

1,3-Dichlorpropen (cis- und trans-)

H

MAK vgl. Abschnitt III A 2); MAK-Werte-Liste 1985
Datum der letzten Festsetzung: 1985

Synonyma und Handelsprodukte: γ -Chlorallylchlorid
 Telone II®
 DD®
 DD 95®
 Vorlex®

Chemische Bezeichnung: 1,3-Dichlorpropen

Formel: $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCl}$

$\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_2$

Molekulargewicht: 110,98

Schmelzpunkt: $-84\text{ }^\circ\text{C}$

Siedepunkte: $104,3\text{ }^\circ\text{C}$ (cis-)

$112\text{ }^\circ\text{C}$ (trans-)

Dampfdruck bei $20\text{ }^\circ\text{C}$: 40 mbar

1 ml/m^3 (ppm) = 4,60 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0,217 ml/m^3

Charakterisierung des Isomerengemisches und der technischen Gemische

1,3-Dichlorpropen (1,3-D), das meist als Gemisch der beiden Isomeren cis- und trans-1,3-Dichlorpropen und einiger Verunreinigungen vorliegt, ist eine klare, gelbliche, leichtflüchtige Flüssigkeit mit scharfem, reizendem und Chloroform-ähnlichem Geruch. Da es vorwiegend als Bodendesinfiziens gegen Pflanzennematoden eingesetzt wird, wurden Toxizitätsstudien meist mit Handelsprodukten durchgeführt. Dabei liegt 1,3-Dichlorpropen immer im Gemisch mit anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen, meist unter Zusatz von Epichlorhydrin als Stabilisator, vor. Z. B. enthalten:

Telone II®	~ 88–92%	1,3-Dichlorpropene (~ 41,6% cis-, ~ 45,9% trans-D)
	~ 2,5%	1,2-Dichlorpropan
	~ 1,5%	Trichlorpropenisomere
	~ 1,0%	Epichlorhydrin
	~ 7,5%	9 weitere Verunreinigungen
DD®	~ 50%	cis-trans-1,3-Dichlorpropen
	~ 25%	1,2-Dichlorpropan
DD 95®	~ 95%	cis-trans-1,3-Dichlorpropen

D

2 1,3-Dichlorpropen (cis- und trans-)

Erwähnt werden als weitere Bestandteile bei den Handelsprodukten kurzkettige, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Trichlorpropene, -propane, 1,2-, 2,3- und 3,3-Dichlorpropen, Allyl- und Propylchlorid und 1,1-Dichlorpropan. Auch Hexene werden gefunden. Von diesen, in geringen Mengen vorliegenden Verunreinigungen werden jedoch keine detaillierten und quantitativen Angaben gemacht.

Allgemeiner Wirkungscharakter

1,3-D ist ein Hautreizstoff, der bei direktem Kontakt schon nach kurzer Zeit zu Blasenbildung und Verbrennung führt, besonders unter Okklusivbedingungen, etwa bei Versuchen auf intakter Kaninchenhaut. Bei der landwirtschaftlichen Nutzung ist neben direkten Hautreizungen auch eine allergische Kontaktdermatitis beobachtet worden, die sowohl auf die stark irritierende Wirkung, als auch auf ein Sensibilisierungspotential des Stoffes zurückgeführt wird. Als Dampf verursacht es Reizung der Augen- und Atemwegsschleimhäute. Dazu kommen bei Expositionen in höheren Konzentrationen Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen und Beschwerden in Brust- und Bauchraum. Beim Tier führen letale Dampfkonzentrationen zu Lungenödem, Leber- und Nierenschädigung. Bei oraler Aufnahme greift 1,3-D die Schleimhäute des Verdauungstraktes an und verursacht in letalen Dosen Leber- und Nierenschäden, verschiedentlich auch Lungenschäden (vgl. tierexperimentelle Befunde). Es kann in letalen Dosen durch die intakte Haut resorbiert werden (vgl. Tab. 2) und zeigt unter Okklusivbedingungen systemische Wirkungen wie sie nach Inhalation oder oraler Aufnahme beschrieben werden.

Cis- und trans-Form des 1,3-D zeigen Unterschiede im Metabolismus. Nach oraler Aufnahme erfolgt die Ausscheidung der Metaboliten hauptsächlich über den Harn (s. Metabolismus).

Beide Isomeren wirken direkt mutagen, das cis-Isomere fast doppelt so stark wie das trans-Isomere. Dies wird auf die direkt alkylierenden Eigenschaften des Stoffes zurückgeführt.

Kanzerogene Wirkung trat bei cis-1,3-D-Anwendung bei Mäusen nach subkutaner Verabreichung in Form von lokalen Sarkomen auf [1]. Nach peroraler Verabreichung wurde Telone II in einer Kanzerogenitätsstudie für männliche Ratten und weibliche Mäuse als eindeutig krebserzeugend ausgewiesen, für weibliche Ratten ergaben sich Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. Zielorgane waren dabei der Vormagen (Ratte und Maus), die Blase (Maus), die Lunge (Maus) und die Leber (Ratte) [2].

Metabolismus, Speicherung und Ausscheidung

Ausscheidung und Speicherung einer oralen Einzeldosis der beiden isolierten Dichlor-(^{14}C)-propen-Isomeren wurde an Ratten untersucht: Bei beiden wird die Radioaktivität rasch und überwiegend mit dem Harn ausgeschieden, es verbleibt nur eine geringe Restretention. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden von einer verabreichten Dosis cis-1,3-D 80,7% und von trans-1,3-D 56,5% der Aktivität im Harn wiedergefunden. Vier Tage nach Applikation werden insgesamt 83,1% des cis-Isomeren im Harn, 2,6% in den Faeces ausgeschieden; in Darm, Haut und Restkadaver finden sich noch 1,2%.

Beim trans-1,3-D werden 58% der Aktivität im Harn, 2,2% in den Faeces abgegeben; in Darm, Haut und Restkadaver verbleiben 1,7%. Vom cis-Isomeren werden 3,9% der Dosis als ^{14}C -Kohlendioxid abgeatmet und der größte Anteil der Radioaktivität im Harn wiedergefunden, während beim trans-Isomeren 23,6% als ^{14}C -Kohlendioxid abgeatmet werden und entsprechend weniger Radioaktivität im Harn erscheint [5].

Nach einer oralen ^{14}C -markierten cis-1,3-D-Gabe fand man das meiste radioaktive Material (ca. 92%) als N-Acetyl-S-((cis)-3-chlorprop-2-enyl)cystein im Harn der Ratte. Die schnelle Ausscheidung führt man auf eine rasche glutathionabhängige Biotransformation zurück. Nach der Bildung durch die hepatische Glutathiontransferase folgt das Konjugat dem klassischen Bildungsweg von Mercaptursäuren. Die gleichen Autoren beobachteten auch nach Inkubation von cis-1,3-D mit Glutathion und Rattenleberzytosol einen raschen Abbau zu S-((cis)-3-chlorprop-2-enyl)-glutathion [4].

Die in vitro-Studien zeigten auch, daß die glutathionabhängige Entgiftung des trans-Isomeren 4–5mal langsamer als die des cis-Isomeren erfolgt [4].

Umsetzungsversuche der beiden Isomeren mit GSH, die mit und ohne S9-Mix durchgeführt wurden, zeigten eine langsame spontane Bindung an 1,3-D; die beobachtete schnelle Exkretion in vivo beruht dagegen auf einer hepatischen Glutathiontransferase-Wirkung [6, 7]

Nach einer oralen Gabe von 50 mg/kg 1,3-D trat lediglich kurz nach Dosierung und nur in geringen Mengen unverändertes 1,3-D im Blut der Ratte auf. Ein deutliches Absinken des NPSH (Non-Protein-Sulphydril)-Gehaltes in Leber, Niere, Magen und Vormagen der Tiere wurde gefunden. Die Harnmetaboliten waren Mercaptursäurekonjugate und als weiteres Oxidationsprodukt ein Sulfoxid [8].

Über Umsetzungen von 1,3-D in Pflanzen und im Boden liegen umfangreiche Untersuchungen vor [3, 9] (s. Abb. 1), auf die hier nicht weiter eingegangen wird.

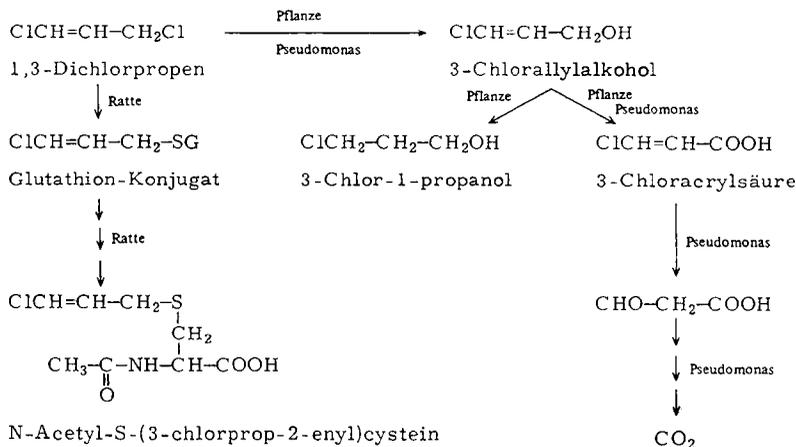


Abb. 1. Metabolische Umwandlung von 1,3-Dichlorpropen in Tier und Pflanze nach Castro und Belsler [3], Climie et al. [4].

Erfahrungen beim Menschen

Inhalationstoxizität

Sieben von zehn Probanden nahmen 1,3-D noch in Konzentrationen von 1 ml/m^3 und deutlicher in Konzentrationen von 3 ml/m^3 wahr, wobei 3 ml/m^3 bei einigen Personen innerhalb weniger Minuten zu Ermüdungserscheinungen führten [10].

Messungen am Arbeitsplatz wurden bei der landwirtschaftlichen Verwendung von DD® bzw. DD 95® auf Feldern durchgeführt und die Luftkonzentrationen im Atembereich der Feldarbeiter mit Hilfe von personal sampler-Pumpen ermittelt. Die Meßzeiten lagen bei den einzelnen Arbeitsabläufen zwischen 6 Minuten (Füllvorgänge) und 120 Minuten (Traktorfahren). Angaben über die Wetterbedingungen – Temperatur, Luftbewegung, Regen –, die die Verdunstungsmenge und -geschwindigkeit des Stoffes beeinflussen, ebenso über die Tiefe des Einbringens in den Boden und dessen Zusammensetzung wurden dabei nicht gemacht.

In einer Bestimmung in Holland, wo 250 l/ha DD® bzw. 150 l/ha DD 95® verwendet wurden, schwankte die Durchschnittskonzentration in der Luft an Gesamt-cis- und -trans-1,3-D an 11 verschiedenen Standorten zwischen $0,41 \text{ ml/m}^3$ ($1,8 \text{ mg/m}^3$) und $2,94 \text{ ml/m}^3$ ($13,5 \text{ mg/m}^3$) im Atembereich. Einen Meter über der Erdoberfläche lagen die Werte kurz nach dem Arbeitsvorgang in allen Fällen unter $0,1 \text{ ml/m}^3$ ($0,4 \text{ mg/m}^3$) [11].

Bei Verwendung höherer Konzentrationen in Frankreich (800–1000 l/ha DD®) lag die Konzentration von Gesamt-cis- und -trans-1,3-D im Atembereich der Traktorfahrer zwischen $0,15$ und $3,5 \text{ ml/m}^3$, eines kontrollierenden Arbeiters zwischen $0,30$ und $4,3 \text{ ml/m}^3$ und bei Hilfskräften, die Nachfüll- und Reparaturarbeiten ausführten, zwischen $1,3$ und $2,7 \text{ ml/m}^3$. Bei unzureichender Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen wurde eine Spitzenexposition von $7,6 \text{ ml/m}^3$ gemessen. Einen Meter über der Erdoberfläche schwankten die Konzentrationen während der Anwendung zwischen $0,22$ und $1,4 \text{ ml/m}^3$; über 1 ml/m^3 lagen die Werte nur bei nicht genügend vorbereitetem Boden [12].

Akute und chronische Symptome beim Menschen wurden bei einem Verkehrsunfall beschrieben, bei dem große Mengen Telone II® ausliefen. 46 der 80 Personen, die mit den leicht flüchtigen Dämpfen Kontakt hatten (Expositionshöhe und -dauer ungenannt) wurden klinisch untersucht. 24 Personen mußten stationär behandelt werden. Folgende akute Symptome wurden beschrieben: Kopfschmerz, Schleimhautreizung, Schwindel, Beschwerden im Brustraum, Übelkeit und Erbrechen. An anderer Stelle werden solche akuten Symptome Konzentrationen von über 1500 ml/m^3 zugeschrieben [13]. In drei Fällen trat Bewußtlosigkeit ein. Bei 41 der 80 Personen wurden die Transaminasewerte bestimmt, wobei sich bei 11 Personen eine Erhöhung der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)- oder der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)- oder beider Werte fand. Nach 48–72 Stunden lagen bei 5 von 8 untersuchten Personen noch erhöhte SGOT-Werte vor.

1–2 Wochen nach dem Unfall klagten noch 12 von 28 Befragten über Kopfschmerz, Bauch- und Brustschmerzen und Unwohlsein. Nachträglich wurde dabei eine abgelauene Lungenentzündung aufgrund anhaltender Atemnot und Hustens festgestellt. Nach etwa zwei Jahren gaben 10 von 21 Befragten noch starke oder „ungewöhnliche“ Kopfschmerzen an. Als weitere chronische Beschwerden wurden genannt: Brustschmerzen, erhöhte Müdigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und verminderte Libido. Zwei Herzkatheteruntersuchungen, die aufgrund starker Beschwerden im Brust-

raum durchgeführt wurden, erbrachten keine Hinweise auf krankhaft veränderte Herzkranzgefäße. Die Autoren stellten in diesem Zusammenhang fest, daß bei stark exponierten Personen die Wahrscheinlichkeit anhaltender Symptome höher ist [14]. Bei Dampfkonzentrationen $< 1500 \text{ ml/m}^3$ soll 1,3-D eine Depression des Zentralnervensystems und eine mäßige Reizung des Atemtraktes verursachen [13].

Orale Toxizität

Orale Einnahme von 1,3-D verursacht gastrointestinale Schmerzen, Erbrechen, Blutfülle und Ödeme in der Lunge und zentralnervöse Depression. Ein Unfall durch DD[®], der mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Muskelzuckungen und Koma einherging, führte trotz Intensivtherapie zum Tode [13].

Kutane Toxizität

Bei der Anwendung des Nematodenmittels in der Landwirtschaft wurden bei direktem Kontakt Hautreizungen beobachtet. In einer Region Hollands führte man 7 von 13 gemeldeten, berufsbedingten Hautaffektionen durch Pestizide auf DD[®] zurück, wobei meist bläschenbildende Hautreizungen auftraten. In drei weiteren Fällen wurde nach wiederholt aufgetretener Dermatitis ein Epikutantest durchgeführt und in einem Fall eine kontaktallergische Sensibilisierung nachgewiesen. Die Ursache der zwei anderen Dermatosen führte man auf die primäre Reizwirkung des DD[®] zurück [15]. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Arbeitern, die in den fünf vorangegangenen Jahren mit der Herstellung chlorierter C₃-Verbindungen – darunter auch 1,3-D – beschäftigt waren, wurde kein Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber u. a. Allylchlorid, Epichlorhydrin und 1,3-D in Mengen $< 1 \text{ ml/m}^3$ und Fertilitätsstörungen gefunden [16].

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität, Inhalation

Beim Sichten des tierexperimentellen Materials wurde mit einer Ausnahme ([17], siehe S. 7) auf die Arbeiten mit dem Handelsprodukt DD[®] verzichtet und vorrangig die Berichte ausgewertet, die sich auf Gemische mit hohem Anteil an 1,3-D (siehe S. 1) beziehen.

Danach werden nach 1,3-D-Expositionen (vgl. Tab. 1) folgende Symptome beschrieben: Schleimhautreizungen der Augen und Nase, gesteigerter Tränenfluß und Nasensekretion sowie Sträuben des Felles, periphere Gefäßerweiterung und Durchfall. Von den beiden exponierten Tierarten scheint das Meerschweinchen empfindlicher zu sein als die Ratte. Ratten überlebten zunächst die 4stündigen Expositionen bis zur höchsten Konzentration von 958 ml/m^3 ; die meisten Todesfälle traten 48 Stunden nach Ablauf des Experiments ein. Die LC₅₀ wurde zu $728 \text{ ml/m}^3 \times 4 \text{ Std.}$ bestimmt. Eine einmalige 7stündige Exposition mit 400 ml/m^3 Telone[®] wurde ebenfalls von allen Ratten überlebt. Die Tiere schienen jedoch schwer geschädigt zu sein und erlangten erst nach etwa 8 Tagen das aufgrund der Exposition verlorene Gewicht wieder. Makroskopisch waren Leber- und Nierenschä-

Tab. 1. Tierexperimentelle Befunde nach Inhalation von 1,3-Dichlorpropen.

Stoff	Tierart (Stamm)	Anzahl		Konzentr. (ml/m ³)	Expos.- Dauer	Symptome			Lit.	
		♀	♂			♀	♂	Total		
1,3-Dichlorpropen = 51,0% cis-D. 43,4% trans-D. 1% Epichlorhyd. sonst keine weit. Angaben	Ratte (Wistar)	5	5	454	4 h	†	†	†	[18]	
		5	5	647	4 h	0/5	0/5	0/10		
		5	5	699	4 h	2/5	0/5	2/10		
		5	5	762	4 h	3/5	0/5	3/10		
		5	5	832	4 h	3/5	2/5	5/10		
		5	5	958	4 h	5/5	5/5	10/10		
	daraus ermittelt	30	30	728	4 h	LC ₅₀			[18]	
Telone®	Meerschw.	5	5	400	7 h	†			[19]	
Telone®	Ratte	5	5	400	7 h	keine Todesfälle, Gewichtsverlust, schlechter Allgemeinzustand; nach 8tägiger Erholung noch akuter Blutstau in d. Lunge				
Telone®	Ratte	n.a.	n.a.	700	n.a.	ab 700 ml/m ³ knoblauchart. Geruch				
Telone®	Ratte		6	1000	1 h	Schleimhautreiz an Auge u. Nase, z. T. Tränenfluß, Bewußtlosigkeit				
Telone®	Ratte		4 (?)	1000	2 h	†	extreme Reiz des Atemtraktes u. d. Augen; schwere Lungen-, Nasen-, Leber- u. Nierenschäden			
Telone®	Ratte	n.a.	n.a.	2700	h?					

n.a. = nicht angegeben.

den zu diesem Zeitpunkt nicht feststellbar; deutlich war in den Lungen aller Tiere ein akuter Blutstau [19].

In den Nachbeobachtungszeiten gaben die Ratten einen knoblauchartigen Geruch von sich, der dem des zugeführten 1,3-D-Isomerengemisches nicht ähnlich war [18, 19]. Konzentrationen über 2700 ml/m^3 (keine näheren Angaben) verursachten extreme Reizung an den Augen und der Nase mit nachfolgenden schweren Schäden an Lunge und Nase sowie Leber und Niere der Tiere.

Oral

Akute orale LD_{50} -Werte wurden für Ratte und Maus bestimmt; geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich bei 10%igen Gaben (s. Tab. 2) [19]. Vergiftungssymptome waren: vermehrter Bewegungsdrang, Appetitlosigkeit und blutdurchsetzte Tränen [21]. Leber und Niere waren nach makroskopischen Untersuchungen am meisten betroffen, aber auch Lungenveränderungen wurden beobachtet (keine näheren Beschreibungen) [19].

Haut- und Schleimhauttoxizität, Sensibilisierung

Die perkutane LD_{50} sowie Symptome bei kutaner Anwendung sind in Tab. 2 aufgeführt. Starke Reizung, Erytheme und Blasenbildung wurden schon 30 Sekunden nach Aufbringen von 1,3-D (Zusammensetzung unbekannt) auf intakter Kaninchenhaut beobachtet [22, 23]. Dieser Effekt wird vermindert, wenn 1,3-D verdunsten kann [24].

Telone® verursachte bei 4 von 6 Tieren Bindehautentzündungen und leichte bis mäßige Hornhautverletzungen (bei 2 der 6 Tiere), wenn es in Kaninchenaugen geträufelt wurde. Das Auswaschen eines der Augen kurz nach Applikation schien mit einer Ausnahme die Reizung wirksam zu verhindern. Heilung trat etwa nach 8 Tagen ein [19].

Als mäßig hautsensibilisierend wurde eine Testlösung von 90%igem bzw. 95%igem 1,3-D an Meerschweinchen in einem Test nach Beuhler gefunden [20].

Subchronische und chronische Toxizität, Inhalation

Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, wurden länger als 6 Monate währende Tierversuche mit 1,3-D nicht durchgeführt.

Einige Ratten, die man nach dem 6monatigen Versuch (1 bzw. 3 ml/m^3 , 7 h/d , 5d/Wo) 3 Monate nachbeobachtete, zeigten keine Auswirkungen der vorangegangenen Expositionen mehr. Auch war zu diesem Zeitpunkt keine Schwellung des tubulären Nierenepithels mehr zu finden [10].

An Ratten wurde in einer 10wöchigen Inhalationsstudie der Einfluß des DD® auf das Paarungsverhalten und die Fruchtbarkeit der Tiere untersucht. Gruppen von jeweils 30 männlichen und 24 weiblichen Wistar-Ratten wurden bei 0 ; 14 ; 32 und 96 ml/m^3 ($0,64$; 145 und 443 mg/m^3) 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, exponiert. Nach erwiesener Fruchtbarkeit der männlichen Tiere wurden exponierte männliche Tiere mit nicht exponierten weiblichen Tieren bzw. exponierte weibliche Ratten mit nicht exponierten männlichen Ratten gepaart, um den Einfluß der DD®-Exposition auf die Fruchtbarkeit des jeweiligen Geschlechtes beurteilen zu können. Bei der 96 ml/m^3 -Gruppe hatten männliche und weibliche Tiere einen um 6% verminderten Körpergewichtsanstieg, bei den

Tab. 2. Tierexperimentelle Befunde nach einmaliger oraler, kutaner oder perkutaner Applikation.

Stoff	Tierart	App.- art	Dosis mg/kg		Expos.- Dauer	Symptome	Lit.
			90%	95%			
1,3-Dichlorpropen 90% ≈ 42,3% cis-D. 48,3% trans-D.	Maus CDI	oral	295	215	-	LD ₅₀	[20]
	Ratte CD	oral	139	127		LD ₅₀	
4,0% 1,2-Dichlorpropan 2,5% 3,3-Dichlorpropen	Ratte CD	perkutan (ohne weitere Angabe)	492	423		LD ₅₀	
1,3-Dichlorpropen 95% ≈ 45,0% cis-D. 50,0% trans-D.	Kaninchen	kutan	unver-	unver-	24 h	Schorf, Ödem nekrot. Gewebe	[20]
		okklusiv	dünnt	dünnt			
1,8% 1,2-Dichlorpropan 2,9% 3,3-Dichlorpropen	Ratte	oral		713		LD ₅₀ ♂ Ratte	[19]
				447		LD ₅₀ ♀ Ratte	
in 10%iger Lösung in Maisöl	Kaninchen	perkutan okklusiv		504	24 h	LD ₅₀	[19]
techn. Produkt ≈ 92% cis-trans-D.							
techn. Produkt ≈ 12%ige cis-trans-D.- Lösung in Propylenglykol	Kaninchen	perkutan okklusiv	125-250		24 h	Todesfälle	[19]

Tab. 3. Tierexperimentelle Befunde nach subchronischer und chronischer Applikation (inhalativ und oral).

Stoff	Tierart	Anzahl		App.- Art	Dosis	Expos.- Dauer	Symptome	Lit.				
		♀	♂									
46% cis 1,3-D 53% trans 1,3-D 1% andere, nicht genannte Verbin- dungen, hauptsäch- lich Epichlorhydrin	Ratte	10	11	inhal.	1 ml/m ³ (= 0,9 ml/m ³)	7 h/d, 5 d/Wo, 6 Mo	kein Effekt	[10]				
	Meerschw.	8	12									
	Kaninchen	4	1	inhal.	3 ml/m ³ (= 2,6 ml/m ³)	7 h/d, 5 d/Wo, 6 Mo	♂ Ratte: diffuse Schwellung des tubu- lären Nierenepithels ♀ Ratte: Leber-/Körpergewichtsver- hältnis vergrößert					
	Hund	1	1									
	Ratte	11	9									
	Meerschw.	7	11									
	Kaninchen	3	2									
	Hund	2										
	Ratte	5							inhal.	3 ml/m ³	1/2 h/d, 5 d/Wo, 6 Mo	kein Effekt
		5										
	5		3 ml/m ³	2 h/d, 5 d/Wo, 6 Mo	kein Effekt							
	5					3 ml/m ³	4 h/d, 5 d/Wo, 6 Mo	leichte Schwellung des tubulären Nierenepithels				
Telone II®	Ratte	5	5	inhal.	11 ml/m ³				7 h/d, 27mal in 39 d	Leber- u. Nierenveränderungen bei allen Ratten 5 ♂ u. 2 ♀ Nierenveränderungen, übrige Organe makroskopisch o.B.	[19]	
	Meerschw.	5	5									
	Ratte, Meerschw.	5 3	5 3	inhal.	50 ml/m ³	7 h/d, 19mal in 28 d	Leber- u. Nierenveränderungen mit Nekrosen bei allen Tieren, vereinzelt Lungenschäden					

Tab. 3. (Fortsetzung).

Stoff	Tierart	Anzahl		Appl.- Art	Dosis	Expos.- Dauer	Symptome	Lit.
		♀	♂					
Telone II®	Ratte (Fisher 344)	?	?	inhal.	0 ml/m ³ 12 ml/m ³ 32 ml/m ³ 93 ml/m ³	7 h/d, 5 d/Wo, 12 Wo	- - ♀ Nasenepithelschäden ♀ u. ♂ Gewichtsverlust, Nasen- epithelschäden	[24]
	Maus CDI	?	?		inhal.	0 ml/m ³ 12 ml/m ³ 32 ml/m ³ 93 ml/m ³	7 h/d, 5 d/Wo, 13 Wo	
Telone II®	Ratte	?	?	oral		0 mg/kg 1 mg/kg 3 mg/kg 10 mg/kg 30 mg/kg	6 d/Wo, 13 Wo	- - - ♂ Tiere erhöhte relative Nieren- gewichte ♀ u. ♂ Tiere erhöhte relative Nieren- gewichte

weiblichen Tieren waren die Nierengewichte erhöht, aber außer einem möglichen Anstieg von amorphen Eiweißkörpern in den Lungen der proximalen Tubuli contorti fanden sich nach klinischen und pathologischen Untersuchungen der Fortpflanzungsorgane keine expositionsbedingten Einflüsse. Es wurde dabei Paarung, Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsverhalten der Tiere, Einfluß auf prä- und postimplantive Verluste, Größe, Gewicht und Überlebensfähigkeit der Jungtiere untersucht [17].

Oral

Orale subchronische Studien (Tab. 3) konnten außer erhöhten Nierengewichten bei der Gruppe mit 10 mg/kg Körpergewicht und der mit 30 mg/kg weder makroskopisch noch mikroskopisch, noch durch Blut- und Harnuntersuchungen expositionsbedingte pathologische Veränderungen bei den Ratten aufzeigen. Auch das Verhalten und der Allgemeinzustand waren normal [25].

Oral und inhalativ kombiniert

Die Wirkung des 1,3-D auf weiße Ratten bei gleichzeitiger Einwirkung des Stoffes im Trinkwasser (täglich) und in der Luft (ständig = 24 h) in Dosen von 0,01 mg/kg und 0,87 mg/m³ bzw. 0,02 mg/kg und 0,19 mg/m³ wurde in einem 4monatigen Versuch verglichen mit der Wirkung, die entweder bei oraler Dosierung von 0,1 mg/kg bzw. 0,02 mg/kg oder bei nur inhalativer Dosierung von 0,78 mg/m³ bzw. 0,12 mg/m³ auftrat. Während nach oraler Verabreichung kaum, nach Inhalation nur geringfügige Veränderungen der biochemischen Parameter beobachtet wurden, führte gleichzeitige Aufnahme auf oralem und inhalativem Wege zu pathologischen Reaktionen: In der Leber kommt es zu Veränderungen der Synthese von Lipideiweiß und Glykogen und der Gallesekretion. Es kommt zu Austritten von Leberenzymen und entsprechende Erhöhung der Enzymaktivitäten im Blut. Weiterhin werden bei Einwirkung auf zwei Applikationswegen Nierenfunktionsstörungen (Änderungen der NaCl- und KCl-Ausscheidung), Störungen der exkretorischen Funktion der Bauchspeicheldrüse sowie Auswirkungen auf das ZNS-System genannt, jedoch ohne Angaben von Meßergebnissen [26].

Untersuchungen zur mutagenen Wirkung

Beide Isomeren, cis- und trans-1,3-D, zeigten sich im Ames-Test an verschiedenen *S.typhimurium*-Stämmen (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1978) direkt mutagen, Zusatz von S9-Mix verminderte die Mutagenität und die Zytotoxizität [27–32]. Brooks und Mitarbeiter [33] fanden mit DD 95[®] jedoch einen Anstieg der Mutationsrate bei *S.typhimurium* TA 1535 und TA 100 bei Zugabe von Rattenlebermikrosomen. Auch Telone[®] und DD[®] wirkten im Ames-Test an *S.typhimurium* TA 1535, TA 1978 und TA 100 mit und ohne S9-Mix mutagen [27]. Beim cis-Isomeren war die Mutagenität fast doppelt so hoch wie beim trans-Isomeren [28]. Neben höherer thermodynamischer Stabilität und geringerer sterischer Behinderung beim trans-1,3-D-Molekül wird als Hauptursache für diesen Unterschied ein Nachbargruppeneffekt der beiden Cl-Substituenten beim cis-Isomeren angenommen; die Bildung eines chloroniumartigen Ions als aktive Form wird vermutet [29, 31]. Verglichen mit dem strukturell ähnlichen Allylchlorid bringt die Substitution

eines zweiten Cl am Molekül beim trans-Isomeren eine Erhöhung der Mutagenität um einen Faktor von etwa 70, beim cis-Isomeren um einen Faktor von 100 [29]. Ebenso steigt die Alkylierungsfähigkeit, durch Nitrobenzpyridin (NBP)-Test quantitativ bestimmt, durch die Einführung eines zweiten Substituenten. Alkylierende und mutagene Eigenschaften lassen sich bei den Chlorpropenen gut korrelieren.

Die Zugabe von Glutathion (GSH) in physiologischer Konzentration ins bakterielle Testsystem mit *S. typhimurium* 100 zeigte eine deutliche Schutzwirkung, sowohl beim cis- als auch beim trans-Isomeren mit und ohne S9-Mix [4, 6, 7, 33].

Eine Mischung von cis-trans-Isomeren zeigte mutagene Wirkung bei TA 1535 und TA 100, schwach mutagene Wirkung bei TA 98 und keine Wirkung bei TA 1537, S9-Mix verminderte die Mutagenität des Gemisches. Dies deutet darauf hin, daß 1,3-D base-pair-Substitution verursacht. Die in vitro-Studien von Climie und Mitarbeitern [4] zeigen, daß die glutathionabhängige Entgiftung des trans-Isomeren 4- bis 5fach langsamer ist als die des cis-Isomeren.

Nach chromatographischer Reinigung des 1,3-D fand sich an *S. typhimurium* TA 100 keine Mutagenität. Die Autoren vermuten, daß bei früheren Versuchen polare Verunreinigungen bzw. Oxidationsprodukte die mutagene Wirkung verursachten [34].

In verschiedenen anderen Testsystemen zeigte 1,3-D ebenfalls mutagene Wirkung:

Mit HeLa-Zellen konnte man Zusammenhänge bei strukturanalogen Stoffen zeigen und u. a. auch bei 1,3-D erhöhte UDS (unscheduled DNA synthesis) messen [35].

In Eizellen des Chinesischen Hamsters führte 1,3-D mit und ohne metabolische Aktivierung zu einem signifikanten Anstieg von SCE (sister chromatid exchange) [36].

Keine mutagene Wirkung wurde in einer Studie gefunden, in der cis-1,3-D an Rattenleberzellkulturen (RL₁) und V79 Zellen des Chinesischen Hamsters getestet wurde [37].

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung

Kanzerogenitätsstudien liegen für cis-1,3-D und Telone® vor:

Cis-1,3-D wurde neben 15 weiteren halogenierten Kohlenwasserstoffen im Subkutan- bzw. Dermaltest an der Maus (Ha: IRC-Swiss) untersucht [1]. Danach ergab sich ein positiver Befund nach der subkutanen Injektion von 3 mg 1,3-D (in Trioctamin gelöst); 1mal pro Woche über die Dauer von 538 Tagen gegeben. Lokale Sarkome an der Injektionsstelle wurden bei 6 von 30 Mäusen gefunden, Kontrolltiere waren ohne Sarkome. Wiederholte dermale Anwendung (3mal/Woche 41 bzw. 122 mg pro Applikation/Maus, 440-594 Tage) auf die Haut erbrachte, verglichen mit den Kontrolltieren, keine signifikant erhöhte Bildung von Papillomen oder auch Tumoren. Cis-1,3-D zeigte auch keine tumorinitierende Wirkung nach einer einmaligen Pinselfung von 122 mg in Aceton gelöst und Gabe von 0,5 g Phorbolmyristatacetat (PMA) als Promotor. Der Promotor wurde 14 Tage nach der Initiation mit 1,3-D eingesetzt und 3mal wöchentlich über die Dauer von 428-576 Tagen aufgetragen [1].

Die Ergebnisse einer Studie [2] mit Telone II® (1% Epichlorhydrin enthaltend), das per Sonde mit Maisöl als Träger jeweils Gruppen von 52 männlichen und 52 weiblichen F344/N-Ratten in Dosen von 0; 25 und 50 mg/kg bzw. 50 männlichen und 50 weiblichen B6C3F₁-Mäusen in Dosen von 0; 50 und 100 mg/kg 3mal wöchentlich über 104 Wochen lang verabreicht wurde, sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Dazu wurden folgende Beobachtungen gemacht: Erniedrigung des durchschnittlichen Körpergewichtes bei den

Tab. 4. Zusammenfassung der aufgetretenen Veränderungen an Ratten und Mäusen ^(a) mit Telone II® (per Sonde 3mal wöchentlich verabreicht) in der 2-Jahres-Carcinogenitätsstudie [2].

	Ratte F344/N						Maus B 6 C 3 F ₁					
	0	♂ 25 mg/kg	50 mg/kg	0	♀ 25 mg/kg	50 mg/kg	0	♂** 50 mg/kg	100 mg/kg	0	♀ 50 mg/kg	100 mg/kg
Magen/Vormagen												
Hyperplasie d. Basalzellen od. d. Epithels	1/52 (2/77)	3/52 (11/77)	9/52 (27/77)	0/52 (0/75)	0/52 (5/77)	12/52 (31/77)	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50	21/50
squamöse Zellpapillome	1/52 (1/77)	1/52 (1/77)	9/52 (13/77)	0/52 (0/75)	2/52 (2/77)	3/52 (8/77)	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	2/50
squamöse Zellcarcinome	0/52 (0/77)	0/52 (0/77)	4/52 (4/77)	0/52 (0/75)	0/52 (0/77)	0/52 (0/77)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50
Leber												
neoplastische Knötchen	1/52 (1/77)	6/52 (6/76)	7/52 (8/77)	6/52 (6/75)	6/52 (8/77)	10/52 (12/77)						
hepatozelluläre Carcinome	0/52 (0/77)	0/52 (0/76)	1/52 (1/77)	0/52 (0/75)	0/52 (0/77)	0/52 (0/77)						
Lunge												
alveoläre/bronchioläre Adenome							1/50	11/50	9/50	0/50	3/50	8/50
Carcinome							0/50	2/50	3/50	2/50	1/50	0/50



Tab. 4. (Fortsetzung).

	Ratte F344/N						Maus B6C3F ₁					
	0	♂ 25 mg/kg	50 mg/kg	0	♀ 25 mg/kg	50 mg/kg	0	♂* 50 mg/kg	100 mg/kg	0	♀ 50 mg/kg	100 mg/kg
Blase												
Hyperplasie d. Epithel.							0/50	9/50	18/50	2/50	15/50	19/48
Übergangszell- carcinome							0/50	0/50	2/50	0/50	8/50	21/48
Niere												
Hydronephrose							1/50	0/50	0/50	0/50	2/50	14/50

(a) Werte in Klammern zeigen die Ergebnisse der 2-Jahresstudie zusammengefaßt mit den Ergebnissen der Begleitstudie (Zwischentötung von 5 Ratten/
Dosis/Geschl. im 9., 16., 21., 24. und 27. Monat).

* frühe Todesfälle der männlichen Kontrolltiere vgl. Text, S. 15.

30. Stolzenberg, S. J., C. H. Hine: *Environm. Mutagen.* 2, 59 (1980)
31. Eder, E., T. Neudecker, D. Lutz, D. Henschler: *Chem.-Biol. Interact.* 38, 303 (1982)
32. Eder, E., D. Henschler, T. Neudecker: *Xenobiotica* 12, (12) 831 (1982)
33. Brooks, T. M., B. J. Dean, A. S. Wright: „Toxicity studies with dichloropropenes: mutation studies with 1,3-D and cis-1,3-dichloropropene and the influence of glutathione on the mutagenicity of cis-1,3-dichloropropene in *Salmonella typhimurium*“. Shell Research Ltd, TLGR 0081.78 (1978)
34. Talcott, R. E., J. King: *J. nat. Cancer Inst.* 72, 1113 (1984)
35. Schiffmann, D., E. Eder, T. Neudecker, D. Henschler: *Cancer Lett.* 20, 263 (1983)
36. Tomkins, D., E. Kwok, G. Douglas: *Canad. J. Genet. Cytol.* 22, 681 (1980)
37. Meyer, A. L.: „Mutagenicity studies with cis-1,3-dichloropropene in cultured mammalian cells.“ Shell Research Ltd, TLGR 80.022 (1980)
38. Shell Internationale Petroleum Maatschappij: „1,3-Dichloropropene. An evaluation of the toxicology of 1,3-Dichloropropene in soil fumigants in relation to worker exposure“, Medical and Toxicology Division in conjunction with Dow Chemical Europe, Hergen. The Hague 1984
39. Clayton, G. D., F. E. Clayton: „Patty's Industrial Hygiene and Toxicology“, 3rd ed., Vol. 2 B, p. 3573, J. Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1981

abgeschlossen am 28.3.1985

