

# 1-Brompropan

<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption (2010)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2010)</b>	<b>Kategorie 2</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	n-Propylbromid
Chemische Bezeichnung	1-Brompropan
CAS-Nr.	106-94-5
Formel	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> Br C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Br
Molmasse	123,0 g/mol
Schmelzpunkt	–110°C (SRC 2010)
Siedepunkt	71,1°C (SRC 2010)
Dichte	1,35 g/cm <sup>3</sup> (IPCS 2004)
Dampfdruck bei 20°C	148 hPa (SRC 2010)
log K <sub>ow</sub>	2,1 (SRC 2010)
Löslichkeit bei 20°C	2450 mg/l (SRC 2010)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≙ 5,03 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,198 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

1-Brompropan wird als Lösungsmittel für Fette, Wachse oder Harze oder als Intermediat bei der Synthese von Pharmaka, Insektiziden, quartären Ammoniumverbindungen, Geschmacksstoffen oder Duftstoffen eingesetzt; 1-Brompropan wird auch als Ersatzstoff für Stoffe verwendet, die die Ozonschicht schädigen (NTP 2003 a). 1-Brompropan kann durch kleine Mengen an 2-Brompropan verunreinigt sein; früher lag die Verunreinigung bei 0,1 bis 0,2%, durch verbesserte Herstellungsbedingungen sind es nur noch ≤ 0,05% (NTP 2003 a).

Das neurotoxische Potenzial von 1-Brompropan ist dem von 2-Brompropan ähnlich (NTP 2003 a) bzw. etwas geringer (Yu et al. 2001).

Zur Überwachung der inneren Exposition wird auf die EKA-Korrelation für 1-Brompropan (Drexler und Hartwig 2011) hingewiesen.

### 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die kritischen Eigenschaften von 1-Brompropan sind die neurotoxische, die irritative, die fertilitätsbeeinträchtigende und die kanzerogene Wirkung.

Nach mehr als 12-wöchiger inhalativer Exposition gegen 1-Brompropan zeigen sich bei männlichen Ratten ab  $200 \text{ ml/m}^3$  reproduktionstoxische Effekte mit verringertem Samenblasengewicht und einem ersten Hinweis auf eine Rückhaltung elongierter Spermatozoen, ab  $250 \text{ ml/m}^3$  mit verringertem Prostatagewicht, ab  $400 \text{ ml/m}^3$  mit der Rückhaltung elongierter Spermatozoen sowie einer verringerten Anzahl normaler und motiler Spermien, bei  $500 \text{ ml/m}^3$  mit verringerter Fertilität und bei  $750 \text{ ml/m}^3$  mit kompletter Infertilität (Ichihara 2005; Ichihara et al. 2000 b; NTP 2003 a). Bei weiblichen Ratten ist nach 12-wöchiger Exposition gegen  $200 \text{ ml/m}^3$  1-Brompropan eine verringerte Anzahl an Antralfollikeln und ab  $400 \text{ ml/m}^3$  ein irregulärer Östruszyklus mit verlängertem Diöstrus zu beobachten (Yamada et al. 2003). Bei Mäusen, die sensitiver auf die toxische Wirkung von 1-Brompropan als Ratten reagieren, finden sich in einer Studie verringerte Spermienkonzentrationen bereits ab  $50 \text{ ml/m}^3$  (Liu et al. 2009).

Bei pränataler Exposition von Ratten führt 1-Brompropan bei maternal-toxischen Dosierungen von etwa  $500 \text{ ml/m}^3$  zu fetotoxischen Effekten und verzögerter Entwicklung (Ichihara et al. 2005).

1-Brompropan beeinträchtigt sowohl das zentrale Nervensystem (Hyperreagibilität) als auch periphere sensorische und motorische Nerven (demyelinisierende Polyneuropathie). Die neurotoxische Wirkung äußert sich nach 3-wöchiger Exposition von Ratten ab  $50 \text{ ml/m}^3$  in einer erhöhten spontanen lokomotorischen Aktivität, ab  $200 \text{ ml/m}^3$  in ersten Hinweisen auf eine verringerte Griffstärke und eine verringerte Kreatinkinase-Aktivität, die sich bei  $400 \text{ ml/m}^3$  als signifikant erweist (Honma et al. 2003; Ichihara et al. 2000 a). Beeinträchtigte Leitungsgeschwindigkeiten motorischer Nerven, Veränderungen der Myelinscheide peripherer Nerven sowie Schwellungen im Nucleus gracilis finden sich bei  $800 \text{ ml/m}^3$  (Ichihara et al. 2000 a). Der Mensch scheint bzgl. der neurotoxischen Wirkung empfindlicher zu reagieren als die Ratte. So sind nach mehrjähriger Exposition am Arbeitsplatz irreversible neurologische Symptome wie Parästhesien oder Schwierigkeiten beim Laufen schon bei 1-Brompropan-Konzentrationen zwischen  $91$  und  $178 \text{ ml/m}^3$  berichtet worden (CDC 2008; Ichihara et al. 2004 a; Majersik et al. 2007), und in einer Querschnittstudie treten Beeinträchtigungen peripherer Nerven bei Konzentrationen von  $0,34$  bis  $49,19 \text{ ml/m}^3$  (geometrisches Mittel  $2,92 \text{ ml/m}^3$ ) auf (Ichihara et al. 2004 b), wobei die Angaben zu den Expositionskonzentrationen unzuverlässig sind und diese auch höher gewesen sein könnten.

Irritationen sind in einer Querschnittstudie bei Expositionskonzentrationen zwischen  $0,9$  und  $170 \text{ ml/m}^3$  (geometrisches Mittel  $52,5 \text{ ml/m}^3$ ) berichtet worden (Ichihara et al. 2004 a, 2004 b). Bei Mäusen zeigen sich lokale Wirkungen auf den Respirationstrakt nach 2-jähriger inhalativer Exposition ab der niedrigsten Konzentration von  $62,5 \text{ ml/m}^3$  (NTP 2009 a).

In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität sind widersprüchlich; Mutationen sind in einem von drei Experimenten in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA100 und TA1535 gefunden worden (Barber et al. 1981), können aber durch Studien des NTP nicht bestätigt werden. Ein Mauslymphomtest ergibt positive Resultate bei hohen Konzentrationen (Ichihara 2005). Als Ur-

sache für die beobachtete genotoxische Wirkung *in vitro* kommen sowohl die alkylierende Wirkung von 1-Brompropan als auch die Bildung anderer reaktiver Metaboliten (z. B. Bromlactaldehyd oder Brompyruvaldehyd) in Betracht. Da Mikronukleusstudien *in vivo* negativ waren (NTP 2003 a, b), scheint dieses genotoxische Potenzial *in vivo* nicht zum Tragen zu kommen. Allerdings sind in einer Kanzerogenitätsstudie des NTP bei weiblichen Mäusen ab  $62,5 \text{ ml/m}^3$  vermehrt alveoläre und bronchioläre Adenome und Karzinome, bei männlichen und weiblichen Ratten ab  $125 \text{ ml/m}^3$  vermehrt Tumoren der Haut und ab  $250 \text{ ml/m}^3$  seltene Dickdarmadenome sowie bei männlichen Ratten bei  $500 \text{ ml/m}^3$  leicht vermehrt maligne Mesotheliome ausgehend vom Nebenhoden und ab  $125 \text{ ml/m}^3$  Inselzelladenome des Pankreas aufgetreten (NTP 2009 a). Studien zur Sensibilisierung liegen nicht vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

### Neurotoxizität

1-Brompropan wirkt sowohl auf das zentrale als auch auf das periphere Nervensystem.

#### Zentrales Nervensystem

Untersuchungen der Wirkungen von 1-Brompropan auf das zentrale Nervensystem liegen vorwiegend an Ratten vor. Im zentralen Nervensystem (Hippocampus) kommt es nach langfristiger inhalativer Exposition von Ratten gegen 1-Brompropan (8 bis 12 Wochen gegen  $400$  oder  $700 \text{ ml/m}^3$ ) zu einer gesteigerten Erregung der Nerven (Hypererregbarkeit), bedingt durch Modifikationen intrazellulärer Signalkaskaden (Fueta et al. 2002), zu verminderter Hemmung der Nervenleitung (Fueta et al. 2004) sowie zu einer Veränderung der Expression des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors (Fueta et al. 2007; Ueno et al. 2007). *In-vitro*-Untersuchungen an primären Astrozyten weisen auch auf eine durch 1-Brompropan beeinträchtigte Aktivität von NF- $\kappa$ B und eine verringerte Expression von Bcl-xL, einem antiapoptotisch-wirkenden Protein hin, das für die Überlebensfähigkeit von Nervenzellen verantwortlich ist und dessen Induktion von der Aktivierung von NF- $\kappa$ B abhängig ist. Auch *in vivo* war die Expression von Bcl-xL-mRNA im Gehirn von Ratten (Neocortex, Hippocampus und Kleinhirn) reduziert, jedoch nicht vollständig gehemmt (Yoshida et al. 2007). Durch 1-Brompropan wird ebenso die Expression des „brain-derived neurotropic factors“ (BDNF) in Astrozyten *in vitro* verringert, möglicherweise aufgrund der Hemmung der Proteinkinase C. Der BDNF übt eine neuroprotektive Wirkung aus und spielt für Lernen und Gedächtnis im Hippocampus eine Rolle (Yoshida et al. 2009).

#### Peripheres Nervensystem

Hinweise auf Beeinträchtigungen des peripheren Nervensystems durch 1-Brompropan liegen sowohl aus den Erfahrungen beim Menschen als auch aus Untersuchungen an Ratten vor.

1-Brompropan führt zu verringerten Leitungsgeschwindigkeiten peripherer sensorischer und motorischer Nerven, gemessen als erhöhte distale Latenzzeiten. Sind periphere sensorische Nerven beeinträchtigt, äußert sich dies z. B. in einem verringerten Vibrationsemp-

## 4 1-Brompropan

finden in Fingern und Füßen (Ichihara et al. 2004 b), in Parästhesien und peripherer Empfindungslosigkeit (Majersik et al. 2007). Sind periphere motorische Nerven betroffen, kann es zu Schwierigkeiten beim Laufen (Majersik et al. 2007), zu Schwäche in den Gliedmaßen (Yu et al. 1998) und zu elektrophysiologischen Veränderungen (Zhao et al. 1999) kommen. Die Wirkung von 1-Brompropan ist als demyelinierende Polyneuropathie (Sclar 1999) beschrieben, wobei beim Menschen die Effekte im niedrigen Konzentrationsbereich (z.B bis  $49 \text{ ml/m}^3$ ) reversibel erscheinen (Ichihara et al. 2004 b), im höheren Konzentrationsbereich (Mittel  $130 \text{ ml/m}^3$ ; Bereich  $91\text{--}176 \text{ ml/m}^3$ ) aber als persistierend berichtet wurden (Majersik et al. 2007).

Detaillierte mechanistische Untersuchungen zur peripheren Neurotoxizität liegen nicht vor. Es ist jedoch zu vermuten, dass es aufgrund der Lipophilie von 1-Brompropan ( $\log K_{ow} 2,1$ ) zu dessen Anreicherung in der Myelinscheide peripherer Nerven kommt. Denkbar ist, dass bei der oxidativen Metabolisierung von 1-Brompropan reaktive Metaboliten entstehen, die zu einer Denaturierung der Proteine in der Myelinscheide führen und diese schädigen könnten. Dies wäre im Einklang mit der Beobachtung, dass 1-Brompropan für Personen des GSTT-1-Null-Typs (keine bzw. geringe GSH-Konjugation) peripher stärker neurotoxisch wirkt als für Personen mit normaler GSTT-1-Aktivität (Wang et al. 2007). Im Gegensatz dazu wird bei Brommethan ( $\log K_{ow} 1,19$ ), das weniger lipophil als 1-Brompropan ist, die zentrale neurotoxische Wirkung auf die Bildung von GSH-Konjugaten zurückgeführt (Garnier et al. 1996).

### Fertilität

Es liegen Hinweise vor, dass 1-Brompropan bei Mensch, Ratte und Maus zu einer beeinträchtigten Fertilität führt. Verringerte Spermienkonzentrationen wurden bei Ratten nach 12-wöchiger Exposition ab  $400 \text{ ml/m}^3$  (Ichihara et al. 2000 b), bei Mäusen aber bereits nach 4-wöchiger Exposition bei  $50 \text{ ml/m}^3$  beobachtet. Die höhere Empfindlichkeit von Mäusen könnte mit deren größerer Kapazität zur oxidativen Metabolisierung von 1-Brompropan mittels CYP2E1 (Liu et al. 2009) zusammenhängen.

Zur Untersuchung des Beitrages der CYP2E1-vermittelten Oxidation zur spermatotoxischen Wirkung von 1-Brompropan wurden männliche Mäuse (Wildtyp oder CYP2E1-Knock-out-Mäuse) 6 Stunden lang in einer geschlossenen Expositionskammer mit einer Anfangskonzentration von  $800 \text{ ml 1-Brompropan/m}^3$  gehalten. Die Motilität der Spermien war bei den Knock-out-Mäusen weniger beeinträchtigt als bei den Wildtyp-Mäusen. In-vitro-Inkubationen von Spermien der Wildtyp- und Knock-out-Mäuse ließen eine leicht verringerte Motilität der Spermien nach Inkubation mit 1-Brompropan, jedoch eine ausgeprägte Verringerung nach Inkubation mit dem Metaboliten 1-Brom-2-hydroxypropan erkennen. Die Autoren schlossen, dass CYP2E1, das auch im Hoden von Mäusen exprimiert wird, an der Bildung spermatotoxischer Metaboliten beteiligt ist. Als Ursache für die verringerte Spermienmotilität vermuten die Autoren eine Beeinträchtigung der Energiezufuhr. 1-Brom-2-hydroxypropan wird weiter zu Bromaceton und  $\alpha$ -Bromhydrin metabolisiert, die, wie in situ gezeigt wurde, von Spermatozoen zu Halolaktaten umgesetzt werden, die zur Hemmung des Energie-Metabolismus in den Spermien beitragen (Garner et al. 2007).

## Hepatotoxizität

Zur Untersuchung der Hepatotoxizität von 1-Brompropan wurden ICR-Mäusen einmalig oral 0, 200, 500 oder 1000 mg 1-Brompropan/kg KG in Maisöl verabreicht. Dies bewirkte bei 1000 mg/kg KG signifikant verringerte GSH-Gehalte in Leber und Milz, erhöhte Bildung von GSH-Konjugaten, insbesondere in der Leber, erhöhte Aktivitäten der Alanin- und Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Malondialdehyd-Bildung in der Leber sowie erhöhte relative Lebergewichte. Die Autoren führen die Hepatotoxizität auf die GSH-Depletion aufgrund der Bildung von GSH-Konjugaten zurück (Lee et al. 2005, 2007).

Andererseits kann die deutlich stärkere Empfindlichkeit von Mäusen im Vergleich zu Ratten auf deren höheren Spiegel an CYP2E1 beruhen (Liu et al. 2009).

## Immuntoxizität

Im Rahmen der oben beschriebenen Untersuchung von Lee et al. 2005 wurden auch immunologische Veränderungen erfasst. Die einmalige orale Applikation von 1-Brompropan an ICR-Mäuse führte ab 200 mg/kg KG zu einer verringerten T-Zell-abhängigen Antikörperreaktion, zu einer verringerten Zahl der CD<sup>4+</sup>IL2<sup>+</sup>-Zellen in der Milz auf Concanavalin-A-Gabe, ab 500 mg/kg KG zu einer verringerten Zahl der B-Zellen und bei 1000 mg/kg KG zu einer verringerten Zahl der T-Zellen, CD<sup>4+</sup>-Zellen und CD<sup>8+</sup>-Zellen in der Milz. Die Autoren vermuten, wie bei der Hepatotoxizität, die Bildung von GSH-Konjugaten und die dadurch verringerten zellulären GSH-Spiegel in der Milz als mögliche Ursache der immunsuppressiven Wirkung. So konnte gezeigt werden, dass die intrazelluläre GSH-Depletion die Effektor-Phase der zytotoxischen T-Zell-Immunantwort und IL-2-abhängige Funktionen hemmt, die Stimulation der DNA-Synthese von Lymphozyten beeinträchtigt und das IL-2-abhängige T-Zell-Wachstum hemmt (Lee et al. 2007).

In einer In-vitro-Untersuchung an Maus-Makrophagen war ab 1 µM 1-Brompropan die Produktion von NO, TNF-α, IL-1β und IL-6 signifikant erhöht (Han et al. 2008).

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Die vorliegenden tierexperimentellen Studien belegen, dass 1-Brompropan bei inhalativer Exposition systemisch verfügbar ist (siehe Abschnitt 5.2.1).

Nach 3-wöchiger inhalativer Exposition von Ratten gegen 1500 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> (6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche) lag 0,7 Stunden nach Expositionsende die 1-Brompropan-Konzentration im Blut unterhalb der Nachweisgrenze (k.w.A.). Die Konzentration des Bromid-Ions im Blut nahm dagegen nach 4- bzw. 12-wöchiger Exposition von Ratten gegen 700 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> (aus einer Abbildung abgeschätzt ca. 200 mg Bromid/l) nur langsam ab, was sich in Halbwertszeiten von 15 Tagen (4-wöchige Exposition) bzw. von 10,8 Tagen (12-wöchige Exposition) zeigte. Die ermittelten Halbwertszeiten für die Ausscheidung des Bromid-Ions mit dem Urin betragen 7,5 Tage (4-wöchige Exposition) bzw. 5 Tage (12-wöchige Exposition) (Ishidao et al. 2002).

## 6 1-Brompropan

Zur Aufnahme von 1-Brompropan über die Haut liegen weder Humandaten noch tierexperimentelle Studien oder In-vitro-Untersuchungen vor. Nach Modellrechnungen ergeben sich bei Auftragung einer gesättigten wässrigen Lösung von 1-Brompropan auf die Haut dermale Penetrationsraten von 22  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde (Wilschut et al. 1995) bzw. 24  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde (Guy und Potts 1993). Eine einstündige Exposition von 2000  $\text{cm}^2$  Hautoberfläche (beidseitig Hände und Unterarme) würde demnach zu einer Aufnahme von 44 bzw. 48 mg 1-Brompropan führen.

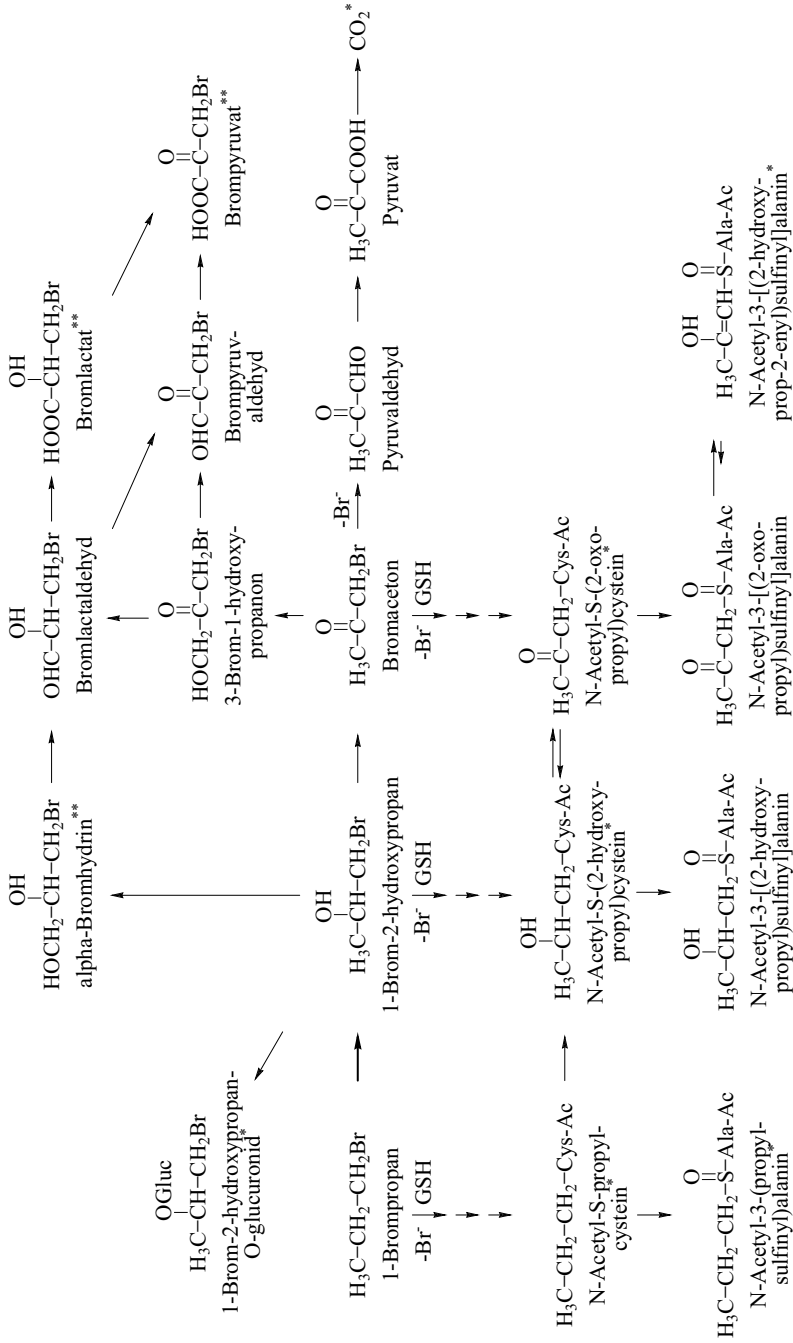
Für das homologe Bromethan ergaben sich im Tierversuch Hinweise auf eine dermale Penetration. Berechnungen nach den oben genannten Modellen führten zu Penetrationsraten, die etwa um den Faktor 2 über den für 1-Brompropan errechneten Werten lagen (siehe Begründung „Bromethan“, Nachtrag 2007). Aufgrund vergleichbarer physiko-chemischer Eigenschaften sollte die dermale Resorption demnach auch bei 1-Brompropan einen relevanten Aufnahmeweg darstellen.

### 3.2 Metabolismus

Nach intravenöser Injektion von 3 bis 100 mg radioaktiv markiertem  $^{14}\text{C}$ -1-Brompropan/kg KG exhalieren Ratten und Mäuse den Hauptteil der Dosis als flüchtige organische Verbindungen (40–70%) (Garner et al. 2006). Bei einem Großteil hiervon dürfte es sich um nicht-metabolisiertes 1-Brompropan handeln, wie von Jones und Walsh 1979 gezeigt. Darüber hinaus wurden 10 bis 30% als  $^{14}\text{CO}_2$  abgeatmet. Der Anteil der im Urin nachgewiesenen Radioaktivität lag für Ratten bei 13 bis 17% und für Mäuse bei 14 bis 23%. Der Anteil an Radioaktivität in den Faeces betrug bei Ratten  $\leq 2,1\%$  und bei Mäusen  $\leq 3,7\%$  und der Anteil der im Körper verbliebenen Aktivität  $\leq 6,1\%$  bei Ratten und  $\leq 3,9\%$  bei Mäusen (Garner et al. 2006).

Eine genauere Untersuchung der Metabolisierung von 1-Brompropan erbrachte, dass 1-Brompropan bei Ratten und Mäusen nach 6-stündiger inhalativer Exposition (800  $\text{ml}/\text{m}^3$ ) oder nach intravenöser Injektion (20–100  $\text{mg}/\text{kg}$  KG) entweder direkt mit GSH konjugiert oder als Hauptmetabolisierungsweg über Cytochrom-P450 (CYP)-abhängige Oxidation (u.a. CYP2E1) zu 1-Brom-2-hydroxypropan (1-Brom-2-propanol) oxidiert wird. 1-Brom-2-hydroxypropan kann nun entweder mit GSH oder mit Glucuronsäure konjugiert oder zu Bromaceton oxidiert werden. Bromaceton wiederum wird entweder mit GSH konjugiert oder über Pyruvaldehyd zu Pyruvat und  $\text{CO}_2$  oxidiert oder nach Oxidation zu 3-Brom-1-hydroxypropanon schließlich zu Brompyruvat metabolisiert. Zu einer Freisetzung von Bromid kommt es bei Konjugation von 1-Brompropan, 1-Brom-2-hydroxypropan oder Bromaceton mit GSH sowie bei der Umsetzung von Bromaceton zu Pyruvaldehyd. Als Endprodukte der GSH-Konjugation wurden die entsprechenden Mercaptursäuren bzw. deren S-Oxide im Urin nachgewiesen (siehe Abbildung 1). Bromaceton ist ein hoch reaktiver Metabolit, der zur Neurotoxizität beitragen könnte und eine Vielzahl enzymatischer Reaktionen durch Alkylierung von Proteinen beeinträchtigt. Auch die Oxidation von 1-Brom-2-hydroxypropan zu  $\alpha$ -Bromhydrin, einem weiteren sehr reaktiven Metaboliten, und dessen weitere Metabolisierung zu Bromlactaldehyd, Bromlactat und Brompyruvat wird angenommen (Garner et al. 2007).

Nach inhalativer Exposition stammten mehr als die Hälfte der Metaboliten im Urin von 1-Brom-2-hydroxypropan ab, wobei die Hauptmetaboliten das GSH-Konjugat (34  $\mu\text{M}$ )



Ac: Acetyl-Rest, Ala: Alanin-Rest, Cys: Cystein-Rest, Gluc: Glucuronosyl-Rest, GSH: Glutathion  
 \* eindeutig identifiziert, \*\* nicht eindeutig identifiziert

Abb. 1. Vorgeschlagener Metabolismus von 1-Brompropan bei Ratten und Mäusen nach Garner et al. (2006, 2007)

## 8 1-Brompropan

und das Glucuronid (5  $\mu\text{M}$ ) von 1-Brom-2-hydroxypropan waren. Das GSH-Konjugat von 1-Brompropan fand sich ebenfalls im Urin (8  $\mu\text{M}$ ) (Garner et al. 2007).

Die von Jones und Walsh 1979 vorgeschlagene Metabolisierung von 1-Brompropan zu 3-Hydroxy-1-brompropan und der entsprechenden Mercaptursäure N-Acetyl-S-(3-hydroxypropyl) cystein sowie zu 3-Brompropionat und der entsprechenden Mercaptursäure N-Acetyl-S-(2-carboxyethyl)cystein konnte von Garner et al. 2006 nicht bestätigt werden.

Bei Sprague-Dawley-Ratten, die 8 Wochen lang an 5 Tagen pro Woche jeweils für 6 Stunden pro Tag gegen 50, 300 oder 1800 ml 1-Brompropan/ $\text{m}^3$  exponiert worden waren, zeigten in der hohen Expositionsgruppe die NADHb5-Reduktase und die p-Nitrophenolhydroxylase erhöhte Aktivitäten. „Western-Blot“-Analysen ließen ein starkes Signal für CYP2E1 erkennen. Die Glutathion-S-transferase (GST)-Aktivität war bei männlichen Ratten aller Expositionsgruppen und bei weiblichen Ratten der beiden hohen Expositionsgruppen, die Aktivität der Glutathionperoxidase bei allen exponierten Ratten signifikant erhöht. Die Konzentration an Lipidperoxiden war bei weiblichen Ratten der beiden hohen Expositionsgruppen und bei männlichen Tieren der hohen Expositionsgruppe signifikant erhöht. In den meisten Fällen waren die Enzymaktivitäten bei den männlichen Tieren höher als bei den weiblichen. Die Autoren schlossen daraus, dass der Metabolismus von 1-Brompropan geschlechtsabhängig erfolgt und dass vermutlich CYP2E1 für die Metabolisierung verantwortlich ist. Freie Radikale werden durch die Intermediate (Halogenradikale) gebildet, und GST ist bei der Detoxifizierung und dem Schutz von Organen vor oxidativer Schädigung durch Halogenradikale involviert (NTP 2003 a).

In einer In-vitro-Studie mit Erythrozyten-Lysaten von GSTT1-1-positiven Personen (Konjugierer) wurde Brommethan sehr schnell umgesetzt, Bromethan weniger schnell und 1-Brompropan am langsamsten (Thier et al. 1999).

In einer weiteren In-vitro-Studie mit Erythrozyten-Lysaten von Personen mit unterschiedlicher Fähigkeit zur GSTT1-1-abhängigen Konjugation (Nicht-Konjugierer, Langsam-Konjugierer und Schnell-Konjugierer) wurde 1-Brompropan entsprechend dem Konjugierer-Status nicht bzw. mittelschnell oder schnell umgesetzt (Müller et al. 2003).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Informationen vor.

### 4.2 Wiederholte Exposition

#### Fallberichte

Neurotoxische Symptome fanden sich bei sechs Personen, die ein Klebespray, das 1-Brompropan enthielt, verwendeten. Fünf Personen waren mehr als drei Jahre lang



jeweils über einen Zeitraum von 30 bis 40 Stunden pro Woche exponiert, eine Person während der vorangegangenen drei Monate. Die Exposition war während dieser Monate aufgrund ausgeschalteter Belüftungssysteme besonders hoch. Alle Patienten berichteten über Schmerzen der unteren Extremitäten oder Parästhesien, fünf dieser Patienten über Schwierigkeiten beim Laufen. Sie ließen bei der Untersuchung spastische unvollständige Lähmung, periphere Empfindungslosigkeit und Reflexsteigerung erkennen. Drei Patienten litten unter Übelkeit und Kopfschmerzen. Die Konzentrationen an Bromid im Serum waren erhöht und lagen zwischen 440 und 1700 mg/l, als Referenzbereich wurden 0 bis 400 mg/l angegeben. Auch die Konzentrationen an Chlorid im Serum waren mit 105 bis 139 mmol/l (Referenz 98–107 mmol/l) erhöht. Zum Untersuchungszeitpunkt wurden mittlere Konzentrationen an 1-Bromopropan in der Luft während der Klebevorgänge von 130 ml/m<sup>3</sup> (Bereich 91–176 ml/m<sup>3</sup>) gemessen, mit einem 7-Stunden-TWA von 108 ml/m<sup>3</sup> (Bereich 92–127 ml/m<sup>3</sup>), wobei nach Erkrankung der drei Arbeiter zwei große Entlüfter sowie vermehrt Tischventilatoren eingesetzt wurden. Zwei Jahre nach der Exposition zeigten die beiden am stärksten betroffenen Patienten nur eine geringfügige Verbesserung und sie hatten ebenso wie ein dritter Patient auch weiterhin neuropathische Schmerzen (Majersik et al. 2007). Dieser Bericht weist somit auf ausgeprägte und zum Teil persistierende neurotoxische Effekte nach 1-Bromopropan-Exposition hin.

Ein 19 Jahre alter Mann entwickelte Beschwerden wie Schwäche der unteren Extremitäten und der rechten Hand, Taubheitsgefühl, Schluckbeschwerden und Probleme beim Urinieren, nachdem er zwei Monate lang gegen Lösungsmittel exponiert war. Er war hauptsächlich 1-Bromopropan, aber auch Butylenoxid, 1,3-Dioxolan, Nitromethan sowie anderen nicht näher charakterisierten Bestandteilen ausgesetzt. Untersuchungen der Nervenleitungen deuteten auf eine primäre symmetrische demyelinierende Polyneuropathie hin. Auch im MRT (Magnetresonanztomogramm) waren Veränderungen zu beobachten. Nach Beendigung der Exposition verbesserten sich die Beschwerden (Sclar 1999).

Vier Arbeiter, die über einen Klebstoff gegen 1-Bromopropan exponiert waren und erhöhte Bromidspiegel im Serum zeigten (3,0–12,5 mEq/l; Normbereich < 0,06 mEq/l), wiesen bei der Einweisung in ein Krankenhaus Symptome (z. B. Anorexie, Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Gliederschmerzen, schwankender Gang, Schwäche, Benommenheit) und pathologisch neurologische Befunde (Hypästhesie, Reflexsteigerung, ataxischer Gang, unsicherer Tandemgang) auf, die nach drei Monaten noch weiter bestanden. Bei zwei Arbeitern persistierten die Symptome acht Jahre nach Beginn der Beschwerden. Da alle Arbeiter aus ungeklärter Ursache auch erhöhte Arsenspiegel im Urin hatten (200–318 µg/l), könnten auch diese die Beschwerden hervorgerufen haben (Raymond und Ford 2007).

Ein Arbeiter, der 3 Jahre lang ohne Schutzausrüstung und bei schlechter Ventilation 1-Bromopropan zur Reinigung von Oberflächen (Spray und Tauchbad) verwendet hatte und für die Instandhaltung des Tauchbades zuständig war, ließ 24 bis 48 Stunden lang Verwirrtheit, Dysarthrie, Schwindel und Ataxie erkennen. Die neurologische Untersuchung erbrachte, dass der Patient aufmerksam („alert“), aber zentral verlangsamt und leicht verwirrt war. Die Nervenfunktion und die motorische Kraft waren unbeeinträchtigt, aber sein Gang war breitbeinig und unkoordiniert und der Romberg-Test zur Untersuchung von Störungen des Gleichgewichtssinnes war positiv. Serumbefunde ließen einen Mangel an Anionen und eine erhöhte Chloridkonzentration erkennen. Leichte

## 10 1-Brompropan

sensorische periphere Neuropathie in den oberen und unteren Extremitäten wurde mittels Elektromyogramm nachgewiesen. Konzentrationen an 1-Brompropan in der Luft (Kurzzeitmessungen) betragen  $178 \text{ ml/m}^3$ . Zwei Wochen nach dem Aufsuchen der Ambulanz lagen die Bromidkonzentrationen im Serum bei  $480 \text{ mg/l}$ ; als Normbereich werden von diesen Autoren  $0$  bis  $100 \text{ mg/l}$  angegeben. Die periphere Neuropathie und Ataxie persistierten ein Jahr. Der Patient berichtete auch über mentale Störungen und beendete die Tätigkeit in der Fabrik wegen anhaltender gesundheitlicher Probleme (CDC 2008).

Ein ehemals gesunder Mann berichtete über Kopfschmerzen, Übelkeit, Verwirrtheit und Unwohlsein, nachdem er sechs Wochen vorher seine chemische Reinigung von Perchloroethylen auf 1-Brompropan ( $>95\%$ ) umgestellt hatte. In den ersten beiden Tagen traten ungewöhnliche Müdigkeit und Kopfschmerzen auf, und er entwickelte Arthralgie, visuelle Schwierigkeiten bei der Fokussierung, Parästhesie und Muskelzucken. Die körperliche Untersuchung und ein Computertomogramm des Kopfes waren bis auf einen leichten Tremor in den unteren Extremitäten normal. Die 1-Brompropan-Konzentrationen in der Luft lagen während der Reinigung von Kleidung um das 75- bis 250-fache über den Hintergrundwerten (k.A. hierzu) (CDC 2008).

### Querschnittstudien

Bei einer ersten Untersuchung (November 2000) wurden bei Beschäftigten, die 1-Brompropan in einem Klebespray anwendeten, im Mittel 1-Brompropan-Konzentrationen von  $65,9 \text{ ml/m}^3$  (Bereich  $41,3$  bis  $143,0 \text{ ml/m}^3$ ) gemessen. Für 2-Brompropan lagen die Konzentrationen bei  $0,66 \text{ ml/m}^3$  (Bereich  $0,33$  bis  $1,35 \text{ ml/m}^3$ ). Bei Messungen etwa 8 Monate nach der ersten Untersuchung an drei aufeinander folgenden Tagen erhöhte sich die mittlere Konzentration an 1-Brompropan vom ersten Tag ( $16,6 \text{ ml/m}^3$ ) bis zum dritten Tag ( $23,3 \text{ ml/m}^3$ ), war aber niedriger als bei der ersten Untersuchung. An zwei Arbeitsplätzen lagen die mittleren Expositionen über  $25 \text{ ml/m}^3$ . Bei der Befragung von 27 Beschäftigten (12 Exponierte, 18 Nicht-Exponierte) zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung gaben die Exponierten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger verschwommenes Sehen und Schwindel an; vermehrt, aber nicht signifikant, waren Schwäche in den Armen, Füßen, Beinen und Probleme beim Laufen. Die Blutparameter waren im Normbereich. Der Test auf Gleichgewicht in aufrechter Position ließ keinen Unterschied erkennen. Als signifikant erwies sich ein verstärkter Tremor der rechten Hand (NIOSH 2002 a).

Im Jahre 1998 wurden von NIOSH 46 Arbeiter, die 1-Brompropan in einem Klebespray für Sitzpolster verwendeten, einer Gesundheitsuntersuchung mit Blutuntersuchung unterzogen, und es erfolgte eine Befragung mit einem medizinischen Fragebogen. Expositionskonzentrationen an 1-Brompropan lagen in einem Bereich von  $60,0$  bis  $381,2 \text{ ml/m}^3$ , im Mittel bei  $168,9 \text{ ml/m}^3$ . Die höchsten mittleren Expositionen wurden in drei Abteilungen mit  $117$ ,  $170$  und  $197 \text{ ml/m}^3$  gemessen. Die Blutparameter waren nicht verändert. Die Beschäftigten mit den höchsten Expositionen berichteten über Kopfschmerzen. Bei Arbeitern, die über Symptome klagten (z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsprobleme, Gefühl von Trunkenheit, schmerzhaftes Kribbeln in Händen und Füßen, Tremor), war die mittlere 1-Brompropan-Konzentration nicht höher als bei den anderen Arbeitern (NIOSH 2002 b). Da allerdings eine nicht-exponierte Kontrollgruppe fehlt und alle Arbeiter relativ hoch exponiert waren, ist eine valide Aussage über Effekte von 1-Brompropan aus dieser Studie nicht möglich.

Im Jahre 1999 wurde von NIOSH eine weitere Gesundheitsuntersuchung an 43 Beschäftigten durchgeführt, nachdem 4 Beschäftigte mit neurologischen Symptomen in einem Krankenhaus behandelt worden waren. In dem Betrieb wurde 1-Brompropan in einem Klebespray verwendet. 30 Personen erwiesen sich als gering exponiert, 13 als hoch exponiert. Zehn der 13 hoch exponierten Personen waren Frauen. Die Expositionskonzentrationen wurden im November 1999 in einem Bereich von 18 bis 254 ml/m<sup>3</sup> mit dem geometrischen Mittel von 81,2 ml/m<sup>3</sup> gemessen, im Januar 2001 in einem Bereich von 7 bis 254 ml/m<sup>3</sup> mit dem geometrischen Mittel von 45,7 ml/m<sup>3</sup>. Die gering exponierten Arbeiter waren 1-Brompropan-Konzentrationen in einem Bereich von 0,1 bis 4,9 ml/m<sup>3</sup> im geometrischen Mittel von 1,1 ml/m<sup>3</sup> ausgesetzt. Die Symptome, die sich als mit der Exposition assoziiert erwiesen, waren Kopfschmerzen, Nervosität und das Gefühl von Trunkenheit. Die Blutparameter wiesen keine Auffälligkeiten auf. Keiner der Beschäftigten gab an, ärztlich diagnostizierte Reproduktionseinschränkungen zu haben oder infertil zu sein. Spermienuntersuchungen an 9 Beschäftigten (3 hoch exponierte, 6 gering exponierte) ließen bei 5 dieser Personen abnorme Spermienparameter erkennen; allerdings waren 4 dieser 5 Beschäftigten nur gering gegen 1-Brompropan exponiert. An 42 der 43 Arbeiter wurden Untersuchungen zur Nervenleitfähigkeit durchgeführt; bei 5 Arbeitern lagen diese nicht im Normbereich, jedoch waren nur 2 dieser Arbeiter gegen 1-Brompropan hoch exponiert (NIOSH 2003).

In zwei Fabriken wurde bis zum Jahr 1996 ausschließlich 2-Brompropan produziert, die Produktion zwischen 1996 und 1999 aber auf 1-Brompropan umgestellt. Zum Untersuchungszeitpunkt (Mai 1999) wurde 96,74% reines 1-Brompropan produziert mit 0,83% Verunreinigung durch 2-Brompropan. Stationär gemessene mediane Konzentrationen für die Summe von 1- und 2-Brompropan lagen zwischen 2,2 und 86,9 ml/m<sup>3</sup> und maximale Konzentrationen wurden bis 90,2 ml/m<sup>3</sup> gemessen. Mit personenbezogenen passiven Proben Sammlern wurden während einer Schicht Expositionen von 0,9 bis 170 ml/m<sup>3</sup> ermittelt (Ichihara et al. 2004 a), wobei als geometrisches Mittel 52,5 ml/m<sup>3</sup> angegeben wurden (Ichihara et al. 2004 b). Insgesamt waren 24 Frauen und 13 Männer exponiert. Von den 24 untersuchten Frauen wurden 10 in die Expositionsgruppe  $\geq 56,9$  ml/m<sup>3</sup> aber  $< 76,02$  ml/m<sup>3</sup>, und 10 in die Expositionsgruppe  $\geq 76,02$  ml/m<sup>3</sup> eingeteilt. Für 4 Frauen lagen keine Expositionsmesswerte vor. Die Gruppe der exponierten Männer wurde aufgrund der geringen Anzahl nicht weiter unterteilt. Von den Beschäftigten wurden häufig Irritationserscheinungen zusätzlich zu Kopfschmerzen, Schwindel und schwerem Kopf berichtet. Auch die Autoren der Studie berichten über Irritationsercheinungen an Nase und Schleimhäuten der Augen während des Besuchs der Fabriken. Symptome der Beschäftigten waren (mit abnehmender Inzidenz) sonderbare Geruchswahrnehmung, Nasenirritation, Rachenschmerzen, schmerzende Augen, Taumel oder Schwindel, sonderbarer Geschmack, Benommenheit, schwerer Kopf, getrübbtes Augenlicht, gerötetes Gesicht und Vergiftungsgefühl. Die berichteten Inzidenzen an Symptomen traten sowohl bei Frauen auf, die  $\geq 56,9$  ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> als auch  $\geq 76,02$  ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> exponiert waren. Den Autoren nach weisen diese Symptome auf Irritationen der Schleimhäute und adverse, aber nicht schwerwiegende chronische ZNS-Effekte hin. Hämatologische, biochemische oder andere Parameter ließen keine Korrelation zur Exposition erkennen. Eine Korrelation zeigte sich zwischen den Konzentrationen von 1-Brompropan in der Luft und im Urin (Ichihara et al. 2004 a).

Im Jahre 2001 wurde eine weitere Untersuchung in der gleichen Fabrik an 23 von 27 Arbeiterinnen, die gegen 1-Brompropan exponiert waren, durchgeführt. Als Kontrollen

## 12 1-Brompropan

dienten 23 dem Alter angepasste Arbeiterinnen einer Brauerei. Zum Untersuchungszeitpunkt wurden 1-Brompropankonzentrationen von 0,34 bis 49,19 ml/m<sup>3</sup> (geometrisches Mittel 2,92 ml/m<sup>3</sup>) gemessen, wobei es sich um einmalige 8-stündige, personenbezogene Messungen mittels passiver Probenahmegeräte handelte. 12 der 23 Arbeiterinnen waren erst seit 1999 beschäftigt und daher nur gegen 1-Brompropan exponiert. Die Arbeiterinnen wurden befragt und bezüglich neurologischer, elektrophysiologischer, hämatologischer und biochemischer Veränderungen untersucht, und es wurden Verhaltenstests durchgeführt. Die gesamte Gruppe der exponierten Arbeiterinnen, wie auch die Untergruppe der seit 1999 exponierten Arbeiterinnen, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt erhöhte distale Latenzzeiten motorischer Nerven und verringerte Leitungsgeschwindigkeiten sensorischer Nerven auf, verringertes Vibrationsempfinden in den Füßen und in den Fingern, Veränderungen in Verhaltenstests („Digit Span Backwards“, „Benton Visual Memory Test“, „Pursuit Aiming Test“), Veränderungen im „Profile of Mood States“-Test (Anspannung, Depression, Angst, Müdigkeit, Verwirrung) sowie – meist jedoch nicht signifikant – ein leicht beeinträchtigtes Gleichgewicht in aufrechter Position. Bei dem verringerten Vibrationsempfinden in den Füßen waren 15 der 23 Arbeiterinnen betroffen. Einige Ergebnisse waren für die Gruppe der seit 1999 Beschäftigten zwar verändert, aufgrund der kleineren Gruppengröße statistisch aber nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Resultaten der gesamten Gruppe (n = 23) und der Untergruppe der seit 1999 Beschäftigten (n = 12) war nicht zu erkennen. Die Autoren schließen, dass 1-Brompropan adverse Effekte auf periphere sensorische Nerven, motorische Nerven und auf das ZNS des Menschen hat. Die Autoren weisen auf die nur an einem Tag durchgeführte Expositionsmessung hin und schließen höhere Expositionskonzentrationen nicht aus (Ichihara et al. 2004 b). Die Ergebnisse dieser Studie sind daher für qualitative, aber nicht für quantitative Aussagen geeignet. Die neurologischen Befunde dieser Studie sind auffällig und lassen im Vergleich zu den Kontrollen eine deutliche Zunahme sensorischer Veränderungen erkennen (erhöhte distale Latenzzeiten motorischer Nerven, verringerte Leitungsgeschwindigkeiten sensorischer Nerven, verringerte Fähigkeit zur Erfassung von Vibrationen), die mit den Berichten der anderen Autoren über 1-Brompropan-bedingte Veränderungen sensorischer und motorischer Nerven übereinstimmen. Insbesondere das bei den meisten Arbeiterinnen zu beobachtende verringerte Vibrationsempfinden ist als ernst zu nehmender Befund zu werten. Es wäre jedoch eine deutlichere Beeinträchtigung des Gleichgewichtes in aufrechter Position zu erwarten gewesen.

In einer nur in chinesischer Sprache mit englischer Zusammenfassung vorliegenden Studie wurden 116 1-Brompropan-exponierte Arbeiter (keine Angabe zur Expositionskonzentration) sowie 113 nicht-exponierte Arbeiter auf GSTT1- und GSTM1-Polymorphismus untersucht. Die Autoren berichten, dass der GSTT1-Polymorphismus und die Exposition Einfluss auf die Leitungsgeschwindigkeit der sensorischen Nerven (SCV) und die distale Latenz (DL) haben. So wiesen 1-Brompropan-exponierte Arbeiter des GSTT1-Null-Typs im Vergleich zu nicht 1-Brompropan-exponierten Arbeitern mit normalem GSTT1-Typ eine signifikant langsamere Nervenleitungsgeschwindigkeit ( $40,1 \pm 5,3$  m/s gegenüber  $45,3 \pm 5,0$  m/s) und eine längere distale Latenz ( $8,3 \pm 2,0$  ms gegenüber  $6,3 \pm 1,3$  ms) auf. Der GSTT1-Polymorphismus ließ auch einen Einfluss auf die Leitungsgeschwindigkeit motorischer Nerven erkennen. Es ergaben sich jedoch keine Hinweise auf einen Einfluss des GSTM1-Polymorphismus auf die Nervenleitungsgeschwindigkeit 1-Brompropan-exponierter Arbeiter (Wang et al. 2007).

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 4.6 Genotoxizität

Die DNA-Schädigung in peripheren Leukozyten 1-Brompropan-exponierter Arbeiter wurde in einem „Comet-Assay“ gemessen. Zur Erfassung der Exposition wurden sowohl personenbezogene Konzentrationsmessungen in der Luft (1 bis 3 Tage für jeweils 8 Stunden pro Tag) als auch Bromidbestimmungen in Serum und Urin der Arbeiter durchgeführt. Die 1-Brompropan-Konzentrationen lagen in Anlage A bei  $83 \pm 85 \text{ ml/m}^3$  (Bereich  $0,2\text{--}271 \text{ ml/m}^3$ ) und in Anlage B bei  $21 \pm 5 \text{ ml/m}^3$  (Bereich  $4\text{--}27 \text{ ml/m}^3$ ). Am höchsten exponiert waren Arbeiter, die 1-Brompropan in einem Klebespray verwendeten. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Konzentration an 1-Brompropan in der Luft und der Bromidkonzentration in Serum und Urin. Im „Comet-Assay“ waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Arbeitern mit hoher Exposition und Arbeitern mit geringerer Exposition zu erkennen; allerdings wiesen die am höchsten exponierten Arbeiter der Anlage A am Ende der Arbeitswoche einen signifikant höheren „Tail Moment Dispersion Coefficient“ auf. Den Autoren zu Folge ließe dies auf einen Effekt in einer Subpopulation schließen, wenn in einer Kontrolle, die aber nicht mitgeführt wurde, diese Erhöhung nicht zu sehen gewesen wäre. Als Einflussfaktoren wurden das Geschlecht (Frauen waren höher exponiert als Männer) und die Anlage (Anlage A mit höheren Expositionen) sowie die GSTM1 (der Nachweis des Gens war assoziiert mit einer Erhöhung des „Tail Moment Dispersion Coefficient“) identifiziert. Die Autoren sehen es als möglich an, dass 1-Brompropan zu einer Depletion von GSH führt, was dazu beiträgt, dass die Empfindlichkeit gegenüber anderen Ursachen von oxidativem Stress erhöht wird (Toraason et al. 2006). Für eine Aussage zu einer möglichen genotoxischen Wirkung von 1-Brompropan ist diese Studie nicht geeignet.

### 4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 14 1-Brompropan

# 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

## 5.1 Akute Toxizität

### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die akute 4-Stunden-LC<sub>50</sub> für Wistar-Ratten wurde mit 35 g/m<sup>3</sup> (nach Angaben der Autoren 6958 ml/m<sup>3</sup>) bestimmt (NTP 2002), die für Sprague-Dawley-Ratten mit 14374 ml/m<sup>3</sup> (Kim et al. 1999).

Im Gegensatz zu Ratten sind Mäuse deutlich sensitiver; 300 bis 400 ml/m<sup>3</sup> waren letal für Mäuse (Liu et al. 2009).

### 5.1.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD<sub>50</sub> bei Ratten wurde mit > 2000 mg/kg KG bestimmt (NTP 2003 a).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

#### Ratten

#### **Studien zur allgemeinen Toxizität**

Studien zur allgemeinen Toxizität von 1-Brompropan nach wiederholter inhalativer Exposition sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In einer 4-Wochen-Studie an Ratten zeigten sich ab der niedrigsten Konzentration von 398 ml/m<sup>3</sup> Vakuolisierungen im Gehirn, ab 993 ml/m<sup>3</sup> Veränderungen im Blutbild (verringerte Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt und Hämatokrit) sowie Organgewichtsveränderungen (Leber, Milz, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nieren). Bei 1590 ml/m<sup>3</sup> war die Mortalität erhöht und die Tiere zeigten Ataxie, Nierenläsionen und Hodenveränderungen (NTP 2003 a).

In einer 13-Wochen-Studie an Ratten aus dem Jahre 1997 wurden ab 397 ml/m<sup>3</sup> leichte zentrilobuläre Vakuolisierungen in der Leber und bei 596 ml/m<sup>3</sup> erhöhte relative Lebergewichte bei männlichen Tieren beobachtet. Weitere Effekte (Körpergewicht, Ophthalmologie, Hämatologie, klinische Biochemie, Urinanalyse, Hoden, Ovarien) zeigten sich nicht. Die NOAEC wurde mit 199 ml/m<sup>3</sup> ermittelt (NTP 2003 a).

In einer unveröffentlichten 2-Generationenstudie an Ratten (siehe Kapitel 5.5.1 und Tabelle 2) traten jedoch bereits ab 250 ml/m<sup>3</sup> zentrilobuläre Vakuolisierungen in der Leber männlicher Tiere auf, das absolute Gehirngewicht und das Prostatagewicht waren verringert, und es kam zu Mineralisierungen im Nierenbecken und Hämosiderinablagerungen in der Milz. Ab 500 ml/m<sup>3</sup> wurden Effekte auf die Fertilität und auf die Spermien beobachtet, bei 750 ml/m<sup>3</sup> Effekte auf die Ovarien und komplette Infertilität. Die NOAEC wurde mit 100 ml/m<sup>3</sup> erhalten (Ichihara 2005; NTP 2003 a).

Tab. 1. Studien zur allgemeinen Toxizität mit wiederholter inhalativer Exposition von Ratten gegen 1-Bromopropan

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> F344, 5 ♂ + 5 ♀	<b>2 Wochen,</b> 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>ab 125 ml/m<sup>3</sup>:</b> Niere: absol. (♀) u. rel. (♂ + ♀) Nierengew. ↑; <u>Leber:</u> rel. (♀) Lebergew. ↑ <b>500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität (1/5 ♂) <b>ab 500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: absol. (♀) u. rel. (♂) Lebergew. ↑; <u>Nase:</u> minimale bis leichte eitrige Entzündung (♂) <b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↓ (♂); <u>Niere:</u> absol. (♂) Nierengew. ↑; <u>Leber:</u> absol. (♂) Lebergew. ↑; <u>Nase:</u> minimale Nekrose (♂) u. Regeneration (♀) des respir. Epithels <b>2000 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↓ (♂ + ♀); <u>Nase:</u> minimale Nekrose (♂) u. Regeneration (♀) des respir. Epithels	NTP 2009 a, 2011
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 10 ♂ + 10 ♀	<b>4 Wochen,</b> 0, 398, 993, 1590 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>398 ml/m<sup>3</sup>:</b> Vakuolisierungen im Gehirn <b>993 ml/m<sup>3</sup>:</b> Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt u. Hämatokrit ↓, rel. Organgew. ↑ (Leber, Milz, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nieren), Vakuolisierungen im Gehirn <b>1590 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität (8/10 ♂, 3/10 ♀), Ataxie, hypotoner Gang, Vakuolisierungen im Gehirn u. Knochenmark, Nierenläsionen, atrophische Hodenveränderungen	NTP 2003 a
<b>Ratte,</b> F344, 10 ♂ + 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0; 62,5; 125; 250; 500; 1000 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>62,5 ml/m<sup>3</sup>:</b> NOAEC <b>125 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: Lebergew. ↑ (♀) <b>ab 250 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: Lebergew. ↑ (♂), zytoplasm. Vakuolisierung (♂); <u>Spermien:</u> Konzentration ↓ (statist. nicht sign.); <u>Östruszyklus:</u> Östrus ↑ (niedrigere Konz. nicht untersucht) <b>ab 500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: zytoplasm. Vakuolisierung (♀), Sorbitol-Dehydrogenase-Aktiv. ↑ (♂); <u>Spermien:</u> Konzentration ↓ (statist. sign.) <b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↓ (♂); <u>Nase:</u> Entzündung (2/10 ♂); <u>Leber:</u> hepatozelluläre Degeneration (7/10 ♀), Sorbitol-Dehydrogenase-Aktiv. ↑ (♀); <u>Prostata:</u> Entzündung (♂); <u>Milz, Niere:</u> Organgew. ↑ (♀); <u>Spermien:</u> Konzentration, Motilität u. Anzahl deutlich ↓	NTP 2009 a
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 15 ♂ + 15 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 99, 199, 397, 596 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>199 ml/m<sup>3</sup>:</b> NOAEC <b>397 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: leichte zentrilobuläre Vakuolisierungen (3/15 ♂) <b>596 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: rel. Lebergew. ↑ (♂), leichte bis mittelstarke Vakuolisierungen (6/15 ♂, 1/15 ♀); keine weiteren Effekte (KG, Ophthalmologie, Hämatologie, klinische Biochemie, Urinanalyse, Hoden, Ovarien)	NTP 2003 a

## 16 1-Brompropan

Tab. 1. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , F344, 10 ♂ + 10 ♀	<b>2 Jahre</b> , 0; 125; 250; 500 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>ab 125 ml/m<sup>3</sup></b> : <u>Nase</u> : Entzündung u. Hyperplasia der Drüsen (♂, ♀), Hyperplasia des respir. Epithels (♀) <b>ab 250 ml/m<sup>3</sup></b> : <u>Larynx</u> : Entzündung (♂, ♀), Plattenepithelmetaplasie (♀) <b>500 ml/m<sup>3</sup></b> : <u>Nase</u> : eitrig Entzündung (♂, ♀), Metaplasie des olfaktorischen Epithels (♀); <u>Trachea</u> : epitheliale Hyperplasia (♀); <u>Lunge</u> : eitrig Entzündung <i>siehe auch Tab. 2</i>	NTP 2009 a

Darüber hinaus wurden im Rahmen des NTP Inhalationsstudien für 2 Wochen, 13 Wochen und 2 Jahre an Ratten durchgeführt. Zielorgane waren die Leber, der Respirationstrakt und die Reproduktionsorgane. In der Leber fanden sich bei Ratten erhöhte Organ Gewichte (13-Wochen-Studie ab 125 ml/m<sup>3</sup> bei weiblichen Tieren, ab 250 ml/m<sup>3</sup> bei männlichen Tieren), zytoplasmatische Vakuolisierungen (13-Wochen-Studie ab 250 ml/m<sup>3</sup>) und Degenerationen (13-Wochen-Studie bei 1000 ml/m<sup>3</sup>). Verringerte Spermienkonzentrationen und Beeinträchtigungen des Östruszyklus zeichneten sich in der 13-Wochen-Studie ab 250 ml/m<sup>3</sup> ab. Effekte auf den Respirationstrakt wurden in der 13-Wochen-Studie erst bei 1000 ml/m<sup>3</sup> beobachtet, in der 2-Jahre-Studie jedoch bereits ab der niedrigsten Konzentration von 125 ml/m<sup>3</sup> (siehe Tabelle 2). Auffällig waren Entzündungserscheinungen, die in der Nase ab 125 ml/m<sup>3</sup> auftraten (chronisch aktive Entzündungen, Hyperplasia von Drüsen in der Nase), im Larynx ab 250 ml/m<sup>3</sup> und in der Lunge bei 500 ml/m<sup>3</sup>. Bei 500 ml/m<sup>3</sup> waren die Entzündungen vermehrt eitrig mit Splendore-Hoeppli-Material, und es fanden sich bei weiblichen Tieren in der Nase vermehrt Metaplasien (NTP 2009 a).

Aus den Inhalationsstudien an Ratten zur allgemeinen Toxizität ist daher keine NOAEC ableitbar. Die LOAEC ist 125 ml/m<sup>3</sup>.

### Studien zur Neurotoxizität

Studien zur Neurotoxizität von 1-Brompropan nach wiederholter inhalativer Exposition sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In einer 13-Wochen-Studie an Ratten fanden sich bei Konzentrationen von bis zu 1250 ml/m<sup>3</sup> keine histologischen Veränderungen in Gehirn oder Nervenfasern (Sohn et al. 2002). Zur Erfassung der neurotoxischen Wirkung von 1-Brompropan sind jedoch die üblichen histologischen Untersuchungen nicht geeignet. Hierfür sind spezifische Untersuchungen erforderlich.

Zur Untersuchung biochemischer Veränderungen, die der Neurotoxizität von 1-Brompropan zu Grunde liegen, wurden eine Studie mit 7-tägiger Exposition und eine Studie mit 12-wöchiger Exposition durchgeführt. Beide Studien ließen als sensitivsten Parameter eine verringerte Kreatinkinase-Aktivität im Rückenmark ab der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 200 ml/m<sup>3</sup> erkennen. Ab 400 ml/m<sup>3</sup> war in beiden Studien die Neuronen-spezifische  $\gamma$ -Enolase-Aktivität im Großhirn verringert; das Glia-spezifische



Tab. 2. Histologische Veränderungen nach 2-jähriger inhalativer Exposition von Ratten gegen 1-Bromopropan (NTP 2009 a)

		1-Bromopropan-Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )			
		0	125	250	500
<b>Nase</b>					
Entzündung, chronisch eitrig	♂	0/50	1/48	2/48	7/50**
	♀	0/50	1/50	3/49	7/50**
Entzündung, chronisch aktiv	♂	29/50	33/48	34/48	35/50
	♀	24/50	37/50**	37/49**	36/50**
Epithel, Akkumulation hyaliner Tröpfchen	♂	44/50	39/48	36/48	44/50
	♀	48/50	48/48	49/49	47/50
Drüsen, Hyperplasie	♂	5/50	14/48*	14/48**	15/50**
	♀	6/50	23/50**	28/49**	30/50**
respiratorisches Epithel, Hyperplasie	♀	5/50	13/50*	9/49	18/50**
olfaktorisches Epithel, Metaplasie, respiratorisch	♀	3/50	4/50	6/49	9/50*
<b>Larynx</b>					
Entzündung, chronisch aktiv	♂	21/50	28/50	31/50*	26/50
	♀	18/50	25/50	30/50**	32/50**
Plattenepithelmetaplasie	♀	3/50	2/50	6/50	21/50**
<b>Trachea</b>					
Entzündung, chronisch aktiv	♀	0/50	4/50	1/50	6/50**
Epithel, Hyperplasie	♀	0/50	0/50	0/50	4/50*
<b>Lunge</b>					
Entzündung, chronisch eitrig	♂	0/50	0/50	1/50	3/50
	♀	0/50	0/50	0/50	4/50*

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01

sche β-S100-Protein im ZNS war hingegen nicht beeinträchtigt (Wang et al. 2002, 2003). Die weiteren Veränderungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Messungen von Neurotransmittern und Proteinen im Gehirn von Ratten ließen vereinzelt Veränderungen bei 50 oder 200 ml/m<sup>3</sup> in nur einzelnen Gehirnregionen erkennen (z. B. Taurin oder Glutamat im Mittelhirn verringert), wobei die Autoren Taurin als sensitiven Parameter identifizierten. Veränderungen in mehreren Gehirnarealen waren allerdings nur bei 1000 ml/m<sup>3</sup> zu beobachten: verringerte Taurin- und GABA-Konzentrationen, erhöhte Glutamin- und Aspartat-Konzentrationen und veränderte Aminosäure-Zusammensetzungen im Gehirn (Suda et al. 2008).

In einer 12-Wochen-Studie an Ratten fanden sich verringerte Griffstärke der Vorder- und Hinterpfoten sowie verringerte Kreatinkinase-Aktivität ab 400 ml/m<sup>3</sup>, wobei bei 200 ml/m<sup>3</sup> die Griffstärke der Hinterpfoten in der 4. Expositionswoche signifikant beeinträchtigt und die Kreatinkinase-Aktivität verringert war, jedoch statistisch nicht signifikant. Bei 800 ml/m<sup>3</sup> fanden sich verringerte Nervenleitungsgeschwindigkeiten und

## 18 1-Brompropan

Tab. 3. Studien zur Neurotoxizität mit wiederholter inhalativer Exposition von Ratten gegen 1-Brompropan

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 8 ♂	<b>7 Tage,</b> 0, 200, 400, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d	<b>ab 200 ml/m<sup>3</sup>:</b> Kreatinkinase-Aktiv. im Stammhirn u. Rückenmark ↓, Gesamt-GSH im Rückenmark ↑ <b>ab 400 ml/m<sup>3</sup>:</b> γ-Enolase-Aktiv. im Großhirn u. Kleinhirn ↓, Kreatinkinase-Aktiv. im Großhirn ↓, NSH im Stammhirn ↓ <b>800 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↓, Kreatinkinase-Aktiv. im Kleinhirn u. im Plasma ↓, Gesamt-GSH im Großhirn u. Kleinhirn ↓, NSH im Großhirn, Kleinhirn u. Rückenmark ↓	Wang et al. 2002
<b>Ratte,</b> F344, 4–5 ♂	<b>3 Wochen,</b> 0, 50, 200, 1000 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>ab 50 ml/m<sup>3</sup>:</b> Taurin (Mittelhirn) ↓ <b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> GABA ↓, Taurin ↓, Aspartat und Glutamin ↑, sign. Veränderungen in der Aminosäure-Zusammensetzung im Gehirn	Suda et al. 2008
<b>Ratte,</b> F344, 5 ♂	<b>3 Wochen,</b> 0, 10, 50, 200, 1000 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>10 ml/m<sup>3</sup>:</b> NOAEC (Verhaltensänderungen) <b>ab 50 ml/m<sup>3</sup>:</b> spontane lokomotorische Aktivität ↑ (reversibel) <b>200 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↑, motorische Aktivität im „Open-Field-Test“ ↑, Griffstärke ↓ <b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Abnahme, Körpertemperatur ↓, Schwimmzeit im Wasserlabyrinth ↑, Urinabsonderung und Defäkation ↓	Honma et al. 2003
<b>Ratte,</b> Wistar, 12 ♂	<b>4 Wochen, 0,</b> 1500 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>1500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Studie zur Hypererregbarkeit: im Hippocampus (in vitro) beeinträchtigte präsynaptische Leitfähigkeit („paired-puls ratio“ ↑)	Fueta et al. 2000
<b>Ratte,</b> Wistar, 9 ♂	<b>7 Wochen, 0,</b> 1000 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7d/w	<b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↓, Paralyse der Hinterpfoten, maximale Leitungsgeschwindigkeit motorischer Nerven (MCV) ↓, distale Latenzzeit peripherer Nerven (DL) ↑, Degeneration der Myelinscheide u. peripherer Nerven, axonale Schwellung des Nucleus gracilis	Yu et al. 1998, 2001
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 10 ♂ + 10 ♀	<b>8 Wochen, 0,</b> 50, 300, 1800 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>50 ml/m<sup>3</sup>:</b> rel. Nebennierengew. ↑ (♂), rel. Thymusgew. ↓ (♀) <b>300 ml/m<sup>3</sup>:</b> NOAEC [rel. Leber- u. Gehirngew. ↑ (♂)] <b>1800 ml/m<sup>3</sup>:</b> Ataxie, Aktivität ↓, KG-Zunahme ↓, Nierenzylinder (♀); keine makroskopisch sichtbaren Organveränderungen, rel. Hodengew. ↑ (♂), rel. Ovargew. ↑ (♀), rel. Nierengew. ↑ (♂ + ♀)	Kim et al. 1999
<b>Ratte,</b> Wistar, 12 ♂	<b>8 Wochen, 0,</b> 700 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>700 ml/m<sup>3</sup>:</b> Studie zur Hypererregbarkeit: im Hippocampus (in vitro) beeinträchtigte präsynaptische Leitfähigkeit („paired-puls ratio“ ↑), MAP-Kinase ↑, Ca <sup>2+</sup> /Calmodulin-abhängige Proteinkinase II ↑, Proteinkinase C nicht verändert	Fueta et al. 2002

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Wistar, insges. 66 ♂	<b>8 oder 12 Wochen</b> , 0, 200, 400 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>200 ml/m<sup>3</sup></b> : NOAEC <b>400 ml/m<sup>3</sup></b> : Studie zur Hypererregbarkeit: in den Granularzellen des Gyrus dentatus verminderte Hemmung, Bromid-Konzentration im Gehirn ↑	Fueta et al. 2007
<b>Ratte</b> , Wistar, 12 ♂	<b>12 Wochen</b> , 0, 700 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>700 ml/m<sup>3</sup></b> : Studie zur Hypererregbarkeit: im Hippocampus (Gyrus dentatus und CA1) verminderte Hemmung („disinhibition“); reversibel nach 4-wöchiger Nachbeobachtungzeit	Fueta et al. 2004
<b>Ratte</b> , Wistar, 11 ♂	<b>12 Wochen</b> , 0, 200, 400, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>200 ml/m<sup>3</sup></b> : NOAEC [Griffstärke der Hinterpfoten ↓(nur. 4. Expositionswoche); Kreatinkinase-Aktiv. ↓ (nicht sign.)] <b>ab 400 ml/m<sup>3</sup></b> : KG-Zunahme ↓, Griffstärke der Vorder- und Hinterpfoten ↓, Kreatinkinase-Aktiv. ↓ <b>800 ml/m<sup>3</sup></b> : maximale Leitungsgeschwindigkeit motorischer Nerven (MCV) ↓, distale Latenzzeit peripherer Nerven (DL) ↑, absol. Großhirngew. ↓, absol. Gew. des Wadenmuskels (Musculus gastrocnemius) ↓, Veränderungen der Myelinscheide peripherer Nerven, Schwellung des präterminalen Axons des Nucleus gracilis, irreguläre Bänderung des Unterschenkelmuskels (Musculus soleus)	Ichihara et al. 2000 a
<b>Ratte</b> , Wistar, 9 ♂	<b>12 Wochen</b> , 0, 200, 400, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>ab 200 ml/m<sup>3</sup></b> : Kreatinkinase-Aktiv. im Rückenmark ↓ <b>ab 400 ml/m<sup>3</sup></b> : KG-Zunahme ↓, $\gamma$ -Enolase-Aktiv. im Großhirn ↓, Kreatinkinase-Aktiv. im Großhirn, Kleinhirn u. Stammhirn ↓, PSH im Kleinhirn ↓ <b>ab 800 ml/m<sup>3</sup></b> : absol. Großhirngew. ↓, Hsp27 im Kleinhirn, Stammhirn u. Rückenmark ↑, Gesamt-GSH im Großhirn, Kleinhirn u. Stammhirn ↓, im Rückenmark ↑, GSSG im Großhirn ↑, NSH im Großhirn u. Stammhirn ↓, PSH im Stammhirn u. Rückenmark ↓, lösliches Protein im Großhirn ↑	Wang et al. 2003
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley, 10 ♂ + 10 ♀	<b>13 Wochen</b> , 0, 200, 500, 1250 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>bis 1250 ml/m<sup>3</sup></b> : keine pathologischen Anzeichen in weißer oder grauer Gehirns substanz, Reizung der Nervenfasern, licht- oder elektronenmikroskopische Studien der sakralen und peronealen Nervenfasern ohne signifikanten Unterschied	Sohn et al. 2002

Abkürzungen: GSH: Glutathion; GSSG: oxidiertes Glutathion; NSH: nicht Protein-gebundene Sulfhydryl-Base; PSH: Protein-gebundene Sulfhydryl-Base

## 20 1-Brompropan

Veränderungen in der Waden- und Unterschenkelmuskulatur (Ichihara et al. 2000 a). Zur Erfassung von Verhaltensänderungen wurden Ratten 3 Wochen lang gegen 1-Brompropan exponiert. Ab  $50 \text{ ml/m}^3$  war eine Stimulation des explorativen Verhaltens zu erkennen (erhöhte spontane lokomotorische Aktivität). Bei  $200 \text{ ml/m}^3$  wurde eine erhöhte Futteraufnahme verbunden mit einer erhöhten Körpergewichtszunahme beobachtet. Ab dieser Konzentration fand sich im „Open-Field-Test“ eine konzentrationsabhängige, aber nicht signifikant verringerte „Freezing Time“ (Latenzzeit, bevor die Startposition verlassen wird) und erhöhte Scores für „Ambulation“ (Umherwandern) und „Rearing“ (Aufrichten); entsprechende Effekte werden auch bei exzitatorisch wirkenden Pharmaka beobachtet. Eine ab dieser Konzentration aufgetretene verringerte Griffstärke („Traction Test“) weist auf Muskelschwäche hin, die sich bei  $1000 \text{ ml/m}^3$  in einem beeinträchtigten Schwimmverhalten äußerte. Bei  $1000 \text{ ml/m}^3$  wurden zusätzlich verringerte Defäkation und Urinabsonderung beobachtet, wie sie mit anxiolytischen Pharmaka zu beobachten sind. Keine Effekte zeigten sich auf Koordination (Rotarod), Gedächtnisleistung oder das Lernverhalten (passiver Vermeidungstest). Insgesamt werten die Autoren die Wirkung von 1-Brompropan als exzitatorisch und anxiolytisch (Honma et al. 2003). Die NOAEC aus dieser Studie liegt bei  $10 \text{ ml/m}^3$ .

### Mäuse

Darüber hinaus wurden im Rahmen des NTP Inhalationsstudien für 2 Wochen, 13 Wochen und 2 Jahre an B6C3F1-Mäusen durchgeführt, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind. Als Zielorgane erwiesen sich Respirationstrakt und Leber. In der Leber fanden sich bei Mäusen hepatozelluläre Degeneration, Entzündung, Mineralisierung und Nekrosen (13-Wochen-Studie ab  $500 \text{ ml/m}^3$ ). Minimale Nekrosen und Regenerationen in der Lunge waren in der 2-Wochen-Studie ab der niedrigsten Konzentration von  $125 \text{ ml/m}^3$  zu erkennen, die bei dieser Konzentration adaptativ waren, da in der 13-Wochen-Studie erst ab  $250 \text{ ml/m}^3$  Regenerationen in der Lunge sowie in geringer Inzidenz Effekte auf Lunge und Nase zu beobachten waren. Allerdings traten in der 2-Jahre-Studie an Mäusen bereits ab der niedrigsten Konzentration von  $62,5 \text{ ml/m}^3$  konzentrationsabhängig und im Schweregrad zunehmend Effekte an Larynx (zytoplasmatische Vakuolisierung), Lunge (Hyperplasie, Regeneration, zytoplasmatische Vakuolisierung und bei weiblichen Tieren Adenome und Karzinome), Nase (Hyperplasie, Metaplasie, zytoplasmatische Vakuolisierung) und Trachea (zytoplasmatische Vakuolisierung) auf (siehe auch Tabelle 5). Aus diesen Inhalationsstudien ist somit keine NOAEC für Effekte auf den Respirationstrakt ableitbar. Die LOAEC ist  $62,5 \text{ ml/m}^3$ . Eine 28-Tage-Inhalationsstudie an männlichen Mäusen verschiedener Stämme (C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA) ließ ab der niedrigsten Konzentration von  $50 \text{ ml/m}^3$  deutlich vermehrt und konzentrationsabhängig zunehmend nekrotische Bereiche in der Leber erkennen sowie verringerte Spermienzahlen und einen erhöhten Anteil abnormer Spermien (Liu et al. 2009).

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Tab. 4. Studien mit wiederholter inhalativer Exposition von Mäusen gegen 1-Bromopropan

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> B6C3F1, 5 ♂ + 5 ♀	<b>2 Wochen,</b> 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>ab 125 ml/m<sup>3</sup>:</b> Lunge: bronchioläre Nekrose, Regeneration <b>ab 250 ml/m<sup>3</sup>:</b> Niere: absol. Nierengew. ↑ (♀) <b>500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität (4/5 ♂) <b>ab 500 ml/m<sup>3</sup>:</b> klinische Befunde (abnorme Atmung, Lethargie, Augenausfluss); Nase: Nekrose, Regeneration u. Vakuolisierung (♂); Leber: absol. u. rel. Lebergew. ↑ (♀), zentrilobuläre Entzündung, zentrilobuläre zytoplasmat. Vakuolisierung, zentrilobuläre Nekrose <b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität (1/5 ♂, 1/5 ♀); KG-Zunahme ↓ (♂); Nase: Atrophie, Entzündung; Leber: absol. u. rel. Lebergew. ↑ (♂); Herz: absol. u. rel. Herzgew. ↓ (♂) <b>ab 1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> Nase: Atrophie, Nekrose u. Regeneration (♀); Niere: rel. Nierengew. ↑ (♀); Thymus: absol. u. rel. Thymusgew. ↓ <b>2000 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität (5/5 ♂, 2/5 ♀)	NTP 2009 a, 2011
<b>Maus,</b> C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA, je 6 ♂	<b>4 Wochen,</b> 0, 50, 110, 250 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>ab 50 ml/m<sup>3</sup>:</b> Leber: nekrotische Bereiche in Leber u. Lobuli mit Degenerationen (BALB/cA > C57BL/6J > DBA/2J); Spermien: Anzahl u. Motilität ↓, Anteil anormaler Spermien ↑	Liu et al. 2009
<b>Maus,</b> B6C3F1, 10 ♂ + 10 ♀	<b>13 Wochen,</b> 0; 62,5; 125; 250; 500 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>62,5 ml/m<sup>3</sup>:</b> NOAEC <b>125 ml/m<sup>3</sup>:</b> Lunge: bronchioläre Regeneration (♀); Niere: Regeneration (♀) <b>250 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität (1/10 ♂); Leber: hepatozell. Entzündung (♂); Lunge: bronchioläre Nekrose (♂), bronchioläre Regeneration (♀); Nase: zytoplasmat. Vakuolisierung (♂); Niere: Regeneration (♀); Östruszyklus: Östrus ↑ (♀) <b>500 ml/m<sup>3</sup>:</b> Mortalität ↑ (4/10 ♂, 5/10 ♀); klinische Befunde (Lethargie; abnorme Atmung); Nase: Nekrosen (♂ + ♀); Larynx: Nekrosen (♂), zytoplasmat. Vakuolisierung (♂); Lunge: Lungengew. ↑ (♀), bronchioläre zytoplasmat. Vakuolisierung (♀), bronchioläre Nekrose (♂ + ♀); Trachea: Hyperplasie (♂), zytoplasmat. Vakuolisierung (♀), Nekrosen (♀); Leber: Lebergew. ↑ (♀), hepatozell. Degeneration, hepatozell. Entzündung, Mineralisierung, Nekrosen (jeweils ♂ + ♀); Niere: Nierengew. ↑ (♀), ↓ (♂); Regeneration (♀); Nebennierenrinde: Entzündung (♀), Nekrosen (♀); Thymus: Nekrosen (♀); Spermienkonz. ↓; Östruszyklus: Diöstrus ↑	NTP 2009 a

## 22 1-Brompropan

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> B6C3F1, 50 ♂ + 50 ♀	<b>2 Jahre,</b> 0; 62,5; 125; 250 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w	<b>ab 62,6 ml/m<sup>3</sup>:</b> Larynx: zytoplasmat. Vakuolisierung; Lunge: alveoläre/bronchioläre Hyperplasie (♂), bronchioläre Regeneration (♂ + ♀), zytoplasmat. Vakuolisierung (♂ + ♀); Nase: Hyperplasie (♂), Metaplasien (♂ + ♀), zytoplasmat. Vakuolisierung (♂ + ♀); Trachea: zytoplasmat. Vakuolisierung (♂ + ♀) <b>ab 125 ml/m<sup>3</sup>:</b> Nase: Atrophie (♂) <b>250 ml/m<sup>3</sup>:</b> Nase: Polypen (♂), Atrophie (♀); Lunge: alveoläre/bronchioläre Hyperplasie (♀) <i>siehe auch</i> Tab. 5	NTP 2009 a

Tab. 5. Histologische Veränderungen nach 2-jähriger inhalativer Exposition von Mäusen gegen 1-Brompropan (NTP 2009 a)

		1-Brompropan-Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )			
		0	62,5	125	250
<b>Lunge</b>					
bronchioläre zytoplasmatische Vakuolisierung	♂	0/50	18/50**	19/49**	17/49**
bronchioläre Regeneration	♂	1/50	44/50**	38/49**	47/49**
	♀	0/50	45/50**	43/50**	49/50**
<b>Nase</b>					
respiratorisches Epithel, zytoplasmatische Vakuolisierung	♂	0/50	12/50**	19/50**	20/50**
	♀	0/50	3/50	5/50*	8/50**
respiratorisches Epithel, Hyperplasie	♂	16/50	29/50**	23/50	26/50*
	♀	11/50	25/50**	28/50**	27/50**
olfaktorisches Epithel, Metaplasie, respiratorisch	♂	0/50	7/50**	6/50*	3/50
	♀	0/50	4/50	5/50*	14/50**
<b>Larynx</b>					
zytoplasmatische Vakuolisierung	♂	0/48	5/50*	10/48**	11/50**
<b>Trachea</b>					
zytoplasmatische Vakuolisierung	♂	0/49	15/50**	24/47**	24/50**
	♀	0/50	8/49**	7/50**	4/50

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 5.2.4 Subkutane Aufnahme

In einer vergleichenden Studie wurde Gruppen von je sieben bis neun männlichen Wistar-Ratten 4 Wochen lang (5 Tage pro Woche) 1-Brompropan (3,7 oder 11 mmol/kg KG, entspr. 455 oder 1353 mg/kg KG), 2-Brompropan (1,1; 3,7, oder 11 mmol/kg KG, entspr. 135, 455 oder 1353 mg/kg KG) oder 2,5-Hexandion (2,6 mmol/kg KG, entspr. 296 mg/kg KG) in Olivenöl subkutan injiziert. Den Autoren zufolge entsprechen Brompropan-Dosierungen von 1,1; 3,7 und 11 mmol/kg KG Konzentrationen in der Luft von 100, 300, und 1000 ml/m<sup>3</sup>, wobei die Expositionsdauer nicht näher definiert wurde. Die Körpergewichtszunahme bei 11 mmol 1-Brompropan/kg KG war verringert. Alle drei Substanzen verursachten qualitativ ähnliche Veränderungen bzgl. der maximalen Leitungsgeschwindigkeit motorischer Nerven und der motorischen Latenzzeit. Die Wirkungsstärke der beiden Brompropane war gleich, die von 2,5-Hexandion stärker (NTP 2003 a).

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Studien zu Fertilität von 1-Brompropan sind in Tabelle 6 dargestellt.

#### Generationenstudien

In einer unveröffentlichten 2-Generationenstudie an Ratten traten ab 250 ml/m<sup>3</sup> toxische Effekte in Leber, Niere und Milz auf (siehe Tabelle 6). Das Prostatagewicht der männlichen F0-Tiere war verringert, und bei den weiblichen F1-Nachkommen war der Östruszyklus verlängert. Ab 500 ml/m<sup>3</sup> wurden Effekte auf die Fertilität bei F0- und F1-Tieren mit verlängertem Östruszyklus bei weiblichen F0-Tieren und Spermienveränderungen bei männlichen Tieren (vermehrt anormale Spermien, verringerte Motilität der Spermien) beobachtet. Bei 750 ml/m<sup>3</sup> trat komplette Infertilität auf. Die NOAEC wurde mit 100 ml/m<sup>3</sup> erhalten (Ichihara 2005; NTP 2003 a).

## 24 1-Brompropan

Tab. 6. Inhalationsstudien zur Wirkung von 1-Brompropan auf die Fertilität

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley, 25 ♂ + 25 ♀	<b>2-Generationenstudie</b> , Expositionsbeginn 10 Wochen vor der Verpaarung, keine Exposition der Muttertiere PND 0–4 und der Nachkommen PND 5–21, 0, 100, 250, 500, 750 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 7d/w, Ganzkörper	<b>100 ml/m<sup>3</sup></b> : NOAEC <b>ab 250 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: Prostatagew. ↓, absol. Gehirngew. ↓ (♂), zentrilobuläre hepatozelluläre Vakuolisierung (♂), Leberglykogen ↑ (♀), Mineralisierung im Nierenbecken (♂ + ♀), Hämosiderin in der Milz (♂ + ♀); F1: KG-Zunahme PND 21–28 ↓ (♂), Länge des Östruszyklus ↑ <b>ab 500 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: KG-Zunahme ↓ (♀), absol. Gehirngew. ↓ (♀), rel. Lebergew. ↑ (♂ + ♀), zentrilobuläre hepatozelluläre Vakuolisierung (♀), präkoitales Intervall ↑, Länge des Östruszyklus ↑, Fertilität ↓, Implantationsstellen ↓, Wurfgröße ↓, Anteil normaler Spermien ↓, Spermienmotilität ↓, Nebenhodenköpfcchengew. u. Prostatagew. ↓; F1: KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓ (♀ + ♀), Länge des Östruszyklus ↑, Implantationsstellen ↓, Wurfgröße ↓, Anteil normaler Spermien ↓, Spermienmotilität ↓, Nebenhodenköpfcchengew. u. Hypophysengew. ↓; F2: Wurfgröße ↓, KG-Zunahme PND 4–21 ↓, Milzgew. ↓, absol. Gehirngew. PND 21 ↓ <b>750 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: KG-Zunahme ↓ (♂ + ♀), absol. Gehirngew. ↓ (♀), komplette Infertilität, Paarungsindex ↓, keine Konzeption, Ovariengew. ↓, Anzahl Corpora lutea ↓, Ovarialzysten ↑, Spermienzahl ↓, Samenblasengew. u. Hypophysengew. ↓; F1: keine Nachkommen	Ichihara 2005; NTP 2003 a
<b>Ratte</b> , Wistar, 11 ♂	<b>12 Wochen</b> , 0, 200, 400, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7d/w	<b>ab 200 ml/m<sup>3</sup></b> : absol. u. rel. Samenblasengew. ↓, Rückhaltung elongierter Spermatoziden ↑ (nicht sign.) <b>ab 400 ml/m<sup>3</sup></b> : KG-Zunahme ↓, Rückhaltung elongierter Spermatoziden ↑ (sign.), Spermienzahl u. Motilität ↓, Anteil schwanzloser Spermien ↑, absol. u. rel. Samenblasenvesikelgew. ↓, absol. Nebenhoden- u. Hypophysengew. ↓, rel. Lebergew. ↑ <b>800 ml/m<sup>3</sup></b> : Zahl degenerierter Spermatozyten ↑, Anteil abnormer Spermien ↑, vakuolisiertes Epithel des Samenkanälchens, Läsionen in Nebenhoden, Prostata u. Samenbläschen, absol. Prostatagew. ↓, rel. Nebenhodengew. ↓, absol. Lebergew. ↑, absol. Milzgew. ↓, Testosteron ↓	Ichihara et al. 2000 b



Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♀	<b>12 Wochen,</b> 0, 200, 400, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7d/w	<b>200 ml/m<sup>3</sup>:</b> Anzahl an Antralfollikel ↓, absol. u. rel. Nieren- und Lebergew. ↑ <b>400 ml/m<sup>3</sup>:</b> irregulärer Östruszyklus mit verlängertem Diöstrus, Anzahl wachsender Follikel ↓ <b>800 ml/m<sup>3</sup>:</b> KG-Zunahme ↓, schwere Er- krankung der Tiere nach 7 Wochen mit Be- endigung der Exposition, keine Neubildung an Gelbkörpern, Arretierung der Follikel	Yamada et al. 2003
<b>Ratte,</b> Wistar, 8 ♀	<b>6 Wochen,</b> 0, 400, 1000 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w, 4 bzw. 14 Wochen Nachbeobachtung	<b>400 ml/m<sup>3</sup>:</b> zurückgehaltene Spermatozoen (4 Wochen nach Expositionsende reversibel) <b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> Hoden- u. Nebenhodengew. ↓ (nicht reversibel), Prostata u. Samenblasen- gew. ↓ (reversibel), Spermienzahl- u. -moti- lilität ↓ (nicht reversibel), Muskelschwäche der Hinterpfoten (nicht reversibel), Änderung Körpertemperatur u. Blutdruck (reversibel)	Banu et al. 2007
<b>Ratte,</b> F344, 7–8 ♀	<b>3 Wochen,</b> 0, 50, 200, 1000 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>1000 ml/m<sup>3</sup>:</b> keine signifikanten Verände- rungen (aber mehr Tiere mit verlängertem Östruszyklus, geringfügig weniger Ei- sprünge, geringfügig verringerte absol. u. rel. Ovar- und Uterusgew.)	Sekiguchi et al. 2002
<b>Maus,</b> C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA je 6 ♂	<b>4 Wochen,</b> 0, 50, 110, 250 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	<b>ab 50 ml/m<sup>3</sup>:</b> Spermienzahl u. -motilität ↓, Anteil anormaler Spermien ↑	Liu et al. 2009

Abkürzungen: PND: Postnataltag

### Männliche Fertilität

Nach 12-wöchiger inhalativer Exposition männlicher Wistar-Ratten gegen 1-Brompropan fanden sich ab 200 ml/m<sup>3</sup> verringertes absolutes und relatives Samenblasengewicht sowie vermehrte Rückhaltung elongierter Spermatozoen, die sich aber erst ab der nächsthöheren Konzentration von 400 ml/m<sup>3</sup> als signifikant erwiesen. 1-Brompropan induzierte ab 400 ml/m<sup>3</sup> eine konzentrationsabhängige Verringerung der Spermienzahl und -motilität im Nebenhoden sowie eine erhöhte Anzahl schwanzloser Spermien und Spermien mit unreifen Köpfen. Keine Verringerung fand sich in der Anzahl der Spermatozoen, Spermatozoen und runder Spermatozoen. Die Testosteronkonzentration im Plasma war bei 800 ml/m<sup>3</sup> verringert (Ichihara et al. 2000 b).

Auch nach 6-wöchiger inhalativer Exposition von Wistar-Ratten wurde als erster Effekt eine vermehrte Rückhaltung elongierter Spermatozoen ab der niedrigsten Konzentration von 400 ml/m<sup>3</sup> beobachtet, die sich nach 4 Wochen Nachbeobachtung als reversibel erwies. Nicht reversibel waren die bei 1000 ml/m<sup>3</sup> beobachteten verringerten Hoden- und Nebenhodengewichte und die verringerte Spermienzahl und -motilität (Banu et al.

## 26 1-Brompropan

2007). In einem Dominant-Letal-Test an Gruppen von je 15 Sprague-Dawley-Ratten zeigte sich nach 5-tägiger Exposition gegen 400 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> keine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität. Die Anzahl toter Implantate war zwar in der achten Verpaarungswoche erhöht, dies führte aber nicht zu einem veränderten Dominant-Letal-Mutations-Index und ist somit nicht relevant (Saito-Suzuki et al. 1982).

In der 13-Wochen-Inhalationsstudie des NTP (siehe Tabelle 1) war bei Ratten die Spermienkonzentration geringfügig ab 250 ml/m<sup>3</sup>, signifikant ab 500 ml/m<sup>3</sup> verringert (NTP 2009 a). Bei Mäusen (siehe Tabelle 4) zeigte sich nach 13-wöchiger inhalativer Exposition bei 500 ml/m<sup>3</sup> eine verringerte Spermienkonzentration (NTP 2009 a).

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie an männlichen Mäusen verschiedener Stämme (C57BL/6J, DBA/2J, BALB/cA) war ab der niedrigsten Konzentration von 50 ml/m<sup>3</sup> die Spermienzahl verringert, und es fand sich ein erhöhter Anteil abnormer Spermien (Liu et al. 2009). Diese Studie stammt von der Arbeitsgruppe Ichihara, die entsprechende Untersuchungen auch an Ratten durchgeführt und dort Effekte auf die Spermien erst ab 400 ml/m<sup>3</sup> beobachtet hat (siehe oben). Die Autoren sehen die höhere Empfindlichkeit von Mäusen in ihrer größeren Kapazität zur CYP2E1-abhängigen oxidativen Metabolisierung von 1-Brompropan begründet.

### Weibliche Fertilität

Die 3-wöchige Exposition weiblicher F344-Ratten gegen 1-Brompropan bis zu Konzentrationen von 1000 ml/m<sup>3</sup> ließ keine signifikanten Veränderungen bzgl. Körpergewichtszunahme, Östruszyklus oder Gewichte von Ovar und Uterus erkennen. Bei 1000 ml/m<sup>3</sup> wiesen jedoch mehr Tiere einen verlängerten Östruszyklus auf, die Zahl an Eisprüngen war leicht verringert und die absoluten und relativen Ovar- und Uterusgewichte waren geringfügig niedriger (Sekiguchi et al. 2002).

In einer Studie an Wistar-Ratten mit 12-wöchiger Exposition war bereits ab 200 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> eine verringerte Anzahl an Antralfollikeln zu erkennen. Ab 400 ml/m<sup>3</sup> war der Östruszyklus irregulär mit verlängertem Diöstrus, und die Anzahl wachsender Follikel war verringert. Bei 800 ml/m<sup>3</sup> wiesen die Tiere nach 7-wöchiger Exposition schwere Erkrankungen auf, so dass die Exposition beendet wurde. Es fand dabei keine Neubildung von Gelbkörpern statt, und die Follikel waren arretiert (Yamada et al. 2003). Für weibliche Fertilität liegt die LOAEC bei 200 ml/m<sup>3</sup>.

In der 13-Wochen-Inhalationsstudie des NTP (siehe Tabelle 4) war bei weiblichen Mäusen bei 500 ml/m<sup>3</sup> der Östruszyklus signifikant verlängert (NTP 2009 a).

### Zusammenfassung

1-Brompropan beeinträchtigt die männliche und die weibliche Fertilität. Nach wiederholter inhalativer Exposition (≥12 Wochen) männlicher Ratten gegen 1-Brompropan war ab 200 ml/m<sup>3</sup> das Samenblasengewicht verringert, und es zeigten sich erste Hinweise auf eine Rückhaltung elongierter Spermatozoen. Ab 250 ml/m<sup>3</sup> war das Prostatagewicht erniedrigt, ab 400 ml/m<sup>3</sup> trat eine verringerte Anzahl normaler und motiler Spermien sowie eine deutliche Rückhaltung elongierter Spermatozoen auf (Ichihara 2005; Ichihara et al. 2000 b; NTP 2003 a). Bei weiblichen Ratten war ebenfalls ab 200 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> eine verminderte Anzahl an Antralfollikeln zu erkennen, ab 400 ml/m<sup>3</sup> war der Östruszyklus irregulär mit verlängertem Diöstrus, und die Anzahl wachsender Follikel war verringert (Yamada et al. 2003). In einer 2-Generationenstudie

war bei  $500 \text{ ml/m}^3$  die Fertilität beeinträchtigt, und bei  $750 \text{ ml/m}^3$  kam es zur kompletten Infertilität; die NOAEC für Fertilität wurde mit  $100 \text{ ml/m}^3$  erhalten (Ichihara 2005; NTP 2003 a).

1-Brompropan ist nach der CLP-Verordnung in Kategorie 1B für reproduktionstoxische Stoffe (Fertilität) eingestuft (EU 2008).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Studien zur Entwicklungstoxizität sind in Tabelle 7 aufgeführt.

In einer unveröffentlichten Studie zur pränatalen Toxizität aus dem Jahre 2001 wurden Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis 19. Gestationstag an jeweils 6 Stunden pro Tag gegen 1-Brompropan exponiert. Ab der niedrigsten Konzentration von  $100 \text{ ml/m}^3$  fanden sich verringerte fetale Körpergewichte, ab  $498 \text{ ml/m}^3$  erhöhte Inzidenzen an verzögerten Ossifikationen am Kopf (signifikant) sowie an welligen Rippen (nicht signifikant) bei maternaler Toxizität (verringerte Körpergewichtszunahme), und bei  $996 \text{ ml/m}^3$  war auch die Inzidenz an gebogenen Rippen erhöht, wobei die Muttertiere klinische Zeichen wie Tränen- und Speichelfluss aufwiesen (Ichihara 2005; NTP 2003 a). Da die Verringerung der fetalen Körpergewichte bei  $100$  und  $498 \text{ ml/m}^3$  gleich groß war (48%), führten Experten des NTP 2003 a Analysen der Originaldaten durch. Hierbei zeigte sich, dass bei  $100 \text{ ml/m}^3$  das Fetengewicht eines Wurfes mit  $3,2 \text{ g}$  im Vergleich zur Kontrolle mit  $3,9 \text{ g}$  um mehr als ein Drittel niedriger war als die Standardabweichung. Dieser Wurf wurde daher als Ausreißer gewertet und nicht in die Auswertung einbezogen. Damit lag das Fetengewicht in dieser Expositionsgruppe bei  $4,0 \text{ g}$ . Mit dem EPA BMD Software Programm (BMD5 Version 1.3) wurde eine Benchmarkberechnung durchgeführt. Mit dem polynomischen Modell wurde die beste Anpassung erreicht. Für eine 5%ige Verringerung des Fetengewichtes gegenüber den Kontrollwerten wurde eine BMD von  $561 \text{ ml/m}^3$  und als 95. Perzentil des unteren Vertrauensbereiches eine BMDL von  $305 \text{ ml/m}^3$  berechnet. Das Expertengremium wies darauf hin, dass die BMD mit der LOAEC für skelettale Variationen übereinstimmte (NTP 2003 a). Als NOAEC aus dieser Studie können demnach  $100 \text{ ml/m}^3$  sowohl für die maternale als auch für die fetale Toxizität gewertet werden.

In einer unveröffentlichten Studie mit prä- und postnataler Exposition von trächtigen Ratten vom 6. Gestationstag bis zum 29. Postnataltag der Nachkommen war bei den Muttertieren ab  $199 \text{ ml/m}^3$  die Körpergewichtszunahme verringert. Obwohl die Verringerung bei keiner Konzentration statistisch signifikant war, zogen die Autoren diesen Befund zur Ableitung der NOAEC für maternale Toxizität von  $100 \text{ ml/m}^3$  heran. Relative Leber- und Nierengewichte waren bei den F0-Tieren ab  $598 \text{ ml/m}^3$  erhöht. Bei den männlichen Nachkommen war bei allen Konzentrationsgruppen das relative Nebennierengewicht signifikant höher (0,0003) als bei der Kontrollgruppe (0,0002); da sich keine Konzentrationsabhängigkeit erkennen ließ und bei weiblichen Tieren die relativen Nierengewichte aller Gruppen bei 0,0003 lagen, ist der statistisch signifikante Befund bei den männlichen Nachkommen eher auf den relativ niedrigen Wert der Kontrollgruppe zurückzuführen als auf einen substanzbedingten Effekt. Eine beeinträchtigte postnatale Körpergewichtszunahme war bei männlichen F1-Tieren ab  $598 \text{ ml/m}^3$ , bei weiblichen F1-Tieren bei  $996 \text{ ml/m}^3$  zu beobachten. Eine verringerte Zahl an Blutplättchen fand sich bei weiblichen F1-Tieren ab  $598 \text{ ml/m}^3$ , bei männlichen F1-Tieren bei  $996 \text{ ml/m}^3$ . Erhöhte  $\gamma$ -Glutamyl-transferase-Werte als Hinweis auf Hepatotoxizität und

## 28 1-Brompropan

Tab. 7. Studien zur Entwicklungstoxizität von 1-Brompropan

Spezies, Stamm, Tierzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley, 25 ♀	<b>GD 6–19</b> , 0, 100, 498, 996 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, Untersuchung GD 20	<b>100 ml/m<sup>3</sup></b> : NOAEC (F1: Fetengew. ↓, aufgrund eines Ausreißers; daher nicht relevant) <b>ab 498 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: KG-Zunahme ↓; F1: Fetengew. ↓, Inzidenz an verzögerten Ossifikationen am Kopf (sign.) u. welligen Rippen (nicht sign.) ↑ <b>996 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: klinische Symptome (rote Färbungen an Schnauze od. Kopf, Tränen- u. Speichelfluss), Futteraufnahme ↓; F1: Inzidenz an gebogenen Rippen ↑	Ichihara 2005; NTP 2003 a
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley, 10 ♀	<b>F0: GD 6-19</b> , <b>F0+F1: LD 4-20</b> , <b>F1: PND 22-29</b> , 0, 100, 199, 598, 996 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, Untersuchung postnatal	<b>100 ml/m<sup>3</sup></b> : NOAEC <b>ab 199 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: KG-Zunahme ↓ (nicht sign.), AST ↓; F1: ALT ↓ (♀) <b>ab 598 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: rel. Leber- u. Nierengew. ↑; F1: KG-Zunahme ↓ (♂: PND 22–25), ALT ↓ (♂), Blutplättchen ↓ (♀) <b>996 ml/m<sup>3</sup></b> : F0: klinische Symptome (Tränen- u. Speichelfluss); F1: KG-Zunahme ↓ (♂: PND 25 u. 29; ♀: PND 22–25), absol. Gehirngew. ↓ (♂ + ♀), Blutplättchen ↓ (♂), Glucose ↓ (♂ + ♀), GGT ↑ (♂ + ♀), Gehirngew. ↓ (♂ + ♀)	BSOC 1999; Ichihara 2005; NTP 2003 a
<b>Ratte</b> , k. w. A.	<b>GD 1-20</b> , 0, 700 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, Untersuchung postnatal (k. w. A.)	<b>700 ml/m<sup>3</sup></b> : F1: lokomotorische Aktivität im „Open-Field-Test“, Bewegungsgeschwindigkeit, Anzahl u. Verweildauer in der Mitte des „Open Fields“ ↓ (♂; kein Geschlechtsunterschied mehr), geschlechtsspezifischer Unterschied im motorischen Verhalten u. Schwimmverhalten aufgehoben	Aou et al. 2005 (Abstract)
<b>Ratte</b> , Wistar, 10 ♀	<b>GD 0–LD 20</b> , 0, 100, 400, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, Untersuchung postnatal	<b>100 ml/m<sup>3</sup></b> : NOAEC <b>ab 400 ml/m<sup>3</sup></b> : F1: KG-Zunahme ↓, Spermienzahl im Hodenkanälchen u. Nebenhoden ↓, Dilatation der proximalen Tubuli der Nieren (♀) <b>800 ml/m<sup>3</sup></b> : F1: postnatale Mortalität ↑, Schwellungen im Nucleus gracilis, hepatozelluläre Vakuolisierungen, Dilatation der proximalen Tubuli der Nieren (♂), primitive Follikel im Ovar ↑	Furuhashi et al. 2006
<b>Ratte</b> , Wistar, 10 ♀	<b>Gruppe A:</b> <b>LD 0-20</b> , <b>Gruppe B:</b> <b>GD 0-20</b> , 0, 800 ml/m <sup>3</sup> , 8 h/d, “Cross-Fostering”, Untersuchung postnatal	<b>800 ml/m<sup>3</sup></b> : F1: postnatale KG-Zunahme ↓ (stärker bei postnataler als bei pränataler Expos.; bei pränataler Expos. ab 8. Woche gleich zur Kontrolle), postnatale Mortalität ↑ (bei pränataler Expos. etwas höhere Mortalität PND 2–6, bei postnataler Expos. Mortalität etwas höher ab PND 7); F2: Zahl toter Nachkommen ↑ (nur bei postnataler Exposition von F1)	Furuhashi et al. 2006

Abkürzungen: ALT: Alaninamino-Transferase; AST: Aspartatamino-Transferase; GD: Gestationstag; GGT:  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase; PND: Postnataltag

verringerte Gehirngewichte traten bei 996 ml/m<sup>3</sup> auf. Als NOAEC für maternale Toxizität wurden 100 ml/m<sup>3</sup> angegeben, für Entwicklungstoxizität gaben die Autoren keine NOAEC an (BSOC 1999; Ichihara 2005; NTP 2003 a); diese bewertet die Kommission jedoch ebenfalls mit 100 ml/m<sup>3</sup>.

In der unveröffentlichten 2-Generationenstudie (s. Kapitel 5.5.1), in der Ratten gegen 0, 100, 250, 500 oder 750 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> exponiert wurden, fanden sich bei 500 ml/m<sup>3</sup> statistisch signifikant verringerte Wurfgrößen und verringerte Körpergewichte der Nachkommen. Bei 750 ml/m<sup>3</sup> gab es keine Nachkommen, wobei als Grund für die fehlenden Nachkommen nicht die Entwicklungstoxizität, sondern Effekte auf die Fertilität plausibel sind. Als NOAEC für Entwicklungstoxizität wurden 250 ml/m<sup>3</sup> angegeben (NTP 2003 a); da aber die Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere an den Postnataltagen 21 bis 28 verringert war, bewertet die Kommission 100 ml/m<sup>3</sup> als NOAEC. Bei Exposition von Wistar-Ratten von Beginn der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation waren bei den männlichen Nachkommen ab 400 ml/m<sup>3</sup> die Spermienzahl und die postnatale Körpergewichtszunahme verringert. Vermehrt primitive Follikel im Ovar waren bei weiblichen Nachkommen erst bei 800 ml/m<sup>3</sup> zu beobachten, einer Konzentration, die zu erhöhter postnataler Mortalität führte. Dilatationen der proximalen Tubuli der Nieren wurden bei weiblichen Nachkommen ab 400 ml/m<sup>3</sup>, bei männlichen Nachkommen bei 800 ml/m<sup>3</sup> beobachtet. In einem „Cross-Fostering“-Experiment, in dem Nachkommen untersucht wurden, die entweder nur in utero oder nur während der Laktationsphase gegen 800 ml 1-Brompropan/m<sup>3</sup> exponiert wurden, war die postnatale Körpergewichtszunahme stärker bei postnataler als bei pränataler Exposition beeinträchtigt. Die postnatale Mortalität war zu Beginn der Laktationsphase (2.-6. Postnataltag) bei Tieren stärker ausgeprägt, die pränatal exponiert wurden; ab dem 7. Postnataltag war die Mortalität bei postnatal exponierten Tieren höher (Furuhashi et al. 2006). Aus dieser Studie kann eine NOAEC von 100 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet werden.

### Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Untersuchungen für die prä- und postnatale Toxizität eine NOAEC von 100 ml/m<sup>3</sup>. Eine abschließende Beurteilung der Entwicklungstoxizität ist jedoch nicht möglich, weil 1-Brompropan neurotoxisch wirkt und keine Untersuchungen zur Entwicklungsneurotoxizität vorliegen. Bei adulten Tieren erwiesen sich Verhaltensänderungen, die noch bei 50 ml/m<sup>3</sup> mit einer NOAEC von 10 ml/m<sup>3</sup> auftraten als sensitivster Parameter.

1-Brompropan ist nach der CLP-Verordnung in Kategorie 1B für reproduktionstoxische Stoffe (Entwicklungstoxizität) eingestuft (EU 2008).

## 5.6 Genotoxizität

### In vitro

Die Studien zur Genotoxizität von 1-Brompropan in vitro sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Die Mutagenität von 1-Brompropan wurde mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 untersucht. Ein positives Resultat wurde

Tab. 8. Genotoxizität von 1-Brompropan in vitro (Ichihara 2005; NTP 2003 a)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					- m. A.	+ m. A.	
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA	50–5000 µg/Pl.; k. A. ob offenes od. geschl. System			-	-	Ichihara 2005; NTP 2003 a
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535	1,1–20,3 µmol/Pl. (135–2497 µg/Pl.); geschl. System	1107 µg/Pl.		+	+	Barber et al. 1981
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1537, TA1538	1,1–20,3 µmol/Pl. (135–2497 µg/Pl.); geschl. System			-	-	
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	100–10000 µg/Pl.; geschl. System			-	-	Ichihara 2005; NTP 2003 a
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535	33–10000 µg/Pl.; in DMSO, Präinkubation			-	-	NTP 2004–2009
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, <i>E. coli</i> pKM101	12,5–6000 µg/Pl.; in DMSO, Präinkubation			-	-	
Genmutation	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, <i>E. coli</i> pKM101	500–10000 µg/Pl.; in DMSO, Präinkubation			-	-	
Rekombination	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0, 1350, 3375, 6750 µg/ml	1350 µg/ml		+	n.d.	Sobol et al. 2007
DNA-Schäden, Comet-Assay	humane Lymphozyten	0,01; 0,1; 1 mM (1,23; 12,3; 123 µg/ml), 4 od. 8 h lang; offenes System	123 µg/ml		+	n.d.	Toraason et al. 2006
MN	CHO-Zellen	0, 3687, 4326, 5000 µg/ml			-	n.d.	Sobol et al. 2007
Genmutation	Maus-Lymphomzellen L5178 TK <sup>-/-</sup>	125–1500 µg/ml	1000 µg/ml		+	n.d.	Ichihara 2005; NTP 2003 a
		250–1500 µg/ml	1000 µg/ml		+	n.d.	
		125–2000 µg/ml			n.d.	n.d.	
		500–2500 µg/ml; k. A. ob offenes od. geschl. System	1500 µg/ml	2000 µg/ml	n.d.	-	
					n.d.	+	

Abkürzungen: MN: Mikronukleus; m. A.: metabolische Aktivierung, n. d.: nicht durchgeführt

in einer von drei Studien mit TA100 und TA1535 in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung ab 9 µmol/Platte erhalten, wobei die Studie mit dem positiven Befund (Barber et al. 1981) in einem für flüchtige Stoffe geeigneten geschlossenen System durchgeführt wurde. Die beiden unveröffentlichten Studien mit den negativen Befunden sind moderner (1994 und 1998), es wurden höhere Konzentrationen eingesetzt und mindestens eine dieser Studien, die den GLP-Richtlinien entsprechend durchgeführt wurde, fand ebenfalls im geschlossenen System statt. Die Stämme TA100 und TA1535 sind dafür bekannt, dass sie Glutathion-S-Transferase-Aktivität besitzen; bisher gibt es aber keine Hinweise auf die Bildung eines reaktiven Metaboliten über Glutathion-S-Transferase (NTP 2003 a). Allerdings wurden auch mit Bromethan in den Stämmen TA100 und TA1535 positive Ergebnisse erhalten (Barber et al. 1981). In drei Untersuchungen des NTP mit Präinkubation wurden im Genmutations-Test (Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA97, E. coli pKM101) sowohl in An- als auch in Abwesenheit metabolischer Aktivierung keine erhöhten Mutationsraten beobachtet (NTP 2004–2009).

Die Zahl der Rekombinationen in *Saccharomyces* stieg ab 1350 µg/ml dosisabhängig an (Sobol et al. 2007).

In einem „Comet-Assay“ mit humanen Lymphozyten (offenes System) fand sich ein signifikant verlängertes „Tail Moment“ bei 1 mM (entspricht 123 µg/ml), nicht aber bei 0,01 oder 0,1 mM. Positive Resultate mit 1 mM wurden bei 4- und 8-stündiger Inkubation, nicht aber nach 1- oder 2-stündiger Inkubation festgestellt, was aufgrund der hohen Flüchtigkeit der Substanz und der Verwendung eines offenen Systems nicht plausibel erscheint. Vermehrt apoptotische Zellen wurden schon ab 0,1 mM beobachtet (Toraason et al. 2006).

In einem Mikronukleustest an CHO-Zellen wurden keine Mikronuklei nach Behandlung mit 1350, 3375 oder 6750 µg/ml induziert. Die Autoren vermuten, dass entweder die Flüchtigkeit des 1-Brompropans zu keiner ausreichenden Konzentration in den CHO-Zellen führt oder dass 1-Brompropan nicht in die CHO-Zellen gelangt (Sobol et al. 2007). In einem Maus-Lymphom-Test wurden positive Resultate bei hohen Konzentrationen von  $\geq 1000$  µg/ml ohne metabolische Aktivierung bzw. von  $\geq 1500$  µg/ml mit metabolischer Aktivierung beobachtet. 2500 µg/ml waren zu 100% zytotoxisch, 2000 µg/ml führten zu 40 bis 90%iger Zytotoxizität, Angaben zur Zytotoxizität bei den niedrigeren Konzentrationen wurden nicht gemacht. Die Autoren der NTP-Monographie schlossen, dass 1-Brompropan mutagene Aktivität besitzt, insbesondere ohne metabolische Aktivierung, die positiven Befunde wurden jedoch nur bei zytotoxischen Konzentrationen beobachtet (NTP 2003 a). Es liegen keine Informationen vor, ob der Test im offenen oder geschlossenen System durchgeführt wurde.

### In vivo

Die Studien zur Genotoxizität von 1-Brompropan in vivo sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

In einem unveröffentlichten Mikronukleustest am Knochenmark von je 5 Mäusen beiderlei Geschlechts wurde zweimalig 1-Brompropan in Dosierungen von 0, 100, 400 oder 800 mg/kg KG intraperitoneal injiziert. Der Test war aufgrund von Veränderungen des PCE/NCE-Verhältnisses in der mitlaufenden Kontrolle im Vergleich zur historischen Kontrolle nicht auswertbar. In einem zweiten Experiment, in dem je 8 Mäusen

## 32 1-Brompropan

Tab. 9. In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 1-Brompropan (Ichihara 2005; NTP 2003 a)

Testsystem		Dosis	Resultat	Literatur
MN, Knochenmark	Maus, Swiss, je 5–8 ♂ + 5–8 ♀	2×0, 100, 400, 800 mg/kg KG und Tag, i.p. 2×0, 800 mg/kg KG und Tag, i.p.	nicht aus- wertbar ♀: – ♂ : Mortalität 6/8	Ichihara 2005; NTP 2003 a
	Maus, Swiss, je 8–10 ♂	2×0, 600 mg/kg KG und Tag, i.p.	♂: –	
MN, Knochenmark	Maus, B6C3F1, je 5 ♂ + ♀	13 Wochen, 0; 62,5; 125; 250; 500 ml/m <sup>3</sup> , inhalativ	–	NTP 2003 b
MN, Knochenmark	Ratte, SD, je 10 ♂ + 10 ♀	8 Wochen, 0, 50, 300, 1800 ml/m <sup>3</sup> (0, 252, 1509, 9055 mg/m <sup>3</sup> ), 6 h/d, 5 d/w, inhalativ	–	Ichihara 2005; NTP 2003 a
DLT	Maus, ICR, je 20 ♂	10 Tage, 0, 300, 600 mg/kg KG, oral, Verpaarung über 6 Wochen	–	Yu et al. 2008
DLT	Ratte, SD, je 15 ♂	5 Tage, 0, 400 ml/m <sup>3</sup> , inhalativ, Verpaarung über 8 Wochen	–	Saito- Suzuki et al. 1982

beiderlei Geschlechts zweimalig 0 oder 800 mg/kg KG injiziert wurde, war bei weiblichen Tieren keine erhöhte Rate an Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten zu beobachten, für 6 der 8 männlichen Tiere war diese Dosis aber letal. Daher wurde an männlichen Tieren ein drittes Experiment mit zweimaliger Injektion von 600 mg/kg KG durchgeführt, das sich ebenfalls als negativ erwies (Ichihara 2005; NTP 2003 a). Auch ein Mikronukleustest an Mäusen, die 13 Wochen lang bis zu 500 ml 1-Brompropan /m<sup>3</sup> inhaliert hatten, ergab keine erhöhte Mikronukleusrate im Knochenmark (NTP 2003 b).

Ein unveröffentlichter Mikronukleustest an Ratten beiderlei Geschlechts, die 8 Wochen lang jeweils für 6 Stunden am Tag und an 5 Tagen pro Woche 1-Brompropan-Konzentrationen von 0, 50, 300 oder 1800 ml/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren, ließ ebenfalls keine erhöhte Mikronukleusfrequenz in polychromatischen Erythrozyten erkennen (Ichihara 2005; NTP 2003 a).

In einem Dominant-Letal-Test an Mäusen, die an 10 Tagen vor der Verpaarung oral 0, 300 oder 600 mg 1-Brompropan/kg KG erhielten und anschließend wöchentlich mit unbehandelten weiblichen Tieren über einen Zeitraum von 6 Wochen verpaart wurden, zeigten sich bei den männlichen Tieren keine klinischen Zeichen, makroskopischen Befunde oder Veränderungen des Paarung- und Trächtigkeitsindex. Bei den trächtigen Mäusen waren die Anzahl an Gelbkörpern und Implantationen, die Präimplantationsverluste, die Zahl lebender Feten, Resorptionen, toter Feten oder die Postimplantationsverluste nicht verändert (Yu et al. 2008).

In einem Dominant-Letal-Test an 15 Sprague-Dawley-Ratten zeigte sich nach 5-tägiger Gabe per Schlundsonde von 400 mg 1-Brompropan/kg KG und einwöchiger Verpaar-



zung über einen Zeitraum von 8 Wochen keine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und der Parameter im Dominant-Letal-Test (Anzahl an Gelbkörpern und Implantationen, Präimplantationsverluste, Zahl lebender Feten, Resorptionen, toter Feten oder Postimplantationsverluste). Es wurde lediglich eine erhöhte Anzahl toter Implantate in der achten Verpaarungswoche beobachtet, die aber nicht zu einem veränderten Dominant-Letal-Mutations-Index führte und somit nicht relevant ist (Saito-Suzuki et al. 1982).

## 5.7 Kanzerogenität

Im Rahmen des NTP wurden inhalative 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudien mit 1-Brompropan an Gruppen von jeweils 50 männlichen und weiblichen F344-Ratten (0, 125, 250, 500 ml/m<sup>3</sup>) und B6C3F1-Mäusen (0; 62,5; 125; 250 ml/m<sup>3</sup>) durchgeführt (NTP 2009 a). Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

### Mäuse

Bei weiblichen Mäusen traten ab der niedrigsten Konzentration von 62,5 ml 1-Brompropan /m<sup>3</sup> statistisch signifikant vermehrt alveoläre/bronchioläre Adenome und Karzinome auf, die jeweils mit Entzündungserscheinungen im Respirationstrakt einhergingen. Bei männlichen Mäusen, die ebenfalls Entzündungserscheinungen im Respirationstrakt aufwiesen, waren die Inzidenzen an alveolären/bronchiolären Adenomen oder Karzinomen nicht erhöht (NTP 2009 a). Mechanistische Untersuchungen, die zeigen, ob es sich möglicherweise um spezies- bzw. geschlechtsspezifische Effekte handelt und ob diese Effekte für den Menschen Relevanz besitzen, liegen nicht vor.

### Ratten

Die bei F344-Ratten seltenen Adenome des Dickdarms wurden vermehrt bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet. Die Inzidenz erreichte bei männlichen Tieren keine statistische Signifikanz, lag aber in der mittleren Expositionskonzentration mit 4% oberhalb des historischen Kontrollbereiches, der von 0 bis 2% angegeben ist. Bei weiblichen Tieren war die Inzidenz in der hohen Expositionsgruppe mit 10% statistisch signifikant erhöht, wobei für weibliche Tiere der historische Kontrollbereich ebenfalls bei 0 bis 2% liegt (NTP 2009 a). Mechanistische Untersuchungen zur Entstehung dieser Tumoren und deren Relevanz für den Menschen liegen nicht vor. Die Autoren des NTP-Berichtes weisen darauf hin, dass die Adenome des Dickdarms zu Karzinomen werden können, wie sie in Kanzerogenitätsstudien mit oraler Applikation von Bromdichlormethan und Tribrommethan bei männlichen und weiblichen Ratten beobachtet worden sind. Auch beim Menschen sind Dickdarmadenome Vorläufer der Dickdarmkarzinome.

Die Summe an Keratoakanthomen, Plattenepithelkarzinomen und Basalzelladenomen oder -karzinomen der Haut war bei männlichen Tieren ab der niedrigsten Konzentration statistisch signifikant und konzentrationsabhängig erhöht, wobei insbesondere die Inzidenzen an Keratoakanthomen in der mittleren und hohen Expositionsgruppe mit jeweils 12% signifikant erhöht waren, jedoch innerhalb des Bereiches der historischen Kon-

### 34 1-Brompropan

Abkürzungen: DLT: Dominant-Letal-Test; MN: Mikronukleustest; SD: Sprague-Dawley

Tab. 10. Studien zur Kanzerogenität von 1-Brompropan (NTP 2009 a)

Autor:	NTP 2009 a, 2011
Stoff:	1-Brompropan
Spezies:	<b>Maus</b> , B6C3F1, je 50 ♂, ♀
Applikation:	Inhalation
Konzentration:	0; 62,5; 125; 250 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w
Dauer:	2 Jahre (105 Wochen)
Toxizität:	ab 62,5 ml/m <sup>3</sup> : Entzündungserscheinungen im Respirationstrakt

	1-Brompropan-Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )			
	0	62,5	125	250

#### Tumoren und Präneoplasien

##### Lunge

bronchioläre Regeneration	♀	0/50	45/50 (90%)*	43/50 (86%) <sup>1)</sup>	49/50 (98%)*
alveoläre/bronchioläre Adenome		1/50 ( 2%) (5,1; 2--12%) <sup>1)</sup>	6/50 (12%)	4/50 ( 8%)	10/50 (20%)*
alveoläre/bronchioläre Karzinome		0/50 (2,6; 0--6%) <sup>1)</sup>	7/50 (14%)*	5/50 (10%)*	4/50 ( 8%)
alveoläre/bronchioläre Adenome oder Karzinome		1/50 ( 2%) (7,7; 2--12%) <sup>1)</sup>	9/50 (18%)*	8/50 (16%)*	14/50 (28%)*
bronchioläre Regeneration	♂	1/50 ( 2%)	44/50 (88%)*	38/49 (78%)*	47/49 (96%)*
alveoläre/bronchioläre Adenome oder Karzinome		13/50 (26%)	12/50 (24%)	14/49 (29%)	15/49 (31%)

\* p < 0,05;

<sup>1)</sup> historische Kontrollwerte (Mittelwert; Bereich)

	NTP 2009 a, 2011
Stoff:	1-Brompropan
Spezies:	<b>Ratte</b> , F344/N, je 50 ♂, ♀
Applikation:	Inhalation
Konzentration:	0, 125, 250, 500 ml/m <sup>3</sup> , 6 h/d, 5 d/w
Dauer:	2 Jahre (105 Wochen)
Toxizität:	ab 125 ml/m <sup>3</sup> : leichte Entzündungserscheinungen in Nase, Larynx, Trachea (♂ + ♀) ab 250 ml/m <sup>3</sup> : Metaplasie des olfaktorischen Epithels der Nase (♀); Platteneithelmetaplasie im Larynx (♀)

Tab. 10. Fortsetzung

		1-Bromopropan-Konzentration (ml/m <sup>3</sup> )			
		0	125	250	500
<b>Tumoren und Präneoplasien</b>					
<b>Dickdarm und Rektum, Adenome</b>	♂	0/50 (0,1; 0–2%) <sup>1)</sup>	0/50	2/50 ( 4%)	1/50 ( 2%)
	♀	0/50 (0,2; 0–2%) <sup>1)</sup>	1/50 ( 2%)	2/50 ( 4%)	5/50 (10%)*
<b>Haut</b>					
Entzündung, eitrig chronisch	♂	0/50	1/50 ( 2%)	2/50 ( 4%)	10/50 (20%)
Entzündung, chronisch aktiv		1/50 (2%)	3/50 ( 6%)	3/50 ( 6%)	4/50 ( 8%)
Keratoakanthome		0/50 (4,7; 0–16%) <sup>1)</sup>	3/50 ( 6%)	6/50 (12%)*	6/50 (12%)*
Plattenepithelkarzinome		1/50 (2%)	1/50 ( 2%)	0/50	2/50 ( 4%)
Basalzelladenome		0/50	1/50 ( 2%)	2/50 ( 4%)	1/50 ( 2%)
Basalzellkarzinome		0/50	2/50 ( 4%)	1/50 ( 2%)	2/50 ( 4%)
Keratoakanthome, Plattenepithelkarzinome, Basalzelladenome oder Basalzellkarzinome		1/50 (2%) (6,9; 0–20%) <sup>1)</sup>	7/50 (14%)*	9/50 (18%)*	10/50 (20%)*
Entzündung, eitrig chronisch	♀	0/50	1/50 ( 2%)	0/50	1/50 ( 2%)
Entzündung, chronisch aktiv		1/50 (2%)	2/50 ( 4%)	1/50 ( 2%)	0/50
Keratoakanthome		1/50 (2%)	0/50	1/50 ( 2%)	1/50 ( 2%)
Plattenepithelkarzinome		0/50	0/50	0/50	1/50 ( 2%)
Basalzelladenome		0/50	1/50 ( 2%)	0/50	1/50 ( 2%)
Basalzellkarzinome		0/50	0/50	0/50	1/50 ( 2%)
Keratoakanthome, Plattenepithelpapillome, Basalzelladenome oder Basalzellkarzinome		1/50 (1,2; 0–6%) <sup>1)</sup>	1/50 ( 2%)	1/50 ( 2%)	4/50 ( 8%)
<b>maligne Mesotheliome</b> ausgehend vom Nebenhoden	♂	0/50 (2,5; 0–6%) <sup>1)</sup>	2/50 ( 4%)	2/50 ( 4%)	4/50 ( 8%)*
<b>Pankreas</b> Inselzelladenome	♂	0/50	5/50 (10%)*	4/50 ( 8%)*	5/50 (10%)*
Inselzellkarzinome		3/50 (4,9; 2–10%) <sup>1)</sup>	7/50 (14%)	5/50 (10%)	3/50 ( 6%)

\* p <0,05;

<sup>1)</sup> historische Kontrollwerte (Mittelwert; Bereich)

## 36 1-Brompropan

trollwerte von 0 bis 16% lagen. Bei weiblichen Tieren fand sich eine statistisch signifikante Erhöhung der Summe an Hauttumoren nur bei der hohen Expositionsgruppe, wobei sich jeweils ein Tier mit Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom, Basalzelladenom sowie -karzinom fand. Die Autoren des NTP-Berichtes weisen darauf hin, dass sich Keratoakanthome zu hoch-malignen Plattenepithelkarzinomen entwickeln können. Die historische Kontrollinzidenz für Plattenepithelkarzinome wird im NTP-Bericht mit 0,6% angegeben, wobei ein männliches Kontrolltier (2%) ebenfalls diesen Tumor aufwies, die Inzidenz in der hohen Expositionsgruppe bei männlichen Tieren mit 4% jedoch über den aktuellen und den historischen Kontrolldaten lag (NTP 2009 a). Mechanistische Untersuchungen zu den Ursachen dieser Hauttumoren liegen nicht vor. Inwieweit Reizwirkungen, nachgewiesene bakterielle Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* oder Immunsuppression eine Rolle gespielt haben, kann nicht beurteilt werden.

Die vom Nebenhoden ausgehenden malignen Mesotheliome traten vermehrt bei männlichen Tieren der exponierten Gruppen auf, wobei die Inzidenzerhöhung in der hohen Konzentrationsgruppe mit 8% statistisch signifikant war und über dem historischen Kontrollbereich von 0 bis 6% lag. Maligne Mesotheliome fanden sich ausgehend von der Tunica vaginalis testis, dem häufigsten Ursprung von Mesotheliomen bei F344-Ratten, wobei auch weitere Gewebe betroffen waren (NTP 2009 a). Diese Tumoren wurden auch in Kanzerogenitätsstudien (Trinkwasserstudien) mit Bromchloressigsäure (NTP 2009 b) und Dibromessigsäure (NTP 2007) beobachtet. Wie in der Begründung zu Acrylamid aus dem Jahre 2005 dargelegt, scheint die Induktion von Mesotheliomen der Tunica vaginalis testis bei Ratten stammabhängig zu sein. Bei F344-Ratten wurden nach Acrylamidexposition Mesotheliome der Tunica vaginalis testis gefunden, während diese bei Sprague-Dawley-Ratten nicht auftraten. Zur Untersuchung der Frage, ob die Mesotheliome hormonell bedingt sein könnten, wurde der Rattenstamm F344 als nicht geeignet angesehen, da er für diese Tumorart relativ hohe Spontaninzidenzen zeigt. Eine hormonell bedingte Entstehung wurde zwar als denkbar angesehen, aber die Zellen, aus denen die Tumoren entstehen, sind keine hormonbildenden Zellen. Somit wurden die nach Acrylamidexposition aufgetretenen Mesotheliome als substanzbedingt bewertet. Die Inzidenz an Inselzelladenomen des Pankreas war bei männlichen Ratten aller Expositionsgruppen statistisch signifikant erhöht, ließ aber keine Konzentrationsabhängigkeit erkennen, und die Inzidenzen lagen innerhalb des historischen Kontrollbereiches von 0 bis 14%. Bei keinem Tier der Kontrollgruppe fanden sich diese Adenome (NTP 2009 a). In der NTP-Kanzerogenitätsstudie mit Bromchloressigsäure (NTP 2009 b) traten ebenfalls Inselzelladenome des Pankreas auf, die jedoch keine klare Dosisabhängigkeit zeigten. Ob es sich somit um einen substanzbedingten Effekt oder einen Zufallsbefund handelt, kann nicht entschieden werden.

## 6 Bewertung

Die kritischen Eigenschaften von 1-Brompropan sind die neurotoxische Wirkung (Hypererregbarkeit und demyelinierende Polyneuropathie), die Beeinträchtigung der Ferti-

lität und die Reizwirkung. Langzeitstudien an Mäusen und Ratten lassen zudem eine kanzerogene Wirkung erkennen.

**Genotoxische und krebserzeugende Wirkung.** In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität sind widersprüchlich; Mutationen wurden in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA100 und TA1535 in einem von drei Experimenten gefunden, und ein Mauslymphomtest ergab bei hohen Konzentrationen positive Resultate. Als Ursache für die beobachtete genotoxische Wirkung in vitro kommen sowohl die alkylierende Wirkung von 1-Brompropan als auch die Bildung anderer reaktiver Metaboliten in Betracht. Da Mikronukleusstudien in vivo und ein Dominant-Letal-Test aber negativ waren, scheint das genotoxische Potenzial in vivo in diesen Untersuchungen nicht zum Tragen zu kommen. Allerdings fanden sich in einer NTP-Studie bei weiblichen Mäusen vermehrt alveoläre und bronchioläre Adenome und Karzinome, bei männlichen und weiblichen Ratten seltene Dickdarmadenome und Hauttumoren sowie darüber hinaus bei männlichen Ratten maligne Mesotheliome ausgehend vom Nebenhoden und Inselzelladenome des Pankreas. Auch wenn es sich bei den Tumoren um möglicherweise spezies- bzw. geschlechtsspezifische Tumoren handelt (wie bei den alveolären und bronchiolären Adenomen und Karzinomen weiblicher Mäuse), um Tumoren mit sekundären Ursachen (wie der Reizwirkung bei den Hauttumoren) oder leicht erhöhten Inzidenzen spontan auftretender Tumoren (maligne Mesotheliome und Inselzelladenome des Pankreas bei männlichen F344-Ratten), so liegen doch keine ausreichenden Erklärungen für das Auftreten dieser Tumoren vor. Zudem ist ein möglicher Mechanismus der selten auftretenden Dickdarmadenome nicht ersichtlich. In der Zusammenschau der Vielzahl der Tumoren und deren ungeklärter Ursache erfolgt eine Einstufung von 1-Brompropan in Kategorie 2 für krebserzeugende Arbeitsstoffe.

**Hautresorption.** Es liegen keine experimentellen Untersuchungen vor. Daten für die homologe Verbindung Bromethan sowie Modellrechnungen lassen auf eine dermale Penetration von 1-Brompropan schließen. Nach den Berechnungen ergibt sich bei ein-stündiger Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche eine Aufnahme von 44 bis 48 mg 1-Brompropan. Da für das kanzerogene 1-Brompropan derzeit kein MAK-Wert angegeben werden kann, ist bei den berechneten aufgenommenen Mengen ein kanzerogenes Risiko nicht auszuschließen. Zudem besteht eine Strukturanalogie zu dem mit „H“ markiertem Bromethan. 1-Brompropan wird daher mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur Sensibilisierung liegen keine Daten beim Tier vor, und auch beim Menschen ist keine Sensibilisierung berichtet. Daher erfolgt weder eine Markierung mit „Sa“ noch mit „Sh“.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Für die prä- und postnatale Toxizität kann eine NOAEC von 100 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet werden. Eine abschließende Beurteilung der Entwicklungstoxizität ist jedoch nicht möglich, weil 1-Brompropan neurotoxisch wirkt und keine Untersuchungen zur Entwicklungsneurotoxizität vorliegen. Da für 1-Brompropan aufgrund der kanzerogenen Wirkung kein MAK-Wert festgelegt werden kann, erfolgt auch keine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Da die Studien zur Genotoxizität in vitro widersprüchliche Ergebnisse liefern und die vorliegenden Studien zur Genotoxizität in vivo in Mikronukleus und Dominant-Letal-Tests an Ratte und Maus keine Hinweise auf eine entsprechende Wirkung geben, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

## 7 Literatur

- Aou S, Ichihara Y, Matsuura H, Fueta Y, Ishidao T, Hori H (2005) Effects of prenatal exposure to 1-bromopropane on sexual differentiation of rat behaviors. *Neurosci Res* S109: 52 (Suppl) (Abstract)
- Banu S, Ichihara S, Huang F, Ito H, Inaguma Y, Furuhashi K, Fukunaga Y, Wang Q, Kitoh J, Ando H, Kikkawa F, Ichihara G (2007) Reversibility of the adverse effects of 1-bromopropane exposure in rats. *Toxicol Sci* 100: 504–512
- Barber E, Donish WH, Mueller KR (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 90: 31–48
- BSOC (Brominated Solvents Committee) (1999) *A range-finding developmental/reproductive toxicity study of 1-bromopropane in rats via whole body inhalation exposure*. Huntingdon Life Science, Study No. 98–4140, Brominated Solvents Committee, Great Lakes Chemical Comp., West Lafayette, IN, USA, OTS 0559667, Doc ID 8999000027, old Doc ID 8EHQ-0799–14346
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2008) *Neurologic illness associated with occupational exposure to the solvent 1-bromopropane- New Jersey and Pennsylvania, 2007–2008*. Morbidity and Mortality Weekly Report 57(48): 1300–1302, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5748a2.htm>
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg) (2011) *1-Bromopropan. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), 19. Lieferung*, Wiley-VCH, Weinheim
- EU (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsblatt der Europäischen Union, L 353/1, 31.12.2008
- Fueta Y, Ishidao T, Kasai T, Hori H, Arashidani K (2000) Decreased paired-pulse inhibition in the dentate gyrus of the brain in rats exposed to 1-bromopropane vapor. *J Occup Health* 42: 149–151
- Fueta Y, Fukunaga K, Ishidao T, Hori H (2002) Hyperexcitability and changes in activities of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II and mitogen-activated protein kinase in the hippocampus of rats exposed to 1-bromopropane. *Life Sci* 72: 521–529
- Fueta Y, Fukuda T, Ishidao T, Hori H (2004) Electrophysiology and immunohistochemistry in the hippocampal ca1 and the dentate gyrus of rats chronically exposed to 1-bromopropane, a substitute for specific chlorofluorocarbons. *Neuroscience* 124: 593–603
- Fueta Y, Ishidao T, Ueno S, Yoshida Y, Kunugita N, Hori H (2007) New approach to risk assessment of central neurotoxicity induced by 1-bromopropane using animal models. *Neurotoxicology* 28: 270–273
- Furuhashi K, Kitoh J, Tsukamura H, Maeda K, Wang H, Li W, Ichihara S, Nakajima T, Ichihara G (2006) Effects of exposure of rat dams to 1-bromopropane during pregnancy and lactation on growth and sexual maturation of their offspring. *Toxicology* 224: 219–228
- Garner CE, Sumner SC, Davis JG, Burgess JP, Yueh Y, Demeter J, Zhan Q, Valentine J, Jeffcoat AR, Burka LT, Mathews JM (2006) Metabolism and disposition of 1-bromopropane in rats and mice following inhalation or intravenous administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 215: 23–36
- Garner CE, Sloan C, Sumner SC, Burgess J, Davis J, Etheridge A, Parham A, Ghanayem BI (2007) CYP2E1-catalyzed oxidation contributes to the sperm toxicity of 1-bromopropane in mice. *Biol Reprod* 76: 496–505
- Garnier R, Rambourg-Schepens MO, Müller A, Hallier E (1996) Glutathione transferase activity and formation of macromolecular adducts in two cases of acute methyl bromide poisoning. *Occup Environ Med* 53: 211–215
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Han EH, Hwang YP, Lee KJ, Jeong TC, Jeong HG (2008) 1-Bromopropane induces macrophage activation via extracellular signal-regulated kinase 1/2 MAPK and NF-kappa B pathways. *Cancer Lett* 262: 28–36

- Honma T, Suda M, Miyagawa M (2003) Inhalation of 1-bromopropane causes excitation in the central nervous system of male F344 rats. *Neurotoxicology* 24: 563–575
- Ichihara G, Kitoh J, Yu X, Asaeda N, Iwai H, Kumazawa T, Shibata E, Yamada T, Wang H, Xie Z, Takeuchi Y (2000 a) 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure. *Toxicol Sci* 55: 116–123
- Ichihara G, Yu X, Kitoh J, Asaeda N, Kumazawa T, Iwai H, Shibata E, Yamada T, Wang H, Xie Z, Maeda K, Tsukamura H, Takeuchi Y (2000 b) Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. *Toxicol Sci* 54: 416–423
- Ichihara G, Li W, Ding X, Peng S, Yu X, Shibata E, Yamada T, Wang H, Itohara S, Kanno S, Sakai K, Ito H, Kanefusa K, Takeuchi Y (2004 a) A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. *Am J Ind Med* 45: 63–75
- Ichihara G, Li W, Shibata E, Ding X, Wang H, Liang Y, Peng S, Itohara S, Kamijima M, Fan Q, Zhang Y, Zhong E, Wu X, Valentine WM, Takeuchi Y (2004 b) Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Environ Health Perspect* 112: 1319–1325
- Ichihara G (2005) Neuro-reproductive toxicities of 1-bromopropane and 2-bromopropane. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 79–96
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2004) *1-Bromopropane, ICSC: 1332*, October 2004, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1332.htm>
- Ishidao T, Kunugita N, Fueta Y, Arashidani K, Hori H (2002) Effects of inhaled 1-bromopropane vapor on rat metabolism. *Toxicol Lett* 134: 237–243
- Jones AR, Walsh DA (1979) The oxidative metabolism of 1-bromopropane in the rat. *Xenobiotica* 9: 763–772
- Kim HY, Chung YH, Jeong JH, Lee YM, Sur SG, Kang JK (1999) Acute and repeated inhalation toxicity of 1-bromopropane in SD rats. *J Occup Health* 41: 121–128
- Lee SK, Jo SW, Jeon TW, Jun IH, Jin CH, Kim GH, Lee DJ, Kim TO, Lee ES, Jeong TC (2005) Hepatotoxic effect of 1-bromopropane and its conjugation with glutathione in male ICR mice. *Arch Pharm Res* 28: 1177–1182
- Lee SK, Jeon TW, Kim YB, Lee ES, Jeong HG, Jeong TC (2007) Role of glutathione conjugation in the hepatotoxicity and immunotoxicity induced by 1-bromopropane in female BALB/c mice. *J Appl Toxicol* 27: 358–367
- Liu F, Ichihara S, Mohideen SS, Sai U, Kitoh J, Ichihara G (2009) Comparative study on susceptibility to 1-bromopropane in three mice strains. *Toxicol Sci* 112: 100–110
- Majersik JJ, Caravati EM, Steffens JD (2007) Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane (n-propyl bromide). *Clin Toxicol* 45: 270–276
- Müller M, Podgorski A, Bünger J, Hallier E (2003) Formation of S-ethyl- and S-propylglutathione from ethyl- and propylmonohalides by the hGSTT1–1 in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 367, Suppl 1: R 127
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2002 a) *NIOSH Health Hazard Evaluation Report: HETA #2000–0410–2891*, STN Cushion Company, Thomasville, North Carolina, August 2002, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (2002 b) *NIOSH Health Hazard Evaluation Report: HETA #98–0153–2883*, Custom Products, Inc., Mooresville, NC, November 2002, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (2003) *NIOSH Health Hazard Evaluation Report: HETA #99–0260–2906*, Marx Industries, Inc., Sawmills, North Carolina, June 2003, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA
- NTP (National Toxicology Program) (2003 a) *NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of 1-bromopropane (1-BP)*. US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, Research Triangle Park, NC, USA, NIH Publication No. 04–4479, [http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bromopropanes/1-bromopropane/1BP\\_monograph.pdf](http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bromopropanes/1-bromopropane/1BP_monograph.pdf)

## 40 1-Bromopropan

- NTP (2003 b) *1-Bromopropane (CAS 106-94-5), micronucleus assay, B6C3F1 mice, study ID A52458*, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp/tox/index.cfm?fuseaction=micronucleus.micronucleusData&cas\\_no=106-94-5&endpointlist=MN](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp/tox/index.cfm?fuseaction=micronucleus.micronucleusData&cas_no=106-94-5&endpointlist=MN)
- NTP (2004–2009) *1-Bromopropane (CAS 106-94-5), Salmonella, study ID A96196 (2004), A39304 (2006), G00017 (2009)*, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas\\_no=106-94-5&endpointlist=SA](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas_no=106-94-5&endpointlist=SA)
- NTP (2007) *TR 537: Toxicology and carcinogenesis studies of dibromoacetic acid (CAS No. 631-64-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies) (Report Date: 2007)*, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/objectid=8831333E-F1F6-975E-71D4F287C2229308>
- NTP (2009 a) *TR 564: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS no. 106-94-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Scheduled peer review date: November 19, 2009*, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=4E0C03A9-F1F6-975E-79F1E370B9027815>
- NTP (2009 b) *TR 549: Toxicology and carcinogenesis studies of bromochloroacetic acid (CAS 5589-96-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)*, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=82F00224-F1F6-975E-7C0A4D903E12624D>
- NTP (2011) *Toxicology and carcinogenesis studies of 1-bromopropane (CAS 106-94-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 564, NIH Publication No. 11-5906*, US Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/TR564.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/TR564.pdf)
- Raymond LW, Ford MD (2007) Severe illness in furniture makers using a new glue: 1-bromopropane toxicity confounded by arsenic. *J Occup Environ Med* 49: 1009–1019
- Saito-Suzuki R, Teramoto S, Shirasu Y (1982) Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat Res* 101: 321–327
- Sciar G (1999) Encephalomyelodradiculoneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg* 101: 199–202
- 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: 41–49
- Sobol Z, Engel ME, Rubitski E, Ku WW, Aubrecht J, Schiestl RH (2007) Genotoxicity profiles of common alkyl halides and esters with alkylating activity. *Mutat Res* 633: 80–94
- Sohn YK, Suh JS, Kim JW, Seo HH, Kim JY, Kim HY, Lee JY, Lee SB, Han JH, Lee YM, Lee JY (2002) A histopathologic study of the nervous system after inhalation exposure of 1-bromopropane in rat. *Toxicol Lett* 131: 195–201
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2010) *PhysProp database*, <http://www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>
- Suda M, Honma T, Miyagawa M, Wang RS (2008) Alteration of brain levels of neurotransmitters and amino acids in male F344 rats induced by three-week repeated inhalation exposure to 1-bromopropane. *Ind Health* 46: 348–359
- Thier R, Wiebel FA, Bolt HM (1999) Differential substrate behaviours of ethylene oxide and propylene oxide towards human glutathione transferase theta hGSTT1-1. *Arch Toxicol* 73: 489–492
- Toraason M, Lynch DW, DeBord DG, Singh N, Krieg E, Butler MA, Toennis CA, Nemhauser JB (2006) DNA damage in leukocytes of workers occupationally exposed to 1-bromopropane. *Mutat Res* 603: 1–14
- Ueno S, Yoshida Y, Fueta Y, Ishidao T, Liu J, Kunugita N, Yanagihara N, Hori H (2007) Changes in the function of the inhibitory neurotransmitter system in the rat brain following subchronic inhalation exposure to 1-bromopropane. *Neurotoxicology* 28: 415–420
- Wang H, Ichihara G, Ito H, Kato K, Kitoh J, Yamada T, Yu X, Tsuboi S, Moriyama Y, Sakatani R, Shibata E, Kamijima M, Itohara S, Takeuchi Y (2002) Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days. *Toxicol Sci* 67: 114–120



- Wang H, Ichihara G, Ito H, Kato K, Kitoh J, Yamada T, Yu X, Tsuboi S, Moriyama Y, Takeuchi Y (2003) Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane. *Neurotoxicology* 24: 199–206
- Wang QY, Li WH, Ding XC, Jin TY (2007) The association between GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism and nerve conduction velocity in workers exposed to 1-bromopropane (chin). *J Environ Occup Med* 24: 477–480
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Yamada T, Ichihara G, Wang H, Yu X, Maeda K, Tsukamura H, Kamijima M, Nakajima T, Takeuchi Y (2003) Exposure to 1-bromopropane causes ovarian dysfunction in rats. *Toxicol Sci* 71: 96–103
- Yoshida Y, Liu JQ, Nakano Y, Ueno S, Ohmori S, Fueta Y, Ishidao T, Kunugita N, Yamashita U, Hori H (2007) 1-BP inhibits NF-kappa B activity and Bcl-xL expression in astrocytes in vitro and reduces Bcl-xL expression in the brains of rats in vivo. *Neurotoxicology* 28: 381–386
- Yoshida Y, Nakano Y, Ueno S, Liu J, Fueta Y, Ishidao T, Kunugita N, Yanagihara N, Sugiura T, Hori H, Yamashita U (2009) Effects of 1-bromopropane, a substitute for chlorofluorocarbons, on BDNF expression. *Int Immunopharmacol* 9: 433–438
- Yu X, Ichihara G, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, Kamijima M, Asaeda N, Takeuchi Y (1998) Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane an alternative solvent for chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 40: 234–235
- Yu X, Ichihara G, Kitoh J, Xie Z, Shibata E, Kamijima M, Takeuchi Y (2001) Neurotoxicity of 2-bromopropane and 1-bromopropane, alternative solvents for chlorofluorocarbons. *Environ Res* 85: 48–52
- Yu WJ, Kim JC, Chung MK (2008) Lack of dominant lethality in mice following 1-bromopropane treatment. *Mutat Res* 652: 81–87
- Zhao W, Aoki K, Xie T, Misumi J (1999) Electrophysiological changes induced by different doses of 1-bromopropane and 2-bromopropane. *J Occup Health* 41: 1–7

abgeschlossen am 03.03.2010

