blutuntersuchung bei zehn am Gallengangskarzinom erkrankten Druckern, die über einen Zeitraum von 6 bis 17 Jahren gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert waren, ergab erhöhte γ -GTP-Spiegel. AST- und ALT-Konzentrationen stiegen danach begleitend an. Keine Veränderungen zeigte der Gehalt an Erythrozyten, Hämoglobin, der Hämatokritwert, das Gesamt-Cholesterin, die Triglyceride und Nüchtern-Plasmaglukose (Kumagai et al. 2014).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine neuen Befunde vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Die Sequenzierung des Exoms intrahepatischen Gallengangskarzinomgewebes, das von vier männlichen Druckern im Alter von 31–40 Jahren in Japan stammte, ergab im Mittel 44,8 somatische Mutationen pro einer Million DNA-Basen (Mb). Die Mutationsrate und das Mutationsprofil wurden mit Kontroll-Gallengangskarzinomgewebe von sieben Patienten mit einer mittleren Mutationsrate von 1,6/Mb verglichen. Diese sieben, nicht gegen 1,2-Dichlorpropan exponierten Kontroll-Patienten wurden eingeteilt in „Late Onset“ (intrahepatisch, ♂ 55, ♀ 72, ♂ 73, ♀ 79 Jahre alt) und „Early Onset“ (Gallenblasentumor ♂ 31, Papilla duodeni ♂ 39, extrahepatisch ♀ 26 Jahre alt). Es konnten bei den Druckern 1451 ± 1089 ($44,6 \pm 33,5$ /Mb) somatische Einzelnukleotidvarianten (SNV) und $6,8 \pm 5,0$ ($0,2 \pm 0,27$ /Mb) Insertionen und Deletionen (INDEL) identifiziert werden. In den Exomen der vier „Late Onset“-Kontrollen fanden sich dagegen nur $44,8 \pm 11,9$ ($1,4 \pm 0,4$ /Mb) somatische SNV und somit lag die Mutationsrate der Drucker um das 30-Fache höher. Überwiegende Mutationen im Tumorgewebe der Drucker und der Kontrollen waren C : G zu T : A-Transitionen und C : G zu A : T-Transversionen. Jedoch traten nur bei den Druckern die C : G zu T : A-Transitionen vermehrt auf dem nicht-codierenden Strang auf (Mimaki et al. 2016). Dieser sogenannte „Strand Bias“, bei welchem ungleiche Raten an Mutationen auf den beiden DNA-Strängen vorkommen, kann bei der Transkription oder Replikation von DNA bzw. durch assoziierte DNA-Reparaturmechanismen wie der transkriptionsgekoppelten Nukleotidexzisionsreparatur (TC-NER) entstehen. Da die TC-NER für die Reparatur großer DNA-verzerrender DNA-Addukte verantwortlich ist, kann ein „Strand Bias“ als Hinweis auf die Entstehung dieser Art von DNA-Addukten gewertet werden. Ein „Strand Bias“ kann aber ebenso durch eine Störung von DNA-Replikationsprozessen oder fehlerhafte Aktivität von Cytidin-Desaminase-Enzymen wie die AID verursacht werden (Haradhvala et al. 2016; Siriwardena et al. 2016).

Mit Abstand die häufigste Mutation im Tumorgewebe aller Drucker waren Basensubstitutionen an Trinukleotid-abfolgen von GpCpY zu GpTpY (Y = Pyrimidinbase), gefolgt von NpCpY zu NpTpY oder NpApY (N = eine der vier Basen). Im Gegensatz dazu wurden in den Tumoren der vier „Late Onset“-Kontrollen hauptsächlich NpCpG zu NpTpG-Veränderungen gefunden. Die Genom-Analyse des Salmonella-Stammes TA100 zeigte nach der Behandlung mit 1,2-Dichlorpropan nur ein zum Teil vergleichbares Mutationsmuster. Die Drucker waren über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Jahren gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert und ein Drucker zusätzlich ein Jahr und fünf Monate lang gegen Dichlormethan. Zwei der Drucker waren Raucher (20 Zigaretten/Tag) und konsumierten auch regelmäßig Alkohol. Das in den vier Tumorgeweben der Drucker gefundene spezifische Mutationsprofil ist ein eindeutiger Hinweis, dass sie gegen ein starkes Mutagen exponiert waren (Abschnitt 5.6.1; Mimaki et al. 2016; Timmermann et al. 2010). Die bei den Druckern gefundene Trinukleotid-Veränderung von GpCpY zu GpTpY ist sehr spezifisch, während die in den Tumoren der vier Kontrollen („Late Onset“) hauptsächlich gefunden NpCpG zu NpTpG-Veränderungen in den meisten Tumorarten zu finden sind und häufig mit dem Alter der Patienten korrelieren (Abschnitt 2; Sanger Institute 2019).

In einer Nachuntersuchung der vier Patienten wurden die Exome der schon zuvor analysierten intrahepatischen Gallengangstumore und zusätzlich zwölf intra- und extrahepatische Gallengangsläsionen untersucht. Dies betraf zwei invasive Karzinome (Patient 1), fünf präkanzerogene Läsionen (Patient 2), ein invasives Karzinom (Patient 3) und zwei präkanzerogene Läsionen und zwei rezidivierende invasive Karzinome (Patient 4). Als Kontrollen diente Gallengangskarzinomgewebe derselben sieben Patienten wie bei der Vorstudie. Wie schon bei der Studie von Mimaki et al. (2016) war die Rate an somatischen Mutationen bei allen Läsionen der Drucker statistisch signifikant höher als bei den Kontrollen. Zwischen den präkanzerogenen Läsionen und invasiven Tumoren gab es keinen Unterschied in der Mutationsrate der Drucker. Um den klonalen Ursprung aufzuklären, wurden die Läsionen auf überlappende Mutationen analysiert. Bei Patient 2 wurden Überlappungen zwischen dem Tumorgewebe und zwei präkanzerogenen Läsionen festgestellt. Bei Patient 3 überlappten ca. 40 % der Mutationen in beiden Tumoren. Insgesamt deuten die Daten also darauf hin, dass von den 16 untersuchten Läsionen elf nicht auf einen gemeinsamen klonalen Ursprung zurückzuführen sind. Eine Analyse von 125 „driver“-Genen, welche den selektiven Wachstumsvorteil von Tumorzellen erhöhen können, identifizierte fünf Gene mit sehr hoher Mutationsrate. Dies waren *ARID1A*, *ARID2*, *MLL2*, *SETBP1*, welche für Chromatin-modifizierende Proteine codieren, und *TP53*. Die höhere Mutationsrate dieser fünf „driver“-Gene in den invasiven kanzerogenen Läsionen im Vergleich zu den präkanzerogenen Läsionen deutet darauf hin, dass eine Akkumulation in diesen Genen die Entwicklung zu invasiven Gallengangskarzinomen förderte. Die Läsionen der Drucker zeigten Mutationsspektren mit der spezifischen Trinukleotidveränderung von GpCpY zu GpTpY, welche schon bei Mimaki et al. (2016) identifiziert wurden. Mittels „non-negative matrix factorization“-Analyse extrahierten die Autoren drei Mutationssignaturen aus den Mutationsspektren jeder Läsion und analysierten den Beitrag jeder Signatur zum Mutationsspektrum der jeweiligen Läsion. Die Signatur mit den spezifischen GpCpY zu GpTpY-Veränderungen war in 14 der Läsionen vorherrschend. Die weiteren zwei Läsionen, welche im Vergleich durch eine geringere Mutationsrate gekennzeichnet waren, zeigten im Wesentlichen eine Signatur mit C zu A- und C zu G-Transversionen. Dagegen beruhten die Läsionen der Kontrollen vorrangig auf NpCpG zu NpTpG- und TpCpW zu TpTpW- oder TpGpW-Veränderungen. Eine hierarchische Clusteranalyse ergab keine Übereinstimmung der Drucker-Signaturen mit 30 Signaturen, welche in der COSMIC-Datenbank (Sanger Institute 2015) registriert waren. Besonders die prominenten GpCpY zu GpTpY-Veränderungen waren spezifisch für eine mittlerweile in der neusten Version der COSMIC-Datenbank unter SBS42 abgebildete Signatur (Abschnitt 2; Alexandrov et al. 2020; Mimaki et al. 2020; Sanger Institute 2019).

Das dominierende Auftreten der spezifischen Mutationssignatur (SBS42) in 14 von 16 Läsionen unterschiedlichen klonalen Ursprungs der Drucker deutet darauf hin, dass deren Gallengänge vermutlich gegen dasselbe starke Mutagen exponiert waren, welches eine multifokale Kanzerogenese induzierte. Das Vorhandensein weiterer Signaturen zeigt, dass vermutlich mehrere mutagene Prozesse an der Entstehung der Läsionen beteiligt sind, wie es für die meisten anderen Tumorarten beschrieben ist (Alexandrov et al. 2020).

Tumorgewebe, BilIN, IPNB sowie nicht-neoplastisches Gallengangsepithelgewebe von vier Gallengangstumor-Patienten, die zuvor gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert waren, waren γ -H2AX-Antikörper-positiv. Dieser Antikörper kann durch Bindung an phosphorylierte Histone erhöhte Vorkommen von Doppelstrangbrüchen anzeigen. Verstärkte Bindung des Antikörpers gegen S100P, als Marker für maligne Transformationen, wurde nur im Tumorgewebe, in BilIN und in IPNB beobachtet, jedoch nicht im nicht-neoplastischen Gewebe. In Hepatozyten konnte weder eine Expression von γ -H2AX noch von S100P detektiert werden (Kinoshita et al. 2016, 2019).

Das Tumorgewebe von acht berufsassozierten Gallengangskarzinom-Patienten (Drucker, Osaka, Japan) wurde näher charakterisiert sowie BilIN und IPNB detektiert und mit Gewebe von 16 Gallengangskarzinomen und BilIN verglichen, die mit Hepatolithiasis assoziiert waren. Weiterhin wurde mit IPNB von 19 Kontrollpersonen verglichen. Eine deutlich erhöhte DNA-Doppelstrangbruchrate wurde mithilfe von γ -H2AX-Antikörpern in den Foci invasiver Karzinome (7/8) und in nicht-neoplastischem Gewebe (6/8) sowie auch in den BilIN (6/8) und IPNB (4/4) der Drucker beobachtet. Im Tumorgewebe der Kontrollpatienten traten Doppelstrangbrüche bei sieben von 16 Gewebeproben auf und in den BilIN bei drei von 16 Proben, allerdings wurden hier in nicht-neoplastischen Geweben keine γ -H2AX-Antikörper-assoziierten Doppelstrangbrüche gefunden. Bei sechs von 19 IPNB der Kontrollpersonen wurde γ -H2AX-Expression beobachtet. Die semiquantitative Untersuchung zeigte im Vergleich mit den Kontrollgeweben eine statistisch signifikant erhöhte γ -H2AX-Expression bei den Druckern. Die Expression der GSTT1-1 fand sich in allen untersuchten Geweben, während

CYP2E1 nur in den Hepatozyten detektiert werden konnte, aber nicht in den Epithelzellen der Gallengänge, BilIN, IPNB und dem Tumorgewebe. Es gab damit keine Unterschiede zwischen dem Gewebe der berufsassozierten Gallengangskarzinom-Patienten und dem Kontrollgewebe bezüglich GSTT1-1 und CYP2E1. Es wurden drei Gewebeproben von Druckern auf P53-Expression immunhistochemisch untersucht und eine erhöhte Expression in den invasiven Foci wurde gefunden. In einer dieser drei Gewebeproben konnten auch *KRAS*- und *GNAS*-Mutationen detektiert werden (Sato et al. 2014). Die Autoren geben nicht an, ob die Gallengangskarzinom-Gewebeproben von Druckern stammen, die ausschließlich gegen 1,2-Dichlorpropan, Dichlormethan oder gegen ein Gemisch aus 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan exponiert waren.

4.7 Kanzerogenität

Mehrere Publikationen und ein Bericht der japanischen Regierung informieren über ein Cluster an Gallengangskarzinomen bei Druckern in Japan (IARC 2017). Gallengangskarzinome sind in Japan selten auftretende Tumoren mit einem mittleren Erkrankungsalter von 66,5 Jahren für intrahepatische Tumoren und von 68,9 Jahren für extrahepatische Tumoren. Nur ca. 3% aller Fälle an Gallengangskarzinomen werden in der Altersgruppe von 25–45 Jahren diagnostiziert. Die Inzidenz von Gallengangstumoren variiert weltweit mit 1–2/100 000 in den USA und 96/100 000 in Nordost-Thailand (Kubo et al. 2014 b). In Japan beträgt die Inzidenz an Gallengangskarzinomen 5,2/100 000 und in Asien 3,3/100 000 (Mimaki et al. 2016).

Bei den Druckern traten intrahepatische und extrahepatische Gallengangstumoren auf (Hamano et al. 2016). Gallengangskarzinome sind schwierig zu diagnostizieren, werden meist spät erkannt und sind mit einer schlechten Prognose und hoher Mortalität assoziiert (Khan et al. 2005).

Die auf die Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan (und Dichlormethan) zurückgeführten Gallengangskarzinome bei Druckern zeigten eine typische Charakteristik. Beim Vergleich von Gallengangskarzinomerkkrankungen von fünf Druckern und 46 weiteren Patienten traten Unterschiede beim Erkrankungsalter und in den Leberfunktionstests auf. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei den betroffenen Druckern mit 35 Jahren (31–39) deutlich niedriger als bei den hier betrachteten Kontroll-Gallengangskarzinom-Patienten mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren (32–83). Die Aktivität der γ -GTP und die Gehalte an Thrombozyten waren bei den betroffenen Druckern statistisch signifikant höher. Während bei den Druckern nur männliche Beschäftigte am Gallengangskarzinom erkrankten, waren bei den Kontrollen 18 von 46 weiblich. Der BMI unterschied sich nicht. Diagnostisch wurden bei den Druckern regional erweiterte Gallengänge ohne Tumor-induzierte Obstruktion („Dilated Bile Duct without Tumor-induced Obstruction“, 4/5) festgestellt. Dies trat nur bei einem der Kontroll-Patienten auf (1/46). Gallengänge mit papillären, zottigen oder vorstehenden Tumoren wurden bei drei von fünf Druckern beobachtet, jedoch nur bei vier der 46 Kontrollen. Chronische Gallengangserkrankungen traten bei allen fünf Druckern, aber nur bei 21 von 46 Kontroll-Patienten auf (Hamano et al. 2016). Da hier nur die Werte von fünf Druckern mit berufsassoziertem Gallengangskarzinom einbezogen wurden, sind die Daten nur bedingt aussagekräftig.

Bei den Druckern wurden in allen Gewebeproben präkanzerogene Läsionen (BilIN und IPNB) beobachtet, während dies nur in sechs der 46 Kontroll-Gallengangskarzinom-Geweben nachgewiesen werden konnte (Hamano et al. 2016; Kubo et al. 2014 a, 2016).

Patienten mit berufsassozierten Gallengangskarzinomen scheinen eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen wie z. B. Infektionen des Unterleibes aufzuweisen. Zudem wurden zu einem höheren Prozentsatz Gallengangs-Dilatationen beobachtet. Im nicht-kanzerogenen Gewebe wurden keine zirrhotischen Veränderungen oder weitere hepatobiliäre Erkrankungen festgestellt (Kubo et al. 2018).

Bei Druckern mit Gallengangskarzinomen konnten die Haupt-Risikofaktoren wie primär sklerosierende Cholangitis, parasitäre Erkrankungen wie Befall mit Leberegelern oder Trematoden, Gallensteine, Zystenleber („Fibropolycystic Liver Disease“), virale Hepatitis, Thorotrast-Exposition, kongenitale Anomalien des biliären Systems und starker Alkoholgenuß oder Rauchen ausgeschlossen werden (Kubo et al. 2014 a; Kumagai et al. 2014).

In verschiedenen Studien zu Risikofaktoren bei Gallengangskarzinomen wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Ratio (OR) für Gallengangskarzinome bei positivem Antikörper-Test gegen die Leberegel *Opisthorchis viverrini* (OR 5,0–27,1) und *Clonorchis sinensis* (OR 2,7–4,7) beobachtet. Gallengangssystem, die durch eine abnormale pankreatobiliäre Verbindung und einem dadurch bedingten Vorkommen von Bauchspeicheldrüsen-Enzymen im biliären System („Pancreaticobiliary Maljunction“) entstehen können, erhöhen das Risiko an Gallengangskarzinomen zu erkranken um das 10–50-Fache. Etwa 10 % aller Gallengangskarzinome sind auf die Autoimmunerkrankung primär sklerosierende Cholangitis zurückzuführen. Etwa 2 bis 10 % aller Hepatolithiasis-Patienten erkranken am Gallengangskarzinom. Das Auftreten dieser Gallenstein-Leber-Erkrankung geht häufig (ca. 30 %) mit parasitärem Befall einher und kommt hauptsächlich in Süd-Ost-Asien vor. Das Röntgenkontrastmittel Thorotrast (alpha-Strahler) führte bei den Betroffenen zu einem um das 300-Fache erhöhten Risiko an einem Gallengangskarzinom zu erkranken. Mögliche weitere Risikofaktoren, aber mit einem geringeren Risiko, sind chronische Darmentzündungen, Cholangitis, Choledocholithiasis, virale Hepatitis und Zirrhose. Ein Verdacht auf ein leicht erhöhtes Risiko, aber ohne eine eindeutige Datenlage, liegt bei Diabetes, Adipositas, starkem Alkoholgenuß (> 80 g/Tag) und Rauchen vor (Clements et al. 2020).

In einer aktuellen Meta-Analyse der Risikofaktoren für intrahepatische und extrahepatische Gallengangskarzinome wurden die in [Tabelle 1](#) dargestellten OR berechnet. Der Vergleich zwischen westlichen Ländern (USA, Dänemark und Italien) und den asiatischen Ländern China, Taiwan, Japan und Südkorea ergab nur eine marginale Differenz bei der Zirrhose als Risikofaktor für intrahepatische Gallengangskarzinome (Clements et al. 2020).

Tab. 1 Odds Ratio der verschiedenen Risikofaktoren für Gallengangskarzinome (Clements et al. 2020)

Risikofaktoren	Odds Ratio
Gallengangszysten	34,94
Choledocholithiasis	18,58
Zirrhose	3,82
Gallensteine (Cholelithiasis)	5,92
Hepatitis B	2,11
Hepatitis C	1,51
Alkoholgenuß	1,75
Cholecystolithiasis	2,95
chronische Darmentzündungen	2,37
Diabetes Typ 2	1,50
Rauchen	1,69
Bluthochdruck	1,21
Übergewicht (BMI > 25 oder > 30)	1,20

4.7.1 Studien Druckereien, Japan

Druckerei in Osaka, Japan

Bereits im Jahr 2013 wurde von elf Patienten mit Gallengangskarzinomen berichtet, die an zwei Standorten einer Druckerei in Osaka, Japan, beschäftigt waren. Es handelt sich hier um eine kleine Offset-Druckerei, die ausschließlich Prüfdrucke („Proofs“) herstellte („Offset Proof-Printing“). Bei diesem Arbeitsverfahren werden jeweils nur etwa zehn Exemplare gedruckt, danach ist der Gummituchzylinder manuell zu reinigen und erforderlichenfalls die Druckmaschine auf eine andere Farbe umzustellen. Die Reinigungsvorgänge dauern insgesamt wesentlich länger als die Druckvorgänge. In den Druckräumen waren bis zu sieben Druckmaschinen in Betrieb. Gearbeitet wurde in zwei Schichten (16 Stunden). Die nach jedem neuen Prüfdruck, das heißt im Abstand von wenigen Minuten, durchzuführende Reinigung des Gummituchs erfolgte teils mit 1,2-Dichlorpropan (1998 bis 2006), teils mit Mischungen aus 1,2-Dichlorpropan,

Dichlormethan und 1,1,1-Trichlorethan (1987 bis 1993) und teils mit Mischungen aus 1,2-Dichlorpropan, Dichlormethan und Erdöl-Kohlenwasserstoffen (1993 bis 1998). Die vergleichsweise selten erforderliche Reinigung des Farbwerks (Farbauftragswalzen etc.) erfolgte mit Kerosin. Zum Reinigen wurden auch weitere Kohlenwasserstoffgemische aus Erdöl („Petroleum-Hydrocarbon“) eingesetzt (1993 bis 1998). Nach 2006 wurde 1,2-Dichlorpropan durch ein Gemisch von Glykolether, Alkoholen und cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffen ersetzt. Die Arbeiter trugen Handschuhe, aber keinen Atemschutz. Die Belüftung der Räume wird als unzureichend beschrieben, eine Absaugung nahe der Entstehungsstelle bestand nicht. Zur Rekonstruktion der Exposition wurde die Arbeitssituation nachgestellt und modelliert. Aus den Ergebnissen ergab sich, dass die Expositionskonzentrationen aus dem Verbrauch der Chemikalien abgeschätzt werden können. Von den Autoren werden folgende Expositionsschätzungen angegeben: im Druckraum 100 bis 670 ml/m³ für 1,2-Dichlorpropan und 80 bis 540 ml/m³ für Dichlormethan, im vorgelagerten Raum 70 bis 110 ml/m³ für 1,2-Dichlorpropan und 50 bis 130 ml/m³ für Dichlormethan. Das Alter der Drucker betrug bei Diagnosestellung 25 bis 45 Jahre und das der sechs Verstorbenen beim Tod 27 bis 46 Jahre. Die Patienten waren sieben bis 17 Jahre lang gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert und die Gallengangskarzinom-Diagnose erfolgte sieben bis 20 Jahre nach der ersten Exposition. Im Druckraum waren insgesamt 51 männliche und im vorgelagerten Raum elf männliche Personen beschäftigt. Von den im vorgelagerten Raum Beschäftigten erkrankte nur einer am Gallengangskarzinom. Diese Person war jedoch auch zeitweise im Druckraum eingesetzt. Bei den ebenfalls in diesem Betrieb beschäftigten elf Frauen trat kein Gallengangskarzinom auf. Tests auf Hepatitis A und B waren bei allen Patienten negativ. Die Autoren berechnen aus den Daten ein standardisiertes Mortalitätsverhältnis (SMR) von 2900 für alle von 1991 bis 2011 männlichen Beschäftigten (erwartete Todesfälle 0,00204; 95%-KI: 1100–6400), von 5000 für den Druckraum (erwartete Todesfälle 0,001; 95%-KI: 1600–12 000) und von 960 für den vorgelagerten Raum (erwartete Todesfälle 0,00104; 95%-KI: 24–5400). Das SIR für männliche und weibliche Beschäftigte betrug 1226. Die offizielle Untersuchung hält die Exposition gegen Kerosin, ebenso wie eine gegebenenfalls stattgefundenene Exposition gegen die Druckfarben, angesichts der sonstigen Einwirkungen für vernachlässigbar (Kumagai et al. 2013; MHLW 2013). In einer späteren Publikation wird ein kürzerer Zeitraum, in dem die Beschäftigten gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan exponiert waren, angegeben. 1,2-Dichlorpropan wurde demnach von 1991 bis Oktober 2006 und Dichlormethan von 1991 bis März 1996 zum Reinigen in dieser Druckerei eingesetzt (IARC 2017; Sobue et al. 2015). Die Druckerei in Osaka besaß vier Standorte. In einem dieser Standorte haben 13 Beschäftigte bereits ab 1987 Reinigungstätigkeiten mit 1,2-Dichlorpropan durchgeführt. An den anderen Standorten begannen die Tätigkeiten 1991 (90 Beschäftigte) und 2002 (16 Beschäftigte) (Kumagai et al. 2016).

Es wurde eine ergänzende Studie zu den von Kumagai et al. (2013) dargestellten Daten durchgeführt, um weitere Fälle mit Gallengangskarzinomen und die genauen klinischen und pathologischen Untersuchungsergebnisse zu erfassen. In dieser retrospektiven Studie, in die 13 Krankenhäuser in Japan eingeschlossen wurden, fand man 17 Patienten mit Gallengangskarzinomen, die zu einer Gruppe von 111 früheren oder aktuell Beschäftigten einer Abteilung („Offset Color Proof-Printing Department“) einer Druckerei in Osaka gehörten. Die bei Kumagai et al. (2013) beschriebenen Fälle sind hier mit aufgenommen. Zum Entfernen von Druckfarbenresten wurden in dieser Druckerei u. a. chlorierte Kohlenwasserstoffe wie 1,1,1-Trichlorethan (bis 12/1992), 1,2-Dichlorpropan (bis 10/2006) und Dichlormethan (bis 3/1996) als Reinigungsmittel verwendet. In [Tabelle 2](#) sind die in dieser Druckerei verwendeten 22 Substanzen aufgelistet. Die Menge und die Dauer der Verwendung sind nicht angegeben.

Tab. 2 In der Druckerei in Osaka, Japan, eingesetzte Chemikalien (Kubo et al. 2014 b)

1,1,1-Trichlorethan	Diethylglykolmonobutylether
1,2-Dichlorpropan	Propylglykolmonomethylether
Dichlormethan	2-Methyl-2,4-pentandiol
Dichlorfluorethan	3-Methyl-3-methoxybutanol
2-Butanol	Naphtha
2-Methylpentan	Xylol
3-Methylpentan	Kerosin
n-Hexan	Mineralöl
Cyclohexan	Kohlenwasserstoffe
Isopropylalkohol	aromatische Kohlenwasserstoffe
Ethanol	Druckfarben

Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 25 bis 45 Jahre (Mittelwert 36 Jahre) und das Alter der Verstorbenen zum Zeitpunkt des Todes 26 bis 46 Jahre. Bei Arbeitsbeginn in der Druckerei waren die Betroffenen 18 bis 28 Jahre alt. Die Diagnose des Gallengangskarzinoms erfolgte bei zehn aktuell und sieben früher in diesem Betrieb beschäftigten Druckern. Die Expositionszeiten gegen 1,2-Dichlorpropan betragen sechs Jahre und einen Monat bis zu 16 Jahre und einen Monat (Mittelwert neun Jahre und sieben Monate). Die Zeitabschnitte zwischen Arbeitsbeginn und Diagnose betragen von sieben Jahren bis zu 19 Jahren und neun Monaten (Mittelwert elf Jahre und vier Monate). Vom Ende der Exposition bis zur Diagnose währte die längste Periode neun Jahre und sieben Monate. Alle 17 Patienten waren gegen 1,2-Dichlorpropan, elf Patienten gegen Dichlormethan und acht gegen 1,1,1-Trichlorethan exponiert. Erhöhte Leberwerte traten bei elf der Patienten auf und bei zweien zusätzlich Lebertumoren. Unter den Betroffenen waren 13 Raucher. Die Diagnose erfolgte mithilfe verschiedener bildgebender Verfahren und bei 16 Patienten wurden das operativ entfernte Gewebe (zwölf Personen) oder die Biopsien (vier Personen) histologisch untersucht. Die Diagnosen wurden im Osaka City Krankenhaus (Japan) reevaluiert und nach den WHO-Kriterien als intrahepatische (zwölf Fälle) oder extrahepatische (fünf Fälle) Gallengangskarzinome klassifiziert. Im Serum der Patienten (Anzahl in Klammern) waren erhöht: die Gesamt-Bilirubin-Menge (8), die AST (13), die ALT (14), die γ -GTP (alle 17 Patienten), das Carcinoembryonale Antigen (CEA) (10) und das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) (10) (Kubo et al. 2014 b). Anders als im Text beschrieben, ist in der Abbildung S1 (Kubo et al. 2014 b) eine Expositionszeit von sieben Jahren als kürzeste Zeitspanne dargestellt.

In der Druckerei in Osaka begann 1991 das Verwenden von 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan als Reinigungsmittel und endete bei Dichlormethan 1996 und bei 1,2-Dichlorpropan 2006. Die weiteren 20 verschiedenen Chemikalien wurden in kleineren Mengen und kürzeren Perioden eingesetzt. Mithilfe eines Rekonstruktions-Experimentes, das von der Annahme ausging, dass der Verbrauch an 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan proportional zur Expositionskonzentration war, wurde ein zeitgewichteter Schicht-Durchschnittswert von 60–210 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ und von 130–360 ml Dichlormethan/m³ ermittelt (IARC 2017).

Ein weiteres Gallengangskarzinom mit extensiven Lymphknotenmetastasen wurde bei einem 41-jährigen Mann diagnostiziert, der sechs Jahre lang ebenfalls in der bereits erwähnten Druckerei in Osaka, Japan, arbeitete. Er war während der Beschäftigungszeit in der Druckerei gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan exponiert. Die Erkrankung trat 18 Jahre nach Verlassen dieses Arbeitsplatzes auf. Der Patient hatte regelmäßig einen hohen Alkoholkonsum. Im Serum des Patienten waren erhöht: die Gesamt-Bilirubin-Menge, die AST, die ALT, die γ -GTP, das Carcinoembryonale Antigen (CEA) und das s-Pankreas-1-Antigen (Kinoshita et al. 2019).

Eine weitere Studie befasste sich mit dem Cluster an Gallengangskarzinomen von Beschäftigten der Druckerei in Osaka, Japan. Ausgehend von 106 Beschäftigten (86 Männer, 20 Frauen) in dieser Druckerei wurde ein Wert von 1452,4 Personen-Jahre der Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan aus den individuellen Beschäftigungszeiten kalkuliert. Zehn ebenfalls in dieser Druckerei Beschäftigte wurden nicht berücksichtigt, da Informationen fehlten. Aus den bis dahin aufgetretenen 17 Fällen an Gallengangskarzinomen errechnete sich ein SIR von 1132,5

(95%-KI: 659,7–1813,2). Bei Betrachtung der Beschäftigten mit Koexposition gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan ergab sich ein SIR von 1319,9 (95%-KI: 658,9–2,361) bei 560,3 Personen-Jahren und bei ausschließlicher Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan ein SIR von 1002,8 (95%-KI: 368,0–2182,8) bei 727,7 Personen-Jahren. Da bei den Frauen keine Gallengangskarzinome auftraten, errechneten sich etwas höhere SIR von 1060,8 (nur 1,2-Dichlorpropan) und 1330,6 (1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan) nur für die männlichen Beschäftigten. Bei Annahme einer lag time von drei oder fünf Jahren ergaben sich ebenfalls höhere SIR (Sobue et al. 2015).

Die Druckerei in Osaka, Japan, betrieb vier Standorte, die 1987–1991 mit 13 Beschäftigten, 1991–2006 mit 90 Beschäftigten und 2002–2006 mit elf bzw. fünf Beschäftigten (zwei Standorte) 1,2-Dichlorpropan einsetzten. Dichlormethan wurde nur von 1987–1991 und 1991–1996 verwendet. Es erfolgte keine Angabe dazu, wie viele der 13 bzw. 90 Beschäftigten nicht gegen Dichlormethan exponiert waren. In allen Standorten wurde zum Reinigen der Farbwalze ausschließlich Kerosin und nach 2006 zum Reinigen des Gummituchzylinders ein Gemisch aus Glykolether, Alkoholen und zyklischen Kohlenwasserstoffen verwendet. Einige der 116 Beschäftigten waren an zwei Standorten tätig. Elf Beschäftigte dieser Druckerei, die nach 2006 eingestellt wurden, wurden ebenso wie zehn Beschäftigte, deren Daten unvollständig waren, von der Untersuchung ausgeschlossen. Es wurde kein Atemschutz getragen. Ausgehend von 95 Beschäftigten (78 Männer und 17 Frauen), die gegen 1,2-Dichlorpropan in den Jahren von 1987 bis 2006 exponiert waren, wurde das SIR für Gallengangskarzinome der Jahre 1987 bis 2012 berechnet. Nach Abschätzung der kumulativen Expositionskonzentrationen erfolgte eine Einteilung in vier Kategorien. Das SIR wurde für eine Wirkung gleich am Ende der Expositionsdauer kalkuliert und für eine Wirkung nach einer fünfjährigen lag time, wobei die Exposition in den fünf Jahren vor dem Befund nicht mit einberechnet wurde. Die kumulative Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan betrug 32 bis 3433 ml/m³ × Jahre mit einem Median von 851 ml/m³ × Jahre und einem SIR von 1171 (95%-KI: 682–1875). Die Einteilung der kumulativen Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan in vier Kategorien ergab folgende SIR: Kategorie 1–499 ml/m³ × Jahre: SIR 0 (95%-KI: 0–537); Kategorie 500–999 ml/m³ × Jahre: SIR 148 (95%-KI: 4–826); Kategorie 1000–1999 ml/m³ × Jahre: SIR 18 732 (95%-KI: 8565–35 549) und Kategorie 2000–3999 ml/m³ × Jahre: SIR 16 817 (95%-KI: 6760–34 642). Die SIR-Werte bei einer lag time von fünf Jahren betrugen in den vier Kategorien 0 (95%-KI: 0–612), 846 (95%-KI: 275–1975), 13 714 (95%-KI: 4451–32 007) und 21 894 (95%-KI: 8802–45 102). Die SIR nahmen mit steigender Exposition statistisch signifikant zu, jedoch nicht in der Kategorie mit der niedrigsten Exposition von 1–499 ml/m³ × Jahre. Die nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Dichlormethan-Exposition adjustierten relativen Risiken in den beiden hohen Expositionskategorien betrugen nach der Poisson-Regressionsanalyse 14,9 (95%-KI: 4,1–54,3) bzw. 17,1 (95%-KI: 3,8–76,2) und mit einer fünfjährigen Verzögerungszeit 11,4 (95%-KI: 3,3–39,6) bzw. 32,4 (95%-KI: 6,4–163,9). Keine Assoziation zeigte das hier betrachtete Auftreten von Gallengangskarzinomen und eine Exposition gegen Dichlormethan. Die genauen Daten sind in der [Tabelle 3](#) gezeigt (Kumagai et al. 2016).

Tab. 3 Die standardisierten Inzidenzverhältnisse nach Geschlecht, Exposition und kumulativer Exposition (Kumagai et al. 2016)

	Personen-Jahre	Anzahl Drucker mit CCA	erwartete Anzahl CCA	SIR (95%-KI)
Gesamtbeschäftigte n = 95	1367,3	17	0,01452	1171 (682–1875)
männliche Beschäftigte n = 78	1142,0	17	0,01413	1203 (701–1927)
weibliche Beschäftigte n = 17	225,3	0	0,00039	0 (0–9426)
Beschäftigte, die nur gegen 12-DCP exponiert waren n = 62	727,5	6	0,00589	1019 (374–2218)
Beschäftigte, die gegen 12-DCP und DCM exponiert waren n = 33	639,8	11	0,00863	1275 (636–2280)

Tab. 3 (Fortsetzung)

	Personen-Jahre	Anzahl Drucker mit CCA	erwartete Anzahl CCA	SIR (95%-KI)
kumulative Exposition				
ml/m ³ × Jahre				
<u>lag time 0 Jahre</u>				
1–499	742,3	0	0,00687	0 (0–537)
500–999	332,3	1	0,00675	148 (4–826)
1000–1999	188,1	9	0,00048	18 732 (8565–35 549)
2000–3999	104,6	7	0,00042	16 817 (6760–34 642)
<u>lag time 5 Jahre</u>				
0	475,0	0	0,00189	0 (0–1949)
1–499	512,3	0	0,00603	0 (0–612)
500–999	222,5	5	0,00591	846 (275–1975)
1000–1999	107,9	5	0,00036	13 714 (4451–32 007)
2000–3999	49,6	7	0,0032	21 894 (8802–45 102)

CCA: Gallengangskarzinom; DCM: Dichlormethan; 12-DCP: 1,2-Dichlorpropan; SIR: standardisiertes Inzidenzverhältnis

Der gleichzeitige Gebrauch von UV-härtender Druckfarbe, die Photoinitiatoren enthielt, könnte die Wirkung von 1,2-Dichlorpropan verstärken (Abschnitt 5.8; Kawasaki et al. 2015). Das wurde jedoch bisher nur in In-vitro-Versuchen gezeigt (Abschnitt 5.8). Andere Autoren weisen darauf hin, dass UV-härtende Druckfarbe erst zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt wurde und einige Gallengangskarzinom-Erkrankungen bei Beschäftigten auftraten, die nicht mit UV-härtender Druckfarbe in Berührung kamen (Kumagai und Kubo 2016).

Fazit: Die vorliegenden Studien zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeit, am Gallengangskarzinom zu erkranken, mit der kumulativen Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan statistisch signifikant erhöht.

Weitere Druckereien, Japan

Neben den bei Kinoshita et al. (2019), Kubo et al. (2014 b) und Kumagai (2019) beschriebenen in einer Druckerei in Osaka aufgetretenen 20 Fällen an Cholangiokarzinomen wurden weitere 19 Fälle dieser Erkrankung in Japan auf Belastungen am Arbeitsplatz zurückgeführt (Yamada et al. 2014, 2015 a, b).

In drei kleinen Offset-Druckereien in Miyagi, Fukuoka und Hokkaido mit jeweils weniger als 50 Beschäftigten traten je zwei Fälle von Gallengangskarzinomen auf. Die sechs Patienten waren elf bis 17 Jahre lang in Druckereien gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert. Die mit der Hilfe von mathematischen Modellen abgeschätzten Expositionskonzentrationen betragen 17–180 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (79–830 mg/m³) im Druckraum und während des Reinigungsprozesses 150–620 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (690–2900 mg/m³). Der TWA betrug 62–240 ml 1,2-Dichlorpropan/m³. Vier der erkrankten Drucker waren ebenfalls sechs bis zwölf Jahre gegen Dichlormethan in Konzentrationen von 0–180 ml/m³ (TWA) exponiert. Während des Reinigungsprozesses betragen die Dichlormethan-Konzentrationen 0–560 ml/m³. Alle Betroffenen trugen keinen Atemschutz und die Räume waren unzureichend belüftet. Zusätzlich waren die Beschäftigten gegen 1,1,1-Trichlorethan (drei bis fünf Jahre), Naphtha und Verdünner („Mineral Spirit“, durchgängig) in Miyagi, gegen Benzin (15 Jahre, ein Drucker), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (drei Jahre), Verdünner (sechs Jahre), Kerosin und Mineralöl (durchgängig) in Fukuoka und gegen Benzin (fünf Jahre), 1,1,1-Trichlorethan (acht Jahre), Verdünner (drei Jahre) und Kerosin (durchgängig) in Hokkaido exponiert. Allerdings wurden die Mittel zum Reinigen nicht gemeinsam verwendet. Bis 1985 wurde ausschließlich mit Benzin gereinigt, das später nicht mehr eingesetzt wurde. Bestimmte, seltener durchgeführte, Reinigungsvorgänge wurden nur mit Kerosin und Mineralöl ausgeführt. Keiner der zusätzlich eingesetzten chlorierten Kohlenwasserstoffe wurde von allen Erkrankten benutzt (Yamada et al. 2014).

In Nagayo, in der Präfektur Aichi, Japan, erkrankte ein Beschäftigter nach elfjähriger Tätigkeit in einer Offset-Druckerei an einem Gallengangskarzinom. Die Erkrankung trat elf Jahre nach Beendigung der Arbeit in der Druckerei auf. Zum Reinigen wurde in dieser Druckerei Dichlormethan (geschätzte Exposition 240–6100 ml Dichlormethan/m³), 1,1,1-Trichlorethan und Kerosin verwendet. Der Drucker hatte einen geringen Alkoholkonsum (drei Bier à 350 ml/Woche) und etwa zehn Jahre geraucht (ca. vier Zigaretten/Tag). Ein Nachweis auf Hepatitis B und C verlief negativ (Kumagai 2014). In dieser Publikation ist ein weiterer Fall mit Gallengangskarzinom bei einem Druckerei-Beschäftigten beschrieben, der jedoch bereits bei Yamada et al. (2014) als Fall C dargestellt wurde. Dieser Patient trank keinen Alkohol und rauchte ca. 20 Zigaretten/Tag (IARC 2017).

Weitere sieben Fälle an diagnostizierten Gallengangskarzinomen bei Beschäftigten in Offset-Druckereien konnten identifiziert werden. Fünf Beschäftigte arbeiteten in kleinen Druckereien (< 50 Mitarbeiter) und zwei in mittelgroßen Betrieben (mit 50 bis 299 Mitarbeitern). Die aus dem Verbrauch abgeschätzten maximalen Expositionskonzentrationen bei den vier Beschäftigten, die gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan koexponiert waren, betragen 230 bis 420 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (TWA 0–210 ml/m³) und 58 bis 720 ml Dichlormethan/m³ (TWA 15–270 ml/m³). Davon waren sie drei bis 14 Jahre lang gegen 1,2-Dichlorpropan und fünf bis 20 Jahre lang gegen Dichlormethan exponiert. Keine der betroffenen Personen trug Atemschutz. Die weiteren Substanzen, die zur Reinigung verwendet wurden und damit eine Koexposition darstellten, waren Nonan (fünf Jahre, ein Drucker), Benzin (fünf Jahre, ein Beschäftigter), Verdünner (ein bis zehn Jahre, drei Beschäftigte), 2-Butanol (drei Jahre, ein Drucker), Mineralöl (zehn Jahre, ein Drucker), Kerosin (sechs bis zwölf Jahre, zwei Drucker), D-Limonen (zwölf Jahre, ein Drucker), „Petroleum Solvent“ (20 Jahre, ein Drucker), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (13 Jahre, ein Drucker) und 1,1,1-Trichlorethan (fünf Jahre, ein Drucker). Drei der Beschäftigten waren acht bis zwölf Jahre gegen Dichlormethan, aber nicht gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert mit maximalen Konzentrationen von 600 bis 1300 ml/m³ (TWA 84–440 ml/m³). Neben Dichlormethan waren diese drei Drucker gegen Kerosin (elf bis 18 Jahre, zwei Drucker), Benzin (zwölf Jahre, ein Drucker), Methylcyclohexan, Ethanol, 2-Propanol und 1-Propanol (jeweils acht Jahre, ein Drucker), Verdünner (acht Jahre, ein Drucker), 1,1,1-Trichlorethan (elf bis 18 Jahre, zwei Drucker) und „Petroleum Solvent“ (acht Jahre, ein Drucker) exponiert. Die Autoren vermuten, dass Dichlormethan zur Entwicklung von Gallengangskarzinomen beiträgt (Yamada et al. 2015 a). Ein Fall eines am Gallengangskarzinom erkrankten Druckers, der nur gegen Dichlormethan exponiert war, ist bereits bei Kumagai (2014) beschrieben.

In weiteren Offset-Druckereien (vier kleine Betriebe mit < 50 Beschäftigten und ein mittlerer Betrieb mit 50–299 Beschäftigten) sowie bei einem Beschäftigten an einer Drucklackiermaschine traten insgesamt sechs Fälle von Gallengangskarzinomen auf. Die Drucker waren zwei bis elf Jahre lang gegen 1,2-Dichlorpropan und 0 bis 22 Jahre gegen Dichlormethan exponiert, davon waren sie über einen Zeitraum von zwei bis elf Jahren koexponiert mit aus dem Verbrauch abgeschätzten maximalen Konzentrationen von 190 bis 560 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (TWA 0–230 ml/m³) und 300 bis 980 ml Dichlormethan/m³ (TWA 20–470 ml/m³). Der Beschäftigte an der Drucklackiermaschine war acht Jahre lang gegen 5–19 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (TWA) exponiert mit Spitzen von bis zu 150 ml/m³, jedoch nicht gegen Dichlormethan. Keine der betroffenen Personen trug Atemschutz. Die weiteren Substanzen, die in den Druckereien zur Reinigung verwendet wurden und damit eine zusätzliche Exposition darstellten, waren Trichlorethen (acht bis zwölf Jahre, zwei Drucker), 1,1,1-Trichlorethan (fünf Jahre, ein Drucker), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (zwei bis elf Jahre, zwei Drucker; acht Jahre, ein Beschäftigter Drucklackiermaschine), Verdünner (vier Jahre, ein Drucker), Kerosin (vier bis zwölf Jahre, vier Drucker), Mineralöl (sieben bis 20 Jahre, drei Drucker), Toluol (vier Jahre, ein Drucker; acht Jahre, ein Beschäftigter Drucklackiermaschine), „Petroleum Solvent“ (23 Jahre, ein Drucker), Cyclohexan und Polyethylenglykolmonoethylether (zwei Jahre, ein Drucker), Xylol und Hexan (vier Jahre, ein Drucker). Bestimmte Reinigungsvorgänge wurden nur mit Kerosin und Mineralöl oder „Petroleum Solvent“ ausgeführt. Keiner der zusätzlich eingesetzten chlorierten Kohlenwasserstoffe wurde von allen Erkrankten benutzt (Yamada et al. 2015 b).

Die Expositionszeiten und die jeweils verwendeten Substanzen sowie die kalkulierten Expositionskonzentrationen von 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan sind in den Studien für jeden einzelnen am Gallengangskarzinom erkrankten Drucker (außerhalb Osaka) aufgelistet. Ebenso ist die Berechnung der Expositionskonzentrationen angegeben (Kumagai 2014; Yamada et al. 2014, 2015 a, b).

Von neun berufsbedingt am Gallengangskarzinom erkrankten Druckern (nicht Druckerei Osaka) werden in einer weiteren Studie die klinischen Daten angegeben. Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 31 bis 57 Jahre (Mittelwert 44 Jahre) und alle waren männlich. Fünf der Patienten waren gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan, zwei gegen 1,2-Dichlorpropan, Dichlormethan und 1,1,1-Trichlorethan und zwei gegen Dichlormethan und 1,1,1-Trichlorethan exponiert. Die Expositionszeiten betragen drei Jahre und zehn Monate bis zu 19 Jahre. Keiner trank übermäßig viel Alkohol, sechs waren Raucher. Bei vier Patienten trat ein intrahepatischer Tumor auf und bei fünf Patienten ein extrahepatischer Tumor. Lymphknoten-Metastasen wurden bei drei Patienten diagnostiziert. Präneoplastische oder frühe präinvasive, neoplastische Läsionen wie BilIN oder IPNB sowie chronische Gallengangsverletzungen wurden bei allen beobachtet. Bei zwei von drei Patienten, deren Daten vorlagen, stieg die Aktivität der γ -GTP bereits viele Jahre vor der Tumordiagnose an. Im Serum erhöhte Antigene waren CEA (zwei Patienten), CA 19-9 (sechs Patienten) und Dupan-2 (drei von vier Patienten) (Kubo et al. 2014 a).

Gallengangskarzinome bei Druckern, Gesamtbetrachtung

Von den bis zum Jahr 2016 erfassten 37 Fällen an berufsassoziierten Gallengangskarzinomen wurden 22 chirurgisch behandelt. Da bei einem Patienten die Informationen lückenhaft vorlagen und bei einem weiteren ein Verdacht auf Bauchspeicheldrüsenkrebs als Primärtumor bestand, wurden die klinischen Untersuchungsergebnisse, die Ergebnisse der Laboruntersuchungen und der Pathologie des Tumorgewebes von 20 Patienten bewertet. Fünf der Patienten waren ausschließlich gegen 1,2-Dichlorpropan, acht gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan und sechs gegen 1,2-Dichlorpropan, 1,1,1-Trichlorethan und Dichlormethan exponiert. Bei einem Patienten lag eine Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan und 1,1-Dichloro-1-fluorethan vor. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das Alter zwischen 29 und 57 Jahren. Ein Patient konsumierte > 80 g Ethanol/Tag und 13 Patienten waren Raucher. Keiner der Patienten war an Hepatitis B oder C erkrankt. Bei 15 von 16 untersuchten Patienten wurden als präkanzerogene Veränderungen BilIN-2/3-Läsionen im Gallengang sowie den peribiliären Drüsen und bei elf von 15 Patienten IPNB-Läsionen an verschiedenen Stellen der Präparate gefunden. Chronische Gallengangserkrankungen traten bei 15 von 16 Patienten auf. BilIN, IPNB und chronische Gallengangserkrankungen wurden kaum in den kleinen Gallengängen der Leber beobachtet. Im Serum erhöhte Antigene waren das CEA (sechs Patienten) und CA 19-9 (zwölf Patienten). Im nicht-kanzerogenen Gewebe wurden weder zirrhotische Veränderungen noch hepatobiliäre Erkrankungen gefunden. Ein Rezidiv trat bei zwölf von 20 Patienten auf und zwei Patienten hatten Metastasen in Leber oder Lymphknoten. Ein Patient verstarb an Gallengangs- und Leberzirrhose, ohne dass ein Rezidiv auftrat (Kubo et al. 2016; Tomimaru et al. 2015).

Ein Vergleich der charakteristischen Befunde zwischen den am Gallengangskarzinom erkrankten Druckern aus Osaka und denen aus anderen Druckereien ergab deutliche Übereinstimmungen der statistisch signifikanten Erhöhungen der γ -GTP-Werte, an regional erweiterten Gallengängen, an BilIN und IPNB in den Operationspräparaten und an chronischen Gallengangserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter betrug in dem Betrieb in Osaka 36 Jahre und in den Druckereien außerhalb Osakas 44 Jahre. Das Antigen CA 19-9 war bei 13 von 17 Druckern in Osaka und bei sechs von neun Druckern aus anderen Druckereien erhöht. Das Verhältnis intrahepatischer:extrahepatischer:intrahepatischer plus extrahepatischer Tumoren unterschied sich mit 10:5:2 Fällen in Osaka und 4:5:0 in den weiteren Druckereien (Kubo et al. 2014 a).

In der [Tabelle 4](#) sind die berufsassoziierten Gallengangskarzinom-Fälle in Japan zusammengefasst.

Tab. 4 Darstellung der Anzahl der Gallengangskarzinom-Erkrankten nach Exposition

Tätigkeit	Gesamt-Anzahl	Exposition gegen			Literatur
		1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan	nur 1,2-Dichlorpropan	nur Dichlormethan	
Drucker aus Osaka	20 ^{a)}	14	6	–	Kinoshita et al. 2019; Kubo et al. 2014 b; Kumagai 2019
Drucker, weitere Druckereien	18	13	2	3	Kumagai 2019; Yamada et al. 2014
Drucker, nicht genauer zugeordnet	5 ^{a)}		3 ^{a)} dominante Exp. k. w. A.	2 ^{a)} dominante Exp. k. w. A.	Kumagai 2019
Beschäftigter an Drucklackiermaschine	1		1		Yamada et al. 2015 b
Summe	39 (44 ^{a)})	27	9 (12 ^{a)})	3 (5 ^{a)})	

^{a)} z. T. noch nicht publiziert (Kumagai 2019)
Exp.: Exposition

4.7.2 Weitere Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

Die Berechnung des Prävalenz-Verhältnisses aus den an einem Gallengangskarzinom erkrankten männlichen Beschäftigten in einigen Druckereien und allen männlichen Beschäftigten in der Druckindustrie in Japan ergab einen Wert von 1,31 (95%-KI: 0,91–1,89) und für die Altersgruppe der 30–40-Jährigen einen Wert von 1,78 (95%-KI: 0,63–5,00). Dies zeigt nach Meinung der Autoren, dass ein deutlich erhöhtes Risiko nicht für die gesamte Druckindustrie gilt (Okamoto et al. 2013).

Aus einer europäischen multizentrischen Fall-Kontroll-Studie (ECC), die zwischen 1995 und 1997 zu seltenen Tumoren mit unbekannter Ätiologie durchgeführt wurde, wurde ein OR von 1,88 für Druckerei-Beschäftigte und von 3,26 für Schriftsetzer kalkuliert. Eine Adjustierung mit Gallenstein-Vorbelastungen ergab OR von 2,42 für Druckerei-Beschäftigte und von 5,78 für Schriftsetzer (Ahrens et al. 2014).

Angaben zu Beschäftigten (Alter 30–64 Jahre) in Druckereien wurden mit den in den Krebsregistern von Finnland, Island, Norwegen und Schweden über eine Periode von 45 Jahren erhobenen Daten korreliert. Die verwendete Datenbank gehört zu der „Nordic Occupational Cancer Study“ (NOCCA). Eine Anzahl von 74 949 Personen war in die Kategorie Drucker und verwandte Berufe aufgenommen. Für Männer und Frauen in der Druckindustrie wurden die SIR für bestimmte Tumorarten berechnet. Erhöhte SIR bei den Männern ergaben sich für Lebertumoren (1,35; 95%-KI: 1,14–1,60; 142 Fälle) und intrahepatische Gallengangskarzinome (2,34; 95%-KI: 1,45–3,57; 21 Fälle). Das SIR von 1,13 für extrahepatische Gallengangskarzinome war mit 53 Fällen nicht deutlich erhöht. Die SIR für Frauen in der Druckindustrie lagen ähnlich hoch, beruhten jedoch auf nur 32 Fällen bei den Lebertumoren und acht Fällen bei den intrahepatischen Gallengangskarzinomen. Eine Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan ist in der Job-Exposure-Matrix der NOCCA-Datenbank bisher nicht dargestellt (Vlaanderen et al. 2013).

Eine Analyse der Daten einer von 2003 bis 2009 durchgeführten prospektiven Kohortenstudie mit 50 884 Frauen im Alter von 35–74 Jahren („Sister Study“) ergab eine schwache positive Assoziation zwischen einer 1,2-Dichlorpropan-Umweltbelastung (Luftmessungen) und dem Auftreten von Brustkrebs mit einem Hazard Ratio von 1,1 (95%-KI: 0,98–1,23) im höchsten Quintil mit $> 1,93 \times 10^{-3} \mu\text{g}$ 1,2-Dichlorpropan/m³. Bei Betrachtung nur der Östrogenrezeptor-positiven invasiven Brustkrebsfälle ergab sich ein Hazard Ratio von 1,19 (95%-KI: 1,02–1,38) im höchsten Quintil (Niehoff et al. 2019; Sandler et al. 2017).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die LC₅₀-Werte für die Maus betragen 2256 mg/m³ (ca. 480 ml/m³) und 720 ml/m³ (Greim 1993).

Bei der Ratte ergaben sich LC₅₀-Werte von 9400 bzw. 14 000 mg/m³ (Greim 1993).

Nach 48-stündiger Exposition wurde bei Drosophila-Larven ein LC₅₀-Wert von 14,4 mg/m³ bestimmt (Chroust et al. 2007).

Nach einer vierstündigen Exposition gegen 0, 15, 50, 100, 250, 450, 1000, 1300, 1800 oder 4900 mg 1,2-Dichlorpropan/m³ zeigten männliche Wistar-Ratten (je zehn pro Gruppe) direkt nach der Exposition ab 100 mg/m³ reduzierte GSH-Gehalte in der Leber und 20 Stunden später jedoch ab 1800 mg/m³ erhöhte GSH-Gehalte in der Leber. Die Serumwerte für AST, ALT und alkalische Phosphatase waren ebenso unverändert wie auch die hepatische Lipidperoxidation (Malondialdehyd-Bestimmung) (Di Nucci et al. 1990).

Je fünf männliche B6C3F1-Mäuse pro Gruppe wurden sechs Stunden lang gegen 0 oder 300 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ und/oder 800 ml Dichlormethan/m³ exponiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 2, 4, 6, 8 oder 24 Stunden. Nach Exposition **nur gegen 1,2-Dichlorpropan** zeigte sich nach zwei Stunden eine Abnahme des relativen Lebergewichtes (ca. 10%) und die Aktivitäten der AST und ALT waren erhöht. Acht Stunden nach Beendigung der Exposition wurde eine Hypertrophie der Leber beobachtet. Nach 18 Stunden traten hepatozelluläre Nekrosen und eine Hemmung der mitochondrialen Glutathion-S-Transferase (MGST1) auf. Nach Mischexposition gegen **1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan** war nach vier Stunden eine Zunahme des relativen Lebergewichtes zu verzeichnen (um 10–20%), die Aktivitäten der AST und der ALT waren erhöht und es trat eine Hypertrophie der Leber auf. Hepatozelluläre Nekrosen und granuläre Degenerationen zeigten sich nach acht Stunden. Nach Meinung der Autoren verstärkte Dichlormethan die 1,2-Dichlorpropan-Effekte (Wang et al. 2019).

Je zwei oder drei männliche C57BL/6-Mäuse wurden sechs Stunden am ersten Tag und drei Stunden lang am zweiten Tag gegen 0, 100, 200 oder 400 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ exponiert. Im Blut fanden sich keine erhöhten AST- oder ALT-Aktivitäten. Das relative Lebergewicht war nicht erhöht (k. w. A.; Toyooka et al. 2017).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀-Werte für die Maus betragen 860 bzw. 960 mg/kg KG (Greim 1993).

Bei der Ratte ergab sich eine LD₅₀ von 1942 mg/kg KG (Greim 1993).

Je fünf bis zwölf (k. w. A.) männliche Wistar-Ratten erhielten einmalig per Schlundsonde 2 ml 1,2-Dichlorpropan/kg KG (40 % v/v in Maiskeimöl). In der Leber wurde eine statistisch signifikante GSH-Depletion beobachtet, die von einem signifikanten Anstieg der AST, ALT, 5'-Nukleotidase, γ-GTP und alkalischer Phosphatase im Serum begleitet war. Die Tiere zeigten einen mittleren Anstieg an Harnstoff und Kreatinin im Serum, was auf eine nierentoxische Wirkung des 1,2-Dichlorpropans hinweist. Das Auftreten von Hämolyse korrelierte mit der GSH-Depletion im Blut von Ratten (Greim 1993; Imberti et al. 1990).

Je fünf männliche Syrische Hamster oder männliche B6C3F1-Mäuse erhielten einmalig per Schlundsonde 500 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG. Nach vier Stunden war bei den Hamstern das relative Lebergewicht statistisch signifikant erniedrigt. Bei den Mäusen wurde kein Effekt beobachtet. Bei beiden Spezies betrug die GSH-Depletion mehr als 95 % (Gi et al. 2015 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Eine LD₅₀ nach perkutaner Resorption lag bei 8150 mg/kg KG (k. w. A.; Torkelson und Rowe 1981).

Der LD₅₀-Wert betrug bei Kaninchen 10115 mg/kg KG (Greim 1993).

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Bei der Ratte ergab sich ein LD₅₀-Wert von 1100 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG (Greim 1993).

Nach Injektion von 300 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG an *Cyp2e1*^{+/+}-Mäuse (Wildtyp) und *Cyp2e1*^{-/-}-Mäuse (CYP2E1-defizient) waren das Körpergewicht und das relative Lebergewicht sowie die Aktivität der AST und ALT nur bei den *Cyp2e1*^{+/+}-Mäusen erhöht. Es wurden keine hämatologischen Befunde beobachtet. Die *Cyp2e1*^{-/-}-Mäuse zeigten keine Effekte. Die intraperitoneale Gabe von 0, 100, 200 oder 300 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG an je sechs *Cyp2e1*^{+/+}-Mäuse oder *Cyp2e1*^{-/-}-Mäuse führte 16 Stunden später ab 200 mg/kg KG zu dosisabhängigen Leberveränderungen nur beim Wildtyp, die sich in Form von Nekrosen, vergrößerten Hepatozyten um die Portalvene, nukleolärer Hypertrophie, makrovesikuläre Steatose (Verfettung) und Blutstau manifestierten (Yanagiba et al. 2016 a).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Bereits in der 1,2-Dichlorpropan-Begründung von 1993 wurden 1,2-Dichlorpropan-Inhalationsstudien ausführlich beschrieben. Bei der Ratte traten nach 13 Wochen Hyperplasien des respiratorischen Epithels mit einer LOAEC von 71 ml/m³ auf (keine NOAEC). Höhere Konzentrationen führten zu Leberschäden. Mäuse zeigten bis zu einer Konzentration von 705 mg/m³ auch nach 13-wöchiger Exposition keine substanzbedingten Veränderungen. Nach 134 Tagen wurden nach Exposition gegen 1880 mg/m³ Schädigungen von Leber, Niere, Nebenniere und Herz beim Meerschweinchen beobachtet (keine NOAEC). Eine 13-wöchige Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan führte beim Kaninchen zu einer verringerten Erythrozytenzahl, einer Abnahme des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes mit einer LOAEC von 705 mg/m³ (keine NOAEC). Expositionen gegen 1880 mg/m³ ergaben nach 134 Tagen beim Hund eine Hämosiderose der Milz und granulomatöse Läsionen der Niere (keine NOAEC) (Greim 1993).

In einer Studie zur Verteilung der GSTT in der Leber wurden bei je drei C57BL/6J-Mäusen, Balb/cA-Mäusen, F344-Ratten, Syrischen Hamstern und Meerschweinchen nach sieben- oder 14-tägiger Ganzkörper-Exposition (acht Stunden pro Tag, sieben Tage pro Woche) gegen 0, 300, 1000 oder 3000 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ bzw. 0, 200, 400 oder 800 ml/m³ die Lebern histopathologisch untersucht. Bei den überlebenden Mäusen traten ab 400 ml/m³ Leberschäden auf, aber bereits ab 200 bzw. 300 ml/m³ waren Tiere verendet. Beim Hamster wurden Körpergewichts-Abnahme und eine Abnahme des relativen Lebergewichtes ab 200 ml/m³ und Mortalität ab 800 ml/m³ beobachtet und bei Ratten zeigten sich Fettanreicherungen („Fat-like Droplets“) sowie Farbveränderungen in der Leber ab 3000 ml/m³. Die Meerschweinchen verendeten alle nach Exposition gegen 300 ml/m³ am fünften Tag, zeigten jedoch ansonsten keine relevanten Effekte. Der Proliferationsmarker Ki-67 konnte in den Hepatozyten und dem Gallengang von Ratten, Hamstern und Mäusen detektiert werden, jedoch ergaben sich keine Unterschiede zwischen den behandelten Tieren und den Kontrolltieren (Zhang et al. 2015). Die Ratten wiesen nur bei der höchsten Konzentration von 3000 ml/m³ nach siebentägiger Exposition Effekte auf und damit liegt die NOAEC für Ratten in dieser Studie bei 1000 ml/m³. Die Autoren geben nicht an, ob sie weibliche oder männliche Tiere einsetzten. In einer späteren Publikation (Zhang et al. 2018) werden die Tiere als männlich beschrieben.

Je sechs männliche C57BL/6Jcl-Mäuse wurden vier Wochen lang (acht Stunden am Tag und sieben Tage pro Woche) gegen 0, 50 oder 250 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ oder gegen 0, 50, 250 oder 1250 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ ganzkörperexponiert mit zusätzlicher morgens und abends verabreichter subkutaner Injektion des nicht-Isoform-selektiven CYP-Inhibitors 1-Aminobenzotriazol (50 mg/kg KG). Das relative Lebergewicht, die ALT-Aktivität und der Gesamtbilirubin-Gehalt der gegen 250 ml/m³ exponierten Tiere ohne Inhibitor war statistisch signifikant erhöht. Eine Exposition gegen 250 ml/m³ führte zudem zu einer statistisch signifikant gesteigerten CYP2E1- und GST-Aktivität in den Leber-

mikrosomen, jedoch nicht in den Lungenmikrosomen. Der CYP-Inhibitor verhinderte die durch 1,2-Dichlorpropan induzierte CYP2E1- und GST-Aktivität. Erst nach der Exposition gegen 1250 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ trat wieder eine statistisch signifikant erhöhte CYP2E1-Aktivität auf. Immunhistochemische Anfärbungen von BrdU und Ki-67 gaben einen Hinweis auf eine gesteigerte Proliferation der Gallengangsepithelzellen (Cholangiozyten) bei 250 ml/m³. Bei den Hepatozyten gab nur die Ki-67-Färbung einen Hinweis auf Proliferation. Die Markierung apoptotischer Zellkerne im TUNEL-Assay zeigte die Tendenz zu einer Erhöhung der apoptotischen Gallengangsepithelzellen durch 1,2-Dichlorpropan. Dieser Effekt fand sich jedoch nicht in den Hepatozyten. Die durch 250 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ bedingte erhöhte Proliferation und der apoptotische Abbau der Gallengangsepithelzellen wurden von dem CYP-Inhibitor deutlich reduziert. Bei den Hepatozyten trat der Inhibitor-Effekt bei der beobachteten Proliferation ebenfalls auf. Die histopathologische Untersuchung der Leber ergab ab 50 ml/m³ fokale Nekrosen (2/6) mit konzentrationsabhängiger Steigerung bei 250 ml/m³ (3/6) und Gallengangshyperplasien ab 50 ml/m³ (1/6) mit einem statistisch signifikanten Auftreten bei 250 ml/m³ (3/6). Die Kontrollen zeigten keine Veränderungen. Die Gabe des Inhibitors führte zu einer Reduktion der fokalen Nekrosen, jedoch nicht der Gallengangshyperplasien. Nur nach Inhibitor-Applikation wurden bei allen Tieren Fetteinlagerungen in der Leber beobachtet, außer bei den Tieren, die gegen die höchste Konzentration von 1250 ml/m³ exponiert waren. In der Lunge wurden keine histopathologischen Veränderungen gefunden. Signifikant verstärkte H2AX-Phosphorylierungen konnten weder immunhistochemisch in Cholangiozyten noch im Western Blot an isolierten Leberproteinen nach 1,2-Dichlorpropan-Exposition gezeigt werden (Zhang et al. 2018). Der CYP-Inhibitor verhinderte somit 1,2-Dichlorpropan-Effekte in der Leber und in den Gallengängen. Die LOAEC liegt in dieser Studie bei 50 ml/m³ ohne Inhibitor. Aufgrund des mechanistischen Schwerpunktes dieser Publikation ist die Tierzahl mit sechs Tieren pro Gruppe gering. Die statistische Signifikanz der erhöhten Anzahl an Lebernekrosen und Gallengangshyperplasien konnte im linearen Chi-Quadrat-Trendtest gezeigt werden.

Nach 13-wöchiger Ganzkörper-Exposition (sechs Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche) gegen 0, 125, 250, 500, 1000 oder 2000 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ traten bei Gruppen von je zehn männlichen und weiblichen F344-Ratten bereits ab 125 ml/m³ Hyperplasien in der Nasenmuschel und Atrophien im olfaktorischen Epithel bei allen Tieren auf. Ab 500 ml/m³ wurde Anämie beobachtet. Ebenfalls ab 500 ml/m³ trat ein statistisch signifikanter Anstieg des relativen Lebergewichtes bei den weiblichen Tieren und ab 2000 ml/m³ des relativen Milzgewichtes bei beiden Geschlechtern auf. Weitere histopathologische Läsionen in Leber, Milz und Knochenmark wurden erst ab 1000 ml/m³ beobachtet. Eine statistisch signifikante Körpergewichtsreduktion zeigte sich ab 1000 ml/m³ und eine verminderte Futteraufnahme ab 2000 ml/m³. Der Gesamt-Bilirubin-Wert und die γ -GTP-Aktivität stieg bei den weiblichen Ratten ab 1000 ml/m³ und bei den männlichen ab 2000 ml/m³ statistisch signifikant an. Die Reinheit der Substanz war > 99,5 % (Umeda et al. 2010). Die LOAEC in dieser Studie beträgt 125 ml/m³.

Je zehn männliche und weibliche B6D2C1-Mäuse wurden 13 Wochen lang gegen 0, 50, 100, 200, 300 oder 400 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche) ganzkörperexponiert. Die Reinheit des 1,2-Dichlorpropan war > 99,5 %. Mortalität trat ab 300 ml/m³ bei den männlichen Tieren auf (2/10) und steigerte sich bei 400 ml/m³ (6/10). Eines von zehn der weiblichen Tiere verendete bei der höchsten Dosis. Bei den männlichen Tieren, jedoch nicht bei den weiblichen Tieren, wurde ab 200 ml/m³ statistisch signifikant reduziertes Körpergewicht beobachtet, das dosisabhängig weiter abnahm. Bei allen Tieren war ab 300 ml/m³ das relative Lebergewicht statistisch signifikant erhöht und bei 400 ml/m³ das relative Milzgewicht. Erste signifikante hämolytische Effekte, die sich konzentrationsabhängig steigerten, traten bei den männlichen Tieren bereits nach Exposition gegen 50 ml/m³ auf (verringerte Erythrozytenzahl, Abnahme des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes, gesteigertes mittleres korpuskuläres Volumen). Ab 300 ml/m³ war auch die Blutplättchen-Anzahl statistisch signifikant erhöht. Bei den weiblichen Tieren wurden hämolytische Effekte erst ab 300 ml/m³ beobachtet. Bei beiden Geschlechtern war bei 300 ml/m³ die Phospholipid-Konzentration im Blut erhöht. Die Aktivität der Enzyme AST, ALT und LDH sowie der Gesamt-Bilirubin-Wert waren erst nach Exposition gegen die höchste Konzentration statistisch signifikant erhöht und die der alkalischen Phosphatase erniedrigt. Ab 300 ml/m³ wurden im olfaktorischen Epithel Atrophien und Nekrosen, im Vormagen Hyperplasien, Schwellungen in der Leber und im Knochenmark verstärkte Erythropoese gesehen. Läsionen im Herz und in der Leber wurden erst bei der höchsten Konzentration beobachtet. Die Studie wurde nach der OECD-Prüfrichtlinie 413 durchgeführt (Matsumoto et al. 2013). Die LOAEC dieser Studie beträgt 50 ml/m³.

Je 50 männliche und weibliche F344-Ratten wurden in einer Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie sechs Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche gegen 0, 80, 200 oder 500 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ exponiert. Bereits bei der niedrigsten Konzentration traten in der Nasenhöhle Hyperplasien im Übergangsepithel und im Plattenepithel, Plattenepithel-metaplasien und Entzündungen im respiratorischen Epithel sowie Atrophien im olfaktorischen Epithel auf. In der höchsten Konzentrationsgruppe zeigte sich Anämie bei den weiblichen Ratten und reduziertes Körpergewicht bei beiden Geschlechtern ([Abschnitt 5.7.2](#); Umeda et al. 2010). Die LOAEC liegt bei 80 ml/m³.

Eine Zwei-Jahre-Inhalationsstudie wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 451 durchgeführt. Je 50 männliche und weibliche B6D2C1-Mäuse wurden gegen 0, 32, 80 oder 200 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ exponiert (sechs Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche). Die Daten zur Kanzerogenität sind unter [Abschnitt 5.7.2](#) beschrieben. Zusätzlich traten bei den männlichen Mäusen basophile Veränderungen und Mineralisierungen im Nierencortex bereits bei der niedrigsten Konzentration auf. Bei den männlichen Tieren waren das relative Nierengewicht und das relative Milzgewicht in der 200-ml/m³-Gruppe statistisch signifikant erhöht. Eine Abnahme des Hämoglobins wurde bei den männlichen Tieren ab 80 ml/m³ und bei den weiblichen Tieren bei 200 ml/m³ festgestellt. Bei den weiblichen Tieren war bei 200 ml/m³ auch das mittlere korpuskuläre Volumen der Erythrozyten erhöht ([Abschnitt 5.7.2](#); Matsumoto et al. 2013). Die LOAEC liegt bei 32 ml/m³, jedoch traten bei dieser Konzentration bereits Adenome in der Lunge auf.

5.2.2 Orale Aufnahme

Eine Gabe per Schlundsonde von 500 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und an den zwei folgenden Tagen von 250 mg/kg KG und Tag führte bei Hamstern zu einem statistisch signifikant reduzierten Körpergewicht, jedoch nur zu einem leichten, nicht signifikanten Anstieg des relativen Lebergewichtes. Mäuse erhielten an drei Tagen 500 mg/kg KG und Tag, ohne dass Effekte auf Körpergewicht oder Lebergewicht beobachtet wurden. Jedoch traten bei allen behandelten Tieren Fetteinlagerungen, zentrilobuläre Nekrosen in der Leber und eine Abnahme der GSTT1-Expression in den Hepatozyten auf (Gi et al. 2015 a).

In einer Vorstudie einer Teratogenitätsstudie erhielten Gruppen von sieben weiblichen Neuseeländer-Kaninchen per Schlundsonde 0, 25, 100 oder 250 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG vom 7. bis zum 19. Gestationstag. Ab einer Gabe von 100 mg/kg KG trat Anämie auf. Die absoluten und relativen Organgewichte waren nicht verändert (Dow Chemical Co 1988).

Eine vierwöchige Gabe per Schlundsonde von 0, 125 oder 250 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag (in Maiskeimöl, Reinheit > 98 %) an je fünf männliche Syrische Hamster an fünf Tagen pro Woche führte zu Mortalität ab 125 mg/kg KG bei einem und in der hohen Dosisgruppe von 250 mg/kg KG bei drei von fünf Tieren. Bei den zwei überlebenden Tieren der 250-mg/kg-Gruppe wurde ein Anstieg des relativen Lebergewichtes beobachtet. Bei allen behandelten Tieren traten Fetteinlagerungen in der Leber auf. Die hämatologische Untersuchung und die biochemische Analyse des Serums waren ohne Befund. Eine Zunahme der Expression des CYP2E1 wurde ab 250 mg/kg KG in der zentrilobulären, nekrotischen Region der Hepatozyten gesehen. In den Gallengangsepithelzellen konnte kein CYP2E1 nachgewiesen werden. Mithilfe der Western Blot-Methode konnte eine dosisabhängige Zunahme des Proteingehaltes von CYP2A in der Leber gezeigt werden. Die Protein-Expression der GSTT1 war ab 125 mg/kg KG in der zentrilobulären Region der Hepatozyten verringert und bei 250 mg/kg KG nicht mehr nachzuweisen, stieg aber ab 125 mg/kg KG in der periportalen, nicht nekrotischen Region dosisabhängig an. In den Gallengangsepithelzellen konnte keine GSTT1 gefunden werden. Es trat keine GSH-Depletion auf. Der Proliferationsmarker Ki-67 wurde in den Hepatozyten und den Gallengangszellen von Hamstern und Mäusen nachgewiesen, jedoch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den behandelten Tieren und den Kontrolltieren. Die Effekte belegen nach Meinung der Autoren, dass CYP2E1 das für die hepatotoxische Wirkung von 1,2-Dichlorpropan verantwortliche Enzym ist (Gi et al. 2015 a). Aufgrund der beobachteten Effekte scheint die (geringe) Lebertoxizität nicht für die Mortalität verantwortlich zu sein.

Die vierwöchige Gabe per Schlundsonde von 0, 125 oder 250 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag (in Maiskeimöl, Reinheit > 98 %) an fünf Tagen pro Woche an je fünf männliche B6C3F1-Mäuse führte ab 125 mg/kg KG zu einem Anstieg des relativen Lebergewichtes. Mortalität trat nicht auf. Bei allen behandelten Tieren wurden Fetteinlagerungen in der Leber beobachtet. Die biochemische Analyse des Serums zeigte nur einen dosisabhängigen Anstieg des Gesamt-

Bilirubins. Die histologische Untersuchung ergab keine Effekte in Gallengängen, Lunge, Nieren oder der Milz der Tiere. Es wurde keine Zunahme der Protein-Expression des CYP2E1, aber des CYP2A in den Hepatozyten beobachtet. Die Expression der GSTT1 nahm ab 125 mg/kg KG in den Hepatozyten der zentrilobulären Region ab. Auffällig ist, dass nicht beim Hamster, sondern nur in den Gallengangsepithelzellen der Maus, GSTT1-Expression beobachtet wurde, die jedoch durch 1,2-Dichlorpropan-Gabe nicht beeinflussbar war. Es trat keine GSH-Depletion auf. Der Proliferationsmarker Ki-67 konnte in den Hepatozyten und dem Gallengang nachgewiesen werden, jedoch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den behandelten Tieren und den Kontrolltieren. Aufgrund der aufgetretenen Effekte halten die Autoren CYP2E1 für das für die hepatotoxische Wirkung von 1,2-Dichlorpropan verantwortliche Enzym (Gi et al. 2015 a). Die nach drei Tagen beobachteten zentrilobulären Nekrosen traten nach Verringerung der Dosis nach vierwöchiger Gabe nicht mehr auf.

Per Schlundsonde wurden 125 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag 17 Wochen lang an fünf Tagen pro Woche an neun Syrische Hamster verabreicht. Die Reinheit der Substanz war > 99 % und sie wurde in Maiskeimöl gelöst gegeben. Die Kontrollgruppe bestand aus sechs Tieren, die nur Maiskeimöl erhielten. Das Körpergewicht der behandelten Tiere war leicht, aber nicht statistisch signifikant reduziert. Das relative Lebergewicht war nicht beeinflusst. Die histopathologische Untersuchung zeigte keine Läsionen in den Gallengängen, in der Leber und im Pankreas sowie keine Tumoren in Lunge oder Nieren. Eine Protein-Expression von CYP2E1 oder GSTT1 konnte weder in den Kontrollen noch nach 1,2-Dichlorpropan- oder Nitrosamin-Gabe detektiert werden. Untersucht wurden Gallengänge, biliäre Hyperplasien, Leber, Pankreasgang und Pankreas (Abschnitt 5.7.1; Gi et al. 2015 b).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Bei dermalen, nicht okklusiver Applikation von 0,01 ml 1,2-Dichlorpropan auf die rasierte Bauchhaut von Kaninchen wurde nach 24 Stunden Einwirkzeit keine Irritation beobachtet (Greim 1993).

Eine semiokklusive vierstündige Auftragung von 0,5 ml unverdünntem 1,2-Dichlorpropan auf die abradierte Haut von zwei männlichen und einem weiblichen Kaninchen (White Vienna) führte nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach acht Tagen zu schuppiger Haut, einer reversiblen Hautrötung (Reizindex für Erytheme 1,44) sowie reversiblen Ödemen (Reizindex für Ödeme 0,33). Die Substanz wurde als leicht reizend bewertet (ECHA 2019).

Nach siebentägiger dermalen Auftragung auf die rasierte Rückenhaut und auf beide Ohren von 0; 2,73; 5,75 oder 8,75 ml/kg KG zeigten je fünf C57BL/6J-Mäuse ab der niedrigsten Dosis statistisch signifikant erhöhte Hautdicke an den Ohren. Immunhistochemische Anfärbungen zeigten dosisabhängig erhöhte IL-6 und TNF- α -Werte in der Rückenhaut. Zudem kam es zu vermehrter Entstehung von Blutgefäßen in der Rückenhaut. Die Autoren werten die Ergebnisse als deutlichen Hinweis auf das Auslösen einer Entzündung an der Haut durch 1,2-Dichlorpropan (Jin et al. 2019).

5.3.2 Auge

1,2-Dichlorpropan verursachte Schmerzen und Reizungen am Kaninchenauge, aber keine permanenten Schäden (Torkelson und Rowe 1981).

Am Auge wirkte 1,2-Dichlorpropan nur leicht reizend mit einem Index von 2 (Maximum 10) (Greim 1993).

5.4 Allergene Wirkung

Im Datenbestand der ECHA ist ein negativer Local Lymph Node Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 429 mit 1,2-Dichlorpropan aufgeführt. In diesem Test wurde die Testsubstanz als 5-, 20- und 80%ige Zubereitung in Aceton/Olivenöl (4:1) eingesetzt. Die für diese Konzentrationen ermittelten Stimulationsindices betragen 1,0; 1,3 bzw. 0,8 (ECHA 2019).

Ein positiver Maximierungstest mit einem neben 65 % 1,2-Dichlorpropan auch Dichlorpropene enthaltenden Gemisch (Shell Oil Co 1983) wird wegen der Mischexposition nicht für die Bewertung herangezogen.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Im Rahmen einer 2-Generationenstudie erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten der F₀- und F₁-Generation kontinuierlich 0,024; 0,10 oder 0,24 % 1,2-Dichlorpropan im Trinkwasser. Die F₀-Tiere wurden zehn Wochen vor der Verpaarung, während der maximal dreiwöchigen Paarungsperiode und während der Aufzucht der Jungtiere exponiert. Mit den Tieren der F₁-Generation wurde analog verfahren. Die Männchen der F₀-Generation wurden weiterhin im Rahmen eines Dominant-Letal-Tests zwei Wochen lang mit unbehandelten Weibchen verpaart und erhielten in der 15. und 16. Versuchswoche kein 1,2-Dichlorpropan im Trinkwasser. Es wurde keine substanzbedingte Beeinflussung der Reproduktionsparameter (Fertilität und Wurfparameter) beobachtet. Es traten keine substanzbedingten histopathologischen Veränderungen der untersuchten Organe (Leber in allen Konzentrationsgruppen sowie Reproduktionsorgane, Nieren und Knochenmark in der hohen Konzentrationsgruppe) der F₀- und F₁-Tiere auf, bis auf eine erhöhte hepatozelluläre Granulation in allen Konzentrationsgruppen. Der NOAEL für Parentaltoxizität wurde bei einer 1,2-Dichlorpropan-Verabreichung über das Trinkwasser mit ca. 25 mg/kg KG und Tag angegeben, der NOAEL für perinatale Toxizität mit ca. 100 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag und der NOAEL für eine Beeinflussung der Reproduktionsparameter mit ca. 190 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag (Greim 1993).

Weibliche F344-Ratten wurden 20 Tage lang an acht Stunden pro Tag gegen 0, 50, 100 oder 200 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ exponiert. Der Östrogen-Zyklus verlängerte sich bei den Ratten ab der niedrigsten Konzentration und eine spontane Ovulation wurde gehemmt (Sekiguchi et al. 2002).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Teratogenitätsuntersuchung an Sprague-Dawley-Ratten wurde Gruppen von je 30 weiblichen Tieren per Schlundsonde 0, 10, 30 oder 125 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Gestationstag verabreicht. In der höchsten Dosisgruppe wurde Maternaltoxizität in Form von Sedation, verzögerter Körpergewichtsentwicklung und reduziertem Futterverbrauch beobachtet und eine hieraus resultierende skelettale Retardierung bei den Feten (verzögerte Schädelossifikation). Teratogenität trat nicht auf (Greim 1993; Kirk et al. 1995). Der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität dieser Studie liegt bei 30 mg/kg KG und Tag.

Trächtigen Neuseeländer-Kaninchen (18 Muttertiere pro Dosisgruppe) wurden in einer weiteren Teratogenitätsuntersuchung 0, 15, 50 oder 150 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag vom 7. bis zum 19. Gestationstag per Schlundsonde verabreicht. Bei den Muttertieren der 150-mg/kg-Dosisgruppe wurde Anorexie, verzögerte Körpergewichtsentwicklung und Anämie beobachtet; infolgedessen wurde eine leichte entwicklungstoxische Wirkung in Form von verzögerter Skelettossifikation festgestellt. Eine teratogene Wirkung trat nicht auf (Greim 1993; Kirk et al. 1995). Der NOAEL für maternale und Entwicklungstoxizität dieser Studie liegt bei 50 mg/kg KG und Tag.

Im Rahmen einer unter [Abschnitt 5.5.1](#) beschriebenen 2-Generationenstudie erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten der F₀- und F₁-Generation kontinuierlich 0,024; 0,10 oder 0,24 % 1,2-Dichlorpropan im Trinkwasser. Es wurde keine substanzbedingte Beeinflussung der Reproduktionsparameter (Fertilität und Wurfparameter) beobachtet. Es traten keine substanzbedingten histopathologischen Veränderungen der untersuchten Organe (Leber sowie zusätzlich Reproduktionsorgane in allen Konzentrationsgruppen, Nieren und Knochenmark in der hohen Konzentrationsgruppe) der F₀- und F₁-Tiere auf, bis auf eine erhöhte hepatozelluläre Granulation in allen Konzentrations-

gruppen. Der NOAEL für Parentaltoxizität wurde bei einer 1,2-Dichlorpropan-Verabreichung über das Trinkwasser mit ca. 25 mg/kg KG und Tag angegeben und der NOAEL für perinatale Toxizität mit ca. 100 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag (Greim 1993).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

1,2-Dichlorpropan verursachte in *S. typhimurium* TA1535/pSK1002 (Umu-Test) keine Induktion der SOS-Antwort (Yasunaga et al. 2004). 1,2-Dichlorpropan wirkte in vitro bei den Salmonella-Stämmen TA100 und TA1535 sowohl ohne als auch mit Zusatz metabolischer Aktivierung in einigen Studien mutagen. Die Befunde weisen 1,2-Dichlorpropan somit als Substanz aus, die Basenpaarsubstitution bewirken kann. Tests auf Induktion der SOS-Antwort in *S. typhimurium* TA1535 und *E. coli* verliefen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung mit negativem Ergebnis (ECHA 2019; Greim 1993).

In einem bakteriellen Mutagenitätstest mit einem GSTT1-überexprimierenden TA100-Salmonella-Stamm (TA100-GSTT1) erhöhte die Zugabe von 600–3000 µl 1,2-Dichlorpropan/l nicht die Revertantenrate verglichen mit dem Salmonella-Stamm TA100-pCTC, der einen leeren Vektor trug. Die Autoren schließen daraus, dass die GSTT1 nicht an der mutagenen Wirkung von 1,2-Dichlorpropan beteiligt ist. Dichlormethan verursachte bei gleichen Versuchsbedingungen eine deutlich erhöhte Revertantenhäufigkeit am Salmonella-Stamm TA100-GSTT1 (Akiba et al. 2017).

In einem weiteren bakteriellen Mutagenitätstest ergaben 500–3000 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ (Reinheit 98 %) eine dosisabhängig erhöhte Mutationsrate mit dem Salmonella-Stamm TA100 ohne metabolische Aktivierung. Die Platten wurden gegen gasförmiges 1,2-Dichlorpropan in einem Tedlar-Gasbeutel exponiert („Tedlar Bag Vaporization Technique“). Mit einer Gesamt-Genom-Sequenzierung wurde eine Mutationsrate von 0,2/Mb bei einer Inkubation mit 3000 ml/m³ und von 0,6/Mb bei 6000 ml/m³ nachgewiesen. Damit lagen die Mutationsraten 1,4- bzw. 5,1-mal so hoch wie die der Kontrollen. Die Haupt-Einzelnukleotid-Substitution war eine C:G zu T:A-Transition. Die Untersuchung des Trinukleotid-Mutationsmusters ergab eine NpCpC zu NpTpC-Umwandlung. Dieses Trinukleotidmuster wurde auch im Tumorgewebe von Druckern am zweithäufigsten beobachtet (Abschnitt 4.6; Mimaki et al. 2016).

Die Ergebnisse der bakteriellen Mutagenitätstests sind in der [Tabelle 5](#) dargestellt. Die Übersicht zeigt, dass 1,2-Dichlorpropan erst bei Konzentrationen im mg-Bereich Mutationen hervorruft.

Tab. 5 Bakterielle Mutagenitätstests mit 1,2-Dichlorpropan

Testsystem	Konzentrationsbereich [µg/Platte]	wirksame Konzentration	Zytotoxizität [µg/Platte]	Ergebnis		Literatur
				-m. A.	+m. A.	
S. typhimurium TA100, TA1535	10 000–50 000	10 000 µg/Platte	–	+	+	De Lorenzo et al. 1977
S. typhimurium TA1978	10 000–50 000		–	–	–	De Lorenzo et al. 1977
S. typhimurium TA100, TA1535	1160–11 600	k. A.	–	+	+	Principe et al. 1981
S. typhimurium TA100	1000–10 000	10 000 µg/Platte	–	+	–	Haworth et al. 1983; NTP 1982 a
S. typhimurium TA100	33–2000	1000 µg/Platte	2000	+	–	NTP 1982 b
S. typhimurium TA1535	33–2000	1000 µg/Platte	–	(+)	–	NTP 1982 b
S. typhimurium TA1535	100–16 667		10 000 3333 mit m. A.	–	–	Haworth et al. 1983; NTP 1982 a
S. typhimurium TA100	113–11 300		k. A.	–	–	Stolzenberg und Hine 1980
S. typhimurium TA100	k. A.	k. A.	k. A.	(+)	–	Matsumoto et al. 2013
S. typhimurium TA100	500–3000 ml/m ³ (im geschlossenen System)	500 ml/m ³	nicht erreicht	+	n. u.	Mimaki et al. 2016
S. typhimurium TA100-pCTC (mit leerem Vektor)	600–3000 µg/ml (im geschlossenen System)	1200 µg/ml	nicht erreicht	+	n. u.	Akiba et al. 2017
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	1581, 5000		nicht erreicht	–	–	ECHA 2019
S. typhimurium TA98, TA1537, TA1538	1160–11 600		–	–	–	Principe et al. 1981
S. typhimurium TA98, TA1537	33–2000		–	–	–	NTP 1982 b
S. typhimurium TA98, TA1537	33–10 000		10 000 – m. A. 3333 + m. A.	–	–	NTP 1982 a

(+): nicht eindeutig; k. A.: keine Angabe; m. A.: metabolische Aktivierung; n. u.: nicht untersucht

Mit einem neben 65 % 1,2-Dichlorpropan auch Dichlorpropene enthaltenden Gemisch fanden sich Mutationen mit den S.-typhimurium-Stämmen TA100 und TA1535 sowie an Hefen, jedoch nicht in den S.-typhimurium-Stämmen TA98 und TA1537 (Shell Oil Co 1983). Die Studie wird wegen der Mischexposition nicht für die Bewertung herangezogen. Das zu 25 % im Gemisch enthaltene 1,3-Dichlorpropan war mutagen in bakteriellen Mutagenitätstests (Henschler 1986).

An *Aspergillus nidulans* konnten mutagene Eigenschaften des 1,2-Dichlorpropans nachgewiesen werden, jedoch keine Aneuploidie (Greim 1993).

In der Cholangiozytenzelllinie MMNK-1 trat nach Inkubation mit 50 µM 1,2-Dichlorpropan eine statistisch signifikant erhöhte Rate an DNA-Schäden im Comet-Assay auf. Eine Co-Kultivierung mit differenzierten THP-1 Makrophagen verstärkte diesen Effekt (Abschnitt 2; Zong et al. 2019).

Mit einer Messmethode, die anhand von γ-H2AX-Antikörper-Bindung phosphorylierter Histone Doppelstrangbrüche anzeigt, wurden nach 1,2-Dichlorpropan-Inkubation mit der humanen Hepatozytenzelllinie WRL-68 und der Cholangiozytenzelllinie MMNK-1 sowohl dosisabhängige Effekte bei einer Konzentration von 1–10 mM und vierstündiger Inkubation als auch eine Zeitabhängigkeit der Effekte nach 1–24-stündiger Exposition (5 mM) beobachtet. Die spezifischen CYP2E1-Inhibitoren Disulfiram und 4-Methylpyrazol als auch der unspezifische CYP-Inhibitor 1-Aminobenzotriazol schwächten diese Effekte deutlich ab, was auf eine Beteiligung der CYP2E1 an der Entstehung reaktiver Metaboliten hinweist. Ethacrynsäure, ein Inhibitor aller Glutathion-Transferasen, zeigte wenig Einfluss auf die durch 1,2-Dichlorpropan erzeugten γ-H2AX-Antikörper-Bindungen. Der Inhibitor KU55933 des nach Auftreten von Doppelstrangbrüchen H2AX-phosphorylierenden Enzyms „Ataxia Telangiectasia Mutated“ (ATM) verringerte die Menge an

γ -H2AX-Antikörper-Bindungen nach Inkubation mit 1,2-Dichlorpropan. 1,2-Dichlorpropan-Zusatz erhöhte die Menge an reaktiven Sauerstoffspezies in der humanen Hepatozytenzelllinie. Dieser Effekt wurde ebenfalls von CYP2E1-Inhibitoren deutlich gehemmt. Die Zugabe von 5 mM 1,2-Dichlorpropan führte bei den WRL-68-Zellen nicht zu einem veränderten Zellzyklus (Abschnitt 2; Toyooka et al. 2017).

1,2-Dichlorpropan erhöhte die Schwesterchromatidaustauschrates bei CHO- und V79-Zellen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung. Bei Humanlymphozyten induzierte 1,2-Dichlorpropan im UDS-Test keine DNA-Reparatursynthese. Chromosomenaberrationen wurden ab 660 $\mu\text{g/ml}$ mit metabolischer Aktivierung an CHO-Zellen beobachtet, jedoch traten sie ohne Aktivierung nur in geringem Ausmaß bei der höchsten Konzentration von 1580 $\mu\text{g/ml}$ auf (Galloway et al. 1987; Greim 1993).

An Rattenleberzellen (RL4) wurde keine Induktion von Chromosomenaberrationen nach Inkubation mit 0, 5, 10 oder 20 μg 1,2-Dichlorpropan-Gemisch/ml beobachtet (Shell Oil Co 1983). Es wurde ein Gemisch eingesetzt, das neben 65 % 1,2-Dichlorpropan zusätzlich 35 % Dichlorpropene enthielt. Die Studie wird wegen der Mischexposition nicht für die Bewertung herangezogen.

Der HPRT-Genmutationstest mit CHO-Zellen führte mit 1,2-Dichlorpropan nur nach Zugabe metabolischer Aktivierung zu einem positiven Ergebnis. An Mauslymphom-Zellen konnten im TK^{+/-}-Test Mutationen nach Zugabe metabolischer Aktivierung induziert werden (Greim 1993; Myhr und Caspary 1991; Tennant et al. 1987).

Die Mutationshäufigkeiten in der Gallengangskarzinom-Zelllinie NCC-CC1 und der Nierenzelllinie HEK293 („Human Embryonic Kidney“) waren nach einmaliger oder wiederholter Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan nicht statistisch signifikant erhöht (Mimaki et al. 2016). Die verwendeten Zelllinien scheinen metabolisch inkompetent zu sein. Eine metabolische Aktivierung wurde nicht vorgenommen. Die Studie erlaubt somit keine Aussage darüber, ob ein Metabolit des 1,2-Dichlorpropans Mutationen auslöst.

5.6.2 In vivo

Drosophila-Larven wurden gegen 14,4 mg 1,2-Dichlorpropan/ m^3 exponiert. Diese Konzentration wurde in einem separaten Experiment als LC₅₀ ermittelt. Nach 48 Stunden trat im Flügelmosaik-Test eine leichte, aber statistisch signifikant erhöhte Häufigkeit an Flecken auf (Chroust et al. 2007).

An *Drosophila melanogaster* bewirkte 1,2-Dichlorpropan keine geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen (SLRL-Test) (Greim 1993).

Nach vierwöchiger Gabe per Schlundsonde von 0, 125 oder 250 mg/kg KG und Tag zeigten B6C3F1-Mäuse und Syrische Hamster keine oxidativen DNA-Schäden, da keine statistisch signifikant erhöhten Mengen an 8-Oxodesoxyguanosin mittels HPLC nachgewiesen wurden (k. w. A.; Gi et al. 2015 a).

Nach einer einmaligen siebenstündigen Exposition einer weiblichen F344-Ratte gegen [1-¹⁴C]-1,2-Dichlorpropan in einer geschlossenen Inhalationskammer fanden sich 11 % der Radioaktivität als Nukleotid-Addukte in der isolierten Leber-DNA, was einem kovalenten Bindungsindex (CBI) von 0,8 μmol Addukt pro mol Nukleotid/mmol Testsubstanz pro kg KG entsprach. Nach einmaliger oraler Verabreichung (per Schlundsonde) von [1-¹⁴C]-1,2-Dichlorpropan in Maiskeimöl in Dosen von 0,94; 7 oder 255 mg/kg KG an jeweils eine weibliche F344-Ratte wurde sechs Stunden nach der Verabreichung ein kovalenter Bindungsindex von 2,2; 1,7 oder 0,3 für die isolierte Leber-DNA ermittelt. Im Vergleich zum kanzerogenen Aflatoxin B₁ lag der kovalente Bindungsindex von 1,2-Dichlorpropan 10 000-fach niedriger (Greim 1993).

In zwei Studien mit männlichen B6C3F1-Mäusen konnten nach intraperitonealer Injektion von 0; 112,5; 225 oder 450 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG an je vier Tiere keine erhöhten Schwesterchromatidaustauschrates im Knochenmark beobachtet werden. Die Messungen der DNA-Schäden erfolgten nach 23 und 42 Stunden (NTP 1987, 1990).

Zur Durchführung eines Comet-Assays wurden B6C3F1-Mäuse sechs Wochen lang (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 0, 150, 300 oder 600 ml 1,2-Dichlorpropan/ m^3 exponiert und sieben Tage nach der letzten Exposition wurde Lebergewebe entnommen. Im Comet-Assay zeigte sich ab 300 ml/ m^3 ein statistisch signifikanter und dosisabhängiger Anstieg an DNA-Schäden in den Leberzellen der behandelten Tiere, die als „%-Tail Intensity“ angegeben wurden. Die

Exposition gegen 0, 400, 800 oder 1600 ml Dichlormethan/m³ zeigte kein statistisch signifikant erhöhtes Auftreten von DNA-Schäden. Die Exposition gegen ein Gemisch aus 400 ml 1,2-Dichlorpropan und 150 ml Dichlormethan/m³ führte zu einer statistisch signifikant höheren Rate an DNA-Schäden, verglichen mit den Effekten nach nur 600 ml 1,2-Dichlorpropan/m³. Höhere Konzentrationen des Gemisches mit 800 ml 1,2-Dichlorpropan und 300 ml Dichlormethan/m³ steigerten den Effekt jedoch nicht weiter (Suzuki et al. 2014).

Im Comet-Assay konnte 16 Stunden nach einmaliger Injektion von bis zu 300 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG keine Induktion von DNA-Strangbrüchen in der Leber beobachtet werden. Es wurden *Cyp2e1*^{+/+}- und *Cyp2e1*^{-/-}-Mäuse eingesetzt. Die Autoren vermuten, dass eventuell aufgetretene DNA-Schäden bereits repariert waren (Yanagiba et al. 2016 a).

Je zwei oder drei männliche C57BL/6-Mäuse wurden sechs Stunden lang am ersten Tag und drei Stunden am zweiten Tag gegen 0, 100, 200 oder 400 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ exponiert. In der Leber fand sich eine Zunahme an Histonephosphorylierungen. Diese mithilfe des γ -H2AX-Antikörpers nachgewiesenen Phosphorylierungen zeigen Doppelstrangbrüche an (Toyooka et al. 2017).

Bei Albino-Ratten trat nach dreitägiger kontinuierlicher Ganzkörperexposition gegen 2200 mg 1,2-Dichlorpropan/m³ eine gestörte Mitose der Hepatozyten auf. Die Anzahl mononukleärer bzw. binukleärer Hepatozyten mit polyploiden Nuklei (8- bzw. 16-facher Chromosomensatz/Zelle) war im Vergleich zur Kontrolle erhöht (k. w. A.). Nach einer 20-stündigen Exposition gegen 2200 mg 1,2-Dichlorpropan/m³ war dieser Effekt nicht zu beobachten (Belyaeva et al. 1977; Greim 1993).

In einem Mutationstest am *gpt*-delta-Locus nach OECD-Prüfrichtlinie 488 wurden je fünf männliche *gpt*-delta-C57BL/6J-Mäuse pro Konzentrationsgruppe gegen 0 oder 300 ml 1,2-Dichlorpropan/m³, gegen 800 ml Dichlormethan/m³ oder gegen ein Gemisch von 300 ml 1,2-Dichlorpropan und 800 ml Dichlormethan/m³ sechs Stunden am Tag, fünf Tage pro Woche, über einen Zeitraum von vier Wochen exponiert. Lebergewebe wurde den Tieren sieben Tage nach der letzten Exposition entnommen. Die *gpt*-Mutationshäufigkeit in der Leber wurde durch Exposition gegen die Einzelsubstanzen bei Dichlormethan nicht erhöht und bei 1,2-Dichlorpropan leicht (um 32 %, nicht signifikant). Nach Exposition gegen das Gemisch stieg die Mutationshäufigkeit jedoch auf das 2,6-Fache an. Die Klassifizierung der *gpt*-Mutationen ergab eine statistisch signifikant erhöhte Rate an Mutationen des A:T-Paares (Suzuki et al. 2014).

Nach vierwöchiger täglicher Schlundsondengabe von 0, 100 oder 200 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag an je sieben männliche F344-*gpt*-delta-Ratten zeigten sich im *Gpt*- und *Spi*⁻-Test keine erhöhten Mutationshäufigkeiten in der Leber. Es traten ebenfalls keine Veränderungen der Gene und der Proteinexpression von CYP2E1 und GSTT1 in der Leber auf. Unter den gleichen Bedingungen erhielten je sieben Ratten 0, 250 oder 500 mg Dichlormethan/kg KG und Tag und weitere je sieben Ratten ein Gemisch mit 100 mg 1,2-Dichlorpropan und 250 mg Dichlormethan/kg KG und Tag oder ein Gemisch mit 200 mg 1,2-Dichlorpropan und 500 mg Dichlormethan/kg KG und Tag. Auch hier wurden keine Effekte gesehen (Hirata et al. 2017).

Im *Pig-A*-Mutationstest zeigten je acht bis zehn männliche B6C3F1-Mäuse pro Konzentrationsgruppe nach drei- oder sechswöchiger inhalativer Exposition (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 0, 150, 300 oder 600 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ keine erhöhte Mutationshäufigkeit in den Erythrozyten. Die Exposition gegen ein Gemisch aus 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan führte ebenfalls nicht zu Mutationen. Die Autoren schließen daraus, dass 1,2-Dichlorpropan keine *pig-a*-Mutationen im hämatopoetischen System bewirkt (Suzuki et al. 2014).

Die Untersuchung auf Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen nach einmaliger intraperitonealer Injektion bei männlichen B6C3F1-Mäusen ergab in zwei Tests negative Ergebnisse. Je acht Tiere pro Konzentrationsgruppe erhielten 0; 112,5; 225 oder 450 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und wurden nach 17 oder 36 Stunden auf DNA-Schäden hin untersucht. Ein weiterer Test mit Gaben von 0, 224, 335 oder 450 mg/kg KG zeigte nach 36 Stunden ebenfalls keine Effekte (NTP 1988, 1992, 1993).

Nach Schlundsondengabe von 600 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag an CD-1-Mäuse an zwei aufeinanderfolgenden Tagen traten im Mikronukleus-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 474 keine Schäden in Knochenmarkszellen auf (k. w. A.; OECD 2003).

Nach sechswöchiger inhalativer Exposition (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 0, 150, 300 oder 600 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ waren die Inzidenzen von Mikronuklei im peripheren Blut von männlichen B6C3F1-Mäusen 18 Stunden nach der letzten Exposition nicht signifikant erhöht. Auch Expositionen gegen ein Gemisch aus 150 ml 1,2-Dichlorpropan und 400 ml Dichlormethan/m³ bzw. 300 ml 1,2-Dichlorpropan und 800 ml Dichlormethan/m³ führten nicht zu einem signifikant verstärkten Auftreten von Mikronuklei. Pro Konzentration wurden acht bis zehn Tiere eingesetzt. Das PCE/NCE-Verhältnis wurde bestimmt und war unverändert. Bei 600 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ war die Anzahl an Mikronuklei-haltigen Zellen leicht, aber nicht statistisch signifikant, erhöht (Suzuki et al. 2014).

Nach 14-wöchiger Gabe von ca. 0, 28, 91 oder 162 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag im Trinkwasser an männliche Sprague-Dawley-Ratten kam es im Dominant-Letal-Test zu keinen Effekten (Greim 1993).

Fazit

In vitro induzierte 1,2-Dichlorpropan bei *Salmonella typhimurium* Basensubstitutionen in einigen Studien mit und ohne metabolische Aktivierung. Eine Beteiligung von GSTT1 an der Induktion von Mutationen bei *Salmonella typhimurium* konnte nicht gezeigt werden. In der humanen Hepatozytenzelllinie WRL-68 und der Cholangiozytenzelllinie MMNK-1 erniedrigte eine Hemmung von CYP2E1 die Zunahme an Doppelstrangbrüchen nach 1,2-Dichlorpropan-Behandlung. Weiterhin wurden erhöhte Schwesterchromatidaustauschraten in CHO- und V79-Zellen nachgewiesen und Chromosomenaberrationen wurden in CHO-Zellen beobachtet. In Säugerzellen wurden Mutationen im *tk*-Locus hervorgerufen.

In vivo bewirkte 1,2-Dichlorpropan eine schwache kovalente Bindung an die DNA. In *Drosophila* wurde eine Zunahme an Flecken im Flügelmosaiktest, aber keine geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen induziert. Bei Mäusen trat kein Schwesterchromatidaustausch im Knochenmark auf. Nach Inhalation wurden in der Leber von Mäusen DNA-Schäden im Comet-Assay und Doppelstrangbrüche anhand von Histonphosphorylierungen nachgewiesen. Nach vierwöchiger Inhalation wurde nur nach Koexposition gegen 300 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ und 800 ml Dichlormethan/m³ eine statistisch signifikante Zunahme an gpt-delta-Mutationen bei Mäusen hervorgerufen. Bei Ratten hingegen fand sich keine Zunahme an gpt-delta-Mutationen nach vierwöchiger Schlundsondengabe von 200 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag oder nach Gabe eines Gemisches von 200 mg 1,2-Dichlorpropan und 500 mg Dichlormethan/kg KG. Ebenso zeigten sich keine Mutationen bei Mäusen im *pig-a*-Locus nach drei- bzw. sechswöchiger Inhalation von bis zu 600 ml/m³. Es wurden in weiteren Tests nach intraperitonealer Gabe keine Chromosomenaberrationen und nach Schlundsondengabe bzw. nach Inhalation keine Mikronuklei induziert. Nach Gabe mit dem Trinkwasser traten keine Dominant-Letalmutationen bei Ratten auf.

Obwohl positive bakterielle In-vitro-Mutagenitätstests für 1,2-Dichlorpropan vorliegen, rief die Substanz in vivo bei Ratten und Mäusen im gpt-Test in Lebergewebe und bei Mäusen im Pig-A-Test in Erythrozyten keine Mutationen hervor.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Nach viermaliger subkutaner Gabe von 0 oder 10 mg N-Nitrosobis(2-oxypropyl)amin/kg KG im zweitägigen Abstand an je 24 Hamster verursachte eine sich anschließende 15- bzw. 17-wöchige Schlundsondengabe von 0; 62,5 oder 125 mg 1,2-Dichlorpropan/kg KG und Tag (neun bzw. 17 Tiere pro Gruppe) keine Zunahme der atypischen Gallengangshyperplasien. Auch die proliferative Aktivität in den Gallengangsepithelzellen war unverändert. Nach Schlundsondengabe von 1,2-Dichlorpropan ohne vorherige Nitrosamingabe trat ebenfalls keine verstärkte Zellproliferation im Gallengang auf. In der Lunge, dem Pankreas und den Nieren wurden keine promovierenden Effekte beobachtet. Die Autoren halten eine Kombinationswirkung verschiedener Substanzen als Ursache der humanen Gallengangskarzinome für möglich (Gi et al. 2015 b).

5.7.2 Langzeitstudien

In einer Zwei-Jahre-Studie mit Exposition gegen 0, 32, 80 oder 200 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ traten bei Mäusen ab der niedrigsten Konzentration von 32 ml/m³ erhöhte Inzidenzen an bronchioalveolären Adenomen und Karzinomen auf. In der Leber wurden bei den männlichen Mäusen bei Exposition gegen 80 ml/m³ statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen von histiozytären Sarkomen beobachtet, jedoch nicht bei Exposition gegen 200 ml/m³. Bei der höchsten Konzentration war zudem die Anzahl an Hämangiosarkomen der männlichen Maus statistisch signifikant erhöht. In der Harderschen Drüse wurden Adenome gefunden, deren Anzahl konzentrationsabhängig zunahm. Die Studie wurde nach der OECD-Prüfrichtlinie 451 durchgeführt. Die genauen Daten sind in der [Tabelle 6](#) dargestellt ([Abschnitt 5.2.1](#); Matsumoto et al. 2013).

Nach zweijähriger Exposition (sechs Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche) gegen 0, 80, 200 oder 500 ml 1,2-Dichlorpropan/m³ zeigten sich bei männlichen und weiblichen F344-Ratten bei der höchsten Konzentration von 500 ml/m³ statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen an Papillomen in der Nasenhöhle. Hyperplasien, Metaplasien und Entzündungen traten nur in den oberen Atemwegen auf, in allen anderen Organen wurden keine Schädigungen gefunden. Die drei aufgetretenen Esthesioneuro-Epitheliome (Neuroblastome im olfaktorischen Epithel) wurden bisher auch in historischen Kontrollen nicht beobachtet und werden daher als substanzbedingt angesehen. Die genauen Daten sind in der [Tabelle 6](#) dargestellt ([Abschnitt 5.2.1](#); Umeda et al. 2010).

In einer Zwei-Jahre-Schlundsondenstudie mit F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen traten bei den Mäusen erhöhte Inzidenzen an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen auf. Die genauen Daten sind in [Tabelle 6](#) dargestellt (Greim 1993; NTP 1986).

Tab. 6 Studien zur Kanzerogenität von 1,2-Dichlorpropan

Autor:	Matsumoto et al. 2013				
Stoff:	1,2-Dichlorpropan (99,5 % rein)				
Spezies:	Maus, B6D2F1/Crlj , je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Inhalation				
Konzentration:	0, 32, 80, 200 ml/m ³				
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Toxizität:	ab 32 ml/m ³ : Mineralisierung und basophile Veränderungen in der Nierenrinde, Hämoglobin-Abnahme ab 80 ml/m ³ : Atrophie des olfaktorischen Epithels (Abschnitt 5.2.1)				
		Expositionskonzentration (ml/m ³)			
		0	32	80	200
Überlebende	♂	32/50 (64 %)	33/50 (66 %)	33/50 (66 %)	41/50 (82 %)
	♀	29/50 (58 %)	28/50 (56 %)	26/50 (52 %)	30/50 (60 %)
Tumoren und Präneoplasien					
Lunge:					
bronchoalveoläre Adenome	♂	5/50 (10 %)	14/50 (28 %)*	9/50 (18 %)	12/50 (24 %)
	♀	1/50 (2 %)	4/50 (8 %)	4/50 (8 %)	4/50 (8 %)
bronchoalveoläre Karzinome	♂	4/50 (8 %)	6/50 (12 %)	6/50 (12 %)	8/50 (16 %)*
	♀	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)	1/50 (0 %)	4/50 (8 %)
bronchoalveoläre Adenome und Karzinome	♂	9/50 (18 %)	18/50 (36 %)*	14/50 (28 %)	18/50 (36 %)*
	♀	2/50 (4 %)	4/50 (8 %)	5/50 (10 %)	8/50 (16 %)*
Leber:					
hepatozelluläre Adenome	♂	13/50 (26 %)	10/50 (20 %)	16/50 (32 %)	12/50 (24 %)
	♀	6/50 (12 %)	7/50 (14 %)	9/50 (18 %)	8/50 (16 %)
hepatozelluläre Karzinome	♂	5/50 (10 %)	5/50 (10 %)	3/50 (6 %)	6/50 (12 %)
	♀	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)

Tab. 6 (Fortsetzung)

		Expositionskonzentration (ml/m ³)			
		0	32	80	200
hepatozelluläre Adenome und Karzinome	♂	16/50 (32%)	14/50 (28%)	17/50 (34%)	18/50 (36%)
	♀	7/50 (14%)	8/50 (16%)	9/50 (18%)	8/50 (16%)
histiozytäre Sarkome	♂	1/50 (2%)	4/50 (8%)	7/50 (14%)*	0/50 (0%)
	♀	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Milz:					
Hämangiosarkome	♂	0/50 (2%)	3/50 (6%)	3/50 (6%)	5/50 (10%)*
	♀	2/50 (4%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
Brustdrüse:					
Adenokarzinome	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)	1/50 (2%)
Hardersche Drüse:					
Adenom	♂	1/50 (0%)	2/50 (4%)	3/50 (6%)	6/50 (12%)
Autor:	Umeda et al. 2010				
Stoff:	1,2-Dichlorpropan (99,5% rein)				
Spezies:	Ratte, F344/DuCrj, je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Inhalation				
Konzentration:	0, 80, 200, 500 ml/m ³				
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Toxizität:	ab 80 ml/m ³ : Plattenepithelmetaplasien und Entzündungen des Atemwegsepithels (Abschnitt 5.2.1)				
		Expositionskonzentration (ml/m ³)			
		0	80	200	500
Überlebende	♂	40/50 (80%)	39/50 (78%)	41/50 (82%)	36/50 (72%)
	♀	37/50 (74%)	41/50 (82%)	38/50 (76%)	32/50 (64%)
Tumoren und Präneoplasien					
Nasenhöhle:					
Papillome	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)	15/50 (30%)**
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	9/50 (18%)**
Esthesioneuro-Epitheliome	♂	0/50 (0%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)*
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
nasale Tumoren gesamt	♂	0/50 (0%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	15/50 (30%)**
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	9/50 (18%)**
Nasenhöhle, Vorstufen:					
Hyperplasien, Übergangsepithel	♂	0/50 (28%)	31/50 (62%)	39/50 (78%)	48/50 (96%)*
	♀	2/50 (0%)	21/50 (42%)	39/50 (78%)	48/50 (96%)*
Plattenepithelhyperplasien	♂	0/50 (0%)	2/50 (4%)	6/50 (12%)*	27/50 (54%)**
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)	20/50 (40%)**
Plattenzellmetaplasien im respiratorischen Epithel	♂	5/50 (10%)	31/50 (62%)	41/50 (82%)	49/50 (98%)**
	♀	3/50 (6%)	15/50 (30%)	37/50 (74%)	46/50 (92%)*

Tab. 6 (Fortsetzung)

Autor:	NTP 1986				
Stoff:	1,2-Dichlorpropan (99,5 % rein)				
Spezies:	Maus, B6C3F1 , je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Schlundsonde				
Dosis:	0, 125, 250 mg/kg KG und Tag				
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche				
Toxizität:	♂: ab 125 mg/kg KG: Lebernekrosen und Hepatozytomegalie				
		Dosis (mg/kg KG)			
		0	125	250	
Überlebende	♂	35/50 (70 %)	33/50 (66 %)	35/50 (70 %)	
	♀	35/50 (70 %)	29/50 (58 %)	26/50 (52 %)*	
Tumoren und Präneoplasien					
Leber:					
hepatozelluläre Adenome	♂	7/50 (26 %)	10/50 (20 %)	17/50 (32 %)*	
	♀	1/50 (12 %)	5/50 (14 %)	5/50 (18 %)	
hepatozelluläre Karzinome	♂	11/50 (22 %)	17/50 (34 %)	16/50 (32 %)	
	♀	1/50 (2 %)	3/50 (6 %)	4/50 (8 %)	
hepatozelluläre Adenome und Karzinome	♂	18/50 (32 %)	27/50 (28 %)	33/50 (34 %)**	
	♀	2/50 (4 %)	8/50 (16 %)*	9/50 (18 %)*	
Schilddrüse:					
follikuläre Karzinome	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)	
follikuläre Adenome	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)	
Vormagen:					
Papillome mit Verhornung	♂	0/50 (0 %)	1/48 (4 %)	3/48 (6 %)	
	♀	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)	2/50 (4 %)	
Autor:	NTP 1986				
Stoff:	1,2-Dichlorpropan (99,5 % rein)				
Spezies:	Ratte, F344 , je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Schlundsonde				
Dosis:	♂: 0, 62, 125 mg/kg KG und Tag; ♀: 0, 125, 250 mg/kg KG und Tag				
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche				
Toxizität:	♂: ab 62 bzw. ♀ ab 125 mg/kg KG: KG-Entwicklung ↓ ♀: ab 250 mg/kg KG: Lebernekrosen und Schaumzellerde				
		Dosis (mg/kg KG)			
		0	62	125	250
Überlebende	♂	39/50 (78 %)	42/50 (84 %)	41/50 (82 %)	
	♀	37/50 (74 %)		43/50 (86 %)	16/50 (32 %)
Tumoren					
Brustdrüse:					
Adenokarzinome	♀	1/50 (2 %)		2/50 (4 %)	5/50 (10 %)*

*p < 0,05; **p < 0,01

Fazit: Nach Inhalation führt 1,2-Dichlorpropan vor allem zu Tumoren in der Nasenhöhle bei Ratten und in der Lunge von Mäusen und nach Gabe per Schlundsonde zu Tumoren in der Leber von Mäusen und zeigt damit eine kanzerogene Wirkung. Die beim Menschen beobachteten berufsassoziierten Gallengangskarzinome treten nach Inhalation oder oraler Gabe bei Nagetieren nicht auf.

5.8 Sonstige Wirkungen

Humane embryonale Lungenfibroblasten (MRC-5-Zellen) zeigten im MTT-Assay zur Viabilität nach 24-stündiger Inkubation mit 10–100 mM 1,2-Dichlorpropan Zytotoxizität mit einer IC_{50} von 48,66 mM. In Kombination mit 1–5 mM Photoinitiatoren fanden sich synergistische Effekte. Photoinitiatoren finden sich in UV-härtenden Druckfarben, die u. a. im Druckprozess eingesetzt werden (Kawasaki et al. 2015).

Bei humanen dermalen Fibroblasten konnten nach 24-stündiger Inkubation mit 2,73 oder 5,75 μ l 1,2-Dichlorpropan/ml erhöhte Konzentrationen an TNF- α und IL-6 als Entzündungsmarker sowie VEGF, p-AKT und p-mTOR als Faktoren der Angiogenese gezeigt werden (Jin et al. 2019).

In-vitro-Versuche mit Nierenrinden-Präparaten von männlichen Wistar-Ratten zeigten, dass eine Inkubation mit 50–250 nmol 1,2-Dichlorpropan zu einer GSH-Abnahme, zu einer Freisetzung von AST sowie LDH ins Medium und zu einem Anstieg der Lipidperoxidation (Malondialdehyd-Bestimmung) führte. Bei jungen Tieren im Alter von 3 bis 4 Monaten waren die Effekte am deutlichsten. Präparate weiblicher Tiere reagierten weniger empfindlich auf 1,2-Dichlorpropan. Nierentoxizität durch 1,2-Dichlorpropan scheint durch ein Cystein-Konjugat zu entstehen, das sich im Mercaptursäure-Metabolismus bildet (Trevisan et al. 1992, 1993).

Mit Nierenschnitten von männlichen und weiblichen Wistar-Ratten wurde nach Inkubation mit 62,5 μ M 1,2-Dichlorpropan eine erhöhte AST-Freisetzung und eine Akkumulation von organischen Anionen im Medium und damit toxische Effekte beobachtet. Nierenschnitte männlicher Ratten reagierten sensitiver. Nierenschnitte kastrierter männlicher Ratten zeigten keine Nephrotoxizität, während die von mit Testosteron vorbehandelten weiblichen Ratten stärker auf 1,2-Dichlorpropan reagierten. Die Autoren halten eine stärkere Expression der CYP-Enzyme in der Niere der männlichen Ratte, die im Zusammenhang mit höheren Testosteron-Spiegeln steht, für die Ursache der beobachteten unterschiedlich starken Nierentoxizität (Odinecs et al. 1995).

6 Bewertung

Der kritische Effekt von 1,2-Dichlorpropan ist das Auftreten von Gallengangstumoren beim Menschen. Des Weiteren kommt es zu Reizwirkungen nach Inhalation sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen nach oraler und dermalen Aufnahme bei Menschen und Nagern. Bei Mäusen werden nach Inhalation hämolytische Effekte beobachtet.

Sehr hohe Konzentrationen können zur Depression des ZNS beim Menschen führen.

Krebserzeugende Wirkung. Bei Beschäftigten in der Druckindustrie in Japan, die auch gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert waren, ist mit einem SIR von > 1000 ein Cluster an sehr selten spontan entstehenden Gallengangskarzinomen aufgetreten. Auch liegt das Erkrankungsalter der Drucker mit 25–55 Jahren deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter von ca. 65 Jahren der Allgemeinbevölkerung in Japan, die eine Inzidenz von 5,2/100 000 für Gallengangskarzinome aufweist. Bisher sind 44 männliche Betroffene bekannt. Neun der betroffenen Drucker waren nur gegen 1,2-Dichlorpropan, 27 gegen ein Gemisch von 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan und drei nur gegen Dichlormethan exponiert. Von fünf weiteren Druckern ist nur bekannt, dass sie in drei Fällen nur gegen 1,2-Dichlorpropan oder höher gegen 1,2-Dichlorpropan als gegen Dichlormethan und in zwei Fällen nur gegen Dichlormethan oder höher gegen Dichlormethan als gegen 1,2-Dichlorpropan exponiert waren. Ob bei diesen fünf Druckern weitere Mischexpositionen vorlagen ist noch nicht publiziert. Die Drucker aller betroffenen Druckereien waren gegen weitere Substanzen exponiert, jedoch wurden diese nicht über ähnlich lange Perioden verwendet oder zum Reinigen seltener eingesetzt, wie Kerosin bei der seltener durchgeführten Farbwalzen-Reinigung. Damit

ergibt sich eine geringere Exposition als gegen die halogenierten Kohlenwasserstoffe bei der häufigeren Reinigung des Gummituchzylinders. Zudem wurde keine andere Substanz an allen Standorten der Druckereien mit am Gallengangskarzinom erkrankten Druckern verwendet, wie dies für 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan berichtet wurde. Da deutlich mehr der erkrankten Drucker nur gegen 1,2-Dichlorpropan als nur gegen Dichlormethan exponiert waren, wird 1,2-Dichlorpropan als maßgeblich für die krebserzeugende Wirkung angesehen. Aus epidemiologischen Studien ist bisher kein typisches Tumorspektrum für Dichlormethan bekannt.

Rauchen und Alkoholgenuss von über 80 g/Tag können hier nicht als mögliche Confounder gewertet werden, da bei beiden nur ein leicht erhöhtes Risiko vorliegt, am Gallengangskarzinom zu erkranken. Dieses leicht erhöhte Risiko führt nicht zu den hohen Inzidenzen, die bei den Druckern beobachtet wurden.

Die vorliegenden Daten lassen auf eine Metabolisierung vor allem in der Leber durch CYP2E1 schließen, die für den oder die kritischen Metaboliten verantwortlich ist. Eine Konjugation mit GSH durch die Glutathion-Transferase scheint dagegen eine toxische oder kanzerogene Wirkung des 1,2-Dichlorpropans nicht zu verstärken.

In vitro trat nach einer 1,2-Dichlorpropan-Exposition eine mutagene Wirkung auf, die in vivo nicht bestätigt wird. Tumorgewebe von vier betroffenen Druckern wies jedoch deutlich höhere Mutationsraten und durch γ -H2AX-Antikörper angezeigte Doppelstrangbrüche auf als das Tumorgewebe von vier Personen mit nicht-berufsassozierten Gallengangskarzinomen. Die bei den Druckern im Tumorgewebe gefundene Basenveränderung an Trinukleotidabfolgen von GpCpY zu GpTpY ist sehr spezifisch und wurde nicht in dem Gallengangstumorgewebe von vier Nicht-Exponierten nachgewiesen. Die bei den Nicht-Exponierten gefundenen NpCpG zu NpTpG-Veränderungen treten in den meisten Tumortypen auf und korrelieren häufig mit dem Alter der Patienten. Eine genotoxische Wirkung des 1,2-Dichlorpropans bzw. seiner Metaboliten liegt somit vor. Zusätzlich ist eine Beteiligung einer Fehlregulation von Komponenten der Immunantwort an der Tumorentstehung nachgewiesen.

Bei Ratten führt 1,2-Dichlorpropan in einer inhalativen Kanzerogenitätsstudie vor allem zu Tumoren in der Nasenhöhle und bei Mäusen zu Tumoren in der Lunge. Nach oraler Gabe per Schlundsonde werden bei Mäusen Tumoren in der Leber beobachtet. Somit zeigt 1,2-Dichlorpropan auch im Tierversuch eine kanzerogene Wirkung.

Bei einem Cluster von Arbeitern der Druckindustrie in Japan treten bereits ab dem sehr jungen mittleren Alter von 36 bis 44 Jahren Gallengangskarzinome mit einem SIR von > 1000 auf. Diese Arbeiter waren in der Mehrheit gegen 1,2-Dichlorpropan und Dichlormethan koexponiert, jedoch mindestens neun der erkrankten Arbeiter ausschließlich gegen 1,2-Dichlorpropan. Daher sieht die Kommission einen ursächlichen Zusammenhang und stuft 1,2-Dichlorpropan in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 ein.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. 1,2-Dichlorpropan ist kanzerogen bei Mensch und Tier. Der Mechanismus der kanzerogenen Wirkung und die verantwortlichen Metaboliten sind bisher nicht bekannt. Ein komplexer Mechanismus unter Beteiligung einer genotoxischen Wirkung und/oder der Beteiligung einer gestörten Immunantwort wird angenommen.

Ein MAK-Wert wird daher nicht abgeleitet. Damit entfällt eine Spitzenbegrenzung.

Fruchtschädigende Wirkung. In Teratogenitätsuntersuchungen traten bei Sprague-Dawley-Ratten bei 125 mg/kg KG und Tag sowie bei Neuseeländer-Kaninchen bei 150 mg/kg KG und Tag skelettale Retardierungen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf. Teratogene Effekte wurden bei beiden Spezies nicht festgestellt. Da kein MAK-Wert aufgestellt wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Keimzellmutagene Wirkung. Obwohl positive bakterielle In-vitro-Mutagenitätstests für 1,2-Dichlorpropan vorliegen, rief die Substanz in vivo bei Ratten und Mäusen im Gpt-Test in Lebergewebe und bei Mäusen im Pig-A-Test in Erythrozyten keine Mutationen hervor. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass 1,2-Dichlorpropan keine direkte genotoxische Wirkung zeigt. Hingegen wies das Tumorgewebe von 1,2-Dichlorpropan-exponierten Druckern im Vergleich mit Kontroll-Gallengangstumorgewebe eine deutlich erhöhte Mutationsrate, erhöhte Doppelstrangbruchraten

und eine sehr spezifische Trinukleotid-Veränderung auf, was auf eine genotoxische Wirkung des 1,2-Dichlorpropan bzw. seiner Metaboliten schließen lässt.

In Tests zur Klastogenität an Mäusen wurden nach intraperitonealer Gabe keine Chromosomenaberrationen sowie nach Schlundsondengabe und nach Inhalation keine Mikronuklei induziert. Nach Gabe mit dem Trinkwasser traten keine Dominant-Letalmutationen bei Ratten auf.

Daher wird 1,2-Dichlorpropan nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Die dermale LD₅₀ von 1,2-Dichlorpropan ist zehnmal so hoch wie die orale LD₅₀. Eine Kasuistik lässt eine Aufnahme von systemisch-toxischen Mengen über die Haut vermuten (Fiaccadori et al. 2003). Weitere Daten zur Hautresorption liegen nicht vor. Für eine gesättigte wässrige Lösung errechnen sich über die Haut aufgenommene Mengen unter Standardbedingungen von 948 bzw. 71 mg pro Arbeitstag (Abschnitt 3.1).

1,2-Dichlorpropan wird angesichts der Kasuistik (Fiaccadori et al. 2003) und der Humankanzerogenität mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine belastbaren Befunde beim Menschen und keine positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. 1,2-Dichlorpropan wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Ahrens W, Merletti F, Mirabelli D (2014) Biliary tract cancer in male printers and typesetters in the European rare cancer case-control study. *Occup Environ Med* 71(8): 591–592. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102322>
- Akiba N, Shiizaki K, Matsushima Y, Endo O, Inaba K, Totsuka Y (2017) Influence of GSH S-transferase on the mutagenicity induced by dichloromethane and 1,2-dichloropropane. *Mutagenesis* 32(4): 455–462. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/gex014>
- Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y, Boot A, Covington KR, Gordenin DA, Bergstrom EN, Islam SMA, Lopez-Bigas N, Klimczak LJ, McPherson JR, Morganello S, Sabarinathan R, Wheeler DA, Mustonen V, PCAWG Mutational Signatures Working Group, Getz G, Rozen SG, Stratton MR, PCAWG Consortium (2020) The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 578(7793): 94–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1943-3>
- Anders MW (2008) Chemical toxicology of reactive intermediates formed by the glutathione-dependent bioactivation of halogen-containing compounds. *Chem Res Toxicol* 21(1): 145–159. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx700202w>
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2019) Toxicological profile for 1,2-dichloropropane. Draft for public comment. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp134.pdf>, abgerufen am 20 Apr 2020
- Bartels MJ, Timchalk C (1990) 1,2-Dichloropropane: investigation of the mechanism of mercapturic acid formation in the rat. *Xenobiotica* 20(10): 1035–1042. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498259009046824>
- Belyaeva NN, Bonashevskaya TI, Marshak TL, Brodskii VY (1977) Investigation of the effect of certain chlorinated hydrocarbons on the composition of the hepatocyte population of the rat liver. *Bull Exp Biol Med* 83: 396–400. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00799375>
- Chiappino G, Secchi GC (1968) Descrizione di un caso di intossicazione acuta da ingestione accidentale di 1,2-dichloropropano venduto come Trielina [Description of a case of acute poisoning from accidental ingestion of 1,2-dichloropropane, sold as trilene]. *Med Lav* 59(5): 334–341
- Chroust K, Pavlová M, Prokop Z, Mendel J, Bozková K, Kubát Z, Zajíčková V, Damborský J (2007) Quantitative structure-activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere* 67(1): 152–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.09.020>

- Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA (2020) Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 72(1): 95–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.007>
- De Lorenzo F, Degl'Innocenti S, Ruocco A, Silengo L, Cortese R (1977) Mutagenicity of pesticides containing 1,3-dichloropropene. *Cancer Res* 37(6): 1915–1917
- Di Nucci A, Imbrani M, Ghittori S, Gregotti C, Baldi C, Locatelli C, Manzo L, Capodaglio E (1988) 1,2-Dichloropropane-induced liver toxicity: clinical data and preliminary studies in rats. In: Chambers P, Chambers C, Dirheimer G (Hrsg) *Archives of Toxicology Supplement*, Bd 12. Springer, Berlin, Heidelberg, 370–374. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73113-6_67
- Di Nucci A, Gregotti C, Manzo L, Imbriani M, Ghittori S, Bianco L, Maestri L, Capodaglio E (1990) 1,2-Dichloropropane hepatotoxicity in rats after inhalation exposure. *J Appl Toxicol* 10(6): 391–394. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2550100602>
- Dow Chemical Co (1988) Propylene dichloride: Oral teratology probe study in New Zealand white rabbits with cover letter dated 100188. NTIS/OTS0516583. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0516583.xhtml>, abgerufen am 22 Mai 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) 1,2-Dichloropropane (CAS Number 78-87-5). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 10 Apr 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16067>, abgerufen am 21 Apr 2020
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Ardissino D, De Palma G, Bergamaschi E, Mutti A (2003) Acute renal and hepatic failure due to accidental percutaneous absorption of 1,2-dichloropropane contained in a commercial paint fixative. *Nephrol Dial Transplant* 18(1): 219–220. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/18.1.219>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10(Suppl 10): 1–175. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2850100502>
- Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E (1987) The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 48(9): 786–790
- Gi M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Ishii N, Kakehashi A, Takeshita M, Wanibuchi H (2015 a) Determination of hepatotoxicity and its underlying metabolic basis of 1,2-dichloropropane in male Syrian hamsters and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 145(1): 196–208. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv045>
- Gi M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Kanki M, Kawachi S, Tachibana H, Tatsumi K, Fang H, Ishii N, Kakehashi A, Wanibuchi H (2015 b) Modifying effects of 1,2-dichloropropane on N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced cholangiocarcinogenesis in male Syrian hamsters. *J Toxicol Sci* 40(5): 647–656. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.40.647>
- Gonzalez FJ, Gelboin HV (1994) Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. *Drug Metab Rev* 26(1–2): 165–183. DOI: <https://doi.org/10.3109/03602539409029789>
- Green T, Mainwaring GW, Foster JR (1997) Trichloroethylene-induced mouse lung tumors: studies of the mode of action and comparisons between species. *Fundam Appl Toxicol* 37(2): 125–130. DOI: <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2312>
- Green T, Lee R, Toghiani A, Meadowcroft S, Lund V, Foster J (2001) The toxicity of styrene to the nasal epithelium of mice and rats: studies on the mode of action and relevance to humans. *Chem Biol Interact* 137(2): 185–202. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(01\)00236-8](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(01)00236-8)
- Greim H (Hrsg) (1993) 1,2-Dichloropropan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 19. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7887d0019>
- Guengerich FP (2003) Activation of dihaloalkanes by thiol-dependent mechanisms. *J Biochem Mol Biol* 36: 20–27
- Guengerich FP, Avadhani NG (2018) Roles of cytochrome P450 in metabolism of ethanol and carcinogens. In: Vasiliou V, Zakhari S, Mishra L, Seitz H (Hrsg) *Alcohol and cancer. Advances in experimental medicine and biology*, Bd 1032. Springer, Cham, 15–32. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98788-0_2
- Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 4(2): 168–179. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx00020a008>
- Hamano G, Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Ito T, Yamamoto T, Wakasa K, Shibata T (2016) Comparison of clinicopathological characteristics between patients with occupational and non-occupational intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23(7): 389–396. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.353>
- Haradhvala NJ, Polak P, Stojanov P, Covington KR, Shinbrot E, Hess JM, Rheinbay E, Kim J, Maruvka YE, Braunstein LZ, Kamburov A, Hanawalt PC, Wheeler DA, Koren A, Lawrence MS, Getz G (2016) Mutational strand asymmetries in cancer genomes reveal mechanisms of DNA damage and repair. *Cell* 164(3): 538–549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.050>
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 5(Suppl 1): 1–142
- Henschler D (Hrsg) (1986) 1,3-Dichlorpropen (cis- und trans-). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 11. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb54275synd0011>

- Hirata T, Cho Y-M, Toyoda T, Akagi J-I, Suzuki I, Nishikawa A, Ogawa K (2017) Lack of in vivo mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of gpt delta rats administered singly or in combination. *J Appl Toxicol* 37(6): 683–691. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.3416>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2017) 1,2-Dichloropropane. In: Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 110. IARC Press, Lyon, 141–175. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono110.pdf>, abgerufen am 10 Apr 2019
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2019) 1,2-Dichlorpropan. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=013500>, abgerufen am 10 Mai 2019
- Imberti R, Calabrese SR, Emilio G, Marchi L, Giuffrida L (1987) Intossicazione acuta da solventi: idrocarburi alifatica clorurati [Acute poisoning with solvents: chlorinated aliphatic hydrocarbons]. *Minerva Anestesiol* 53(6): 399–403
- Imberti R, Mapelli A, Colombo P, Richelmi P, Bertè F, Bellomo G (1990) 1,2-Dichloropropane (DCP) toxicity is correlated with DCP-induced glutathione (GSH) depletion and is modulated by factors affecting intracellular GSH. *Arch Toxicol* 64(6): 459–465. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01977627>
- Jin M, Hong Y, Lee H, Tran Q, Cho H, Kim M, Kwon SH, Kang NH, Park J, Park J (2019) 1,2-Dichloropropane (1,2-DCP)-induced angiogenesis in dermatitis. *Toxicol Res* 35(4): 361–369. DOI: <https://doi.org/10.5487/TR.2019.35.4.361>
- Kawai T, Mitsuyoshi K, Ikeda M (2015) Promising biological monitoring for occupational 1,2-dichloropropane exposure by urinalysis for unmetabolized solvent. *J Occup Health* 57(2): 197–199. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.14-0234-OA>
- Kawasaki Y, Tsuboi C, Yagi K, Morizane M, Masaoka Y, Esumi S, Kitamura Y, Sendo T (2015) Photoinitiators enhanced 1,2-dichloropropane-induced cytotoxicity in human normal embryonic lung fibroblasts cells in vitro. *Environ Sci Pollut Res Int* 22(6): 4763–4770. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3939-8>
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD (2005) Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366(9493): 1303–1314. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67530-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67530-7)
- Kinoshita M, Kubo S, Nakanuma Y, Sato Y, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Ito T, Terajima H, Yamada T, Nakamori S, Arimoto A, Fujikawa M, Sugawara Y, Yamamoto T, Abue M, Nakagawa K, Unno M, Mizuguchi T, Takenaka K, Shirabe K, Shibata T (2016) Pathological spectrum of bile duct lesions from chronic bile duct injury to invasive cholangiocarcinoma corresponding to bile duct imaging findings of occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23(2): 92–101. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.305>
- Kinoshita M, Sato Y, Nebiki H, Tamamori Y, Ishii N, Inoue T, Hamano G, Kanazawa A, Kubo S (2019) Occupational cholangiocarcinoma diagnosed 18 years after the end of exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane at a printing company: a case report. *Surg Case Rep* 5(1): 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0624-7>
- Kirk HD, Berdasco NM, Breslin WJ, Hanley TR (1995) Developmental toxicity of 1,2-dichloropropane (PDC) in rats and rabbits following oral gavage. *Fundam Appl Toxicol* 28(1): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.1006/faat.1995.1141>
- Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Unno M, Hijioka S, Fujiyoshi T, Shimizu Y, Mizuguchi T, Shirabe K, Nishie A, Oda Y, Takenaka K, Kobarai T, Hisano T, Saiura A, Numao H, Toda M, Kuwae Y, Nakanuma Y, Endo G (2014 a) Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21(11): 809–817. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.137>
- Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G (2014 b) Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21(7): 479–488. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.86>
- Kubo S, Matsuzaki K, Seki T, Ohsawa M, Kumagai S, Endo G (2015) Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study. *J Occup Health* 57(1): 87–90. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.14-0122-CS>
- Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T, Yamamoto T, Terajima H, Tachiyama G, Yamada T, Nakamori S, Arimoto A, Fujikawa M, Tomimaru Y, Sugawara Y, Nakagawa K, Unno M, Mizuguchi T, Takenaka K, Kimura K, Shirabe K, Saiura A, Uesaka K, Taniguchi H, Fukuda A, Chong J-M, Kuwae Y, Ohsawa M, Sato Y, Nakanuma Y (2016) Outcomes after resection of occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23(9): 556–564. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.373>
- Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T (2018) Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Ann Gastroenterol Surg* 2(2): 99–105. DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12051>
- Kumagai S (2014) Two offset printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 56(2): 164–168. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.13-0262-cs>
- Kumagai S (2019) Further information on CCA among Japanese printers. E-Mail, 04 Okt 2019
- Kumagai S, Kubo S (2016) Photoinitiators enhanced 1,2-dichloropropane-induced cytotoxicity in human normal embryonic lung fibroblasts cells in vitro, Yoichi Kawasaki, Chiaki Tsuboi, Kenta Yagi, Miwa Morizane, Yasuyuki Masaoka, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo (2014) *Environ Sci Pollut Res* 22: 4763–4770 ; DOI: 10.1007/s11356-014-3939-8. *Environ Sci Pollut Res Int* 23(7): 7067–7068. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6165-8>
- Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G (2013) Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 70(7): 508–510. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101246>

- Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G (2014) Time course of blood parameters in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 56(4): 279–284. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.13-0263-0a>
- Kumagai S, Sobue T, Makiuchi T, Kubo S, Uehara S, Hayashi T, Sato KK, Endo G (2016) Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. *Occup Environ Med* 73(8): 545–552. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103427>
- Kwak KM, Jeong KS, Shin DH, Choi W-J, Kim HS, Kang S-K (2018) Acute toxic encephalopathy induced by occupational exposure to 1,2-dichloropropane. *Ind Health* 56(6): 561–565. DOI: <https://doi.org/10.2486/indhealth.2018-0118>
- Lakehal F, Wendum D, Barbu V, Becquemont L, Poupon R, Balladur P, Hannoun L, Ballet F, Beaune PH, Housset C (1999) Phase I and phase II drug-metabolizing enzymes are expressed and heterogeneously distributed in the biliary epithelium. *Hepatology* 30(6): 1498–1506. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510300619>
- Lefever MR, Wackett LP (1994) Oxidation of low molecular weight chloroalkanes by cytochrome P450CAM. *Biochem Biophys Res Commun* 201(1): 373–378. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1711>
- Liu L, Pegg AE, Williams KM, Guengerich FP (2002) Paradoxical enhancement of the toxicity of 1,2-dibromoethane by O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *J Biol Chem* 277(40): 37920–37928. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M205548200>
- Lucantoni C, Grotoli S, Gaetti R (1992) Letter to the editor. *Toxicol Appl Pharmacol* 117(1): 133. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(92\)90228-k](https://doi.org/10.1016/0041-008x(92)90228-k)
- Luczak MW, Zhitkovich A (2018) Monoubiquitinated γ -H2AX: Abundant product and specific biomarker for non-apoptotic DNA double-strand breaks. *Toxicol Appl Pharmacol* 355: 238–246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.07.007>
- Matsumoto M, Umeda Y, Take M, Nishizawa T, Fukushima S (2013) Subchronic toxicity and carcinogenicity studies of 1,2-dichloropropane inhalation to mice. *Inhal Toxicol* 25(8): 435–443. DOI: <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.800618>
- MHLW (Japan Ministry of Health Labor and Welfare) (2013) Biliary tract cancer cases at printing plants in Japan. Vers. 12. MHLW, Tokyo. http://www.jisha.or.jp/english/pdf/Biliary_tract_cancer_cases_at_printing_plants_in_Japan.pdf, abgerufen am 05 Nov 2019
- Mimaki S, Totsuka Y, Suzuki Y, Nakai C, Goto M, Kojima M, Arakawa H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Kinoshita M, Matsuda T, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Kubo S, Nakamori S, Esumi H, Tsuchihara K (2016) Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis* 37(8): 817–826. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw066>
- Mimaki S, Watanabe M, Kinoshita M, Yamashita R, Haeno H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Totsuka Y, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Nakamori S, Kubo S, Tsuchihara K (2020) Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. *Carcinogenesis* 41(3): 368–376. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz120>
- Myhr BC, Caspary WJ (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 18(1): 51–83. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2850180109>
- Niehoff NM, Gammon MD, Keil AP, Nichols HB, Engel LS, Sandler DP, White AJ (2019) Airborne mammary carcinogens and breast cancer risk in the Sister Study. *Environ Int* 130: 104897. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.06.007>
- NTP (National Toxicology Program) (1982 a) Ames summary data. 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). NTP study 566847. NTP, Research Triangle Park, NC. https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/accno/12395_15802/file/566847_G06_Ames_Summary_Data.pdf, abgerufen am 20 Aug 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1982 b) Ames summary data. 1,2-dichloropropane (propylene dichloride). NTP study 627177. NTP, Research Triangle Park, NC. https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/accno/12048_15455/file/627177_G06_Ames_Summary_Data.pdf, abgerufen am 20 Aug 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1986) NTP toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). TR-263. NTP, Research Triangle Park, NC
- NTP (National Toxicology Program) (1987) Genetic toxicology - rodent cytogenetics. NTP study ID 568899_SCE. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01048-0012-0000-8/>, abgerufen am 28 Mai 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1988) Genetic toxicology - rodent cytogenetics. NTP study ID 568899_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01048-0013-0000-9/>, abgerufen am 28 Mai 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1990) Genetic toxicology - rodent cytogenetics. NTP study ID 568899_SCE. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01048-0012-0000-8/>, abgerufen am 28 Mai 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1992) Genetic toxicology - rodent cytogenetics. NTP study ID 568899_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01048-0013-0000-9/>, abgerufen am 28 Mai 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1993) Genetic toxicology - rodent cytogenetics. NTP study ID 568899_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01048-0013-0000-9/>, abgerufen am 28 Mai 2019
- Odinecs A, Maso S, Nicoletto G, Secondin L, Trevisan A (1995) Mechanism of sex-related differences in nephrotoxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Ren Fail* 17(5): 517–524. DOI: <https://doi.org/10.3109/08860229509037616>

- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2003) 1,2-Dichloropropane. CAS No. 78-87-5. SIDS initial assessment report. UNEP (United Nations Environment Programme), Geneva. <https://hvpchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=e6ce93c6-9dd5-41df-ade6-86ecabd0f533>, abgerufen am 16 Mai 2019
- Okamoto E, Kikuchi K, Endo G (2013) Prevalence of bile duct cancer among printing industry workers in comparison with other industries. *J Occup Health* 55(6): 511–515. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.13-0067-br>
- Olivier M, Weninger A, Ardin M, Huskova H, Castells X, Vallée MP, McKay J, Nedelko T, Muehlbauer K-R, Marusawa H, Alexander J, Hazelwood L, Byrnes G, Hollstein M, Zavadil J (2014) Modelling mutational landscapes of human cancers in vitro. *Sci Rep* 4: 4482. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep04482>
- Overton LC, Hudder A, Novak RF (2008) The CYP2E subfamily. In: Ioannides C (Hrsg) *Cytochrom P450: role in the metabolism and toxicity of drugs and other xenobiotics*. Royal Society of Chemistry, London, 276–308. <https://doi.org/10.1039/9781847558428>
- Perbellini L, Zedde A, Schiavon R, Franchi GL (1985) Sindrome da coagulazione intravasale disseminata (DIC) da 1,2-dicloropropano (Trielina commerciale). Descrizione di 2 casi [Disseminated intravascular coagulation (DIC) caused by 1,2-dichloropropane (commercial trielin). Description of 2 cases]. *Med Lav* 76(5): 412–417
- Pilzecker B, Jacobs H (2019) Mutating for good: DNA damage responses during somatic hypermutation. *Front Immunol* 10: 438. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00438>
- Principe P, Dogliotti E, Bignami M, Crebelli R, Falcone E, Fabrizi M, Conti G, Comba P (1981) Mutagenicity of chemicals of industry and agricultural relevance in *Salmonella*, *Streptomyces* and *Aspergillus*. *J Sci Food Agric* 32(8): 826–832. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740320812>
- Rogozin IB, Lada AG, Goncareno A, Green MR, De S, Nudelman G, Panchenko AR, Koonin EV, Pavlov YI (2016) Activation induced deaminase mutational signature overlaps with CpG methylation sites in follicular lymphoma and other cancers. *Sci Rep* 6: 38133. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep38133>
- Rubin DF (1988) Occupational health implications of a toxic spill of propylene dichloride. *West J Med* 148(1): 78–79
- Sandler DP, Hodgson ME, Deming-Halverson SL, Juras PS, D’Aloisio AA, Suarez LM, Kleeberger CA, Shore DL, DeRoo LA, Taylor JA, Weinberg CR, Sister Study Research Team (2017) The Sister Study Cohort: Baseline methods and participant characteristics. *Environ Health Perspect* 125(12): 127003. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP1923>
- Sanger Institute (2015) Mutational signatures (v2-march 2015). COSMIC (Catalogue of somatic mutations in cancer). https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures/signatures_v2/, abgerufen am 02 Feb 2020
- Sanger Institute (2019) Mutational signatures (v3-may 2019). COSMIC (Catalogue of somatic mutations in cancer). <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sbs/>, abgerufen am 14 Mai 2020
- Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y (2014) Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol* 7(8): 4745–4754
- Sato Y, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Hamano G, Nakamori S, Fujikawa M, Sugawara Y, Yamamoto T, Arimoto A, Yamamura M, Sasaki M, Harada K, Nakanuma Y, Kubo S (2017) The PD-1/PD-L1 axis may be aberrantly activated in occupational cholangiocarcinoma. *Pathol Int* 67(3): 163–170. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.12511>
- Secchi GC, Chiappino G, Lotto A, Zurlo N (1968) Composizione chimica attuale delle Trieline commerciali e loro effetti epatotossici. Studio clinico ed enzimologico [Present chemical composition of commercial trielenes and their hepatotoxic effects. Clinical and enzymological study]. *Med Lav* 59(8): 486–497
- Sekiguchi S, Suda M, Zhai YL, Honma T (2002) Effects of 1-bromopropane, 2-bromopropane, and 1,2-dichloropropane on the estrous cycle and ovulation in F344 rats. *Toxicol Lett* 126(1): 41–49. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00429-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00429-5)
- Shell Oil Co (1983) Genotoxicity of 1,2-dichloropropane with cover letter. NTIS/OTS0206322. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206322.xhtml>, abgerufen am 22 Mai 2019
- Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD (2002) Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 179(2): 89–97. DOI: <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9348>
- Siriwardena SU, Chen K, Bhagwat AS (2016) Functions and malfunctions of mammalian DNA-cytosine deaminases. *Chem Rev* 116(20): 12688–12710. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00296>
- Sobue T, Utada M, Makiuchi T, Ohno Y, Uehara S, Hayashi T, Sato KK, Endo G (2015) Risk of bile duct cancer among printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *J Occup Health* 57(3): 230–236. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.14-0116-OA>
- Stolzenberg SJ, Hine CH (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Environ Mutagen* 2(1): 59–66. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860020109>
- Suzuki T, Yanagiba Y, Suda M, Wang R-S (2014) Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health* 56(3): 205–214. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.13-0236-0a>
- Take M, Matsumoto M, Takeuchi T, Haresaku M, Kondo H, Senoh H, Umeda Y, Takamura-Enya T, Fukushima S (2014) Inhalation exposure to 1,2-dichloropropane: Distribution of blood and tissue concentrations of 1,2-dichloropropane in rats during and after exposure. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 49(12): 1341–1348. DOI: <https://doi.org/10.1080/10934529.2014.928193>

- Take M, Takeuchi T, Hirai S, Takanobu K, Matsumoto M, Fukushima S, Kanno J (2017) Distribution of 1,2-dichloropropane in blood and other tissues of rats after oral administration. *J Toxicol Sci* 42(2): 121–128. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.42.121>
- Tang X, Zhang R, Li Y, Zhang Q, Wang W (2017) Enantioselectivity of haloalkane dehalogenase LinB on the degradation of 1,2-dichloropropane: A QM/MM study. *Bioorg Chem* 73: 16–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.04.015>
- Tennant RW, Margolin BH, Shelby MD, Zeiger E, Haseman JK, Spalding J, Caspary W, Resnick M, Stasiewicz S, Anderson B (1987) Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays. *Science* 236(4804): 933–941. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.3554512>
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Timmermann B, Kerick M, Roehr C, Fischer A, Isau M, Boerno ST, Wunderlich A, Barmeyer C, Seemann P, Koenig J, Lappe M, Kuss AW, Garshasbi M, Bertram L, Trappe K, Werber M, Herrmann BG, Zatlouk K, Lehrach H, Schweiger MR (2010) Somatic mutation profiles of MSI and MSS colorectal cancer identified by whole exome next generation sequencing and bioinformatics analysis. *PLoS One* 5(12): e15661. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015661>
- Tomimaru Y, Kobayashi S, Wada H, Hama N, Kawamoto K, Eguchi H, Kira T, Morii E, Doki Y, Mori M, Nagano H (2015) Intrahepatic cholangiocarcinoma in a worker at an offset color proof-printing company: An autopsy case report. *Hepatol Res* 45(4): 488–493. DOI: <https://doi.org/10.1111/hepr.12363>
- Torkelson TR, Rowe VK (1981) Halogenated aliphatic hydrocarbons. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Bd 2A. John Wiley and Sons, New York, NY, 3529–3532
- Toyoda Y, Takada T, Suzuki H (2016) Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis. *Sci Rep* 6: 24586. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep24586>
- Toyoda Y, Takada T, Suzuki H (2017) Spontaneous production of glutathione-conjugated forms of 1,2-dichloropropane: comparative study on metabolic activation processes of dihaloalkanes associated with occupational cholangiocarcinoma. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 9736836. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9736836>
- Toyooka T, Yanagiba Y, Suda M, Ibuki Y, Wang R-S (2017) 1,2-Dichloropropane generates phosphorylated histone H2AX via cytochrome P450 2E1-mediated metabolism. *Toxicol Lett* 272: 60–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.03.009>
- Trevisan A, Meneghetti P, Maso S, Secondin L, Nicoletto G (1992) Sex- and age-related nephrotoxicity due to 1,2-dichloropropane in vitro. *Arch Toxicol* 66(9): 641–645. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01981503>
- Trevisan A, Meneghetti P, Maso S, Troso O (1993) In-vitro mechanisms of 1,2-dichloropropane nephrotoxicity using the renal cortical slice model. *Hum Exp Toxicol* 12(2): 117–121. DOI: <https://doi.org/10.1177/096032719301200204>
- Umeda Y, Matsumoto M, Aiso S, Nishizawa T, Nagano K, Arito H, Fukushima S (2010) Inhalation carcinogenicity and toxicity of 1,2-dichloropropane in rats. *Inhal Toxicol* 22(13): 1116–1126. DOI: <https://doi.org/10.3109/08958378.2010.526973>
- Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, Kauppinen T, Pukkala E, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K (2013) Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalisability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med* 70(12): 828–830. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101500>
- Wang H, Chen J, Suda M, Yanagiba Y, Weng Z, Wang R-S (2019) Acute inhalation co-exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane cause liver damage by inhibiting mitochondrial respiration and defense ability in mice. *J Appl Toxicol* 39(2): 260–270. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.3715>
- Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G (2014) Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 56(5): 332–338. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.14-0073-oa>
- Yamada K, Kumagai S, Endo G (2015 a) Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (second report). *J Occup Health* 57(3): 245–252. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.14-0239-OA>
- Yamada K, Kumagai S, Kubo S, Endo G (2015 b) Chemical exposure levels in printing and coating workers with cholangiocarcinoma (third report). *J Occup Health* 57(6): 565–571. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.15-0170-OA>
- Yanagiba Y, Suda M, Toyooka T, Wang R-S (2016 a) [Chemical management and occupational cholangiocarcinoma among workers in printing industry]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 58(2): 78–83. DOI: <https://doi.org/10.1539/sangyoeisei.wadai15005>
- Yanagiba Y, Suzuki T, Suda M, Hojo R, Gonzalez FJ, Nakajima T, Wang R-S (2016 b) Cytochrome P450 2E1 is responsible for the initiation of 1,2-dichloropropane-induced liver damage. *Toxicol Ind Health* 32(9): 1589–1597. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748233714568801>
- Yasunaga K, Kiyonari A, Oikawa T, Abe N, Yoshikawa K (2004) Evaluation of the Salmonella umu test with 83 NTP chemicals. *Environ Mol Mutagen* 44(4): 329–345. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.20053>
- Zhang L, Zong C, Ichihara S, Naito H, Toyokuni S, Kumagai S, Ichihara G (2015) A trial to find appropriate animal models of dichloropropane-induced cholangiocarcinoma based on the hepatic distribution of glutathione S-transferases. *J Occup Health* 57(6): 548–554. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.15-0085-OA>

- Zhang X, Zong C, Zhang L, Garner E, Sugie S, Huang C, Wu W, Chang J, Sakurai T, Kato M, Ichihara S, Kumagai S, Ichihara G (2018) Exposure of mice to 1,2-dichloropropane induces CYP450-dependent proliferation and apoptosis of cholangiocytes. *Toxicol Sci* 162(2): 559–569. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx272>
- Zong C, Kimura Y, Kinoshita K, Takasu S, Zhang X, Sakurai T, Sekido Y, Ichihara S, Endo G, Ichihara G (2019) Exposure to 1,2-dichloropropane upregulates the expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in human cholangiocytes co-cultured with macrophages. *Toxicol Sci* 168(1): 137–148. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy280>