

# Dichlorvos

# H

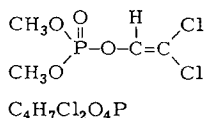
**MAK** 0,1 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  
1,0 mg/m<sup>3</sup>

**Datum der letzten Festsetzung:** 1966

**Synonyma:** DDVP, OMS 14  
Maflu®  
Nuran®  
Vapona®  
OKO®

**Chemische Bezeichnung:** O,O-Dimethyl-O-(2,2-dichlorvinyl)phosphat

**Formel:**



**Molekulargewicht:** 220,98  
**Schmelzpunkt:** keine Angabe  
**Siedepunkt:** 74 °C bei 1,3 mbar  
**Dampfdruck bei 20 °C:** 1,6 × 10<sup>-2</sup> mbar

**1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) = 9,17 mg/m<sup>3</sup>**      **1 mg/m<sup>3</sup> = 0,1 ml/m<sup>3</sup>**

## Allgemeiner Wirkungscharakter

Dichlorvos wird als Insektizid verwendet und besitzt eine direkte Anticholinesterase-Wirkung. Die Vergiftungssymptome entsprechen zentralen und peripheren cholinergischen Reaktionen. Subtoxische Dosierungen oder Konzentrationen hemmen nur die Plasma-Cholinesterasen.

Dichlorvos wird vom Magen-Darm-Trakt, den Lungen und der Haut rasch resorbiert. Die Verweilzeit im Plasma (Halbwertszeit im Plasma von Ratten nach Inhalation 14 Minuten) und in Organen ist sehr kurz. Der Abbau erfolgt durch Hydrolyse (Esterasen) und durch O-Demethylierung (oxidativ durch mikrosomale Monooxygenasen oder katalytisch durch S-Methyltransferase) schnell in Säugetieren sowie beim Menschen und ist von der Art der Verabreichung unabhängig. Der hydrolytische Abbauweg ist der quantitativ bedeutendere. Die dabei entstehenden Metaboliten sind Dimethylphosphat (Ausscheidung im Harn) und Dichlorethanol (Ausscheidung als Glucuronid im Harn oder oxidativ dehalogeniert mit dem Endprodukt Glycin). Der intermediär nur kurze Zeit entstehende Dichloracetaldehyd wird in vivo spontan zu Dichlorethanol reduziert [1, 2]. In vitro alkyliert Dichlorvos Nukleinsäuren (DNS und RNS) von niederen Organismen und Säugetieren, wobei die Methylierung bevorzugt am N<sup>7</sup>-Guanin erfolgt [2-7]. In vivo-

## 2 Dichlorvos

Versuche (Inhalation, intraperitoneal) bei Ratten und Mäusen ergaben keine oder nur zweifelhafte Nachweise einer Methylierung von N<sup>7</sup>-Guanin [2, 3, 5-7]. Ein Zusammenhang der Bildung von N<sup>7</sup>- oder O<sup>6</sup>-Methylguanin mit einer Kanzerogenität und/oder Mutagenität ist viel diskutiert, jedoch nicht erwiesen. Während in dieser Hinsicht das N<sup>7</sup>-Methylguanin eine untergeordnete Bedeutung hat [8], wird dem O<sup>6</sup>-Methylguanin, das bisher in vivo nicht und in vitro nur in Spuren bei Dichlorvos-Behandlung nachgewiesen wurde, eine größere Rolle hinsichtlich der Gentoxizität zuerkannt [4].

Die in fast allen in vitro-Testsystemen nachgewiesene Mutagenität von Dichlorvos ist auf dessen alkylierende Eigenschaften zurückzuführen; alle in vivo durchgeführten Mutagenitätsuntersuchungen sind jedoch wegen dessen schnellen Abbaus negativ verlaufen.

Dichloroacetaldehyd, ein in vivo nur sehr kurzlebiger Metabolit des Dichlorvos, zeigt mutagene Wirkungen in *Salmonella typhimurium* [9-11], *Streptomyces coelicolor* [10] und *Aspergillus nidulans* [10]; die intraperitoneale Injektion von 176 mg/kg bewirkte bei Mäusen schwache dominante Letalmutationen [12]. Der quantitativ bedeutsamere Metabolit Dichlorethanol war in den oben genannten Testsystemen negativ [10, 11] und bewirkte bei *Salmonella*-Stämmen keine DNS-Schädigung [13].

Die vorliegenden fünf Langzeitversuche (Futter, Inhalation) an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Dichlorvos [14-17]. Der Stoff erwies sich bei Prüfung an Ratten, Mäusen und Kaninchen als nicht teratogen [18], und Versuche über 1 bis 3 Generationen bei Ratten, Kaninchen, Schweinen und Kühen ergaben keinen Einfluß auf die Reproduktion (vgl. Tab. 8). In nicht sofort tödlichen Dosen verursachte Dichlorvos bei Hühnern keine irreversible neurotoxische Wirkung (vgl. S. 5).

### Erfahrungen beim Menschen

Dichlorvos war in klinischer Prüfung als Anthelminthikum verabreicht worden. Die Ergebnisse von oralen Verabreichungen an Patienten oder Freiwillige sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Für den Menschen wurden als minimale tödliche orale Dosis ca. 50 mg/kg Körpergewicht angegeben [25]. Über den Fall einer akuten schweren Vergiftung durch versehentliche orale Aufnahme einer großen Menge eines rumänischen Formulierpräparates mit verzögerter reversibler Neuropathie wurde berichtet [26].

Die Ergebnisse von kurzzeitigen Dichlorvos-Inhalationsversuchen an Freiwilligen zeigt Tabelle 2.

Informationen von Personen am Arbeitsplatz (Produktion und Anwendung von Dichlorvos) gibt Tabelle 3.

Ohne besondere Zwischenfälle war eine Antimalariakampagne der WHO in Nigeria, Haiti und Obervolta verlaufen, bei der ca. 50 000 Personen Luftkonzentrationen von 0,004 bis 0,84 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren [38-43]. Bei der Strip-Anwendung in Häusern (Texas, Arizona, Niederlande), wobei zeitweise Luftkonzentrationen bis zu 0,15 mg/m<sup>3</sup> vorhanden waren, ergaben Untersuchungen an mehr als 100 Personen keine signifikante Hemmung der Blutcholinesterasen oder Veränderungen des Elektromyogramms [37, 44, 45]. Die Ergebnisse an Patienten und Säuglingen bei der Strip-Anwendung in Krankenhäusern [46, 47] sind nicht ohne weiteres auf den Arbeitsplatz übertragbar.

Tab. 1. Orale Verabreichung von Dichlorvos an Probanden.

Verabr.- Art	Anzahl der Probanden	Verabr.- Zeit	Dosis mg/kg	Wirkung	Lit.
Granulat	24 Patienten	einmal	6	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[19]
	84 Patienten	einmal	12	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[19]
	18 Patienten	einmal	1	o.B.	[20]
	18 Patienten	einmal	4	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[20]
	18 Patienten	einmal	8	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[20]
	18 Patienten	einmal	16	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[20]
	18 Patienten	einmal	32	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[20]
	9 Männer	einmal	4	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[21]
	4 Männer	einmal	6	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[21]
	4 Männer	einmal	13	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[21]
	4 Männer	2 ×/d – 7 d	0,5	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[21]
	4 Männer	2 ×/d – 7 d	1,0	klin. o.B., P-ChE u. E-ChE-Hemmung	[21]
	Kapsel	4 Männer	3 ×/d – 21 d	0,015	klin. o.B., P-ChE-Hemmung
5 Männer		1 ×/d – 28 d	0,0175	o.B.	[23]
5 Männer		1 ×/d – 28 d	0,025	o.B.	[23]
5 Männer		1 ×/d – 28 d	0,033	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[23]
5 Männer		1 ×/d – 28 d	0,04	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[23]
10 Männer		1 ×/d – 60 d	0,025	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[24]

P-ChE = Plasmacholinesterase

E-ChE = Erythrozytencholinesterase

Tab. 2. Inhalationsversuche mit Probanden.

Anzahl der Probanden (Männer)	Konz. mg/m <sup>3</sup>	Dauer	Wirkung	Lit.
4	52	65 min	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[27]
4	44,7	90 min	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[27]
4	38,3	105 min	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[27]
4	13	4 h	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[27]
8	6,9	1 h	o.B.	[28]
11	2,1	8 h	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[29]
8	1,0 (0,73-1,18)	45 min	klin. o.B., Bronchiol. Resist. o.B., Adaption o.B.	[30]
4	1,0	8 h	klin. o.B., sehr geringe P-ChE-Hemmung	[27]
3	0,5	8 h	o.B.	[28]
11	0,49 (0,26-0,88)	8 h	o.B.	[29]
15	0,14-0,33	8 × 30 min/ Nacht (12 Wo lang)	klin. o.B., Bronchiol. Resist. o.B., Reaktionszeit o.B., Adaption o.B.	[31]

P-ChE = Plasmacholinesterase

Tab. 3. Erfahrungen an Arbeitern bei Produktion und Anwendung von Dichlorvos.

Arbeitsplatz	Anzahl der Personen	Exposition		Wirkung	Lit.
		mg/m <sup>3</sup>	Dauer		
Tabak-Lagerhaus Aerosol (4%ige Formul.)	11 Männer	n.a.	16 h/Wo, 4 Mo lang	o.B.	[32]
Tabak-Lagerhaus	2 Männer	ca. 0,3	8 h	o.B.	[33]
	2 Männer	ca. 0,6	8 h	o.B.	
	3 Männer	ca. 3,0	7 h	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	
Produktion	11 Männer 2 Frauen	ca. 0,7 zusätzl. dermalc Expos.	216 h/Mo, 8 Mo lang	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[34]
Produktion	8 Männer	ca. 1,0 zusätzl. dermale Expos.	8 h/d, 20 d lang	klin. o.B., P-ChE-Hemmung	[35]
Sprühen von Obstbäumen	n.a.	ca. 1,19 Hautexpos: 0,072 mg/ 100 cm <sup>2</sup> /h		o.B.	[36]
Handhabung von Strips	10 Personen	n.a.	30 min/d, 5 d lang	o.B.	[37]

n.a. = nicht angegeben

P-ChE = Plasmacholinesterase

## Tierexperimentelle Befunde

### Akute Toxizität

Daten zur oralen, intravenösen, dermalen und inhalatorischen Toxizität sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tab. 4. Akute Toxizität.

Tierart	Applikation:		LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Lit.
	Art	Dauer	LD <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
Ratte	oral		47–110	[48–52]
Maus	oral		90–175	[50, 53–57]
Kaninchen	oral		23	[58]
Hund	oral		100–316	[59]
Maus	intravenös		8–26	[55, 56]
Ratte	dermal		75–113	[49, 51, 58]
Kaninchen	dermal		205	[58]
Ratte	Dampf-Inhal.	1 h	140	[52]
Ratte	Dampf-Inhal.	4 h	14,8	[58]
Ratte	Dampf-Inhal.	4 h	110	[60]
Maus	Dampf-Inhal.	4 h	13,2	[58]
Ratte	Aerosol-Inhal.	1 h	455	[61]
Ratte	Aerosol-Inhal.	4 h	340	[61]
Ratte	Aerosol-Inhal.	4 h	650	[62]
Ratte, m	Aerosol-Inhal.	4 h	523	[60]
Ratte, w	Aerosol-Inhal.	4 h	447	[60]

Die typischen cholinomimetischen Vergiftungserscheinungen traten kurze Zeit nach den Applikationen auf und verschwanden bei nicht letalen Dosierungen nach einigen Stunden wieder. Die höchsten Dosierungen ohne beobachtbare Symptome waren:

Ratte	oral	10 mg/kg
Maus	oral	25 mg/kg
Kaninchen	dermal	10 mg/kg (bez. auf Cholinesterase-Hemmung)
Ratte	Aerosol-Inhal.	1 h 209 mg/m <sup>3</sup>
Ratte	Aerosol-Inhal.	4 h 63 mg/m <sup>3</sup>
Ratte	Dampf-Inhal.	4 h 1 mg/m <sup>3</sup> (bez. auf Cholinesterase-Hemmung)

In Versuchen an Kaninchen und Ratten bzw. Meerschweinchen zeigte Dichlorvos keine primäre Reizwirkungen bzw. keine hautsensibilisierenden Eigenschaften [49, 58, 63]. Dichlorvos zeigte bei atropinisierten und mit Oximen vorbehandelten Hühnern (Verabreichung von subkutanen und oralen toxischen und letalen Dosen) keine verzögerte Neurotoxizität [32, 49, 64–68]. Bei zweimaliger Verabreichung extrem hoher Dosierungen (ca. 10mal LD<sub>50</sub> von nicht vorbehandelten Tieren) ergaben sich Ataxien geringen Grades und eine signifikante Hemmung der neurotoxischen Esterase im Gehirn [68, 69]. Diese Ergebnisse haben aber keine praktische Bedeutung für den Menschen [68–70].

### Chronische Toxizität und Versuche zur Kanzerogenität

Die Versuchsergebnisse nach wiederholter oraler, dermalen und inhalativer Verabreichung von Dichlorvos sind in den Tabellen 5, 6, und 7 zusammengestellt.

## 6 Dichlorvos

Tab. 5. Chronische orale Toxizität.

Anzahl der Tiere	Appl.-Art mit Futter (F) mit Sonde (S) mit Trinkwasser (T)	Dosis mg/kg KG	Versuchsdauer	Wirkung	Lit.
<i>Ratte</i>					
5	S	4	14 d	Hemmung der G-ChE, klin. o.B.	[71]
10	F	0,4	90 d	klin. o.B.	[49]
10	F	1,5	90 d	Hemmung der P-ChE, klin. o.B.	[49]
10	F	3,5	90 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[49]
10	F	14,2	90 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[49]
10	F	35,7	90 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[49]
10	F	69,9	90 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[49]
100	F	7,5	83 Wo	klin. o.B.	[14]
100	F	16,8	83 Wo	Körpergewichtsverminderung	[14]
80	F	0,005	104 Wo	klin. o.B.	[15]
80	F	0,05	104 Wo	klin. o.B.	[15]
80	F	0,5	104 Wo	klin. o.B.	[15]
80	F	5	104 Wo	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[15]
80	F	25	104 Wo	Hemmung der P-ChE, E-ChE und G-ChE, klin. o.B.	[15]
100	T	20	104 Wo	Körpergewichtsverminderung	[17]
100	T	40	104 Wo	Körpergewichtsverminderung	[17]
<i>Maus</i>					
100	F	31,8	80 Wo	klin. o.B.	[14]
100	F	63,5	80 Wo	Körpergewichtsverminderung	[14]
<i>Hund</i>					
6	F	0,0025	104 Wo	klin. o.B.	[15]
6	F	0,025	104 Wo	klin. o.B.	[15]
6	F	0,25	104 Wo	klin. o.B.	[15]

Tab. 5. (Fortsetzung).

Anzahl der Tiere	Appl.-Art mit Futter (F) mit Sonde (S) mit Trinkwasser (T)	Dosis mg/kg KG	Versuchsdauer	Wirkung	Lit.
6	F	2,5	104 Wo	Hemmung der P-ChE und E-ChE, Lebergewichte erhöht, klin. o.B.	[15]
6	F	12,5	104 Wo	Hemmung der P-ChE und E-ChE, Lebergewichte erhöht, klin. o.B.	[15]
<i>Affe</i>					
2	S	5	11 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[72]
2	S	10	10 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[72]
2	S	20	21 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[72]
2	S	40	21 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[72]
2	S	80	21 d	Hemmung der P-ChE und E-ChE, klin. o.B.	[72]
4	S	0,1	3 Mo	klin. o.B.	[73]
4	S	0,3	3 Mo	klin. o.B.	[73]
4	S	1,0	3 Mo	klin. o.B.	[73]
<i>Schwein</i>					
6	F ansteig. auf 60	10	5 Mo	Hemmung der P-ChE, E-ChE und G-ChE, klin. o.B.	[74]

P-ChE = Plasmacholinesterase

E-ChE = Erythrozytencholinesterase

G-ChE = Gehirnocholinesterase

Tab. 6. Subakute dermale Toxizität.

Tierart/Anzahl	Lösungsmittel	Dosis mg/kg	Versuchsdauer	Wirkung	Lit.
Affe 1	Xylol	50	5 d/Wo	tot nach 8 Dosierungen	[49]
Affe 1	Xylol	75	5 d/Wo	tot nach 10 Dosierungen	[49]
Affe 1	Xylol	100	5 d/Wo	tot nach 4 Dosierungen	[49]
Ratte 48	Ethanol	21,4	5 d/Wo-90 d	klin. o.B.	[63]

## 8 Dichlorvos

Tab. 7. Chronische Inhalationstoxizität.

Anzahl d. Tiere	Appl.-Art	Konzentr. mg/m <sup>3</sup>	Versuchsdauer	Wirkung	Lit.
<i>Ratte</i>					
8	Dampf-Strip	0,2	24 h/d 14 d	o.B.	[75]
8	Dampf-Strip	0,8	24 h/d 3 d	o.B.	[75]
8	Dampf-Strip	1,8	24 h/d 3 d	o.B.	[75]
8	Dampf-Strip	4,3	24 h/d 3 d	o.B., Hemmung der P-ChE und E-ChE	[75]
10	Aerosol	109	4 h/d 5 d	o.B.	[61]
5	Dampf	0,5	24 h/d 3 Wo	o.B.	[76]
n.a.	Dampf	0,11	4 h/d 4 Mo	o.B.	[58]
n.a.	Dampf	1,07	4 h/d 4 Mo	o.B.	[58]
n.a.	Dampf	5,2	4 h/d 2 Mo	o.B., Hemmung der P-ChE und E-ChE	[58]
n.a.	Dampf	8,2	4 h/d 45 d	Mortalität und Vergiftungssymptome	[58]
100	Dampf	0,05	23 h/d 104 Wo	o.B.	[16]
100	Dampf	0,48	23 h/d 104 Wo	o.B., Hemmung der P-ChE, E-ChE und G-ChE	[16]
100	Dampf	4,7	23 h/d 104 Wo	o.B., Hemmung der P-ChE, E-ChE und G-ChE	[16]
<i>Kaninchen</i>					
15	Dampf-Strip	0,05–0,3	24 h/d 8 Wo	o.B., EEG normal	[77]
n.a.	Dampf	11,071	4 h/d 4 Mo	o.B.	[58]
<i>Katze</i>					
15	Dampf-Strip	0,05–0,3	24 h/d 8 Wo	o.B., EEG normal	[77]
n.a.	Dampf	0,98	24 h/d 4 Mo	o.B.	[58]
<i>Hund</i>					
15	Dampf-Strip	0,05–0,3	24 h/d 8 Wo	o.B., EEG normal	[77]

P-ChE = Plasmacholinesterase  
 E-ChE = Erythrozytencholinesterase  
 G-ChE = Gehirnocholinesterase  
 n.a. = nicht angegeben



## Versuche zur Reproduktionstoxizität

Die Ergebnisse der Wirkung von Dichlorvos auf die Reproduktion sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengestellt.

Tab. 8. Beeinflussung der Reproduktion.

Anzahl der Tiere	Appl.-Art mit Futter (F) mit Sonde (S)	Verabr. während Trächtigkeit	Dosierung mg/kg KG	Generationen	Wirkung		Lit.
					Muttertiere	Nachkommen	
<i>Ratte</i>							
k.A.	S	14. d - Ende	5,6	1	o.B. ChE-Hemm. im Blut	o.B.	[78]
10	S	Laktation	30	-	o.B. Hemm. der E-ChE	o.B.	[79]
15	F	durchgehend	0,005	3	o.B.	o.B.	[15]
15	F	durchgehend	0,05	3	o.B.	o.B.	[15]
15	F	durchgehend	0,5	3	o.B.	o.B.	[15]
15	F	durchgehend	5	3	o.B. ChE-Hemm. im Blut	o.B. ChE-Hemm. im Blut	[15]
15	F	durchgehend	25	3	o.B. ChE-Hemm. im Blut	o.B. ChE-Hemm. im Blut	[14]
<i>Kaninchen</i>							
k.A.	S	20. d - Ende	5,6	1	o.B. ChE-Hemm. im Blut	o.B.	[78]
k.A.	S	25 Dosen	5	1	o.B.	o.B.	[80]



Tab. 8. (Fortsetzung).

Anzahl der Tiere	Appl.-Art mit Futter (F) mit Sonde (S)	Verabr. während Trächtigkeit	Dosierung mg/kg KG	Generationen	Wirkung		Lit.
					Muttertiere	Nachkommen	
<i>Schwein</i>							
20	F	37 Mo	19	2	o.B. ChE-Hemm. im Blut	o.B.	[81, 82]
10	F	durchgehend	5	1	o.B.	o.B.	[76]
8	F	durchgehend	7	1	o.B.	o.B.	[83]
9	F	80. d - Ende	7	1	o.B.	o.B.	[84]
12	F	80. d - Ende	4	1	o.B.	o.B.	[85]
<i>Kuh</i>							
2	S	Laktation	200 mg/Tier	-	o.B.	o.B.	[79]
2	S	Laktation	500 mg/Tier	-	o.B. Hemm. der E-ChE	o.B.	[79]
1	F	134 d	6,2	1	o.B.	o.B.	[86]

ChE = Cholinesterase

E-ChE = Erythrozytencholinesterase

k.A. = keine Angabe

Tab. 9. Untersuchungen zur Embryotoxizität und Teratogenität.

Anzahl der Tiere	Appl.-Art	Appl.-Zeit während Trächtigkeit	Dosierung		Wirkungen			Lit.
			mg/kg	mg/m <sup>3</sup>	Muttertiere Toxiz.	Nachkommen Toxiz.	Terat.	
<i>Ratte</i>								
4	intraperitoneal	11. d	15		toxisch	o.B.	fraglich	[87]
7	oral	8.-15. d	25		o.B.	o.B.	keine	[88]
18	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		0,25	o.B.	o.B.	keine	[89]
15	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		1,25	o.B.	o.B.	keine	[89]
15	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		6,25	o.B.	toxisch	keine	[89]
<i>Maus</i>								
25	oral	6.-15. d	60		toxisch	o.B.	keine	[90]
15	Dampf, 7 h/d	6.-15. d		4,0	o.B.	o.B.	keine	[90]
<i>Kaninchen</i>								
15	oral	6.-18. d	6		o.B.	o.B.	keine	[91]
15	oral	6.-18. d	18		o.B.	o.B.	keine	[91]
15	oral	6.-11. d	31		toxisch	toxisch	keine	[91]
20	oral	6.-16. d	3		o.B.	o.B.	keine	[92]
20	oral	6.-16. d	12		o.B.	toxisch	keine	[92]
20	oral	6.-16. d	24		toxisch	toxisch	keine	[92]
12	oral	6.-18. d	5		o.B.	toxisch	keine	[90]
20	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		0,2	o.B.	o.B.	keine	[89]
20	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		0,25	o.B.	o.B.	keine	[89]
20	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		1,25	o.B.	o.B.	keine	[84]
20	Dampf, 23 h/d	1.-20. d		4,0	toxisch	toxisch	keine	[89]
19	Dampf, 7 h/d	6.-18. d		4,0	o.B.	o.B.	keine	[90]

## 12 Dichlorvos

Bei geschlechtsreifen Mäusen und Ratten und juvenilen Ratten bewirkten 2- bis 18malige tägliche perorale Gaben von 5 bis 20 mg/kg KG leichte, reversible Veränderungen der Sertoli- und Leydig-Zellen und der Spermatogonien im Hoden [93–96], die bei intermittierender Verabreichung nicht auftraten [95]. Bei geschlechtsreifen Rhesusaffen wurden Hodenbiopsien während einer 12 Monate dauernden Behandlung mit täglichen oralen Gaben von 0,2, 0,5, 1,5 und 5 mg/kg KG durchgeführt. Ab einer Tagesdosis von 1,5 mg/kg ergaben sich Fibrosen im Bereich der Basalmembranen der Hodentubuli, Vakuolisierungen der Hodenzellen und das Auftreten von Riesenzellen [97]. Die tägliche dermale Behandlung von Ratten mit 21,4 mg/kg über 90 Tage bewirkte keine Hodenveränderungen [63].

Mit wenigen Ausnahmen waren die Mutagenitätsuntersuchungen mit prokaryontischen und eukaryontischen Mikroorganismen ohne Stoffwechselaktivierung positiv: Stämme von *Salmonella typhimurium* [98–108], von *Escherichia coli* [3, 98, 103, 107, 109–116], von *Streptomyces coelicolor* [100, 101], von *Serratia marcescens* [111, 115], von *Pseudomonas aeruginosa* [100, 117], von *Klebsiella pneumoniae* [107], von *Citrobacter freundii* [107], von *Enterobacter aerogenes* [107], von *Saccharomyces cerevisiae* [111, 118, 119], von *Schizosaccharomyces pombe* [120], von *Aspergillus nidulans* [121]. Es handelt sich dabei um Mutationen, die durch Basenpaar-Substitutionen induziert werden und durch eine Alkylierung der DNS ausgelöst werden. Gen-Mutationen waren auch *in vitro* in Chinesischen Hamsterzellen [105, 114, 122, 123], aber nicht in menschlichen Lymphozyten [115, 124, 125] auslösbar.

In den relevanten Studien [126–128] wurden in *Drosophila melanogaster* keine geschlechtsbezogenen rezessiven letalen Mutationen induziert. Eine Expertengruppe der International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens (ICPEMC) beurteilte 2 weitere Versuche [98, 129] als nicht wertbar. Zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks und von Spermatogonien von Ratten, Mäusen und Chinesischen Hamstern nach oraler und intraperitonealer Applikation und Inhalation ergaben keine Hinweise auf Chromosomenschädigungen [105, 130–133, 151]. Nach oraler und intraperitonealer Behandlung sowie nach Inhalation konnten bei Mäusen keine dominanten Letal-Mutationen ausgelöst werden [130, 131, 134–138]. Der Mikrokernelntest war bei Mäusen nach maximal tolerierbaren oralen und intraperitonealen Gaben negativ [139, 140]. In einem heritablen Translokationstest wurden nach oraler und inhalativer Behandlung von Chinesischen Hamstern und Mäusen (nur Inhalation) keine Chromosomenaberrationen in Spermatogonien nachgewiesen [141]. *In vitro* waren Versuche mit Schwester-Chromatid-Austausch in Chinesischen Hamster-Ovarzellen positiv [122, 142], in menschlichen Lymphozyten und menschlichen fötalen Fibroblasten negativ [143].

*In vitro*-Untersuchungen an *Bacillus subtilis* [99, 105], *Escherichia coli* [99, 144, 145], *Proteus mirabilis* [106] und *Aspergillus nidulans* [121, 146] ergaben ohne Stoffwechselaktivierung DNS-Schädigungen. In menschlichen Lymphozyten [147, 148] und Chinesischen Hamster-Zellen [149] erhöhte Dichlorvos die nicht programmierte DNS-Synthese.

Bei Verwendung von *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* und *Saccharomyces cerevisiae* als Indikatoren ergaben Verabreichungen von Dichlorvos (oral, subkutan, Inhalation) negative Resultate im Host-mediated Assay [107, 150, 151].

## Begründung des MAK-Wertes

Es liegen ausreichend Erfahrungen vor, die unter gemessenen Luftkonzentrationen Rückschlüsse auf eine Wirkung auf den Menschen zulassen. Der schon vor ca. 20 Jahren aufgestellte TLV- bzw. MAK-Wert von 1 mg Dichlorvos/m<sup>3</sup> Luft (= 0,1 ml/m<sup>3</sup>) kann zwar beim Arbeiter eine Hemmung der Plasmacholinesterase von bis zu 20% verursachen, jedoch beeinflusst dieser biochemische Effekt die Gesundheit nicht, kann aber als Indikator zur Kontrolle der Gesamtexposition (Biologischer Arbeitsstoffkonzentrationswert) dienen [152].

Die vorliegenden Ergebnisse von Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen [15, 16, 153–155] einschließlich der neuen japanischen Rattenstudie [157] lassen kein kanzerogenes Potential von Dichlorvos erkennen. Dichlorvos ist zwar in einer Anzahl von mikrobiellen Systemen ein Mutagen, zeigt aber in vivo bei Säugetieren, vermutlich wegen seines schnellen Abbaus, keine mutagenen Wirkungen [154–157]. Bei Abwesenheit von maternaler Toxizität hatte Dichlorvos keine teratogenen oder fötotoxischen Effekte [155].

Aufgrund der vorliegenden Erfahrungen am Menschen und der Tierversuche ergibt sich keine Veranlassung, den seit Jahrzehnten gültigen MAK-Wert für Dichlorvos von 1,0 mg/m<sup>3</sup> zu ändern. Wegen Fehlens von Hinweisen einer Beeinflussung der Reproduktion ist dieser Wert für männliche und weibliche Arbeiter in gleicher Weise zutreffend. Wegen der Gefahr der Hautresorption ist die Kennzeichnung „H“ erforderlich.

## Literatur

1. Blair, D., E. C. Hoadley, D. H. Hutson: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 31, 243 (1975)
2. Wright, A. S., D. H. Hutson, U. F. Wooder: *Arch. Toxicol.* 42, 1 (1979)
3. Löfroth, G.: *Naturwissenschaften* 57, 393 (1969)
4. Lawley, P. D., S. A. Shah, D. J. Orr: *Chem.-Biol. Interact.* 8, 171 (1974)
5. Wennerberg, R., G. Löfroth: *Chem.-Biol. Interact.* 8, 339 (1974)
6. Wooder, N. F., A. S. Wright: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 49, Suppl. V, 51 (1981)
7. Segerbäck, D., L. Ehrenberg: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 49, Suppl. V, 56 (1981)
8. Kleihues, D., D. N. Magee: *J. Neurochem.* 20, 595 (1973)
9. Löfroth, G.: *Z. Naturforsch.* 33, 783 (1978)
10. Bignami, M., G. Conti, L. Conti, R. Crebelli, F. Misuraca, A. M. Puglia, R. Randazzo, G. Sciandrello, A. Carere: *Chem.-Biol. Interact.* 30, 9 (1980)
11. Carere, A., G. Murpurgo, I. Camoni: *Comm. Europ. Commun., EUR* 6388, 274 (1980)
12. Fischer, G. W., P. Schneider, H. Scheufler: *Chem.-Biol. Interact.* 19, 205 (1977)
13. Waskell, L.: *Mutat. Res.* 57, 141 (1978)
14. National Cancer Institute (NCI): "Dichlorvos", *Carcinogenesis Techn. Rep. Ser. No. 10*, Bethesda, Md. 20014, USA, 1977
15. Witherup, S., W. J. Jolley, K. Stemmer, E. A. Pfitzer: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 19, 377 (1971)
16. Blair, D., K. M. Dix, P. F. Hunt, E. Thorpe, D. E. Stevenson, A. I. T. Walker: *Arch. Toxicol.* 35, 282 (1976)
17. Enomoto, M.: "Studies of Carcinogenicity on DDVP", unveröffent. Bericht, Biosafety Research Center - Foods, Drugs and Pesticides, Shizuoka, Japan, 1984
18. Enslein, K., T. R. Lander, J. R. Strange: *Terat. Carcinog. Mutat.* 3, 289 (1983)
19. Chavarria, A. P., J. C. Swartzwelder, V. M. Villarejos, E. Kotcher, J. Arguedas: *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 18, 907 (1969)

## 14 Dichlorvos

20. Hine, C. H., M. B. Slomka: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 17, 304 (1970)
21. Slomka, M. B., C. H. Hine: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 49, Suppl. V, 105 (1981)
22. Boyer, A. C., L. J. Brown, M. B. Slomka, C. H. Hine: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 41, 389 (1977)
23. Rider, J. A., H. C. Moeller, E. J. Puletti: *Fed. Proc.* 26, 427 (1967)
24. Rider, R. A., H. C. Moeller, J. Swader: *Fed. Proc.* 27, 597 (1968)
25. Hayes, A. L., R. A. Wise, F. W. Weir: *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 41, 568 (1980)
26. Vasilescu, C., A. Florescu: *Arch. Toxicol.* 43, 305 (1980)
27. Hunter, H. C.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 19, 379 (1971)
28. Hayes, W. J.: *Bull. Wrld Hlth Org.* 24, 629 (1961)
29. Witter, R. F., T. B. Gaines, J. G. Short, V. A. Sedlak, D. R. Maddock: *Bull. Wrld Hlth Org.* 24, 634 (1961)
30. Smith, P. W., H. Mertens, M. F. Lewis, G. E. Funkhouser, E. A. Higgins, C. R. Crane, D. C. Anders, B. R. Endecott, M. Flux: *Aerospace Med.* 43, 473 (1972)
31. Rasmussen, W. A., J. A. Jensen, W. J. Stein, W. J. Hayes: *Aerospace Med.* 34, 593 (1963)
32. Witter, R. F.: *Arch. industr. Hlth* 21, 7 (1960)
33. Durham, W. F., W. J. Hayes, A. M. Mattson: *Arch. industr. Hlth* 20, 202 (1959)
34. Menz, M., H. Lütke-meier, K. Sachsse: *Arch. environm. Hlth* 28, 72 (1974)
35. Ember, M., L. Mindszenty, B. Rengei, L. Csaszar, M. Czina: *Res. Commun. chem. Path. Pharmacol.* 3, 145 (1972)
36. Sawinsky, A., G. Pasztor, E. Sandor: *Egészségtudomány* 17, 285 (1973), ref. in *Pest. Abstr.* 74-0772 (1974)
37. Zvon, M. R., E. A. Kindel: *Advanc. Chem. Ser.* 60, 177 (1966)
38. Foll, C. V., C. P. Pant, P. E. Lietaert: *Bull. Wrld Hlth Org.* 32, 531 (1965)
39. Gratz, N. G., P. Bracha, A. Carmichael: *Bull. Wrld Hlth Org.* 29, 251 (1963)
40. Smith, A., P. O. Park, K. S. Hocking: *Bull. Wrld Hlth Org.* 31, 399 (1964)
41. Stein, W. J., S. Miller, L. E. Fetzer: *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 15, 672 (1966)
42. Funckes, A. J., S. Miller, W. J. Hayes: *Bull. Wrld Hlth Org.* 29, 243 (1963)
43. *Wrld Hlth Org. Tech. Rep. Ser. No. 356, Geneva* 1967
44. Leary, J. S., W. T. Keane, C. Fontenot, F. Feichtmeir, D. Schultz, B. A. Koos, L. Hirsch, E. M. Lavar, C. C. Roan, C. H. Hine: *Arch. environm. Hlth* 29, 308 (1974)
45. Ottevanger, C. F.: *Europ. J. Toxicol.* 8, 192 (1975)
46. Cavagna, G., G. Locatti, E. C. Vigliani: *Arch. environm. Hlth* 19, 112 (1969)
47. Cavagna, G., G. Locatti, E. C. Vigliani: *Europ. J. Toxicol.* 3, 49 (1970)
48. Klotzsche, C.: *Z. angew. Zool.* 1, 87 (1956)
49. Durham, W. F., T. B. Gaines, R. H. McCauley, V. A. Sedlak, A. M. Mattson, W. J. Hayes: *Arch. industr. Hlth* 15, 340 (1957)
50. Vrbovsky, L., F. V. Selecky, L. Rosival: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 236, 202 (1959)
51. Gaines, T. B.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 14, 515 (1969)
52. Sakana, H., M. Nishimura: *Proc. Ann. Meet. Jap. Ass. industr. Hlth* 50, 268 (1977), ref. in *Pest. Abstr.* 77-1735 (1977)
53. Yamashita, K.: *Industr. Med. Surg.* 31, 170 (1962)
54. Haley, T. J., J. H. Farmer, J. R. Harmon, K. L. Dooley: *Arch. Toxicol.* 34, 103 (1975)
55. Holmstedt, B., J. Nodgren, M. Sandoz, A. Sundwall: *Arch. Toxicol.* 41, 3 (1978)
56. Chung-hua, I.: *Hsueh Tsai Chi* 58, 296 (1978), ref. in *Chem. Abstr.* 92, 175439 (1980)
57. Yan, C.: *Kunchong Zhishi* 18, 219 (1981), ref. in *Chem. Abstr.* 96, 81008 (1982)
58. Sasinovich, L. M.: *Gig. i Sanit.* 33 (4), 35 (1968)
59. Snow, D. H., A. D. J. Watson: *Aust. vet. J.* 49, 113 (1973)
60. Pauluhn, J.: Unveröffentl. Bericht, Bayer AG, D-5600 Wuppertal, 1984
61. Kimmerle, G.: Unveröffentl. Bericht, Bayer AG, D-5600 Wuppertal, 7. 12. 1966
62. Aoki, H.: *Jap. J. industr. Hlth* 7, 237 (1960)
63. Dikshith, T. S. S., K. K. Datta, P. Chandra: *Bull. environm. Contam. Toxicol.* 15, 574 (1976)
64. Durham, W. F., T. B. Gaines, W. J. Hayes: *Arch. industr. Hlth* 13, 326 (1956)
65. Aldridge, W. N., J. M. Barnes: *Biochem. Pharmacol.* 15, 541 (1966)

66. Kimmerle, G., E. Löser: *Environm. Qual. Safety* 3, 173 (1974)
67. Albert, J. R., S. M. Stearns, H. J. Mersmann: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 41, 177 (1977)
68. Johnson, M. K.: *Arch. Toxicol.* 41, 107 (1978)
69. Caroli, S., M. Lotti: *Toxicol. Lett.* 9, 157 (1981)
70. Johnson, M. K.: *Acta Pharmacol. (Kbh.)* 49, Suppl. V, 87 (1981)
71. Teichert, K., T. Szymczyk, S. Consolo, H. Sadinski: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 35, 77 (1976)
72. Hass, D. K., J. A. Collins, J. K. Kodama: *J. Amer. vet. med. Ass.* 161, 714 (1972)
73. Hayashi, T., E. Abe, K. Sasaki, K. Kurosawa, K. Shimazaki, T. Yanagisawa: *A.R. Jap. Inst. Rural Med.* 3, 156 (1974), ref. in *Pest. Abstr.* 76-1277 (1976)
74. Wojcik, S., T. Majewski, W. Podgorski, J. Raczewicz, L. Saba, Z. Bialkowski, A. Polonis, B. Rzacynski, A. Krupinski: *Pol. Arch. weteryn* 21, 343 (1970)
75. Schmidt, G., M. Schmidt, M. Nenner, F. Vetterlein: *Arch. Toxicol.* 42, 191 (1979)
76. Batth, S. S., J. Singh, D. C. Villeneuve: *J. econ. Entomol.* 66, 146 (1973)
77. Walker, A. I. T., D. Blair, D. E. Stevenson, P. L. Chambers: *Arch. Toxikol.* 30, 1 (1972)
78. Pambaska, M., D. Malinska, I. Rakowska, M. Rutzczynski: *Bromatol. Chem. Toksykol.* 11, 355 (1978)
79. Tracey, R. L., J. G. Woodstock, S. Chodroff: *J. econ. Entomol.* 53, 593 (1960)
80. Majewski, T., W. Podgorski, R. Michalowska: *Pol. Arch. weteryn* 21, 249 (1979), ref. in *Chem. Abstr.* 92, 35524 (1980)
81. Singh, V. K., M. A. Schooley: *J. Amer. vet. med.* 150, 1306 (1967)
82. Collins, J. A., M. A. Schooley, V. K. Singh: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 19, 377 (1971)
83. Sprecher, D. J., A. D. Leman, M. Cropper: *J. Anim. Sci.* 39, 995 (1974)
84. Siers, D. G., H. J. Brown, H. C. Stanton: *J. Anim. Sci.* 42, 381 (1976)
85. Young, R., D. K. Hass, L. L. Brown: *J. Anim. Sci.* 48, 45 (1979)
86. Macklin, A. W., W. E. Ribelin: *J. Amer. vet. med. Ass.* 159, 1743 (1971)
87. Kimbrough, R. D., T. B. Gaines: *Arch. environm. Hlth* 16, 805 (1968)
88. Baksi, S. N.: *Toxicol. Lett.* 2, 213 (1978)
89. Thorpe, E., A. B. Wilson, K. M. Dix, D. Blair: *Arch. Toxikol.* 30, 29 (1972)
90. Schwetz, B. A., H. D. Ioset, B. K. J. Leong, R. E. Staples: *Teratology* 20, 383 (1979)
91. Carson, S.: Unveröffentl. Bericht, Shell Chem. Co., 1969; in World Health Organization (WHO): Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, 1970
92. Vogin, E. E., S. Carson, M. B. Slomka: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 19, 377 (1971)
93. Krause, W., S. Homola: *Bull. environm. Contam. Toxicol.* 11, 429 (1974)
94. Krause, W., K. Hamm, J. Weissmüller: *Bull. environm. Contam. Toxicol.* 15, 458 (1976)
95. Krause, W.: *Bull. environm. Contam. Toxicol.* 18, 231 (1977)
96. Fujita, K.: *J. Jap. Ass. Rural Med.* 25, 596 (1976), ref. in *Pest. Abstr.* 77-7719 (1977)
97. Fujita, K., S. Matsushima, E. Abe, K. Sasaki, K. Kurosawa: *J. Jap. Ass. Rural Med.* 26, 328 (1977), ref. in *Pest. Abstr.* 78-0382 (1978)
98. Hanna, P. J., K. F. Dyer: *Mutat. Res.* 28, 405 (1975)
99. Shirasu, Y., M. Moriya, K. Kato, A. Furuhashi, T. Kada: *Mutat. Res.* 40, 19 (1976)
100. Carere, A., V. A. Ortali, G. Cardamone, G. Murpurgo: *Chem.-Biol. Interact.* 22, 297 (1978)
101. Carere, A., V. A. Ortali, G. Cardamone, A. M. Torracco, R. Raschetti: *Mutat. Res.* 57, 277 (1978)
102. Byeon, W.-H., H. H. Hyun, S. Y. Lee: *Misaengmul. Hakhoe Chi* 14, 128 (1976)
103. Moriya, M., T. Ohta, W. Watanabe, T. Miyazawa, K. Kato, Y. Shirasu: *Mutat. Res.* 116, 185 (1983)
104. Bartsch, H., C. Malaveille, A. M. Ciamus, G. Martel-Planche, G. Brun, A. Hautefeuille, N. Sabadie, A. Barbin: *Mutat. Res.* 76, 1 (1980)
105. Kawachi, T., T. Yahagi, T. Kada, Y. Tazima, M. Ishidate, M. Sasaki, T. Sugiyama: *IARC Sci. Publ. No. 27*, 323 (1980)
106. Braun, R., J. Schöneich, L. Weissflog, W. Dedek: *Chem.-Biol. Interact.* 39, 339 (1982)
107. Voogd, C. E., J. A. Jacobs, J. J. van der Stel: *Mutat. Res.* 16, 413 (1972)
108. Buselmaier, W., G. Röhrbrunn, P. Propping: *Mutat. Res.* 21, 25 (1973)
109. Ashwood-Smith, M. J., J. Trevino, R. Ring: *Nature (Lond.)* 240, 418 (1972)

## 16 Dichlorvos

110. Bridges, B. A.: *Mutat. Res.* 54, 367 (1978)
111. Dean, B. J.: *Arch. Toxikol.* 30, 67 (1972 a)
112. Nagy, Z., I. Mill, F. Antoni: *Acad. Sci. hung.* 22, 309 (1975)
113. Green, M. H. L., W. J. Muriel, B. A. Bridges: *Mutat. Res.* 38, 33 (1976)
114. Wild, D.: *Mutat. Res.* 19, 33 (1973)
115. Fahrig, R.: *IARC Sci. Publ. No. 10*, 161 (1974)
116. Mohn, G.: *Mutat. Res.* 20, 7 (1973)
117. Dyer, K. F., P. J. Hanna: *Mutat. Res.* 21, 175 (1973)
118. Fahrig, R.: *Naturwissenschaften* 60, 50 (1973)
119. Guerzoni, M. E., L. Del Cupolo, I. Ponti: *Riv. Sci. Tecn. Alim. Um.* 6, 161 (1976)
120. Degraeve, N., J. Gilot-Delhalle, J. Moutschen, M. Moutschen-Dahmen, A. Colizzi, M. Chollet, N. Houbrechts: *Mutat. Res.* 74, 201 (1980)
121. Bignami, M., F. Alicino, A. Velcich, A. Carere, G. Murpurgo: *Mutat. Res.* 46, 395 (1977)
122. Tezuka, H., N. Andro, R. Suzuki, M. Terahata, M. Moriya, Y. Shirasu: *Mutat. Res.* 78, 177 (1980)
123. Ishidate, M.: *A.R. of Cancer Res.*, Ministry of Health and Welfare, 1976; zit. in [156]
124. Dean, B. J.: *Arch. Toxikol.* 30, 75 (1972)
125. Bootsma, D. H., H. Hering, W. Kleijer, L. Budka, L. O. A. deJong, F. Berends: *Med. Biol. Lab. RVO-TNO*, 1971; zit. in [156]
126. Jayasuriya, V. U., W. E. Ratnayake: *Drosophila Inform. Serv.* 50, 184 (1973)
127. Kramers, P. G. N., A. G. A. C. Knaap: *Mutat. Res.* 57, 103 (1978)
128. Sobels, F. H., N. K. Todd: *Mutat. Res.* 67, 89 (1979)
129. Gupta, A. K., J. Singh: *Curr. Sci.* 43, 661 (1974)
130. Moutschen, J., M. Moutschen-Dahmen, N. Degraeve: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 49, Suppl. V, 29 (1981)
131. Degraeve, N., M.-C. Chollet, J. Moutschen, M. Moutschen-Dahmen, J. Gilot-Delhalle, A. Colizzi: *Mutat. Res.* 97, 179 (1982)
132. Dean, B. J., E. Thorpe: *Arch. Toxikol.* 30, 39 (1972)
133. Degraeve, N., M.-C. Chollet, J. Moutschen: *Toxicol. Lett.* 21, 315 (1984)
134. Epstein, S. S., E. Arnold, J. Andrea, W. Bass, Y. Bishop: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 23, 288 (1972)
135. Dean, B. J., D. Blair: *Mutat. Res.* 40, 67 (1976)
136. Degraeve, N., J. Moutschen, M. Moutschen-Dahmen, J. Gilot-Delhalle, A. Colizzi, N. Houbrechts, M. C. Cholett: *Mutat. Res.* 64, 131 (1979)
137. Dean, B. J., E. Thorpe: *Arch. Toxikol.* 30, 51 (1972)
138. Selby, P. B., T. W. McKinley, G. D. Raymer: *Environm. Mutagenesis* 4, 352 (1982)
139. Park, S. G., S. Y. Lee: *Tongmul Hakhoe Chi* 20, 19 (1977), ref. in *Chem. Abstr.* 87, 162433 (1977)
140. Molina, L., S. Rinkus, M. S. Legator: *Mutat. Res.* 53, 125 (1978)
141. Leonard, A.: *Radiat. environm. Biophysics* 13, 1 (1976)
142. Nishio, A., E. M. Uyeki: *J. Toxicol. environm. Hlth* 8, 939 (1981)
143. Nicholas, A. H., M. Vienne, H. van den Berghe: *Toxicol. Lett.* 2, 271 (1978)
144. Bridges, B. A., R. P. Mottershead, M. H. L. Green, W. J. H. Gray: *Mutat. Res.* 19, 295 (1973)
145. Rosenkranz, H. S.: *Cancer Res.* 33, 458 (1973)
146. Murpurgo, G., D. Bellincampi, G. Gualandi, L. Baldinelli, O. Serlupi Crescenzi: *Environm. Hlth Perspect.* 31, 81 (1979)
147. Perocco, P., A. Fini: *Tumori* 66, 425 (1980)
148. Benigni, R., E. Dogliotti: *Mutat. Res.* 74, 217 (1980)
149. Green, M. H. L., A. S. C. Metcalf: *Mutat. Res.* 24, 365 (1974)
150. Buselmaier, W., G. Röhrborn, P. Propping: *Biol. Zbl.* 91, 311 (1972)
151. Dean, B. J., S. M. A. Doak, J. Funnell: *Arch. Toxikol.* 30, 61 (1972)
152. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. (ACGIH): "Documentation of the Threshold Limit Values, Dichlorvos", 4th Ed., Cincinnati, Ohio, USA, 1980
153. Griesemer, R. A., C. Cueto: *IARC Sci. Publ. No. 27*, 259 (1980)



154. "IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans", Vol. 20, p. 97, Lyon, France, 1979
155. N.N.: "Decision Document of Dichlorvos", US Environmental Protection Agency, Washington, D.C., USA, 30. 9. 1982
156. Ramel, C., J. Drake, T. Sugimura: *Mutat. Res.* 76, 297 (1980)
157. Ramel, C.: "Progress in Mutation Research", Vol. 2, p. 69, Elsevier/North-Holland Biochemical Press, Amsterdam, 1981

abgeschlossen am 28. 3. 1985

D

