

1,2-Epoxypropan

[75-56-9]

Nachtrag 2013

MAK-Wert (2012)	2 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 4,8 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2012)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2012)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (2012)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2012)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
BAR-Wert (2011)	10 pmol N-(2-Hydroxypropyl)valin/g Globin
	25 μg 2-Hydroxypropylmercaptursäure/g Kreatinin
EKA (2012)	siehe DFG (2012)

**E
H**

Seit der Begründung 1984 und dem Nachtrag zur Hautresorption 2003 wurden Studien zu Metabolismus, Genotoxizität und Kanzerogenität durchgeführt, deren Ergebnisse eine Neubewertung erforderlich machen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Siehe Begründung 1984.

Ab der niedrigsten getesteten Konzentration von 30 ml 1,2-Epoxypropan/m³ treten Veränderungen an den Nasenepithelien von Ratten bei chronischer Exposition auf. Die BMDL05 beträgt 11 ml/m³ für diese Wirkung. Zellproliferation im Nasenepithel von Ratten tritt ab 100 ml/m³ auf, Depletion von Glutathion (GSH) ab der niedrigsten getesteten Konzentration von 5 ml/m³.

Fallberichte belegen ein kontaktsensibilisierendes Potenzial von 1,2-Epoxypropan.

2 Wirkungsmechanismus

1,2-Epoxypropan ist eine schwach elektrophile Substanz, die Makromoleküle direkt alkylieren kann; es zeigt ein alkylierendes Potenzial gegenüber Proteinen, Nukleinbasen und DNA.

Die Reaktion von 1,2-Epoxypropan mit DNA führt hauptsächlich zu dem Alkylierungsprodukt N7-(2-Hydroxypropyl)guanin (N7-HPG). Die Reihenfolge der Reaktivität der verschiedenen Desoxynukleoside ist: Desoxyguanin > Desoxyadenosin > Desoxycytidin > Desoxythymidin. Darüber hinaus wurde N3-(2-Hydroxypropyl)desoxyuridin als Alkylierungsprodukt von 1,2-Epoxypropan nachgewiesen (BUA 1992). Im Gegensatz zu N7-HPG, das nicht prämutagen ist, sind die in geringerem Maße (2%) entstehenden DNA-Addukte N1-(2-Hydroxypropyl)adenin und N6-(2-Hydroxypropyl)adenin prämutagen. Die DNA-Alkylierung wird als Ursache für die direkt mutagene Wirkung von 1,2-Epoxypropan angesehen. Die Addukte an N7 und N3 mit Purinen können effizient repariert werden (Albertini und Sweeney 2007).

1,2-Epoxypropan führt zu nasalen Tumoren bei Ratten und Mäusen. Nach inhalativer Exposition gegen 1,2-Epoxypropan wurde ab 100 ml/m³ eine erhöhte Zellproliferation in den nasalen Epithelzellen der Ratte beobachtet; diese ging mit einer Depletion von nicht proteingebundenen Thiolen (in erster Linie Glutathion) einher (ACGIH 2001; Khan et al. 2009; Sweeney et al. 2009). Dabei ist nicht der Verlust der Detoxifizie-

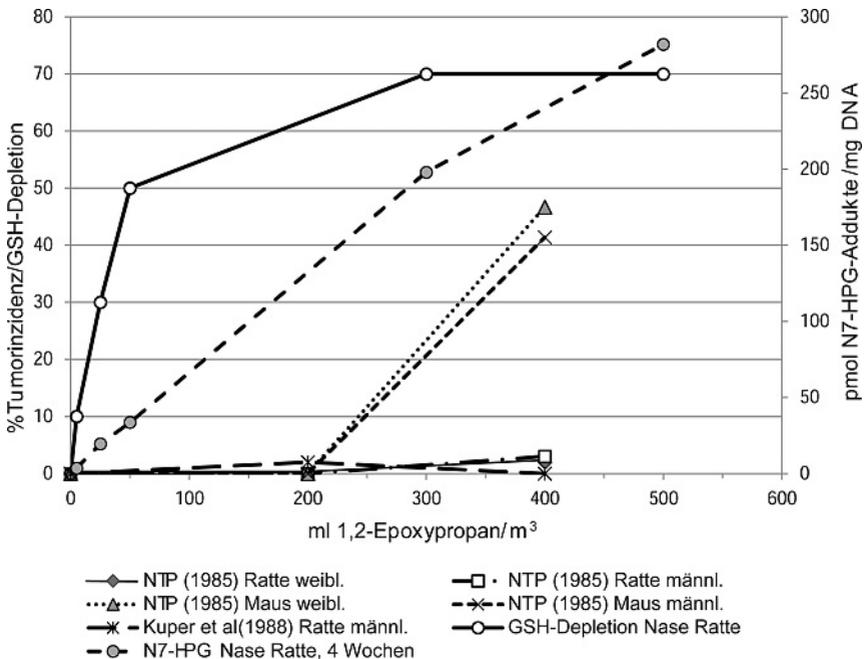


Abb. 1. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für nasale Tumoren (%) bei Ratte und Maus, GSH-Depletion (%) und DNA-Addukte im Nasenepithel von Ratten

rungskapazität durch die GSH-Depletion entscheidend, sondern die GSH-Depletion per se stellt einen zytotoxischen Stimulus dar, der mittelbar zur regenerativen Zellproliferation führt.

Mit der Depletion des Glutathions treten degenerative und inflammatorische Effekte in der Nasenschleimhaut auf. Unterhalb einer Konzentration, bei der es nicht zu lokalen Entzündungsvorgängen und Zelldegeneration kommt, der Glutathionspiegel nicht depletiert wird und keine Zellproliferation stattfindet, wird die DNA-reaktive Wirkung und damit die Tumorzinzidenz nicht erhöht (Khan et al. 2009; Lee et al. 2005; Sweeney et al. 2009). Aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für DNA-Addukte, GSH-Depletion und nasale Tumoren (Abbildung 1) wird deutlich, dass die Menge der DNA-Addukte bis zur niedrigsten getesteten Konzentration linear ist, Tumoren aber erst bei Konzentrationen ausgelöst werden, bei denen GSH sehr deutlich depletiert und die Zellproliferation (LOAEC 100 ml/m³) erhöht ist.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Siehe Begründung 1984.

Im Folgenden werden nur neue Daten zur inhalativen und dermalen Aufnahme beschrieben. Die orale Aufnahme spielt keine Rolle.

In einer Studie mit männlichen Fischer-344-Ratten, die gegen 14 ml 1,2-Epoxypropan/m³ 60 Minuten lang exponiert wurden, erhöhte sich die Konzentration von 1,2-Epoxypropan im Blut während der ersten 10 Minuten, bis ein Plateau von 3 ng/g Blut erreicht wurde (Maples und Dahl 1993).

Zur Frage der Spezies-Extrapolation zwischen Versuchstieren und dem Menschen wurden physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle entwickelt. Daraus ergibt sich, dass die Belastung der Nasenepithelien mit 1,2-Epoxypropan bei Ratte und Mensch bei gleicher äußerer Konzentration gleich ist, und zwar unter Vernachlässigung des detoxifizierenden Metabolismus in den menschlichen Nasenepithelien. Die Belastung der Nase wird bei vielen Stoffen nicht nur durch die lokale, sondern auch durch die systemische Exposition bestimmt. Im Fall von 1,2-Epoxypropan ist auch die Atemtätigkeit entscheidend für die Höhe der Belastung mit 1,2-Epoxypropan (Csanády und Filser 2007; Filser et al. 2008).

Zur Frage der Aufnahme von 1,2-Epoxypropan über die Haut liegen keine human- oder tierexperimentellen Daten vor. Auch In-vitro-Daten stehen nicht zur Verfügung. Der Umfang einer möglichen dermalen Resorption aus der Gasphase kann anhand von Modellrechnungen abgeschätzt werden. Demnach ist bei Exposition gegen 2 ml/m³ unter Zugrundelegung des Henry-Daltonschen Gesetzes im Hautschweiß eine Konzentration von 613 µg 1,2-Epoxypropan/l zu erwarten. Modellrechnungen zur Hautpenetration ergeben für eine wässrige Lösung dieser Konzentration auf der Hautoberfläche Fluxe von 0,51, 1,31 und 3,26 ng/cm² und Stunde (Fiserova-Bergerova et al. 1990; Guy und Potts 1993; Wilschut et al. 1995). Ausgehend von einer 8-stündigen Exposition der gesamten Körperoberfläche (17 000 cm²) gegenüber einer Luftkonzentration von 2 ml 1,2-Epo-

4 1,2-Epoxypropan

xypropan/m³ ergäben sich hieraus je nach Modell dermale Aufnahmemengen von 70, 178 bzw. 443 µg.

3.2 Metabolismus

1,2-Epoxypropan wird über zwei Wege metabolisiert: via spontaner oder enzymatischer Konjugation mit Glutathion durch Glutathiontransferase (GST) und via spontaner oder enzymatischer Hydrolyse zu 1,2-Propandiol, welches weiter in Milchsäure und Pyruvat umgesetzt wird (BUA 1992; IARC 1994). In vitro wurde 1,2-Epoxypropan von Epoxidhydrolasen (EH), die aus Lebermikrosomen männlicher Ratten nach Vorbehandlung mit Phenobarbital gewonnen wurden, metabolisiert. Die Umsatzrate für 1,2-Epoxypropan war dabei niedriger als für andere Epoxide (Guengerich und Mason 1980).

Die Halbwertszeit der spontanen Hydrolyse von 1,2-Epoxypropan bei 37°C bei einem pH-Wert von 7,4 betrug 15,8 Stunden, die der spontanen Reaktion mit GSH 2,5 Stunden. Die Kinetik der durch GST und EH katalysierten Metabolisierung von 1,2-Epoxypropan wurde in Zytosol und Mikrosomen von Leber und Lunge von B6C3F1-Mäusen, F344-Ratten und Menschen sowie im olfaktorischen und respiratorischen Epithel von F344 Ratten untersucht. In allen Geweben wurde GST- und EH-Aktivität nachgewiesen, GST-Aktivität jedoch nur in den zytosolischen Fraktionen. EH-Aktivität wurde in Mikrosomen gefunden. Nur in der menschlichen Leber trat auch zytosolische Aktivität auf, die 1–3% der GST-Aktivität betrug. Für GST betrug das Verhältnis von V_{max} zu K_m in Leber und Lunge zwischen 12 (menschliche Leber) und 106 (Mauslunge) µl/min und mg Protein. Die entsprechenden Werte für EH reichten von 4,4 (Mausleber) bis 46 (menschliche Lunge). Der geringste V_{max}-Wert für EH wurde mit 7,1 nmol/min und mg Protein in der Mauslunge gefunden, der höchste in der menschlichen Leber. Die K_m-Werte für die Hydrolyse durch EH reichten von 0,83 (menschliche Lunge) bis zu 3,7 nmol/l (Mausleber). In Leber und Lunge wurden die höchsten Verhältnisse von V_{max}/K_m für EH in menschlichen Geweben und für GST in Mausgeweben gefunden. Die GST-Aktivitäten waren bei Maus und Mensch in der Lunge höher als in der Leber, bei der Ratte gleich. In der Nasenschleimhaut der Ratte waren die GST- und EH-Aktivitäten deutlich höher als in der Leber (Faller et al. 2001).

In einer Studie mit männlichen Fischer-344-Ratten wurde die GSH-Depletion bestimmt. Die Ratten wurden entweder einmalig sechs Stunden lang gegen 0 oder 750 ml 1,2-Epoxypropan/m³ oder sechs Stunden pro Tag für drei Tage oder vier Wochen lang an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 5, 25, 50, 300 oder 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ exponiert. Am Expositionsende wurden die Konzentrationen von 1,2-Epoxypropan im Blut und von nicht-proteingebundenen Thiolen in Geweben bestimmt. Nach eintägiger Exposition war die Konzentration von nicht-proteingebundenen Thiolen an niedrigsten. Die Depletion in der nasalen Mukosa war höher als in der Leber und der Lunge. Die Konzentration von nicht-proteingebundenen Sulfhydrylen in der nasalen Mukosa der Tiere der 50-ml/m³-Gruppe lag bei 43% und die der Tiere der 300-ml/m³-Gruppe bei 16% des Wertes der Kontrollgruppe. Nach 3- und 20-tägiger Exposition war die Depletion von nicht-proteingebundenen Sulfhydrylen weniger ausgeprägt. Die Konzentrationen in der nasalen Mukosa betragen bei 5, 25, 50, 300 und 500 ml/m³ 90, 70, 50, 30 bzw. 30% des Kontrollwertes. Die Depletion war bei dreitägiger und vierwöchiger Exposition gleich (Lee et al. 2005).

Männliche Fischer-344-Ratten wurden sechs Stunden pro Tag drei Tage lang gegen 0, 50, 100, 200 oder 300 ml 1,2-Epoxypropan/m³ exponiert. Am Ende der Expositionszeit wurden der GSH-Gehalt und die Zellproliferation in nasalen Epithelien bestimmt. Diese beiden Parameter wurden auch bei Tieren bestimmt, die drei Tage lang i.p. 500 oder 650 mg Diethylmaleat/kg KG und Tag oder 500 mg Buthioninsulfoximin/kg KG und Tag erhielten, zwei Chemikalien, die eine GSH-Depletion verursachen. Die Exposition gegen 50 ml 1,2-Epoxypropan/m³ und die Behandlung mit 500 mg Diethylmaleat/kg KG führte zu Reduktion von nicht-proteingebundenen Thiolen auf 50% und 80% der Konzentration bei den Kontrolltieren; dabei blieb die Zellproliferationsrate unverändert. Die Tiere, die gegen Konzentrationen von 100 ml 1,2-Epoxypropan/m³ und höher exponiert oder mit Buthioninsulfoximin oder 650 mg Diethylmaleat/kg KG behandelt wurden, hatten ein Drittel des nicht-proteingebundenen Thiolgehalts der Kontrolltiere; die Zellproliferation bei diesen Tieren war 2,0- bis 3,7-fach erhöht. Allerdings wurde diese Zellproliferation nicht am Ort der Tumorentstehung beobachtet, sondern im nasalen Septum. Die Zellproliferation war am Ort der Tumorentstehung (Nasenschleimhaut) nach Exposition gegen 200 ml 1,2-Epoxypropan/m³ signifikant erhöht (Khan et al. 2009).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Siehe Begründung 1984.

4.2 Wiederholte Exposition

Biomonitoring

1,2-Epoxypropan kann Addukte mit Proteinen wie Hämoglobin bilden. Die Konzentration von N-terminalen Valin-Addukten des Hämoglobins von Mäusen ist linear abhängig von der Dosis. Die Alkylierungs-Effizienz bei Mäusen ist nur halb so groß wie bei Ratten und Hunden (IARC 1994). Die chemische Reaktivität von 1,2-Epoxypropan ist viermal geringer als die des Ethylenoxids (Pauwels und Veulemans 1998). Es gibt Hinweise auf die enantioselektive Reaktivität der zwei optischen Isomeren (Peter et al. 1991); alle Studien sind jedoch mit dem Racemat von 1,2-Epoxypropan durchgeführt worden. 1,2-Epoxypropan ist wie Ethylenoxid ein Substrat der hGSTT1-1 beim Menschen (Thier et al. 1999). Die Addukte von 1,2-Epoxypropan am Imidazol-Ring des Histidin (HOPrHis) und am N-terminalen Valin (HOPrVal) von Hämoglobin sind Indikatoren für die interne Dosis und werden daher für das Biomonitoring verwendet. Entsprechende Biomonitoring-Verfahren haben sich in der Praxis bewährt (Boogaard 2002; Törnqvist et al. 1986).

In einer Studie in einer Stärke-Alkylierungsfabrik wurde der Gehalt an HOPrVal der Kontrollpersonen mit 20 pmol/g Hämoglobin und der gegen 1,2-Epoxypropan in Kon-

6 1,2-Epoxypropan

zentrationen von 0,33 bis 11,4 ml/m³ Exponierten mit 3500 pmol/g Hämoglobin bestimmt. Eine Korrelation zwischen dem Adduktgehalt und den Konzentrationen von 1,2-Epoxypropan in der Atemzone wurde festgestellt (Högstedt et al. 1990).

Es wurde geschätzt, dass eine Exposition gegen 1 ml 1,2-Epoxypropan/m³ für 40 Stunden pro Woche während des Arbeitslebens zu einer Erhöhung des HOPrVal-Gehaltes auf bis zu 500 pmol/g Hämoglobin führt (Kautiainen und Törnqvist 1991; van Sittert und van Vliet 1994).

Weiter wurde berichtet, dass die Nachweisgrenze für HOPrVal bei 0,1 pmol/g Globin liegt. Nach wiederholter Exposition gegen 2 ml 1,2-Epoxypropan/m³ beträgt der HOPrVal-Gehalt im Fließgleichgewicht $2,56 \pm 0,34$ nmol/g Globin (Boogaard 2002; Boogaard et al. 1999). Dies ist konsistent mit Werten, die in Tierexperimenten erhalten wurden (Albertini und Sweeney 2007; Osterman-Golkar et al. 2003).

In einer kleinen Feldstudie wurden bei Exponierten, die gegen 0,9 bis 6,9 ml 1,2-Epoxypropan/m³ (mittlere Konzentration $2,69 \pm 1,52$ ml/m³) über einen Zeitraum von 1 bis 1,5 Stunden ausgesetzt waren, die HOPrVal-Gehalte bestimmt. Die Werte schwankten zwischen 0,13 und 4,91 nmol/g Globin. Die Kontrollwerte lagen zwischen 0,005 und 0,008 nmol/g Globin (Czene et al. 2002).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Siehe Begründung 1984.

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Eine 52-jährige Beschäftigte in der Histopathologie, die 1,2-Epoxypropan bei der Herstellung von Gewebsschnitten in einem Dehydratisierungs-Schritt einsetzte, wurde wegen seit etwa 10 Jahren rezidivierenden Hauterscheinungen dermatologisch untersucht. Im Epikutantest traten positive Reaktionen auf 0,01% (1+), 0,03% (2+) und 0,1% (3+) 1,2-Epoxypropan in Ethanol auf. Zehn Kontrollpersonen zeigten keine Reaktionen auf die Zubereitungen (Steinkraus und Hausen 1994).

Bei einer technischen Angestellten, die im Rahmen der Tätigkeit an einem Elektronenmikroskop Kontakt mit 1,2-Epoxypropan, Epoxidharzen und Härtern, Glutaraldehyd und Foto-Chemikalien hatte, traten zweimal ekzematöse Hautreaktionen an den Fingern auf. Im Epikutantest fanden sich nach 48 und 96 Stunden positive Reaktionen auf 1% 1,2-Epoxypropan und 1% Epichlorhydrin (jeweils in Aceton) sowie auf ein cycloaliphatisches Epoxidharz (0,5% in Vaseline). Auf die 1%ige 1,2-Epoxypropan-Zubereitung zeigten 20 Kontrollpersonen keine Reaktion (Morris et al. 1998).

Eine weitere Beschäftigte eines Elektronenmikroskopie-Labors stellte sich mit einem seit 8 Jahren bestehenden Handekzem vor. Die Beschäftigte arbeitete zweimal täglich bei der Herstellung von Gewebsschnitten etwa eine halbe Stunde mit 50%igem oder unverdünntem 1,2-Epoxypropan. Im Epikutantest zeigte sich eine deutlich positive Reaktion (k. w. A.) auf eine 1%ige 1,2-Epoxypropan-Zubereitung in 70%igen Ethanol,

die nur bei einer von 16 Kontrollpersonen zu einer gering ausgeprägten Reaktion führte (van Ketel 1979).

Ein Patient wurde wegen einer Brandwunde mit einem okklusiven Desinfektions-Verband behandelt, der 1% 1,2-Epoxypropan und 70% Isopropanol enthielt. Nach einigen Tagen entwickelte sich eine großflächige ekzematöse Hautveränderung auf dem betroffenen Arm, die nach Abbruch der Behandlung abheilte. Später zeigte sich bei dem Patienten, der in einer Blutbank arbeitete und längere Zeit bei der Blutabnahme 1,2-Epoxypropan- und Isopropanol-haltige Desinfektionstupfer verwendete, eine ekzematöse Reaktion an den Fingern. Nachdem diese Tupfer nicht mehr verwendet wurden, heilte auch das Ekzem an den Fingern ab. Eine weitere Beschäftigte der Blutbank nutzte die Desinfektionstupfer zur Behandlung einer Zehenmykose, worauf sich nach einigen Tagen eine ekzematöse Reaktion an Zehen und Fingern entwickelte. Beide Patienten reagierten im Epikutantest auf das Tupfer-Material sowie auf 1% und 0,5% 1,2-Epoxypropan in Ethanol mit einer dreifach und auf 0,1% 1,2-Epoxypropan mit einer zwei- bzw. dreifach positiven Reaktion. Auf die höchste 1,2-Epoxypropan-Konzentration zeigten 25 Kontrollpersonen keine Reaktion (Jensen 1981).

Ein Arzt, der sich bei der Überprüfung der irritativen Eigenschaften von Epichlorhydrin bei der Epikutantestung mit 0,1%; 0,5% und 1% Epichlorhydrin in Ethanol sensibilisiert hatte, reagierte bei der Nachtestung außer auf 0,1% Epichlorhydrin auch auf 0,2% 1,2-Epoxypropan in Ethanol (Fregert und Gruberger 1970).

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Nach 20-jähriger Exposition gegen 1,2-Epoxypropan wurde eine Erhöhung der Zahl der Chromosomenaberrationen in den Leukozyten von Exponierten festgestellt. Allerdings waren diese Arbeiter auch gegen andere Epoxide, insbesondere Ethylenoxid, exponiert (Thiess et al. 1981 a).

Ergebnisse einer Untersuchung von chromosomalen Aberrationen und Mikronuklei in Lymphozyten von zwanzig Arbeitern, die gegen 1,2-Epoxypropan während der Produktion von alkylierter Stärke exponiert waren, sind schwer interpretierbar, weil keine Daten für die Kontrollgruppe angegeben wurden (Högstedt et al. 1990).

Eine erhöhte Häufigkeit von Schwesterchromatidaustauschen (SCE) wurde in einer Studie mit einer kleinen Zahl von Arbeitern festgestellt, die in China gegen etwa 2 ml 1,2-Epoxypropan/m³ exponiert waren. Die SCE-Rate für die Exponierten betrug $3,7 \pm 2,11\%$ (nicht signifikant) und für die Kontrollgruppe $2,0 \pm 0,52\%$ (Czene et al. 2002, vgl. Abschnitt 3.2). Die Relevanz der Ergebnisse wurde vom Scientific Com-

8 1,2-Epoxypropan

mittee for Occupational Exposure Limits (SCOEL 2010) aufgrund der Schwankungen in der Kontrollgruppe als fraglich bewertet.

In dieser Studie wurde die Konzentration des 1-Hydroxypropyladenin-Adduktes in der DNA bestimmt. Bei sieben der acht Arbeiter wurden Konzentrationen von $0,66 \pm 0,34$ Addukte pro 10^9 Nukleotide gemessen; bei Kontrollpersonen wurden keine Addukte festgestellt. Da dieses Addukt etwa 2% der DNA-Addukte durch 1,2-Epoxypropan ausmacht, entspricht dies einer Konzentration von $3,3 \text{ N7-HPG-Addukten pro } 10^8 \text{ Nukleotiden}$ bei Exposition gegen $2 \text{ ml } 1,2\text{-Epoxypropan/m}^3$ (SCOEL 2010).

4.7 Kanzerogenität

Mehrere Kohortenstudien (Hogstedt et al. 1979, 1986; Thiess et al. 1981 b) mit gegen Ethylenoxid Exponierten beinhalten auch gegen 1,2-Epoxypropan Exponierte. Aufgrund der Mischexposition lässt sich aus diesen Studien die kanzerogene Wirkung nicht bewerten. Die Bewertung des kanzerogenen Potenzials des 1,2-Epoxypropan für Menschen nach IARC (1994) lautete „inadequate evidence in humans“.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine neuen bewertungsrelevanten Daten vor (siehe Begründung 1984).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Männliche Fischer-344-Ratten wurden gegen 0, 10, 20, 50, 150 oder 525 ml 1,2-Epoxypropan/ m^3 bis zu vier Wochen lang exponiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug ebenfalls bis zu vier Wochen. Es wurden die toxische Wirkung und die Zellproliferation in der Nase bestimmt. Respiratorische Epithelzell-Hyperplasie, Degeneration der olfaktorischen Epithelzellen und Zellproliferation in beiden Epitheltypen waren konzentrations- und zeitabhängig und reversibel. In dieser Studie wurde eine NOAEC von 50 ml 1,2-Epoxypropan/ m^3 ermittelt (Eldridge et al. 1995).

Elf männliche Wistar-Ratten wurden gegen 1500 ml/m^3 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, sieben Wochen lang exponiert. In der 3. Expositionswoche trat bei den exponierten Tieren taumelnder Gang, in der 5. Woche Ataxie der hinteren Extremitäten, jedoch ohne vaskuläre Atrophie auf. Histologisch wurde eine distale Axonopathie mit Degeneration der myelinisierten Nervenfasern der hinteren Extremitäten sowie des Fasciculus gracilis beobachtet (Ohnishi et al. 1988; Ohnishi und Murai 1993).

In der 2-Jahre-Studie an Ratten (Kuper et al. 1988; Abschnitt 5.7) wurde eine LOAEC von 30 ml/m^3 für „Nest-Like-Infolds“ (Faltungen des respiratorischen Epithels) im Na-

senepithel als empfindlichster, histopathologisch fassbarer Effekt gefunden. Eine BMD-Berechnung aus den Summen der Inzidenzen für „Nest-Like-Infolds“ für männliche und weibliche Tiere nach 28 Monaten ergibt eine BMDL05 von 11 ml/m³ (Abbildung 2).

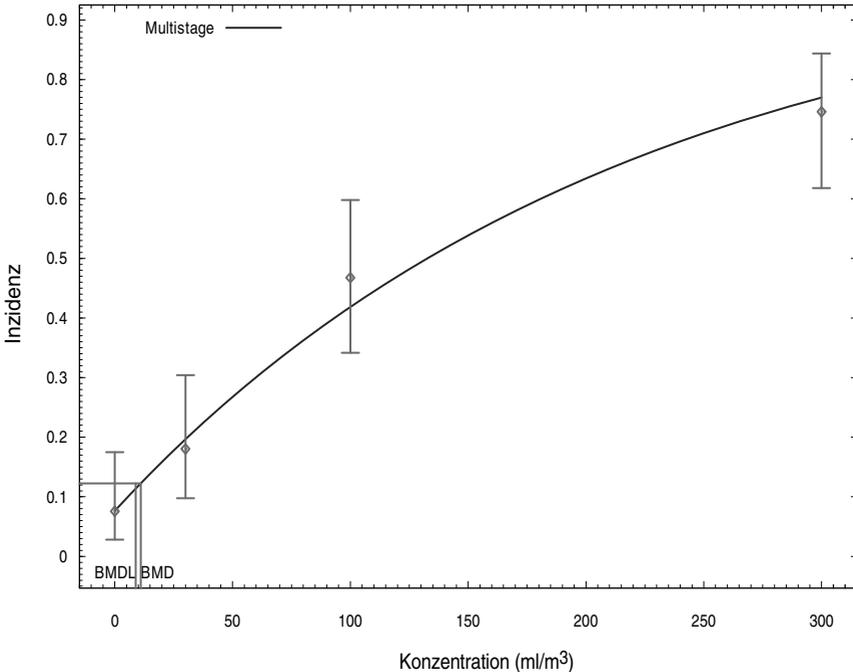


Abb. 2. BMDL-Berechnung (Multistage-Modell mit 95%-Vertrauensbereich) für den Endpunkt „Nest-Like-Infolds“ bei männlichen und weiblichen Ratten der Studie Kuper et al. (1988)

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen bewertungsrelevanten Daten vor (siehe Begründung 1984).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen bewertungsrelevanten Daten vor (siehe Begründung 1984).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine neuen bewertungsrelevanten Daten vor (siehe Begründung 1984).

10 1,2-Epoxypropan

5.4 Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Split-Adjuvant-Test wurde 10 Hartley-Meerschweinchen viermal innerhalb von 10 Tagen 100 µl einer 10%igen 1,2-Epoxypropan-Zubereitung (Vehikel n. a.) okklusiv appliziert. Bei der dritten Applikation erhielten die Tiere außerdem eine i. d. Injektion von Freundschem kompletten Adjuvans (FCA). Nach 2 Wochen erfolgte die Auslösebehandlung mit 10% 1,2-Epoxypropan, was nach 24 und 48 Stunden zu keinen positiven Reaktionen führte (European Commission 2002).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer 2-Generationen-Studie wurden 30 männliche und 30 weibliche Fischer-344-Ratten gegen 1,2-Epoxypropan in Konzentrationen von 0, 30, 100 oder 300 ml/m³ sechs Stunden pro Tag exponiert. Männliche und weibliche Tiere wurden jeweils 14 Wochen lang vorbehandelt und dann verpaart. Die Tiere der F1-Generation wurden ab der 5. Lebenswoche gegen 0, 30, 100 oder 300 ml 1,2-Epoxypropan/m³ sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 17 Wochen lang exponiert und dann verpaart, um die F2-Generation zu erzeugen. Das Körpergewicht war bei den Tieren der Hochkonzentrationsgruppe bei beiden Geschlechtern signifikant (12%) erniedrigt. Es wurden keine Effekte auf den Paarungs- und Fertilitätsindex, die Wurfgröße, sowie auf die Anzahl der lebenden Jungtiere am Wurfstag und am 4. bzw. 28. Postnataltag beobachtet. Die histologischen Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten bei den F1- und F2-Jungtieren (Hayes et al. 1988).

Jeweils 25 Fischer-344-Ratten wurden vom 6. bis 15. Gestationstag sechs Stunden pro Tag gegen 1,2-Epoxypropan in Konzentrationen von 0, 100, 300 oder 500 ml/m³ exponiert. Die Sectio wurde am 20. Gestationstag durchgeführt. In der höchsten Konzentrationsgruppe wurde eine signifikante Hemmung der maternalen Körpergewichtsentwicklung sowie verminderte Futteraufnahme festgestellt. Es wurden keine adversen Effekte auf Wurfgröße, fetale Resorptionen oder fetales Gewicht beobachtet. Die Inzidenz von Längenvarianten der 7. Halsrippe war bei den Hochdosis-Feten erhöht (13%), verglichen mit der Kontrollgruppe (2,8%) (Harris et al. 1989). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität beträgt 300 ml/m³.

In der Begründung von 1984 wurden folgende Studien bereits beschrieben: Sprague-Dawley-Ratten inhalierten vom 1. oder 7. bis zum 16. Gestationstag 0 oder 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ an 7 Stunden pro Tag. Die Feten wurden am 21. Tag untersucht. Futtermittelkonsum und Körpergewicht der Muttertiere waren während der Behandlung redu-

ziert. Das fetale Wachstum war niedriger als bei der Kontrolle. Es traten keine behandlungsbedingten Missbildungen auf, lediglich die Inzidenz an welligen Rippen war in den behandelten Gruppen erhöht (Hardin et al. 1983).

Weibliche Neuseeland-Kaninchen inhalierten vom 1. oder 7. bis 19. Gestationstag 0 oder 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ an 7 Stunden pro Tag. Die Feten wurden am 30. Tag untersucht. Futterkonsum und Körpergewicht der Muttertiere waren reduziert. Die Fertilität war nicht beeinträchtigt, und es zeigten sich keine entwicklungstoxischen Effekte (Hardin et al. 1983).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

1,2-Epoxypropan bindet kovalent an Kalbsthymus-DNA (Djuric et al. 1986; Randerath et al. 1981; Solomon et al. 1988). 1,2-Epoxypropan induziert DNA-Schäden und Genmutationen in Bakterien; es verursacht Genmutationen in Hefen und Pilzen und mitotische Genkonversion an *Saccharomyces cerevisiae*. In Säugetierzellen induziert 1,2-Epoxypropan DNA-Schäden, Genmutationen, SCE und chromosomale Aberrationen (Albertini und Sweeney 2007; European Commission 2002; IARC 1994).

5.6.2 In vivo

In einer Studie erwies sich 1,2-Epoxypropan als mutagen im X-chromosomalen rezessiven Letalmutationstest an *Drosophila* (IARC 1994).

Nur in einer Studie wurde eine erhöhte Rate von Mikronuklei und von chromosomalen Aberrationen und SCE im Knochenmark von Mäusen nach intraperitonealer Injektion von 1,2-Epoxypropan nachgewiesen. Keine erhöhte SCE- und chromosomale Aberrationsrate wurde an Affen beobachtet, die 2 Jahre lang gegen 100 oder 300 ml 1,2-Epoxypropan/m³ exponiert wurden. Nach inhalativer Exposition gegen 1,2-Epoxypropan wurden keine Dominant-Letal-Mutationen an Mäusen und Ratten nachgewiesen (IARC 1994).

DNA-Addukte

Mehrere Studien zeigen, dass 1,2-Epoxypropan mit den Stickstoffatomen am Ring von DNA-Basen reagieren kann, wobei Hydroxypropyl-Addukte hauptsächlich am N7 von Guanin (N7-HPG) aber auch an N3 und N1 von Adenin (N3-HPA, N1-HPA), N3 von Cytosin und N3 von Thymin entstehen (Koskinen und Plna 2000; Osterman-Golkar et al. 2003; Solomon 1999). Die N7-HPG- und N3-HPA-Addukte selbst sind keine prämutagenen Läsionen, können jedoch purinfreie Stellen induzieren, da sie den Imidazolring über eine positive Ladung labilisieren. N7-HPG ist die quantitativ wichtigste DNA-Läsion, die 1,2-Epoxypropan verursacht. Normalerweise werden diese purinfreien Läsionen schnell repariert; die endogene Häufigkeit purinfreier Stellen wurde mit 1 pro 10⁵ Nukleotide bestimmt (Albertini und Sweeney 2007). Es ergab sich kein Unterschied zwischen dem Gehalt an purinfreien Stellen der DNA in Geweben von Ratten, die gegen 500 ml/m³ exponiert wurden, und denen von Kontrolltieren (Ríos-Blanco et al. 2000).

12 1,2-Epoxypropan

N7-HPG fand sich in hydrolysierten Proben von DNA mehrerer Organe von männlichen Mäusen, die intraperitoneal mit 1,2-Epoxypropan behandelt wurden (Svensson et al. 1991). Nach intraperitonealer oder intravenöser Applikation von 1,2-Epoxypropan wurde in der Leber von Mäusen 17, von Ratten 38 und von Hunden 17 pmol/g DNA pro mg 1,2-Epoxypropan und pro kg KG gefunden. In derselben Studie wurden nach inhalativer Exposition höhere Gehalte bei Mäusen bestimmt (Segerbäck et al. 1994). Basierend auf diesen Daten wurde ein „covalent binding index“ von 0,3 nach intraperitonealer Applikation für Mausleber-DNA errechnet (IARC 1994); dieser Wert liegt niedrig, verglichen mit den Werten von anderen alkylierenden und krebserzeugenden Stoffen.

In einer Studie wurde das DNA-Addukt N7-HPG in Geweben der Nase und der Leber von Ratten nach vierwöchiger Exposition gegen 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³, sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, quantitativ bestimmt. Die Bestimmung dieses Addukts wurde sofort, drei Tage bzw. vier Wochen nach Expositionsende mit zwei verschiedenen Methoden durchgeführt. Bei einer Methode wurde das Addukt von der DNA durch neutrale Hitze-Hydrolyse abgetrennt; anschließend elektrophoretisch derivatisiert und mit GC-HRMS (Gaschromatographie mit hochauflösender Massenspektrometrie) analysiert. Bei der anderen Methode wurde das Addukt mit Hilfe von ³²P-Postlabelling quantifiziert. Die mit Hilfe von GC-HRMS ermittelten Werte bei den Tieren, die gleich nach Expositionsende getötet wurden, waren 835,4 ± 80,1 pmol Addukt/μmol Guanin für respiratorische Mukosa, 296,8 ± 53,1 pmol Addukt/μmol Guanin für olfaktorische Mukosa und 34,6 ± 3,0 pmol Addukt/μmol Guanin für Lebergewebe. Die Werte lagen bei den Tieren niedriger, die drei Tage nach Expositionsende getötet wurden: 592,7 ± 53,3 pmol Addukt/μmol Guanin für respiratorische Mukosa, 296 ± 32,6 pmol Addukt/μmol Guanin für olfaktorische Mukosa und 23,2 ± 0,6 pmol Addukt/μmol Guanin für Lebergewebe. Mit ³²P-Postlabelling wurden bei Tieren, die gleich nach Expositionsende getötet wurden, folgende Werte bestimmt: 445,7 ± 8,0 pmol Addukt/μmol Guanin für respiratorische Mukosa, 301,6 ± 49,2 pmol Addukt/μmol Guanin für olfaktorische Mukosa und 20,6 ± 1,8 pmol Addukt/μmol Guanin für Lebergewebe. Die Tiere, die drei Tage nach Expositionsende getötet wurden, wiesen folgende Werte auf: 327 ± 21,7 pmol Addukt/μmol Guanin für respiratorische Mukosa, 185,3 ± 29,2 pmol Addukt/μmol Guanin für olfaktorische Mukosa und 15,7 ± 0,9 pmol Addukt/μmol Guanin für Lebergewebe. Bei den Kontrolltieren konnte kein N7-HPG als endogenes DNA-Addukt nachgewiesen werden. Nach den Autoren zeigen die Ergebnisse deutlich, dass das nasale Gewebe, das Zielorgan der Kanzerogenese durch 1,2-Epoxypropan, höhere Alkylierungsraten als die Leber aufweist, die kein Zielorgan der Kanzerogenese ist (Ríos-Blanco et al. 1997).

Ratten wurden 3 Tage oder 4 Wochen gegen 5, 25, 50, 300 oder 500 ml/m³ exponiert. Es kam zu einem mit der Konzentration linearen Anstieg von N7-HPG in der DNA von Nasenepithel, Lunge und Leber. Im Nasenepithel war die Adduktrate 7-mal höher als in der Lunge und 17-mal höher als in der Leber. Die Adduktkonzentration bei 5 ml/m³ entsprach etwa der Konzentration von endogenen Addukten beim Menschen und bei nicht exponierten Tieren (2 pro 10⁶ Nukleotide). Die Autoren verweisen darauf, dass im Gegensatz zum linearen Anstieg der N7-HPG-Addukte die Nasentumorinzidenz bei Ratten durch 1,2-Epoxypropan deutlich nicht-linear verläuft (Ríos-Blanco et al. 2003). Das 1-Hydroxypropyladenin-Addukt ist ein weniger häufiges Addukt nach Exposition gegen 1,2-Epoxypropan; die nachgewiesenen Konzentrationen betragen 2% der gesamten DNA-Addukte (Pina et al. 1999; Segerbäck et al. 1998).

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Hierzu liegen keine neuen bewertungsrelevanten Daten vor (siehe Begründung 1984).

5.7.2 Langzeitstudien

Jeweils 50 Sprague-Dawley-Ratten wurden gegen 435 oder 870 ml 1,2-Epoxypropan/m³ sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 30 Tage lang oder gegen 1740 ml/m³ acht Tage lang exponiert. Eine Kontrollgruppe von 98 Ratten wurde gegen reine Luft exponiert. Die mittlere Lebensdauer war 613 Tage. Es wurden keine Tumoren im Nasenbereich beobachtet. Zwei Tiere der mittleren Konzentrationsgruppe entwickelten Lungenadenome (Sellakumar et al. 1987).

Gruppen von jeweils 80 männlichen Fischer-344-Ratten wurden gegen 0, 100 oder 300 ml 1,2-Epoxypropan/m³ sechs Stunden täglich, an fünf Tagen pro Woche 104 Wochen lang Ganzkörper-exponiert. Dabei wurde eine signifikant höhere Mortalität bei den Tieren der hohen Konzentrationsgruppe und ein konzentrationsabhängiger Anstieg epithelialer Hyperplasien im Nasenbereich beobachtet (0/76, 2/77, 11/78). Zwei von 78 Tieren in der hohen Konzentrationsgruppe wiesen Adenome der Nasenschleimhaut, ein Tier ein Osteosarkom auf. In der Kontrollgruppe traten diese Tumortypen nicht auf. Zusätzlich waren Phäochromozytome der Nebennieren signifikant, jedoch nicht konzentrationsabhängig (8/78, 25/78, 22/80) und peritoneale Mesotheliome nicht signifikant (3/78, 8/78, 9/78) erhöht (Lynch et al. 1984).

Im Rahmen einer NTP-Studie wurden jeweils 50 männliche und 50 weibliche Fischer-Ratten gegen 0, 200 oder 400 ml/m³ sechs Stunden täglich, an fünf Tagen pro Woche 104 Wochen lang exponiert. Es wurde eine konzentrationsabhängige epitheliale Hyperplasie und Plattenepithel-Metaplasie im Nasenbereich der exponierten Tiere beobachtet. Die Inzidenzen der papillären Adenome der nasalen Gewebe bei den weiblichen Tieren waren 0/50, 0/50 und 3/50 und bei den männlichen Tieren 0/50, 0/50 und 2/50. Ferner wurden bei den weiblichen Ratten der hohen Dosis vermehrt C-Zell-Adenome und -Karzinome der Schilddrüse und Polypen und Sarkome des Endometriums festgestellt; nach NTP sind diese Effekte nicht substanzbedingt (NTP 1985; Renne et al. 1986).

In derselben Studie wurden jeweils 50 männliche und 50 weibliche B6C3F1-Mäuse gegen 0, 200 oder 400 ml 1,2-Epoxypropan/m³ sechs Stunden täglich, an fünf Tagen pro Woche 104 Wochen lang Ganzkörper-exponiert. Die Überlebensrate für die männlichen Mäuse war 42/50, 34/50 und 29/50 und für die weiblichen Mäuse 38/50, 29/50 und 10/50. In der hohen Konzentrationsgruppe wurden bei den weiblichen Tieren zwei Adenome der Nasenhöhlen und bei den männlichen Tieren ein Plattenepithelkarzinom und ein Papillom festgestellt. Darüber hinaus entwickelten zehn der fünfzig männlichen Tieren Hämangiome bzw. Hämangiosarkome und drei der weiblichen Tiere Hämangiome und zwei Hämangiosarkome der Nasenhöhle (NTP 1985; Renne et al. 1986).

Gruppen von jeweils 100 männlichen und 100 weiblichen Wistar-Ratten wurden gegen 0, 30, 100 oder 300 ml 1,2-Epoxypropan/m³ sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 124 Wochen (männliche Tiere) oder 123 Wochen (weibliche Tiere) lang exponiert. Die Inzidenzen der Brustdrüsentumoren bei weiblichen Tieren waren für Fibroadenome 32/69, 39/71, 39/69 und 47/70 und für tubulopapilläre Adenokarzinome 3/69, 6/71, 5/69 und 8/70. Brustdrüsentumoren bei Ratten wurden in den anderen Studien

14 1,2-Epoxypropan

nicht beobachtet. Nach den Autoren sind möglicherweise die Gründe dafür die kürzere Expositionszeit (104 Wochen statt 123 Wochen) und der andere Rattenstamm (Fischer-344-Ratten statt Wistar-Ratten). Degenerative und hyperplastische Veränderungen der nasalen Mukosa wurden bei den Tieren aller Expositionsgruppen häufiger als bei den Kontrolltieren festgestellt. Drei bösartige Tumoren traten in der Nasenhöhle von behandelten männlichen Tieren auf: ein „ameloblastisches Fibrosarkom“ bei einem Tier der niedrigen Konzentrationsgruppe sowie ein Plattenepithelkarzinom jeweils bei einem Tier der niedrigen und der hohen Konzentrationsgruppe. Bei vier männlichen Tieren der hohen Konzentrationsgruppe wurde jeweils ein Karzinom in Larynx, Trachea und Lunge beobachtet. In dieser Studie wurde keine NOAEC für präneoplastische Läsionen der nasalen Mukosa erhalten. Bei 30 ml/m³ kam es zu Faltungen des respiratorischen Epithels („nest-like-infolds“) bei 5, 11, 29 und 47 männlichen und bei 4, 8, 20 und 43 weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.2.1) (Kuper et al. 1988).

6 Bewertung

Der kritische Effekt ist die kanzerogene und zytotoxische Wirkung im Nasenepithel.

Krebserzeugende Wirkung. 1,2-Epoxypropan induziert nach inhalativer Exposition gegen mehr als 300 ml/m³ bei Ratten und Mäusen im nasalen Epithel Tumoren und stellt somit ein lokal wirksames Kanzerogen dar. Es gibt jedoch keine aussagefähigen Studien zur Kanzerogenität von 1,2-Epoxypropan beim Menschen. Die kanzerogene Wirkung von 1,2-Epoxypropan beruht auf seiner elektrophilen Reaktivität, die zu einer DNA-Alkylierung, vorwiegend N7-Alkylierung von Guanin, führt. Es ist jedoch ein nur schwaches Genotoxin, da die Addukte an N7 und N3 mit Purinen effizient repariert werden können. Nach inhalativer Exposition gegen 1,2-Epoxypropan wurde eine erhöhte Zellproliferation in den nasalen Epithelzellen der Ratte beobachtet; diese wird durch die GSH-Depletion mit nachfolgender Zytotoxizität verursacht.

Für die kanzerogene Wirkung ist sowohl die DNA-Alkylierung als auch die Zellproliferation von Bedeutung. Eine vermehrte Umwandlung der DNA-Addukte in Mutationen und damit eine erhöhte Tumorbildung bedarf einer erhöhten Zellproliferation. Bei Vermeidung der Zellproliferation ist keine Tumorbildung zu erwarten, und da ein MAK-Wert ableitbar ist, durch den die Zellproliferation verhindert wird, wird 1,2-Epoxypropan in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

MAK-Wert. Für Zellproliferation in nasalen Epithelzellen nach vierwöchiger Exposition wurde bei Ratten eine NOAEC von 50 ml/m³ bestimmt; für histopathologische Veränderungen im Nasenmuschelbereich eine LOAEC von 30 ml 1,2-Epoxypropan/m³. Die BMDL05 (Inzidenzzunahme um 5%) dafür beträgt 11 ml/m³ (Abschnitt 5.2). Für die Übertragung dieser Konzentration auf den Menschen wird auf das PBPK-Modell von Csanády und Filser (2007) zurückgegriffen. Dabei wurde berechnet, dass die Konzentration in den Nasenepithelien bei gleicher äußerer und zeitlicher Belastung bei Ratte und Mensch gleich ist. Dies gilt jedoch bei einem Atemvolumen des Menschen von 3,6 m³/8 h. Die Ergebnisse des Modells hängen sehr vom Atemminutenvolumen

ab. Bei Bezug auf $10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$ müsste deshalb ein Korrekturfaktor 3 ($10 \text{ m}^3/3,6 \text{ m}^3$) verwendet werden, der die höhere Atemrate am Arbeitsplatz widerspiegelt. Das Modell ist in zweifacher Hinsicht konservativ: Es sagt höhere DNA-Adduktkonzentrationen in der Nase von Ratten vorher als gemessen (Fig D aus Csanády und Filser 2007), und es wird kein detoxifizierender Metabolismus durch Glutathiontransferase und Epoxidhydrolase in der Nase für den Menschen angenommen. Deshalb wird eine direkte Übertragung der BMDL05 auf den Menschen vorgenommen und lediglich die kürzere tägliche Expositionszeit der Tiere (6 Stunden) im Vergleich zur Arbeitsplatzexposition (8 Stunden) und die erhöhte Atemtätigkeit des Menschen am Arbeitsplatz, die dreimal höher als die Atemtätigkeit, die für das PBPK-Modell angenommen wurde, berücksichtigt. Es ergibt sich eine Konzentration von $11 \text{ ml/m}^3 \times 6 \text{ h} / 8 \text{ h} / 3 = 2,75 \text{ ml/m}^3$. Der MAK-Wert für 1,2-Epoxypropan wird nach dem „Preferred Value Approach“ deshalb auf 2 ml/m^3 festgesetzt.

Die NOAEC für die Abnahme des GSH-Gehalts in den Nasenepithelien der Ratte ist unklar, da bei den entsprechenden Messungen keine statistische Auswertung erfolgte (Lee et al. 2005). Bei 5 ml/m^3 war der GSH-Gehalt um 10% vermindert. Bei 50 ml/m^3 , der NOAEC für Zellproliferation, war der GSH-Gehalt auf 50% abgesenkt. Beim Vergleich der 3-tägigen mit der 4-wöchigen Exposition nahm die GSH-Depletion nicht zu. Eine Konzentration von 2 ml/m^3 unter Arbeitsplatzbedingungen mit dem erhöhten Atemvolumen des Menschen würde damit etwa 6 ml/m^3 bei der Ratte unter Ruhebedingungen entsprechen. Damit würde ein Abfall des GSH um 10% erwartet werden. Diese GSH-Verminderung ist aber für die kanzerogene Wirkung nicht bedeutend, da erhöhte Zellproliferation erst bei 100 ml/m^3 auftritt.

Bei gegen 2 ml 1,2-Epoxypropan/ m^3 exponierten Arbeitern wurde keine Erhöhung der SCE-Häufigkeit in Lymphozyten nachgewiesen. Nach Exposition gegen 2 ml/m^3 beträgt die mittlere Häufigkeit von N7-HPG 3,3 pro 10^8 Nukleotide. Im Vergleich dazu ist der entsprechende Wert von 3,0 pro 10^7 für das Ethylenoxid-Addukt N7-(2-Hydroxyethyl)guanin in Lymphozyten von Nichtrauchern zehnfach höher (Zhao und Hemminki 2002).

Spitzenbegrenzung. 1,2-Epoxypropan ist reizend, und der kritische Effekt ist die lokale Wirkung an der Nase. 1,2-Epoxypropan wird deshalb der Spitzenbegrenzungskategorie I zugeordnet. Entscheidend für die kanzerogene Wirkung ist die Zellproliferation mit einer NOAEC von 50 ml/m^3 für die Ratte. Übertragen auf die Arbeitsplatzexposition mit dreifach erhöhter Atemtätigkeit wie unter Ruhebedingungen (siehe oben) bedeutet dies $50 \text{ ml/m}^3 / 3 = 16 \text{ ml/m}^3$ für den Menschen. „Nest-Like-Infolds“ im Nasenepithel werden erst nach 28-monatiger Exposition beobachtet und sind somit mehr von der Dauer als von der Konzentration bzw. von den Überschreitungsspitzen abhängig. In der 2-Jahres-Studie an Ratten (Kuper et al. 1988) wurden die Tiere zwar auf klinische Symptome untersucht, aber keine beschrieben. Histologische Korrelate einer Entzündung wurden nicht gefunden, dagegen ab 200 ml/m^3 in einer weiteren Studie bei Ratten und Mäusen (NTP 1985). Die NAEC für Entzündung im Nasenepithel dürfte daher im Bereich 30 bis 100 ml/m^3 liegen. Erfahrungen beim Menschen zur Reizwirkung am Atemtrakt liegen nicht vor. In der Studie aus China (Czene et al. 2002) waren die Arbeiter bis zu $6,9 \text{ ml/m}^3$ exponiert, ohne dass in der Studie über Reizerscheinungen berichtet worden ist, so dass angenommen werden kann, dass bei dieser Konzentration zumindest keine deutliche sensorische Reizwirkung zu erwarten ist. Bei einem

16 1,2-Epoxypropan

Überschreitungsfaktor von 2 liegt die damit zulässige Spitzenkonzentration von 4 ml/m³ deutlich unterhalb der NOAEC für die Zellproliferation und für biologisch relevante GSH-Depletion und damit für die Auslösung von kanzerogener Wirkung an der Nase. Aufgrund des ca. 10-fachen Abstands zur NAEC für histologisch nachweisbare Entzündungen ist auch nicht mit Reizeffekten zu rechnen. Wegen der kanzerogenen Wirkung kann aber auch kein höherer Überschreitungsfaktor abgeleitet werden. Für 1,2-Epoxypropan wird daher ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratte und Kaninchen zeigten sich bei 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ bei der Ratte Variationen im 7. Halswirbel und wellige Rippen bzw. bei den Kaninchen keine entwicklungstoxischen Wirkungen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Missbildungen traten nicht auf. Die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität beträgt für die Ratte 300 ml/m³ und für das Kaninchen 500 ml/m³. Da der 150- bzw. 250-fache Abstand zum MAK-Wert von 2 ml/m³ ausreichend ist, wird 1,2-Epoxypropan der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. In vitro induziert 1,2-Epoxypropan DNA-Schäden, Genmutationen und chromosomale Aberrationen in Bakterien und Säugetierzellen. In vivo werden klastogene Effekte nur nach i.p. Behandlung hervorgerufen. Keine genotoxischen Effekte zeigen sich nach inhalativer Exposition im Test auf chromosomale Aberrationen und nach oraler Gabe im Mikronukleus- und Dominant-Letaltest. Daher wird 1,2-Epoxypropan in keine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen mehrere Berichte zu einer beruflich bedingten Kontaktsensibilisierung gegen 1,2-Epoxypropan aus einem begrenzten Expositionsbereich bei Beschäftigten in histologischen Laboratorien vor, die ein kontaktsensibilisierendes Potential des 1,2-Epoxypropan belegen. Obwohl außerdem nur ein negatives Ergebnis einer nicht nach aktuellen Prüfrichtlinien durchgeführten experimentellen Untersuchung am Meerschweinchen vorliegt, wird 1,2-Epoxypropan mit „Sh“ markiert. Angaben zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor, so dass keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

Hautresorption. Zur Aufnahme von 1,2-Epoxypropan über die Haut liegen keine experimentellen Daten vor. Aus Modellrechnungen zur dermalen Penetration aus der Gasphase lassen sich für eine 8-stündige Exposition gegen 2 ml/m³ Aufnahmemengen von bis zu 443 µg ableiten. Unter den gleichen Bedingungen ergibt sich eine inhalative Aufnahme von 48,2 mg. Ein toxikologisch relevanter Beitrag der Hautresorption aus der Gasphase zur inneren Belastung ist daher nicht zu erwarten. Aufgrund des niedrigen Siedepunktes und Dampfdruckes der Substanz ist unter Arbeitsplatzbedingungen zudem ein länger währender unbemerkter Hautkontakt mit unverdünntem flüssigem 1,2-Epoxypropan unwahrscheinlich. Wässrige Lösungen der Verbindung wirken bereits in Konzentrationen unterhalb von 10% reizend bis ätzend auf der Haut, so dass auch in diesem Fall ein längerfristiger unbemerkter Hautkontakt, der zu einer toxikologisch relevanten Aufnahme führen könnte, nicht zu erwarten ist. 1,2-Epoxypropan wird daher nicht mit „H“ markiert.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Propylene oxide. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Albertini RJ, Sweeney LM (2007) Propylene oxide: genotoxicity profile of a rodent nasal carcinogen. *Crit Rev Toxicol* 37: 489–520
- Boogaard PJ (2002) Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J Chromatogr* 778: 309–322
- Boogaard PJ, Rocchi PSJ, van Sittert NJ (1999) Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of haemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 142–150
- BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe) (1992) *1,2-Propylenoxid*. BUA-Bericht 94, VCH, Weinheim, 63–102
- Csanády GA, Filser JG (2007) A physiological toxicokinetic model for inhaled propylene oxide in rat and human with special emphasis on the nose. *Toxicol Sci* 95: 37–62
- Czene K, Osterman-Golkar S, Yun X, Li G, Zhao F, Perez HL, Li M, Natarajan AT, Segerbäck D (2002) Analysis of DNA and hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in a human population occupationally exposed to propylene oxide: a pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 315–318
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2012) *MAK- und BAT-Werte-Liste 2012*. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 46, Wiley-VCH, Weinheim
- Djuric Z, Hooberman BH, Rosman L, Sinsheimer JE (1986) Reactivity of mutagenic propylene oxides with deoxynucleosides and DNA. *Environ Mutagen* 8: 369–383
- Eldridge SR, Bogdanffy MS, Jokinen MP, Andrews LS (1995) Effects of propylene oxide on nasal epithelial cell proliferation in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 27: 25–32
- European Commission (2002) Methyl oxirane. EU Risk Assessment Report Vol 23, http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/methylloxiranereport016.pdf
- Faller TH, Csanády GA, Kreuzer PE, Bauer CM, Filser JG (2001) Kinetics of propylene oxide metabolism in microsomes and cytosol of different organs from mouse, rat, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 172: 62–74
- Filser JG, Hutzler C, Rampf F, Kessler W, Faller TH, Leibold E, Pütz C, Halbach S, Csanády GA (2008) Concentrations of the propylene metabolite propylene oxide in blood of propylene-exposed rats and humans – a basis for riskassessment. *Toxicol Sci* 102: 219–231
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17:617–635
- Fregert S, Gruvberger B (1970) Sensitization to epichlorhydrin and cross-sensitization to propene oxide. *Contact Dermatitis Newslett* 8: 172
- Guengerich FP, Mason PS (1980) Alcohol dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of epoxide hydratase activity. *Anal Biochem* 104: 445–451
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hardin BD, Niemeier RW, Sikov MR, Hackett PL (1983) Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health* 9: 94–102
- Harris SB, Schardein JL, Ulrich CE, Ridlon SA (1989) Inhalation developmental toxicity study of propylene oxide in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 13: 323–331
- Hayes WC, Kirk HD, Gushow TS, Young JT (1988) Effect of inhaled propylene oxide on reproductive parameters in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 10:82–88
- Hogstedt C, Rohleu O, Berndtsson BS, Axelson O, Ehrenberg L (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br J Ind Med* 36: 276–280
- Hogstedt C, Aringer L, Gustavsson A (1986) Epidemiologic support for ethylene oxide as a cancer-causing agent. *J Am Med Assoc* 255: 1575–1578

18 1,2-Epoxypropan

- Högstedt B, Bergmark E, Törnqvist M, Osterman-Golkar S (1990) Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes in relation to alkylation of hemoglobin in workers exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Hereditas* 113: 133–138
- IARC (1994) *Propylene oxide*. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, Band 60, IARC, Lyon, FR, 191–199
- Jensen O (1981) Contact allergy to propylene oxide and isopropyl alcohol in a skin disinfectant swab. *Contact Dermatitis* 7: 148–150
- Kautiainen A, Törnqvist M (1991) Monitoring exposure to simple epoxides and alkenes through gas chromatographic determination of hemoglobin adducts. *Int Arch Occup Environ Health* 63: 27–31
- van Ketel WG (1979) Contact dermatitis from propylene oxide. *Contact Dermatitis* 5: 191–192
- Khan MD, Klein D, Mossbrugger I, Oesterle D, Csanády GA, Quintanilla-Martinez L, Filser JG (2009) Is propylene oxide induced cell proliferation in rat nasal respiratory epithelium mediated by a severe depletion of water-soluble non-protein thiol? *Toxicol Lett* 185: 203–210
- Koskinen M, Plna K (2000) Specific DNA adducts induced by some mono-substituted epoxides in vitro and in vivo. *Chem Biol Interact* 129: 209–229
- Kuper CF, Reuzel PGJ, Feron VJ, Verschuuren H (1988) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 26: 159–167
- Lee MS, Faller TH, Kreuzer PE, Kessler W, Csanády GA, Pütz C, Ríos-Blanco MN, Pottenger LH, Segerbäck D, Osterman-Golkar S, Swenberg JA, Filser JG (2005) Propylene oxide in blood and soluble nonprotein thiols in nasal mucosa and other tissues of male Fischer 344/N rats exposed to propylene oxide vapors – relevance of glutathione depletion for propylene oxide-induced rat nasal tumors. *Toxicol Sci* 83: 177–189
- Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, Burg JR, Groth DH, Khan A, Ackerman LJ, Cockrell BY (1984) Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 76: 69–84
- Maples KR, Dahl AR (1993) Levels of epoxides in blood during inhalation of alkenes and alkene oxides. *Inhal Toxicol* 5: 43–54
- Morris AD, Ratcliffe J, Dalziel KL, English JS (1998) Allergic contact dermatitis from epoxy propane. *Contact Dermatitis* 38: 57
- NTP (National Toxicology Program) (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of propylene oxide (CAS No. 75-56-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 267; NTP-83-020; NIH Publ. No. 85-2527, NTP, Research Triangle Park, NC, USA
- Ohnishi A, Murai Y (1993) Polyneuropathy due to ethylene oxide, propylene oxide and butylene oxide. *Environ Res* 60: 242–247
- Ohnishi A, Yamamoto T, Murai Y, Hayashida Y, Hori H, Tanaka I (1988) Propylene oxide causes central-peripheral distal axonopathy in rats. *Arch Environ Health* 43: 353–356
- Osterman-Golkar S, Czene K, Lee MS, Faller TH, Csanády GA, Kessler W, Perez HL, Filser JG, Segerbäck D (2003) Dosimetry by means of DNA and hemoglobin adducts in propylene oxide-exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 191: 245–254
- Pauwels W, Veulemans H (1998) Comparison of ethylene, propylene and styrene-7,8-oxide in vitro adduct formation on the N-terminal valine in human haemoglobin and on N7-guanine in human DNA. *Mutat Res* 418: 21–33
- Peter H, Marczyński B, Wistuba D, v. Szentpály L, Bolt HM (1991) Chiral epoxides, their enantioselective reactivity towards nucleic acids, and a first outline of a quantum chemical structure-activity calculation. *Adv Exp Med Biol* 283: 793–799
- Plna K, Nilsson R, Koskinen M, Segerbäck D (1999) 32P-Postlabelling of propylene oxide 1- and N-(6)-substituted adenine and 3-substituted cytosine/uracil: formation and persistence in vitro and in vivo. *Carcinogenesis* 20: 2025–2032
- Randerath K, Reddy MV, Gupta RC (1981) 32P-Labeling test for DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 6126–6129
- Renne RA, Giddens WE, Boorman GA, Kovatch R, Haseman JE, Clarke WJ (1986) Nasal cavity neoplasia in F344/N rats and (C57BL/6 × C3H)F1 mice inhaling propylene oxide for up to two years. *J Natl Cancer Inst* 77: 573–582

- Ríos-Blanco MN, Plna K, Faller T, Kessler W, Håkansson K, Kreuzer PE, Ranasinghe A, Filser JG, Segerbäck D, Swenberg JA (1997) Propylene oxide: mutagenesis, carcinogenesis and molecular dose. *Mutat Res* 380: 179–197
- Ríos-Blanco MN, Faller TH, Nakamura J, Kessler W, Kreuzer PE, Ranasinghe A, Filser JG, Swenberg JA (2000) Quantitation of DNA and hemoglobin adducts and apurinic/apyrimidinic sites in tissues of F344 rats exposed to propylene oxide by inhalation. *Carcinogenesis* 21: 2011–2018
- Ríos-Blanco MN, Ranasinghe A, Lee MS, Faller T, Filser JG, Swenberg JA (2003) Molecular dosimetry of N7-(2-hydroxypropyl)guanine in tissues of F344 rats after inhalation exposure to propylene oxide. *Carcinogenesis* 24: 1233–1238
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2010) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for propylene oxide. SCOEL/SUM161, August 2010, Europäische Kommission, Brüssel
- Segerbäck D, Osterman-Golkar S, Molholt B, Nilsson R (1994) In vivo tissue dosimetry as a basis for cross-species extrapolation in cancer risk assessment of propylene oxide. *Regul Toxicol Pharmacol* 20: 1–14
- Segerbäck D, Plna K, Faller T, Kreuzer PE, Håkansson K, Filser JG, Nilsson R (1998) Tissue distribution of DNA adducts in male Fischer rats exposed to 500 ppm propylene oxide: quantitative analysis of 7(2-hydroxypropyl)guanine by ³²P-postlabelling. *Chem Biol Interact* 115: 229–246
- Sellakumar AR, Snyder CA, Albert RE (1987) Inhalation carcinogenesis of various alkylating agents. *J Natl Cancer Inst* 79: 285–289
- van Sittert NY, van Vliet EWN (1994) Monitoring occupational exposure to some industrial chemicals by the determination of hemoglobin adducts. *Clin Chem* 40: 1472–1475
- Solomon JJ (1999) Cyclic adducts and intermediates induced by simple epoxides. *IARC Sci Publ* 150: 123–135
- Solomon JJ, Mukai F, Fedyk J, Segal A (1988) Reactions of propylene oxide with 2'-deoxynucleosides and in vitro with calf thymus DNA. *Chem Biol Interact* 67: 275–294
- Steinkraus V, Hausen BM (1994) Contact allergy to propylene oxide. *Contact Dermatitis* 31: 120
- Svensson K, Olofsson K, Osterman-Golkar S (1991) Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to propene and propylene oxide. *Chem Biol Interact* 78: 55–66
- Sweeney LM, Kirman CR, Albertini RJ, Tan YM, Clewell HJ, Filser JG, Csanády G, Pottenger LH, Banton MI, Graham CJ, Andrews LS, Papciak RJ, Gargas ML (2009) Derivation of inhalation toxicity reference values for propylene oxide using mode of action analysis example of a threshold carcinogen. *Crit Rev Toxicol* 39: 462–486
- 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
- Thiess AM, Schwegler H, Fleig I, Stocker WG (1981 a) Mutagenicity study of workers exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. *J Occup Med* 23: 343–347
- Thiess AM, Frentzel-Beyme R, Link R, Stocker WG (1981 b) Mortality study on employees exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and their derivatives. In: *Prevention of Occupational Cancer – International Symposium*. International Labor Office, Occup Saf Health Ser 46, Geneva, CH, 249–259
- Törnqvist M, Mowrer J, Jensen S, Ehrenberg L (1986) Monitoring of environmental cancer initiators through hemoglobin adducts by a modified Edman degradation method. *Anal Biochem* 154: 255–266
- 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
- Zhao C, Hemminki K (2002) The in vivo levels of DNA alkylation products in human lymphocytes are not age dependent. An assay of 7-methyl and 7(2-hydroxyethyl)guanine DNA adducts. *Carcinogenesis* 23: 307–310

abgeschlossen am 26.04.2012

