

Ausgabe: Februar 2009

Stand: November 2008

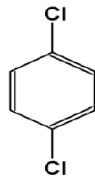
1,4-Dichlorbenzol (p-Dichlorbenzol)**(CAS-Nr.: 106-46-7)****1 AGW**

6 mg/m ³	1 ppm).
Toleranzrisiko	(4:1000): 10 ppm (61 mg/m ³)
Akzeptanzrisiko	(4:10000 bis 2013): 1 ppm (6 mg/m ³)
Akzeptanzrisiko	(4:100000 nach 2013, spätestens 2018): 0,1 ppm (0,6 mg/m ³)
Spitzenbegrenzung:	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2 (resorptiv wirksam, Standardfaktor)
Schwangerschaftsgruppe „Y“	

2 Stoffcharakterisierung

Summenformel:

Strukturformel:



Molekulargewicht:	147 g/ Mol
CAS-Nr.:	106-46-7
Schmelzpunkt:	52,7°C
Siedepunkt:	174°C
Wasserlöslichkeit:	0,1 g/l bei 20°C
Verteilungskoeffizient (log P _{OW}):	3,37
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 6.12 mg/m ³
	1 mg/m ³ = 0.164 ppm

p-Dichlorobenzol (p-DCB) ist ein kristalliner Feststoff mit einem durchdringenden kampferähnlichen Geruch.

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien befindet sich in Greim (2001) und in ECB (2004). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes maßgeblichen Studien.

3 Toxikokinetik/Metabolismus

Para-Dichlorbenzol (p-DCB) wird vom Menschen gut über die Lunge aufgenommen. Bei 7 männlichen Personen, die gegenüber 2,5 ppm p-DCB über 1 Stunde inhalativ exponiert waren, wurde eine Resorption von 46-67% gefunden (Yoshida et al., 2002). p-DCB wird schnell im Körper verteilt und akkumuliert vermutlich im Fettgewebe. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über den Urin, wobei p-DCB zu 2,5-Dichlorphenol metabolisiert wird, das mit maximalen Konzentrationen 1 Stunde nach Expositionsende im Urin vorgefunden wurde mit dann exponentieller Abnahme. 9-11h nach Ende der Exposition wurden noch 5-16% der resorbierten Menge des p-DCB im Urin vorgefunden, was auf eine langsame Elimination schließen lässt (Yoshida et al., 2002). Ähnliche Befunde liegen auch aus anderen Humanstudien vor (Pagnotto and Walkley, 1965; Ghittori et al., 1985; Balikova et al., 1988). Auch über den Gastrointestinaltrakt ist eine gute Aufnahme anzunehmen, Humandaten hierzu sind nicht bekannt.

Für die dermale Exposition gibt es ebenfalls keine Humandaten. In einer Modellierung von Fiserova-Bergerova et al. (1990) bzw. von Guy und Potts (1993) wurde jedoch nach Exposition von Händen und Armen (2000 cm²) über eine Stunde mit einer gesättigten Lösung eine resorbierte Menge in Höhe von 318 bzw. 8 mg berechnet (Greim, 2001). Dies bedeutet eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich des Ausmaßes der dermalen Resorption. Auf Basis der vorliegenden tierexperimentellen Erfahrung ergibt sich, dass p-DCB offensichtlich gut über die Lungen und den Gastrointestinaltrakt aufgenommen wird. Es wird jedoch offensichtlich nur sehr beschränkt über die Haut resorbiert (Deichmann, 1981; Leber and Benya, 1994). Die Resorption von ¹⁴C p-DCB nach Inhalation lag bei 33% für F344 Ratten und bei 59% bei B6C3F₁ Mäusen (MSF, 1990). Höhere Resorptionen (71% für Ratten; 72% für Mäuse) wurden nach einmaliger oraler Verabreichung von p-DCB festgestellt, was zur Einschätzung führte, dass die orale Resorption höher als die inhalative sei. Wiederholte Exposition führte zu niedrigerer Resorption. Die Resorptionsrate sank auf 25% in Ratten nach wiederholter Inhalation von 500 ppm und auf 62% nach wiederholter oraler Verabreichung (keine weiteren Details berichtet) (MSF, 1990). p-DCB wurde im Blut, Fett, in der Leber, Niere, Lunge, im Herzen und im Gehirn von männlichen Wistar-Ratten 30 Minuten nach einer oralen Verabreichung gefunden, was auf eine rasche gastrointestinale Aufnahme schließen lässt. Nach 6-12h Stunden wurden die höchsten Konzentrationen gemessen (Kimura et al., 1979).

p-DCB wird überwiegend entweder über das 2,3-Epoxid zu 2,5-Dichlorphenol (2,5-DCP) oder über das 1,2-Epoxid zu 2,4-Dichlorphenol (2,4-DCP) metabolisiert. 2,5-DCP und 2,4-DCP werden weiter über verschiedene Catechole und Chinone oxidiert und in freier oder konjugierter Form (Sulfat, Glukuronid) eliminiert. Bei den Glutathion-Konjugaten von 2,5-Dichlorhydrochinon und 2,5-Dichlorbenzochinon handelt es sich um nephrotoxische Substanzen. Aus *in vitro* Daten wird abgeschätzt, dass die Epoxide kovalent an Proteine binden können. 2,5-Dichlorbenzochinon wird auch als hepatotoxisch angesehen und kann ebenfalls kovalent an Makromoleküle binden. Die Sulfatierungsmetaboliten, insbesondere Methylsulfonmetaboliten, werden mit einer relevanten CYP P450 Enzyminduktion in der Leber in Verbindung gebracht.

Es gibt Spezies- und Stammunterschiede in den Hauptabbaupfaden: Das nephrotoxische 2,5-Dichlorhydrochinon wurde nicht in Wistar Ratten, jedoch in anderen Rattenstämmen, gefunden. Geschlechtsspezifische Unterschiede traten in der Verteilung von p-DCB im Gewebe von F344 Ratten auf. Weibliche Tiere hatten signifikant höhere Konzentrationen von p-DCB in der Leber im Vergleich zu Männchen, während männliche Tiere deutlich höhere Konzentrationen in der Niere aufwiesen (Greim, 2001; EPA, 2006; ECB, 2004). Diese Befunde stimmen mit der Beobachtung überein, dass hepatotoxische Effekte eher in den weiblichen Tieren und nephrotoxische Effekte eher in den männlichen Tieren zu finden sind (Umemura et al., 1990). Allerdings zeigte eine andere Studie nur geringfügige Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Verteilung bei F344 Ratten (Klos and Dekant, 1994). Das Ausmaß kovalent gebundener Metaboliten war in weiblichen Ratten niedriger als in männlichen (Nedelcheva et al., 1998). Nach in vitro Befunden erfolgte die Metabolisierung in der Leber bei Mäusen schneller als bei Ratten und Menschen (Hissink et al., 1997a). Die angemessenste Spezies für die Extrapolation auf den Menschen ist noch immer nicht eindeutig gezeigt (EPA, 2006).

p-DCB und der Metabolit 2,5-DCP wurden in Ratten nach inhalativer Exposition (75 und 500 ppm; 5h/d; 5d/w für 6 und 18 Monate) bestimmt (Bayer, 1978). Nach sechs Monaten wurden große Mengen von p-DCB im Fettgewebe gefunden (831 µg/g), wobei diese Konzentration in der Folge deutlich abnahm (nach 18 Monaten 120 µg/g). Ebenfalls nach Exposition gegenüber der hohen Dosis und 6 Monaten Expositionsdauer wurde 2,5-DCP nicht im Fett, jedoch im Plasma in hohen Konzentrationen gefunden (10.4 µg/ml) und in kleinerer Menge (2.9 µg/g) in der Leber. Die Gewebekonzentrationen nahmen bei längerer Expositionsdauer für p-DCB und für 2,5-DCP ab (Bayer, 1978). Die Ausscheidungsrate von p-DCB-Metaboliten war proportional zur Expositions-konzentration mit Linearität im Konzentrationsbereich zwischen 0.1-100 ppm (Yoshida et al., 2002). In den Organen der Ratte wurde die höchste Radioaktivität 72 Stunden nach einmaliger oraler Exposition gegenüber [¹⁴C]-p-DCB (900 mg/kg) in folgender Reihenfolge gefunden: Fett > Leber > Niere > Lunge > Nebenniere > Milz. Es wurde keine proteingebundene ¹⁴C-Aktivität detektiert (Klos and Dekant, 1994).

Der Hauptmetabolit im Urin ist 2,5-DCP (Kimura et al., 1979; Hissink et al., 1997a; Azouz et al, 1955), welches als Sulfat (50-60%), Glukuronid (20-30%) oder als freies 2,5-DCP (5-10%) eliminiert wird. Der wichtigste biliäre Metabolit ist 2,5-DCP (Hissink et al., 1997a). Außerdem wurden kleine Mengen 2,5-Dichlorphenylmethylsulfoxid und -sulphon im 24-Stunden Urin von Ratten gefunden, die oral 200 mg/kg p-DCB erhalten hatten (Kimura et al., 1979).

Nach 10-tägiger inhalativer Exposition gegenüber 1000 ppm [¹⁴C]-p-DCB (3 h/d) war etwa 91-97% der markierten Substanz mit dem Urin ausgeschieden und nur 2-3% mit den Faeces innerhalb von fünf Tagen (Hawkins et al., 1980; Hissink et al., 1997a). Eine hohe Wiederfindungsrate von [¹⁴C]-p-DCB in der Galle von F344 Ratten im Vergleich zu den Faeces deutet auf eine intensive enterohepatische Zirkulation (Hawkins et al., 1980; JDIA, 1976).

4 Akute Toxizität

Erfahrungen am Menschen

Mehrere Fälle akuter unfallartiger Exposition des Menschen gegenüber p-DCB wurden von Henschler (1991) zusammengefasst. Akute Symptome nach Inhalation bestanden in Schleimhaut-reizung, Atemnot, Anämie, Müdigkeit, Anschwellen von Gliedmaßen, Ödemen in den Füßen, Kreislaufprobleme, Herzversagen, Hepatitis, Methämoglobinämie und Ekchymosen (Henschler, 1991). Eine progressive chronische Enzephalopathie fand sich in zwei Personen nach extrem hoher inhalativer Exposition gegenüber Mottenkugeln (Miyai et al., 1988; Reygagne, 1992).

Orale Aufnahme von p-DCB führt zu Schwindel, Erbrechen, Krämpfen, Müdigkeit, Anorexie, Bewusstseinstörung, Anämie, Cyanose, Ödemen in den Füßen und veränderter Hautpigmentierung (Henschler, 1991). Verschlucken von Mottenkugeln (20-30 g/w) über 2,5 Jahre führte bei einer Einzelperson zur Hautpigmentierung und zu neurologischen Symptomen nach Expositionsende, wobei die Symptome nach 4 Monaten reversibel waren (Frank and Cohen, 1961). Einnahme von 1-2 Luftverbesserer-Tabletten/ Woche über mehrere Monat führte zu schwerer hypochromer mikrozytärer Anämie, exzessiver Polychromasie und leichter Hypersegmentierung von Neutrophilen bei einer Frau (Campbell and Davidson, 1970).

Tierexperimentelle Daten

oral

Orale LD₅₀ -Werte für Ratten schwanken zwischen 500-1000 mg/kg (Ben-Dyke et al., 1970) und 3863 mg/kg (Gaines and Linder, 1986). Der LD₅₀ für Mäuse wird mit 2950-3220 mg/kg angegeben, 2812 mg/kg für Kaninchen und 7593 mg/kg für Meerschweinchen (Domenjoz, 1946; EPA, 1980). Einmalige orale Aufnahme von p-DCB bis 1200 mg/kg führte nicht zu Lebereffekten (Mizutani et al., 1994). 100-1500 mg/kg (einmalig, oral) bei Hunden führte zu keinen Effekten (Sollmann, 1919). In einer anderen Hundestudie (100, 300, 500 and 1000 mg/kg) zeigten sich Veränderungen in der motorischen Aktivität ab ≥ 500 mg/kg und 2/10 Hunden starben bei 1000 mg/kg mit Anzeichen von Krämpfen (Dikmans, 1927).

dermal

Dermale LD₅₀ Werte für Ratten liegen bei > 6000 mg/kg (Gaines und Linder, 1986) und die subkutane Verabreichung an Ratten ergab einen LD₅₀ von 5145 mg/kg (Irie et al, 1973).

inhalativ

Der LC₅₀ für Ratten mit dampfförmigem p-DCB (4h) liegt bei > 5070 mg/m³ (845 ppm), verbunden mit Zeichen pulmonaler Reizung, gestäubtem Fell, und reduzierter Gewichtszunahme, aber ohne makroskopisch sichtbare Effekte (Hardy and Jackson, 1987). Akute subletale Konzentrationen werden mit ZNS-Effekten und Tremor in Verbindung gebracht (ECB, 2004). Bei hohen Konzentrationen wurden bei

weiblichen Ratten Leber- und Nierenschäden (Schwellung, Abschuppung) und bei männlichen Ratten Niereneffekte unter Bildung hyaliner Tropfen beobachtet (Umemura et al, 1990).

5 Reizwirkung/Ätzwirkung

Humanbeobachtungen

Konzentrationen von 40 ppm (245 mg/m³) p-DCB sind im Atemtrakt reizend (Ruth, 1986), während der Geruchsschwellenwert (unspezifische Wahrnehmung) bei unter < 15 ppm (92 mg/m³) (Geometrisches Mittel: 12 ppm, 73 mg/m³) lag. AIHA (1997) schätzt diese Geruchsschwellenwertangabe jedoch als nicht zuverlässig ein.

Industriearbeiter, die gegenüber 10-550 ppm (92-3366 mg/m³) p-DCB für unbestimmte Zeit exponiert waren, gaben keine Beschwerden bei 15-85 ppm an (Durchschnitt 45 ppm; 92-520 mg/m³, Durchschnitt 275 mg/m³). Sie beklagten aber Reizungen der Augen und Nase bei 50-170 ppm (Durchschnitt 105 ppm; 306-1040 mg/m³; Durchschnitt 643 mg/m³). Diese Effekte wurden schwerwiegend bei 160 ppm (979 mg/m³) p-DCB. Bei 15-30 ppm wurde ein leichter Geruch wahrgenommen, der bei 30-60 ppm stark und in höheren Konzentrationen nicht tolerierbar wurde (Hollingsworth et al., 1956).

Atemwegsuntersuchungen an Kindern (Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren) zeigten ein höheres Auftreten von Asthma mit steigender p-DCB Innenraumkonzentration (Rumchev et al., 2004).

Die Reizwirkung des festen p-DCB über die unbeschädigte ungeschützte Haut ist vernachlässigbar (Hollingsworth et al., 1956). Ein brennendes Gefühl auf der Haut und eine Reizung können jedoch nach langer Kontaktzeit und engem Kontakt nicht ausgeschlossen werden.

Tierexperimentelle Beobachtungen

p-DCB wirkt leicht reizend auf die Kaninchenhaut und nicht reizend auf das Kaninchenauge (Greim, 2001).

Eine respiratorische Depression als Hinweis auf seine sensorische Reizung wurde in Ratten und Mäusen nach inhalativer Exposition beobachtet. Der niedrigste RD₅₀ lag bei 245 ppm (1493 mg/m³) für B6C3F1 Mäuse (Wilson, 1990).

Eine chronische Inhalationsstudie mit Ratten (Aiso et al., 2005b) verweist auf Zunahme des Schweregrads von spontanen Veränderungen im olfaktorischen Epithel der weiblichen Ratte bei 75 ppm mit einer NOEC von 20 ppm, so wie einer BMDL₁₀ von 7.2 ppm. Die Bewertung des beobachteten Effekts als möglicherweise advers (NOEC, NOAEC) wird kontrovers diskutiert (vgl. Abschnitt zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung).

6 Sensibilisierung

Humanbeobachtungen

Es liegt nur eine Einzelfallstudie vor, aus der keine klaren Schlussfolgerungen hinsichtlich sensibilisierender Wirkung von p-DCB gezogen werden können. (Nalbandian and Pearce, 1965).

Tierexperimentelle Beobachtungen

24 weibliche Meerschweinchen wurden gegenüber p-DCB exponiert (25% in petrolatum) entsprechend dem Test von Magnusson und Kligman (1969) und in Übereinstimmung mit den entsprechenden OECD- und EU-Richtlinien (Bornatowicz et al., 1995). Positive Hautreaktionen traten in 5/24 getesteten Tieren und in 1/24 Kontrolltieren auf. Nach Wertung der Autoren sollte die 16.7% (4/24) als Sensibilisierung gewertet werden. Daher wurde p-DCB als leicht sensibilisierend (Stufe II) nach Magnusson und Kligman (1969) klassifiziert (Bornatowicz et al., 1995).

Meerschweinchen wurden auch inhalativ gegenüber 50 ppm (300 mg/m³) p-DCB über 12 Wochen exponiert. Eine i.v. Injektion von 0.5 ml eines Gemischs von p-DCB and Serum-Albumin zwei Wochen nach der Exposition führte bei den Tieren nicht zu einer anaphylaktischen Reaktion (Suzuki et al., 1991).

7 Toxizität nach wiederholter Belastung

oral

In einer Kanzerogenitätsstudie (siehe unten) wurde p-DCB an F344 Ratten und B6C3F1-Mäuse (n=50, pro Geschlecht und Expositionsgruppe) über Schlundsonde oral verabreicht. Die Dosierung lag bei 0, 150 und 300 mg/kg · d bei männlichen Ratten und bei 0, 300 und 600 mg/kg · d (weibliche Ratten und Mäuse beiderlei Geschlechts) und erfolgte über 103 Wochen (5 d/w) (NTP, 1987).

Bei der hohen Dosis war das Körpergewicht der Ratten reduziert und die Überlebensrate der männlichen Ratten war deutlich herabgesetzt. Bei weiblichen Ratten waren beide Dosierungen mit Nierenschäden verbunden. Bei männlichen Ratten verstärkte sich dosisabhängig der Schweregrad der Mineralisierung des Tubulus epithels der Niere. Darüber hinaus führte p-DCB zur fokalen Hyperplasie des renalen tubulären Epithels (bei 300 mg/kg) und zur Hyperplasie des Nierenbeckene epithels (150 and 300 mg/kg · d). In einer subchronischen Vorläuferstudie lag der NOAEL bei 300 mg/ kg · d bei Ratten (NTP, 1987). Ein NOAEL für Niereneffekte in dieser Höhe (300 mg/kg · d) war auch in einer weiteren 13-Wochen-Studie mit oraler Schlundsondenapplikation in weiblichen F344 Ratten vorgefunden worden (Bomhard et al., 1988). In männlichen Tieren waren in dieser Studie bereits bei ≥ 75 mg/kg · d p-DCB Nierenschäden gesehen worden, wobei dies als speziesspezifischer Effekt eingeordnet wurde.

Bei den Mäusen traten in der NTP-Studie keine Veränderungen des Körpergewichts aus und die Überlebensrate war unverändert. Erhöhte hepatozelluläre Degeneration mit Zellnekrose waren in beiden Geschlechtern vorzufinden (auffälliger in männlichen Tieren). p-DCB führte zu Nierenschäden bei männlichen Mäusen und renaler tubulärer Degeneration bei den weiblichen Tieren. In einer subchronischen Vorläuferstudie lag der NOAEL bei 337,5 mg/kg · d bei Mäusen (NTP, 1987).

Beagle Hunde (5/Geschlecht/Gruppe) erhielten 0, 10, 50 und 150 mg/kg · d p-DCB in Kapseln über 52 Wochen (unveröffentlichte Studie von Monsanto nach GLP-Standards; Naylor and Stout, 1996). Bei 150 mg/kg · d starben drei der exponierten Tiere (Verminderte Aktivität, Dehydrierung, verminderte Kotmenge, blutähnliche Farbe der Faeces, Brechreiz, Auszehrung, Blässe der Schleimhaut). Die Nekroskopie dieser Tiere zeigte Veränderungen in der intestinalen Schleimhaut, in der Lunge, Leber, den Lymphknoten, dem Mesenterium, dem Thymus und der Blase. Deshalb wurde die höchste Dosis auf 100 mg/kg nach der dritten Woche reduziert und auf 75 mg/kg · d in der sechsten Woche. Bei ≥ 50 mg/kg · d war das Lebergewicht (relativ and absolut) aller Hunde erhöht, mit Pigmentdepositionen in der Leber und veränderten Leberwerten bei mehreren Parametern (u.a. waren Alkalische Phosphatase (ALP), ALT, AST and γ -Glutamyl-Transpeptidase erhöht). In weiblichen Tieren war bereits bei 10 mg/kg · d die ALT-Werte verändert. Alle Tiere, die gegenüber ≥ 50 mg/kg · d exponiert waren und ein weiblicher Hund mit Exposition gegenüber 10 mg/kg · d p-DCB hatte hepatozelluläre Hypertrophie. Bei 75 mg/kg · d trat bei beiden Geschlechtern eine Hypertrophie der Gallengänge auf, männliche Tiere litten in der höchsten Dosis an portaler Entzündung der Leber und in weiblichen Tieren wurden noduläre Massen in der Leber gefunden. Die Nierengewichte waren bei 50 mg/kg · d (männliche Tiere: relativ; weibliche: relativ und absolut) erhöht und Vakuolisierungen traten bei ≥ 10 mg/kg · d (weibliche Hunde) und bei 75 mg/kg · d (Männchen) auf. Die Epithelvakuolisierung in der niedrigsten Dosierung wurde jedoch nicht als expositionsbedingt angesehen. Ferner traten Effekte im hämatopoetischen System bei ≥ 50 mg/kg · d auf und Hämatopoese in der Milz, Hyperplasie des Knochenmarks in Rippen und Sternum sowie Zellproliferation der Megakaryozyten bei 75 mg/kg · d (beide Geschlechter). Bei der Nekroskopie wurde eine fokale Dilatation in der Milz und eine Erweiterung der Lymphknoten des Mesenteriums und des Pankreas gefunden. Chronische Entzündung der Lunge trat bei ≥ 10 mg/kg (männliche Tiere) und bei ≥ 50 mg/kg (weibliche Tiere) auf. Diese Effekte wurden von den Autoren nicht als expositionsbedingt angesehen, weil sie nur vereinzelt beobachtet wurden und der Schweregrad sich zwischen den exponierten Tieren nur geringfügig unterschied. Die relativen und absoluten Organengewichte (Nebennieren, Schilddrüse) waren in beiden Geschlechtern bei ≥ 50 mg/kg · d erhöht. Es wurden aber keine histopathologischen Veränderungen in diesen Organen vorgefunden. Die Autoren geben einen NOAEL von 10 mg/kg · d für hepatotoxische Effekte an (EPA, 2006).

dermal

Bei Ratten führte dermale Applikation von p-DCB in Mineralöl mit einer Dosis von bis zu 300 mg/kg · d über 3 Wochen (5 d/w) nicht zu toxischen Effekten oder zu Hautreizung (Arletta, 1989).

inhalativ

Ratten, Mäuse, Meerschweinchen und weibliche Affen (Stamm und Anzahl nicht genannt) wurden inhalativ über verschieden lange Zeitperioden (bis zu 7 Monaten) über 7-8 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche gegenüber 96, 158, 173, 341 and 798 ppm (588, 967, 1059, 2087 and 4884 mg/m³) p-DCB exponiert (Hollingsworth et al., 1956). Leber und Nierengewichte waren ab Konzentrationen von ≥ 158 ppm statistisch gegenüber der Kontrolle erhöht. Bei dieser Konzentration wurden auch leichte histopathologische Veränderungen (trübe Schwellung, granuläre Degeneration) festgestellt. Bei 341 ppm ist die Hepatotoxizität als schwer zu bezeichnen (fokale Nekrose, leichte Zirrhose). Lungenschäden (Ödem, Kongestion) traten bei Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen ab 173 ppm auf. Bei der höchsten Konzentration (798 ppm) führte die Substanz zu schweren toxischen Effekten in den exponierten Tieren. Klinische Zeichen waren ein deutlicher Tremor, Schwäche, Gewichtsverlust, Augenreizung, Bewusstlosigkeit und auch Todesfälle. Histopathologische Untersuchungen bei dieser Konzentration zeigten Leber-, Nieren- und Lungenveränderungen. Bei 96 ppm waren in keiner der getesteten Spezies adverse Effekte zu erkennen (NOAEC). Allerdings ergab sich aus dieser Studie kein eindeutiger Dosis-Wirkungszusammenhang für die beobachteten Effekte.

In einer anderen Inhalationsstudie mit Wistar Ratten (76 bis 79 Ratten/ Geschlecht/ Dosis) wurden diese gegenüber 0, 75 und 500 ppm (0, 459 und 3060 mg/m³) p-DCB über 76 Wochen (5h/d; 5d/w) exponiert und nach einer weiteren expositionsfreien Zeit von 26 Wochen oder 36 Wochen nekroskopierte (Riley et al., 1980a). Bei 75 ppm war das Lebergewicht der weiblichen Tiere nach einer Expositionsdauer von 26 Wochen leicht, aber signifikant, erhöht, nicht aber nach 76 Expositionsdauer. Leichte Hyperplasie der Hepatozyten wurde in einigen Tieren (6/79) nach der Nachbeobachtungszeit gefunden, nicht jedoch direkt nach 76 Wochen. Bei dieser Konzentration wurde weder eine Reizung noch hämatologische oder hämatopoetische Veränderungen gefunden. Exposition gegenüber 500 ppm führte zu einem signifikanten Anstieg der Lebergewichte in Ratten beiderlei Geschlechts. In weiblichen Tieren wurde bei dieser Konzentration nach der Nachbeobachtungszeit eine Hyperplasie der Hepatozyten festgestellt. Weiterhin kam es bei 500 ppm in männlichen Tieren zu Abnormalitäten in der Niere (erhöhtes Nierengewicht mit Coproporphyrin im Urin), wobei keine hyalinen Tropfen vorgefunden wurden. Schließlich bewirkte p-DCB eine Hyperplasie im respiratorischen Epithel der Nase in beiden Geschlechtern (13/60; 20/60; 60/60, männliche Tiere; 10/61; 12/61; 16/58, weibliche Tiere, für Hyperplasien des respiratorischen Nasenepithels bei 0, 75, 500 ppm). Die Anzahl der männlichen Tiere mit einer Metaplasie im Nasenepithel war bei Konzentrationen von 75 ppm oder darüber signifikant erhöht (4/60; 14/60; 13/60 für Metaplasien der Nase bei 0, 75, 500 ppm). Die Autoren werten jedoch 75 ppm als NOAEC in beiden Geschlechtern (Riley et al., 1980a; Daten nach Greim, 33. Lieferung, 2001, dort: ICI, 1980).

Eine 56-Wochen Inhalationsstudie mit Swiss-Mäusen (Riley et al., 1980b) wird in ECB (2004) zusammengefasst (Originalstudie nicht verfügbar). Darin werden Auffälligkeiten im Respirationstrakt der Tiere berichtet, die jedoch wegen Infekten während der Expositionsdauer nicht eindeutig interpretiert werden konnten (keine weiteren Details). Keine expositionsabhängigen Effekte auf die Hämatologie, die blutchemischen Werte oder die Histopathologie wurde in den weiblichen Tieren gefunden. Männliche Tiere wurden nicht untersucht. Ein NOAEC kann auf Basis der

vorliegenden Ergebnisse nicht angegeben werden (Riley et al., 1980b).

In einer 13 Wochen – Inhalationsstudie mit BDF₁ Mäusen and F344 Ratten (n=10 pro Geschlecht und Gruppe) wurden diese gegenüber p-DCB in Konzentrationen von 0, 25, 55, 120, 270 and 600 ppm (0, 153, 337, 734, 1652 and 3672 mg/m³) (6h/d, 5d/w) nach OECD Richtlinie 413 ausgesetzt (Aiso et al., 2005a). Todesfälle oder klinischen Zeichen von Toxizität wurden nicht beobachtet. Auch waren in allen untersuchten Organen keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen feststellbar. Das Endgewicht der exponierten Ratten war bei beiden Geschlechtern gegenüber der Kontrolle erhöht, während das relative Körpergewicht nach anfänglicher Erhöhung über die Zeit wieder abnahm. p-DCB führte zu einem signifikanten Anstieg des Lebergewichts (bei männlichen Tieren ab 120 ppm; bei weiblichen ab 270 ppm (relativ) / ≥ 55 ppm (absolut)), des Nierengewichts (männlich ≥ 270 ppm; weiblich bei 600 ppm) und des Milzgewichts (männlich bei 600 ppm). Darüber hinaus führte die Exposition bei männlichen Ratten zu Nierenschäden, die ab 270 ppm in Schwere und Inzidenz signifikant wurden. Mineralisierung der Nierenpapillen trat bei 600 ppm auf. In männlichen Ratten führte p-DCB zu hämatologischen Veränderungen wie reduziertem Hämoglobingehalt und der Anzahl roter Blutkörperchen (RBC) ab 120 ppm. Ferner waren die BUN Konzentrationen bei 600 ppm (männliche Tiere) und die Cholesterin- und Proteinkonzentrationen (Männchen bei 600 ppm; Weibchen ab 270 ppm) erhöht.

Die Körpergewichtszunahme bei den exponierten Mäusen (Männchen) war vermindert, während die Organgewichtszunahme der Leber (Männchen in allen Konzentrationen relativ, bei 600 ppm absolut; bei Weibchen ab 270 ppm (relativ und absolut) erhöht war), ebenso war die Nierengewichtszunahme (Männchen ab 270 ppm (relativ), Weibchen 600 ppm (absolut)) erhöht. Zentrilobuläre Hypertrophie der Leber trat bei Männchen (≥ 270 ppm) und bei weiblichen Mäusen (600 ppm) signifikant verstärkt auf, verbunden mit Nekrosen einzelner Zellen in beiden Geschlechtern bei 600 ppm p-DCB. Serumkonzentrationen von AST (Männchen bei 600 ppm) und ALT (Männchen ≥ 270 ppm, Weibchen 600 ppm) waren signifikant erhöht. BUN Konzentrationen (männliche Mäuse), Gesamtcholesterin und Protein (beide Geschlechter) waren bei 600 ppm ebenfalls erhöht.

Die Autoren (Aiso et al., 2005a) werteten 120 ppm als NOAEC für α_2 -globulin Nephropathie in Ratten und für hepatozelluläre Schäden in Mäusen (Aiso et al., 2005a).

Außerdem wurde die Wirkung von p-DCB in einer chronischen Kanzerogenitätsstudie untersucht (Aiso et al., 2005b; siehe Kanzerogenität). Diese Studie ist identisch mit einer früheren unveröffentlichten Studie des Japan Bioassay Center Research (JBRC, 1995). BDF₁ Mäuse und F344 Ratten (50 pro Geschlecht und Konzentration) wurden gegen 0, 20, 75 and 300 ppm (0, 122, 459 und 1836 mg/m³) p-DCB für 104 Wochen (6 h/d, 5 d/w) exponiert.

Die Überlebensrate der Ratten war nicht verändert. Bei 300 ppm waren die Organgewichte (absolut und relativ) der Leber in beiden Geschlechtern und der Niere (männliche Tiere) signifikant erhöht. Makroskopisch sichtbare Schäden wurden in keiner der exponierten Gruppen vorgefunden. Die Häufigkeit von zentrilobulärer Hypertrophie und Mineralisation der Nierenpapillen, sowie urotheliale Hyperplasien im Nierenbecken waren erhöht. Chronisch sich verstärkende Nephropathie trat mit hoher Inzidenz auf, in männlichen Tieren gehäufte als in weiblichen, wird jedoch

nicht als expositionsbedingt angesehen. Abweichend von früheren Befunden (Aiso et al., 2005a, siehe oben), wurde keine deutliche Akkumulation von α_{2u} -Globulin in den renalen proximalen Tubuli festgestellt. In der Nasenhöhle der weiblichen Ratten war der Schweregrad an eosinophilen Granuli im olfaktorischen Epithel erhöht. Die Inzidenz von mäßigen ("moderate" (2+)) oder schwereren (3+) Läsionen lag bei 27/50 Tieren (Kontrollgruppe), 29/50 Tieren (20 ppm Gruppe), 39/50 (75 ppm Gruppe) und 47/50 (300 ppm-Gruppe), mit signifikanter Erhöhung ab 75 ppm, während die Häufigkeit von eosinophilen Granuli insgesamt 49/50, 46/50, 46/49 bzw. 50/50 betrug. Eosinophile Veränderungen waren auch im respiratorischen Epithel weiblicher Ratten bei 300 ppm erhöht. Außerdem fand sich eine respiratorische Metaplasie bei dieser Konzentration, nicht aber bei niedrigeren Konzentrationen (NOAEC 75 ppm). Bei den Männchen wurden keine signifikanten Effekte im olfaktorischen oder respiratorischen Epithel gefunden. Die Bedeutung der respiratorischen Effekte bei 75 ppm wird kontrovers diskutiert (siehe Ableitung des AGW).

Das Wachstum von Mäusen wurde nicht signifikant verändert und nur männliche Tiere wiesen herabgesetzte Überlebensraten auf. Das Leber- und Nierengewicht war bei Exposition gegenüber 300 ppm p-DCB in beiden Geschlechtern erhöht. In männlichen Tieren traten bei dieser Konzentration vermehrt zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie auf. Die Mineralisierung in den Testes war in allen exponierten männlichen Tieren erhöht mit einer Inzidenz von 27/49, 35/49, 42/50 bzw. 41/49 in der Kontrolle, bei 20 ppm, 75 ppm bzw. in der 300 ppm Expositionsgruppe.

In der Nasenhöhle weiblicher Mäuse fand sich ein Trend für einen Anstieg einer Metaplasie im Epithel der Nasendrüse und im olfaktorischen Epithel (signifikant ab 300 ppm). In männlichen Tieren wurde bei 75 ppm signifikant erhöht eine Metaplasie gefunden, jedoch nicht konzentrationsabhängig (vgl. Tabelle 2 im Anhang; Aiso et al., 2005b).

Die Mineralisierung der Testes wird als toxikologisch nicht relevant erachtet, weil a) keine Anzeichen einer Testestoxizität in Mäusen vorgefunden wurde, die über 13 Wochen exponiert gewesen waren, b) die Effekte waren auf die testikulären Kapseln und Blutgefäße beschränkt, zeigten sich jedoch nicht im testikulären Parenchym, was nach Autorenaussage auf einen Effekt in alternden Mäusen hindeutet, der unabhängig von der Exposition gegenüber p-DCB auftritt (Aiso, 2006). In ähnlicher Weise wird dieser Effekt von Creasy (2006) und Stropp (2006) in Stellungnahmen eingeordnet.

8 Fertilitätsminderung

Fertilität

p-DCB (800 mg/kg) führte bei einmaliger i.p. Verabreichung an Ratten nach 10 Tagen zu Spermienveränderungen (Murthy et al., 1985). In einem Dominant Letaltest an Mäusen, die gegenüber 0, 450, 1350 und 2700 mg/m³ (0, 74, 220 und 440 ppm) p-DCB über fünf Tage (6h/d) exponiert waren, zeigten sich keine fertilitätsbedingten Beeinträchtigungen (Anderson and Hodge, 1976).

In einer Zwei-Generationen Studie (28 männliche und 28 weibliche Ratten pro Gruppe in der Hauptstudie, 10 weibliche Tiere in einer Satellitenstudie) wurden diese inhalativ gegenüber 0, 65, 208 und 530 ppm (0, 399, 1269 und 3234 mg/m³, 7d/w) p-DCB exponiert, beginnend 10 Wochen vor der Paarung bis zum 27. Tag nach Niederkunft (Tyl and Neeper-Bradley, 1989; Neeper-Bradley et al., 1989). Nach dem Abstillen wurde eine identische Anzahl von Ratten der F₁-Generation genauso wie die Elterngeneration (P) behandelt. In den adulten Tieren traten keine expositionsbedingten Todesfälle auf. Klinische Zeichen der Toxizität bestanden in erhöhtem Speichelfluss, Tremor, Schleimhautreizungen (P-Generation) und reduziertes Körpergewicht bei allen Ratten am Ende der Versuchsdauer bei der P- und F₁-Generation bei 530 ppm (3234 mg/m³). Bei dieser Konzentration hatten die Muttertiere ebenfalls ein reduziertes Körpergewicht während der Trächtigkeit (P und F₁) und während der Stillzeit (F₁). Adulte Tiere beiderlei Geschlechts (P und F₁) entwickelten bei dieser Konzentration hepatozelluläre Hypertrophie und männliche Tiere zeigten eine Hyperplasie der renalen Tubuluszellen. Alle exponierten Männchen (P und F₁) hatten erhöht Nierengewichte, α_{2u} Globulin Akkumulation, Bildung hyaliner Tropfen, Proteinose der Nierentubuli, Hydronephrose und interstitielle Nephritis. Das Lebergewicht war ab 208 ppm (1269 mg/m³, P und F₁) in beiden Geschlechtern erhöht. In der höchsten Konzentration war die perinatale Mortalität der Nachkommen erhöht. Die Nekroskopie der Nachkommen zeigte aber in keinem Organ makroskopisch sichtbare Veränderungen. Auf dieser Basis leiteten die Autoren eine NOEC von 65 ppm (399 mg/m³) für die Muttertiere (P and F₁) und einen NOEC von 208 ppm (1269 mg/m³) für die Jungtiere (F₁ and F₂) ab. Für die männlichen Ratten wurde wegen der Niereneffekte in allen getesteten Konzentrationen kein NOEC ermittelt (Tyl and Neeper-Bradley, 1989, Neeper-Bradley et al., 1989). Diese Niereneffekte in männlichen Tieren werden jedoch als speziesspezifisch erachtet und nicht für die Risikoabschätzung beim Menschen herangezogen.

In einer 2-Generationen- Fertilitäts-Studie mit oraler Aufnahme nach OECD Richtlinie 416 wurden 24 Ratten pro Geschlecht und Gruppe mit Schlundsonde in Olivenöl verabreicht (Bornatowicz et al., 1994). p-DCB hatte keinen Einfluss auf die Fertilitätsparameter in beiden Generationen (NOAEL 270 mg/kg · d). In den Elterntieren wurde jedoch bei dieser Dosierung signifikante Toxizität beobachtet (NOAEL 90 mg/kg · d; für entwicklungstoxische Effekte siehe folgender Abschnitt).

9 Fruchtschädigung

In zwei Inhalationsstudien zur Entwicklungstoxizität von p-DCB wurden keine teratogenen Effekte in Ratten (NOAEC 508 ppm/ 3100 mg/m³) und in Kaninchen (NOAEC 300 ppm/ 1830 mg/m³) gefunden (Hodge et al., 1977; Hayes et al., 1985).

In der oralen 2-Generationen-Studie von Neeper-Bradley (1989; Tyl, 1989 (siehe oben unter Fertilität) wurde ein NOAEL von 211 mg/kg · d für die Nachkommen ermittelt. Es wurde keine Entwicklungstoxizität berichtet.

In der oralen 2-Generationen-Studie von Bornatowicz (1994; siehe oben unter Fertilität) war die Anzahl von Totgeburten und von Jungtieren, die während der Laktation starben bei Dosierungen von ≥ 90 mg/kg · d heraufgesetzt. Die Jungtiere hatten ein herabgesetztes Körpergewicht, die Öffnung der Augen und Ohren war

verzögert. Trockene und schuppige Haut trat dosisabhängig in beiden Generationen auf, der Schwanz war verkrümmt bis hin zu partiellem Verlust des Schwanzes. Entsprechend werden mit Dosierungen ab 90 mg/kg · d Entwicklungsschäden assoziiert (NOAEL 30 mg/kg · d) (Bornatowicz et al., 1994).

Bei oraler Verabreichung von 0, 250, 500, 750 and 1000 mg/kg · d p-DCB in Maisöl an den Trächtigkeitstagen 6-15 kam es zu einer reduzierten Gewichtszunahme in den Muttertieren ab 500 mg/kg · d (Hinweis auf maternale Toxizität). Fetale Körpergewichte waren ab 1000 mg/kg · d reduziert. Bei 500 mg/kg · d oder darüber kam es zu Anomalien am Skelett. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet (NOAEL 250 mg/kg · d für Muttertiere und für Entwicklungstoxizität) (Giavini et al., 1986).

10 Mutagenität / Gentoxizität

in vitro

In *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) Tests war p-DCB mit und ohne metabolische Aktivierung nicht auffällig (NTP, 1987; Haworth et al., 1983; Shimizu et al., 1983). Negative Befunde wurden auch in UDS Tests mit Humanlymphozyten gefunden (Perocco et al., 1983) ebenso wie mit Mäuse- und Ratten-Lymphozyten (Sherman et al., 1998). p-DCB führte nicht zu erhöhten Schwesterchromatidaustauschen in Humanlymphozyten (Carbonell, 1991) oder in CHO Zellen (NTP, 1987). Mikronukleus-Tests in Ratten- und Humanlymphozyten waren negativ (Canonero et al., 1997); allerdings gab es positive Befunde in Mikronukleustests mit Nierenzellen von Ratten und Menschen (Robbiano et al., 1999). Es wurde eine Bindung an Kalbthymus-DNA mit [¹⁴C]-p-DCB in Gegenwart von Maus- oder Rattenlebermikrosomen gefunden, und als gentoxischer Mechanismus über DNA-Adduktbildung interpretiert (Lattanzi et al., 1989). Ebenfalls positiv war eine ähnliche (nicht validierte) Studie von Paolini et al. (1989). Allerdings liegt eine jüngere Studie, ebenfalls mit Kalbthymus-DNA, p-DCB und Mikrosomen von Ratten, Mäusen und Menschen vor, die negativ ausfiel. Mit ³²P-post-labelling wurden keine Addukte festgestellt (Tian et al., 2001). Widersprüchliche Ergebnisse zeigten sich im L5178Y Maus Lymphoma Assay, der unabhängig in zwei verschiedenen Labors durchgeführt wurde (NTP, 1987; McGregor et al., 1988).

in vivo

In vivo Tests mit p-DCB zeigten kovalente Bindung der Substanz mit DNA, RNA und Proteinen mit speziesspezifischen Unterschieden (Lattanzi et al., 1989). Intraperitoneale Injektion von p-DCB führte zu einer Erhöhung von DNA-Strangbrüchen in der Leber und Milz von Mäusen, aber nicht in der Lunge, Niere und im Knochenmark (Sasaki et al., 1997). Ferner fand sich bei dieser Verabreichung (i.p.) im Knochenmark von Mäusen eine erhöhte Anzahl von mikrokernigen polychromatischen Erythrozyten (Mohtashamipur et al., 1987). In einer neueren Studie wurden jedoch in Mäusen weder nach oraler noch nach i.p.-Applikation von p-DCB oder dem Metaboliten 2,5-DCP Mikronuklei gefunden (Tegethoff et al., 2000). Auch nach 13-wöchiger oraler Aufnahme von p-DCB von Mäusen gab es keinen Anstieg von Mikrokernen in Erythrozyten (NTP, 1987). Orale Gabe oder i.p.-Gabe

von p-DCB erzeugte keinen Anstieg von Mikronuklei im Blut von Mäusen bei einer Dosis von bis zu 75% des LD50 (Morita et al., 1997).

Reactive oxygen species (ROS)

Auf Basis von in vitro-Ergebnissen mit Metaboliten von p-DCB (2,5-Dichlorhydrochinon, 2,5-Di-chlorbenzochinon) wurde diskutiert, ob reaktive Sauerstoffspezies für die gentoxischen Ereignisse in der Rattenniere (Oikawa and Kawanishi, 1996) und für die Kanzerogenität in der Leber von Mäusen (Muller, 2002) verantwortlich sein könnten. Ascorbinsäure ist ein sehr wirkungsvoller Reduzierer der Benzochinone (Hissink et al., 1997b). Die subchronischen Studien mit p-DCB bestätigten jedoch einen oxidativen Nierenschaden in der männlichen Ratte nicht (Umemura et al., 2000).

11 Kanzerogenität

In einer Kanzerogenitätsstudie mit BDF₁ Mäusen und F344 Ratten (50 pro Geschlecht und Gruppe) wurden die Tiere inhalativ gegenüber 0, 20, 75 und 300 ppm p-DCB (0, 122, 459 und 1836 mg/m³) über 104 Wochen (6 h/d, 5 d/w) exponiert (Aiso et al., 2005b; siehe auch Abschnitt 7, wiederholte Belastung). Bei der höchsten Expositionshöhe war bei den Ratten die Überlebensrate reduziert, jedoch nicht expositionsbedingt. Bei 300 ppm waren die Organgewichte (absolut und relativ) der Leber (beide Geschlechter) und der Niere (männliche Tiere) signifikant erhöht. Erhöht auftretende makroskopisch sichtbare Läsionen lagen nicht vor. Auch gab es keine signifikanten Erhöhungen neoplastischer Veränderungen in irgendwelchen Organen in irgendeiner Expositionsgruppe. Allerdings trat in den männlichen Ratten erhöht Leukämie auf (9/50, 14/50, 10/50, 13/50, ohne Dosis-Wirkungsbeziehung; historische Kontrolle bis 22%, i.e., 11/50).

Das Wachstum der Mäuse war expositionsbedingt nicht signifikant verändert und nur männliche Mäuse hatten eine reduzierte Überlebensrate. Bei 300 ppm wurden in beiden Geschlechtern erhöhte Leber- und Nierengewichte festgestellt. Histopathologische Untersuchungen ergaben ein erhöhtes Auftreten von Nodulen in der Leber, hepatozellulären Karzinomen und Hepatoblastomen (einer sehr seltenen Art hepatozellulärer Karzinomen), hepatozellulären Adenomen und histiozytären Lebersarkomen bei 300 ppm. Die Gesamtinzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen lag bei 20/49, 21/49, 18/50 und 41/49 (männliche Tiere) und 4/50, 13/50, 7/49 sowie 45/50 (Weibchen) nach Exposition gegenüber 0, 20, 75 bzw. 300 ppm ($p \leq 0.01$ in der höchsten Konzentration in beiden Geschlechtern). Hepatoblastome traten mit einer Inzidenz von 0/49, 2/49, 0/50 und 8/49 ($p \leq 0.01$ in der höchsten Konzentration) auf (männliche Tiere). Histiozytäre Sarkome wurden mit Häufigkeiten von 0/49, 3/49, 1/50 and 6/49 ($p \leq 0.05$ in der höchsten Konzentration) in männlichen Tieren gefunden. Die Inzidenz zentrilobulärer hepatozellulärer Hypertrophie war in männlichen Tieren bei 300 ppm erhöht und die Inzidenz von bronchioalveolären Adenomen und Karzinomen (gesamt) wies einen signifikanten positiven Trend bei weiblichen Tieren auf (1/50, 4/50, 2/49, 7/50; $p \leq 0,05$ in der höchsten Konzentration). Außer für Hepatoblastome wurde für alle Leber- und Lungentumoren ein signifikanter positiver Trend gezeigt. Maligne Lymphome in männlichen Tieren waren ebenfalls im Vergleich zur Kontrolle erhöht, signifikant

jedoch nur bei 75 ppm (Inzidenzen: 4/49; 7/49; 13/50; 8/49). Demnach zeigte die Studie dosisabhängig erhöhte Inzidenzen für Tumoren in der Maus beider Geschlechter, nicht jedoch in Ratten (Aiso et al., 2005b).

Die orale Aufnahme (Schlundsonde, Maisöl) von p-DCB bei Ratten und Mäusen (n=50 pro Geschlecht, Spezies und Dosisgruppe) über 103 Wochen (5d/w) mit einer täglichen Dosis von 0, 150 und 300 mg/kg (männliche Ratten) und von 0, 300 und 600 mg/kg (weibliche Ratten und Mäuse) brachte ähnliche Befunde (NTP, 1987). Bei der hohen Dosis war das Körpergewicht der Ratten (beide Geschlechter) reduziert und die Überlebensrate war eingeschränkt. In weiblichen Tieren traten verstärkt Niereneffekte auf. In männlichen Ratten erhöhte sich die Schwere beobachteter Nieren-effekte und die Mineralisierung der Tubuli in der renalen Medulla war dosisabhängig verstärkt zu beobachten. Darüber hinaus kam es bei 300 mg/kg x d bei männlichen Ratten zu fokaler Hyperplasie des renalen tubulären Epithels und zur epithelialen Hyperplasie des Nierenbeckens und der renalen Papillen (150 and 300 mg/kg). In den Nieren der männlichen Tiere führte p-DCB zu tubulären Adenokarzinomen und einem Adenom. Zusätzlich wurde mononukleäre Leukämie statistisch gehäuft vorgefunden. Signifikante positive Trends in der Inzidenz von parathyroider Hyperplasie und von Mesotheliomen traten ebenfalls auf, bei letzteren wurde jedoch ein Expositionszusammenhang als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Bei Mäusen war die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen dosisabhängig erhöht, signifikant bei der höchsten Dosis. Männliche Mäuse entwickelten Hepatoblastome bei hoher Dosierung und zeigten einen signifikanten positiven Trend für adrenale Pheochromozytome. Darüber hinaus führte p-DCB zu gehäufte follikulärer Hyperplasie der Schilddrüse (männliche Tiere) und zu einem signifikanten positiven Trend für hepatozelluläre Adenome (weibliche Mäuse). Die Inzidenz alveolär/ bronchiolärer Karzinome war in männlichen Tieren in der niedrigen Expositionshöhe verstärkt, jedoch nicht bei höherer Dosierung und auch nicht bei den weiblichen Tieren, während nephropathische Effekte in Mäusen beiderlei Geschlechter zunahmen. Renale tubuläre Degeneration trat in exponierten weiblichen Mäusen gehäuft auf, nicht jedoch in männlichen exponierten Tieren.

Eine mögliche tumorinitiierende Wirkung von p-DCB in den Nieren wurde in 11 männlichen F344 Ratten untersucht, wobei 300 mg/kg x d p-DCB über 13 Wochen (5 d/w) verabreicht wurden. Anschließend erhielten die Ratten 1000 mg/l Nitrotriessigsäure mit dem Trinkwasser für weitere 26 oder 39 Wochen. p-DCB erhöhte das relative Nierengewicht der Ratten, aber führte nicht zu atypischer renaler Hyperplasie oder Neoplasie, so dass sich kein Hinweis auf eine tumorinitiierende Aktivität ergab (Umemura et al., 2000).

Orale Applikation von 0,1 oder 0,4 mmol/kg · d (14,7 and 58,8 mg/kg · d) p-DCB über 6 Wochen, beginnend zwei Wochen nach Induktion von Karzinogenität mit einer Einzeldosis Diethylnitrosamin (200 mg/kg, i.p.) führte in F344 Ratten nicht zur Tumorpromotion (Gustafson et al., 2000). Es wurde allerdings angemerkt, dass die Leber nicht das primäre Zielorgan für die Kanzerogenität in der Ratte ist (Gustafson et al., 2000). In der Maus wurden bisher keine entsprechenden Untersuchungen vorgenommen.

Zusammenfassend erzeugte die orale Verabreichung von p-DCB bei Mäusen beiderlei Geschlechts eindeutig Krebs (hepatozelluläre Adenome und Karzinome) und in männlichen Ratten (renale tubuläre Adenokarzinome), aber nicht in weiblichen Ratten.

12 Sonstige Daten

Erfahrungen am Menschen (wiederholte Exposition)

Nach beruflicher oder häuslicher Exposition über 1 Monat bis zu 39 Jahren gegenüber p-DCB wurden Leberschäden (Zirrhose, Zytolyse, Leberatrophy) sowie reversible hämatologische Effekte (aplastische Anämie), Kataraktbildung, vorübergehender Tremor, Gelbsucht und Gewichtsverlust berichtet (Cotter, 1953; Summers et al., 1952; Petit und Champeix, 1948; Harden und Baetjer, 1978; Berliner, 1939). Die Angaben ermöglichen jedoch keine Ableitung eines Dosis-Wirkungszusammenhangs, da die Expositionshöhe nicht angegeben und die Berichterstattung ungenau war. Effekte nach beruflicher inhalativer Exposition gegenüber unbekanntem Konzentrationen von p-DCB für mehr als einen Monat bestanden in Schleimhautreizung, Asthenie, Gewichtsverlust, Hepatitis und Methämoglobinämie (Waligren, 1953). Keine hämatologischen Auffälligkeiten wurden bei 50 beruflich gegenüber 15-70 ppm (92-428 mg/m³) p-DCB über 8 Monate bis zu 25 Jahren exponierten Personen beobachtet. Zwar trat eine Reduktion weißer Blutzellen auf, wurde jedoch nicht als expositionsbedingt angesehen (Perrin, 1941).

13 Ableitung des AGW

Als kritischer Endpunkt nach chronischer Inhalation von p-DCB erweist sich die Kanzerogenität im Nager. Außerdem müssen lokale Effekte im Respirationstrakt betrachtet werden. Relevante nichtkanzerogene systemische Effekte nach Inhalation und oraler Aufnahme schließen zudem Nieren- und Lebereffekte ein. Es liegen keine relevanten Humandaten zur Ableitung eines AGW vor. Entsprechend wird die Ableitung auf Basis tierexperimenteller Daten empfohlen.

Systemische Effekte

Aus einer chronischen Inhalationsstudie mit Ratten und Mäusen (104 Wochen, 6h/d; 5 d/w) von Aiso et al. (2005b) liegt eine NOAEC von 75 ppm (457 mg/m³) für systemische Effekte (Leber, Niere) vor. Diese Konzentration ohne nachteilige Effekte wird durch frühere Studien von Hollingsworth (1956) und Riley (1980a) mit kürzerer Expositionsdauer gestützt.

In Studien mit oraler Applikation waren Hunde die sensibelste Spezies mit einem subchronischen NOAEL von 10 mg/kg · d für Hepatotoxizität (Naylor and Stout, 1996; EPA, 2006). Dieser NOAEL wird jedoch für die Ableitung eines AGW wegen der Unsicherheiten in der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation nicht herangezogen.

Bei Ableitung des AGW auf der Grundlage systemischer Toxizität (Lebertoxizität) läge ein entsprechender AGW bei 11,25 ppm (Ausgangspunkt NOAEC 75 ppm aus der 2-Jahres-Inhalationsstudie an der Ratte, Allometriefaktor wegen Inhalationsstudie 1, Zeitextrapolation wegen Langzeitstudie 1, Intraspeziesvariabilität Faktor 5, Umrechnung auf die übliche Expositionsdauer am Arbeitsplatz (6h/8h).

Lokale Effekte

p-DCB erwies sich auf der menschlichen Haut nur als leicht reizend, verursachte aber Augen- und Nasenreizung bei Konzentrationen bei oder unterhalb der Konzentration, die zu systemischer Toxizität führt (Ruth, 1986; Hollingsworth, 1956). Wirkungen in der Nasenhöhle von weiblichen Ratten bei 300 ppm (respiratorische Metaplasie in der Nasendrüse und eosinophile Veränderungen im respiratorischen Epithel) in den chronischen Inhalationsstudien werden als relevant für die AGW-Ableitung betrachtet. Darüber hinaus wurde eine Zunahme des Schweregrads von eosinophilen Veränderungen im olfaktorischen Epithel bei weiblichen Ratten ab 75 ppm (Häufigkeit 49/50, 46/50, 46/49 bzw. 50/50) beschrieben (s.u.). Unter Berücksichtigung dieser Effekte liegt der entsprechende NOAEC (oder NOEC) bei 20 ppm. Wird eine Benchmarkkonzentration abgeleitet, ergibt sich eine $BMCL_{10}$ in Höhe von 7,2 ppm (44 mg/m^3) nach Umformung auf das Arbeitsplatzszenario.

Die Relevanz eosinophiler Veränderungen wurde von Stropp (2006) in Frage gestellt. Sie erachtet diese Veränderungen als Expositionsmarker, nicht jedoch als adversen Effekt und bemerkt, dass (a) eosinophile Globuli typischerweise im olfaktorischen Epithel von alternden Ratten und Mäusen vorgefunden werden, dass (b) dieser Effekt nicht von anderen Effekten wie einer Degeneration des olfaktorischen Epithels begleitet wurde und dass (c) der Effekt nur in einer Spezies und in einem Geschlecht gefunden wurde. Darüber hinaus sei das menschliche olfaktorische Epithel besser geschützt und ein weniger relevantes Zielorgan für die Reizwirkung von Säuredämpfen im Vergleich zum Nager. Ähnlich hinterfragt auch Popp (2006), ob eosinophile Veränderungen einen toxikologisch relevanten Effekt darstellen würden. Die Relevanz dieser Effekte beim Menschen kann möglicherweise jedoch nicht vernachlässigt werden, da bei höheren Konzentrationen (300 ppm) auch Veränderungen im respiratorischen Epithel (eosinophile Einschlüsse und Metaplasie) auftraten und weil respiratorische Metaplasie auch im olfaktorischen Epithel von Mäusen auftrat und somit in beiden Spezies expositionsbedingt lokale Effekte gefunden wurden (vgl. Anhang, Tabelle 2). Die Autoren bewerten die nasalen Effekte als "expositions- und altersbedingt" und als sensitivsten Endpunkt der chronischen Inhalationstoxizität und schlagen einen NOEC von 20 ppm vor.

Die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes nach dem AGW-Konzept auf der Grundlage der lokalen Effekte am Atemtrakt würde zu einem AGW von 10 ppm führen (Ausgangspunkt NOEC 20 ppm aus der 2-Jahres-Inhalationstudie an der Ratte, Allometriefaktor wegen Inhalationsstudie 1, Zeitextrapolation wegen Langzeitstudie 1, Intraspeziesvariabilität reduzierter Faktor 2 wegen fraglicher Adversität der Effekte bei 20 ppm). Dieser Wert läge sehr nahe bei dem über das Benchmarkverfahren abgeleiteten $BMCL_{10}$ von 7,2 ppm.

Gentoxizität und Kanzerogenität

Die Gentoxizität von p-DCB wurde umfangreich untersucht und bewertet. Die meisten Standardtests ergaben keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung in vitro oder in vivo (ECB, 2004). Allerdings führten einige sensitive Assays zu unklaren Befunden oder waren positiv. Daher kann derzeit keine abschließende Schlussfolgerung hinsichtlich der Frage der Gentoxizität gezogen werden. Die Rolle einer potenziellen Gentoxizität im Zusammenhang mit der Krebsentstehung bleibt derzeit weitgehend unklar, wenn denn überhaupt ein Einfluss vorliegt. Butterworth et al. (2007) schlussfolgern in einem „weight of evidence“-Ansatz, dass das Auftreten von Krebs nicht über einen DNA-reaktiven, mutagenen oder gentoxischen Mechanismus bedingt sei. Sie führen jedoch keine neue Daten an, sondern beziehen sich auf andere Bewertungen (Beraterkreis Toxikologie, 2003; ECB, 2004; Commonwealth of Australia, 2000) und weisen auf die unkonventionellen, schlechter validierten Tests hin, die einen positiven Befund erbrachten und auf die Möglichkeit, dass Tests wie die alkalische Elution, das Comet assay oder der Test auf Schwesterchromatidaustausch falsch positiv sein könne. Ferner verweisen sie auf die Plausibilität eines mitogenen Wirkungsmechanismus, um die Möglichkeit des Einflusses der Gentoxizität zu verwerfen.

Die krebserzeugende Wirkung von p-DCB ist in Ratten und Mäusen nach inhalativer und oraler chronischer Exposition untersucht worden (Aiso, 2005b; NTP, 1987). Darüber hinaus liegt eine chronische (1-Jahres-) Oralstudie mit Hunden vor (Naylor and Stout, 1996). Es wird grundsätzlich angenommen, dass die α_{2u} -Globulin induzierte Nephropathie die Hauptursache für die Bildung renaler Tumoren bei der männlichen Ratte ist, da dieses Protein in der Niere zur Zellproliferation führt und α_{2u} -Globulin speziell in der erwachsenen männlichen Ratte produziert wird. Andere Mechanismen in der Niere können jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Greim, 2001).

Der Mechanismus der Lebertumoren in der Maus ist nicht vollständig klar, ist aber, zumindest zum Teil, in Zusammenhang mit einer mitogenen Aktivität zu sehen (Butterworth, 2006; Butterworth et al., 2007). Da auch ohne erkennbare lebertoxische Effekte eine replikative DNA-Synthese induziert wurde (Eldridge et al., 1992, Umemura et al., 1996), ist ein rein zytotoxischer Mechanismus fraglich (Greim, 2001). Für den oralen Aufnahmeweg zeigen die Studien zur Expositions-Risikobeziehung (Eldridge et al. 1992; Umemura et al. 1996), dass bei der Dosis, in der in der Langzeitstudie mit oraler Aufnahme eine Zunahme der Lebertumoren bei der Maus auftrat (600 mg/kg) bei wiederholter Verabreichung auch eine Zellproliferation stattfindet, während beim NOAEL in der Langzeitstudie von 300 mg/kg keine oder nur sehr geringe entsprechende Proliferation beobachtet wurde. Bei einmaliger Gabe kam es dosisabhängig ab 1000 mg/kg, aber nicht bei 600 mg/kg, zur Zunahme des BrdU Labelling Index (Umemura et al. 1996). Diese Daten unterstützen einen nichtlinearen Expositions-Risikozusammenhang.

Unabhängig von diesen mechanistischen Fragen gibt es eine eindeutige Evidenz für ein krebserzeugendes Potenzial von p-DCB in Nager-Langzeitstudien (vgl. Tabelle 1 im Anhang). Weniger klar ist die Relevanz für den Menschen. Regulatorische Gremien geben unterschiedliche Einschätzungen: So kam IARC (IARC, 1999) für p-DCB zur Bewertung „possibly carcinogenic for humans“ (Gruppe 2B). Das ECB der EU klassifizierte p-DCB als Verdachtsstoff (Kanz.Kat. 3) und diskutiert mögliche Schwellenwertmechanismen, berücksichtigt aber einen erforderlichen minimalen

„Margin of Exposure“ zur Abdeckung des Krebsrisikos (ECB, 2004). ACGIH stuft p-DCB als “confirmed animal carcinogen with unknown relevance for humans” (A3) ein (ACGIH, 2006). Das U.S. Department of Health and Human Services meint zu p-DCB, dieses “may reasonably be anticipated to be a carcinogen”. Aber, “there is no direct evidence that p-DCB can cause cancer in humans” (ATSDR, 2006). Nach der U.S. EPA sei p-DCB “likely to be carcinogenic to humans” (EPA, 2006), aber diese Bewertung ist noch immer nicht abgeschlossen. Die deutsche MAK-Kommission stufte p-DCB als wahrscheinliches Humankarzinogen ein (“Kategorie 2”, Greim, 2001).

In Übereinstimmung mit dem Vorsorgeprinzip und den oben beschriebenen Daten sollte eine mögliche krebserzeugende Wirkung beim Menschen durch p-DCB nicht gänzlich ausgeschlossen werden und der AGW sollte eine Höhe besitzen, die ein niedriges Risiko für ein Auftreten von Krebs beinhaltet, wenn denn bestätigt wird, dass die entsprechenden Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen zuträfen. Allerdings kann aus unserer Sicht eine Nichtlinearität im niedrigen Dosisbereich unterstellt werden. Das ist konsistent mit den Beobachtungen im experimentellen Bereich (vgl. Annex 3, ECB, 2004), dem wahrscheinlichen Einfluss mitogener Aktivität (Butterworth et al., 2007) und der fraglichen Relevanz von Gentoxizität.

Eine Benchmarkmodellierung auf Basis der Leberkrebsdaten bei der Inhalationsstudie mit Mäusen enthält zu viele Unsicherheiten: a) unterschiedliche geschlechtsabhängige Hintergrundraten, b) unklare Anzahl von Tumoren pro Tier bei deutlich mehr als 100% Tumoren, wenn einfach Adenome, Karzinome, Blastome und Sarkome der Leber aufaddiert würden, c) einem Faktor $BMD_{0,01}/BMDL_{0,01} > 10$, so dass eine sehr hohe Unsicherheit in der Benchmarkabschätzung für ein nominelles Zusatzrisiko resultieren würde.

Da eine inhalative Studie vorliegt, wird eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (Verwendung der Daten mit oraler Schlundsondenapplikation) gegenüber der Verwendung der Inhalationsdaten als zu unsicher angesehen. Auch Butterworth et al. (2007) schätzen die Verwendung der oralen Daten alleine als ungeeignet für eine Risikoquantifizierung ein.

Butterworth et al. schlagen jedoch vor, die Daten zu männlichen Mäusen aus der Inhalationsstudie und aus der Schlundsondenstudie zu kombinieren, um so mit einem ausgeweiteten Datensatz eine Dosis-Risikobeziehung zu etablieren. Dafür ist es erforderlich, bestimmte unterschiedliche Resorptionsraten (Inhalation 60%, Oral 90%) zu unterstellen. Butterworth et al. (2007) finden auf Basis von aggregierten oralen und inhalativen Daten bei der Maus eine 1% Benchmarkresponse für Leberkrebs (Adenome und Karzinome, kombiniert) bei männlichen Mäusen bei 33 mg/kg x d. Diese Berechnung enthält jedoch erhebliche Unsicherheiten:

- Die Resorptionsraten wurden von anderen Mäusestämmen bzw. von Ratten ohne Korrektur auf den hier betrachteten Mäusestamm übernommen. Die gewählten Werte weichen deutlich von denjenigen ab, die Aiso et al. in der 13-Wochen-Studie nennen (Aiso et al., 2005a).
- Bei der Umrechnung auf eine Dosis/ Tag kommen Aiso et al. (2005b) für 75 ppm auf 119 mg/kg x d, während Butterworth et al. (2007) 81 mg/kg x d errechnen. Dies hat erhebliche Folgen für die Modellierung der Dosis-Risikobeziehung.

- Die Verwendung der männlichen Tiere wurde von Butterworth et al. als konservatives Vorgehen beschrieben. Dies trifft nicht unbedingt zu, weil auf Basis der von Butterworth et al. vorgestellten Aggregation 41/49 männliche Tiere bei 300 ppm (Inhalation) Adenome oder Karzinome aufwiesen (83,7%), während bei der gleichen Konzentration 90% der weiblichen Tiere diese Tumoren zeigten. Die in der Leber ebenfalls aufgefundenen histiozytischen Sarkome beim männlichen Tier sind dabei nicht einbezogen worden. Würde auf Basis der männlichen Tiere ein T25 errechnet, ergeben sich 104 ppm, während sich auf Basis der weiblichen Tiere 84 ppm ergeben.
- In der 13-Wochen-Studie diskutieren Aisio et al. einen erheblichen Einfluss eines first-pass-Effekts auf die orale Toxizität im Vergleich zur inhalativen Toxizität. Butterworth et al. gehen von gleicher Wirkstärke der resorbierten Dosis unabhängig vom Aufnahmepfad aus und beziehen keinen first-pass-Effekt ein. Der Einfluss der Schlundsondenapplikation auf die lokale Konzentration und damit möglicherweise auf die Wirkung wird bei dieser Herangehensweise ausgeklammert.

Diese Faktoren haben uns veranlasst, auf die Anwendung der Benchmarkmethode mit Kombination der oralen und inhalativen Daten für die männliche Maus zu verzichten und stattdessen einen T25 für Mäuse allein auf Basis der Inhalationsdaten zu ermitteln.

Entsprechend wird vorgeschlagen, zunächst einen T25 für Leberkrebs auszuweisen und dann bei der angenommenen Wirkschwelle für nichtbösartige Lebereffekte eine geknickte Verlaufsfunktion anzunehmen. Der T25 kann demnach abgeschätzt werden und ist mit 84 ppm anzunehmen, da 90% der weiblichen Tiere bei 300 ppm Lebertumoren aufweisen und die Hintergrundrate von 4% bei weiblichen Tieren berücksichtigt wird (der T25 für spezifische Lebertumoren wie Hepatoblastome liegt deutlich höher). Nach Umrechnung auf 8 Stunden Expositionsdauer entspricht der T25 dann 63 ppm ($84 \text{ ppm} \times 6\text{h}/8\text{h}$) und kann hier als Humanäquivalent herangezogen werden (hT25). Der NOAEC für Hepatotoxizität liegt bei 75 ppm. Nach dem im Leitfaden vorgeschlagenen Verfahren wäre zunächst ein Extrapolationsfaktor von 5 (für die Abschätzung eines humanäquivalenten NOAEC nach Interspeziesextrapolation) vorzusehen. Dieser zusätzliche Faktor ist auch wegen der beobachteten DNA-Replikation bei fehlender Hepatotoxizität (Eldridge et al., 1992; Umemura et al., 1996) erforderlich. Damit wird angenommen, dass bei 15 ppm keine Hepatotoxizität und keine mitogenen Effekte mehr beim Menschen auftreten. Nach Umrechnung auf die übliche Expositionsdauer am Arbeitsplatz (6h/8h) ergibt sich eine Konzentration von 11,25 ppm am Arbeitsplatz, bei der keine verstärkenden Effekte auf eine mögliche Krebswirkung nach inhalativer Exposition erwartet werden. Ausgehend von einem hT25 von 63 ppm ergäbe sich bei linearer Extrapolation bei 11,25 ppm noch ein Krebsrisiko von 4,4%. Wir unterstellen jedoch Sublinearität und damit bei dieser Konzentration ein um den Faktor 10 niedrigeres Risiko von 0,44% (vgl. Leitfaden des UAI, in 2008 publizierte Version, <http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd34.html>).

Die Berechnung erfolgt somit auf Basis folgender Gleichung für die Expositionsrisikobeziehung:

$$y = 0,475 x - 4,92 \text{ für } x \geq 11,25 \text{ ppm (geht auf 25\% Risiko bei 63 ppm)}$$

$$y = 0,039 x \text{ für } x < 11,25 \text{ ppm}$$

Der angenommene Zusammenhang wird aus folgender Abbildung deutlich:

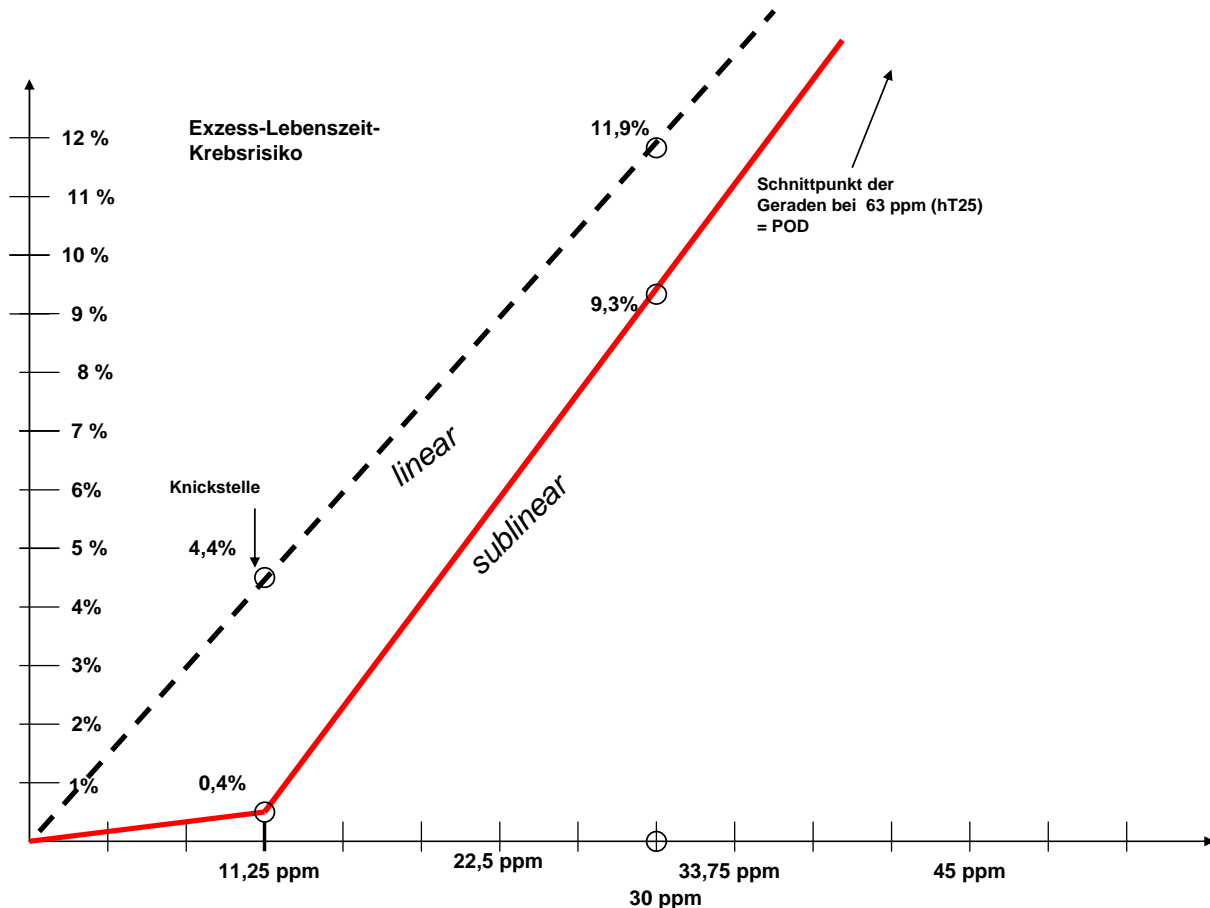


Abbildung: Angenommener Expositionsrisikoverlauf von Leberkrebs bei p-Dichlorbenzol (pT25: 63 ppm; gestrichelte Linie: linearer Verlauf; durchgezogene, geknickte Linie: unterstellter sublinearer Verlauf)

Hays, Aylward und Butterworth (2006) sowie Butterworth et al. (2007) kalkulierten ebenfalls ein Risiko basierend auf der Zusammenfassung von Oraldaten und Inhalationsdaten für Lebertumoren in männlichen Mäusen. Dabei wird von einer Wirkschwelle ausgegangen, die bei einer Dosis im Tier von ca. 80 mg/kg x d liegt und die etwa identisch mit der BMD_{01} ist. Unter Berücksichtigung eines Vertrauensbereichs ergibt sich eine $BMDL_{01}$ von 33 mg/kg x d. Nach Anwendung eines Interspeziesfaktors von 10, eines Intraspeziesfaktors von 10 und eines zusätzlichen Faktors 3 wegen Datenunsicherheit berechnen die Autoren eine „sichere“ Inhalationskonzentration für p-DCB von 0,6 bis 1,6 mg/m³ (0,1-0,3 ppm). Angesichts der abweichenden Extrapolationsmethodik sind die Werte nicht direkt vergleichbar, jedoch deckt sich in die abgeleitete „sichere“ Inhalationskonzentration gut mit dem angenommenen Akzeptanzrisiko nach AGW-Methodik, wenn die von uns vorgeschlagene Ableitungsmethode herangezogen wird.

Der im EU „Risk Assessment Report“ vorgeschlagene Wert von $75/45 = 1,6$ ppm (10 mg/m^3) liegt zwischen dem von uns abgeleiteten Toleranz- und dem zunächst vorgesehenen Akzeptanzwert (nominelles Risiko: 4:10000). Der EU-Wert ergibt sich aus der Berechnung eines minimalen „margin of exposure“ für Leberkrebs bei anderer Ableitungsmethodik (mit Extrapolationsfaktoren, keine Risikoquantifizierung).

Die hier vorgenommene (unsichere, jedoch konservative) Risikoabschätzung würde für die oben genannten lokalen nicht-neoplastischen Effekte bedeuten, dass die entsprechende Konzentration ($\text{BMCL}_{10} = 7.2$ ppm) mit einem nominellen Krebsrisiko (Leber) von ca. 2,8 : 1000 zu verknüpfen wäre. Das wirkliche Krebsrisiko dürfte deutlich unter den so kalkulierten Zahlenwerten liegen, kann jedoch nicht präziser berechnet werden.

Reproduktionstoxizität

Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass die Reproduktion bei Konzentrationen beeinträchtigt sein könnte, die der Arbeitsplatzbelastung entsprechen. Reproduktionstoxizität wurde im Tierexperiment mit einem NOAEC von 208 ppm (1269 mg/m^3) verknüpft (Tyl and Neeper Bradley, 1989; Neeper Bradley, 1989). In Studien mit oraler Exposition kam es bei Dosierungen von $30 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$ nicht zu entwicklungstoxischen Effekten (Bornatowicz, 1994). Ein teratogenes Potenzial von p-DCB wurde nicht gefunden.

Andere Zuordnungen

p-DCB wird nicht in relevantem Ausmaß über die Haut aufgenommen (Deichmann, 1981; Leber and Benya, 1994). Diese Beobachtung wird durch die hohen dermalen Letaldosen unterstützt ($\text{LD}_{50} > 6000 \text{ mg/kg}$; Gaines and Linder, 1986). Auch modellierte Daten sprechen nicht für eine erhebliche Hautdurchdringung (Fiserova-Bergerova et al., 1990 und Guy und Potts, 1993). Deshalb wird keine entsprechende Markierung vorgeschlagen. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit zu (dem besser hautgängigen) ortho-DCB besteht jedoch eine gewisse Unsicherheit bei dieser Bewertung.

Zur Hautsensibilisierung sind die Daten nur beschränkt aussagekräftig. Auf dieser Basis ist derzeit keine hautsensibilisierende Wirkung anzunehmen. Es gibt keine ausreichenden Daten um die atemwegssensibilisierende Wirkung einzuschätzen.

Es gibt eine gute Korrelation zwischen der Luftkonzentration von p-DCB und der Ausscheidung von 2,5-DCP im Urin, jedoch keine Korrelation zu Effekten (Drexler and Greim, 2006).

Schlussfolgerung

p-Dichlorbenzol ist aufgrund von Tumorbefunden im Tierversuch bei nicht vollständig geklärter Relevanz für den Menschen in die Kategorie 3 krebserzeugender Stoffe eingestuft.

Die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes nach dem AGW-Konzept für einen nicht-gentoxischen Mechanismus und auf der Grundlage der lokalen Effekte am Atemtrakt würden zu einem AGW von 10 ppm führen. Diese Konzentration würde auch ausreichenden Schutz vor systemischer (nicht krebserzeugender) Wirkung bieten.

Unter Berücksichtigung der nicht abschließend geklärten krebserzeugenden Wirkung ergibt sich entsprechend Leitfaden folgendes Bild:

Es resultiert ein nominelles Risiko (zusätzliches Risiko bei Exposition über Arbeitslebensdauer, an Leberkrebs zu erkranken, sofern bestätigt wird, dass die entsprechenden Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen zuträfen) bei einer inhalativen Exposition von

- 4:1000 (Toleranzrisiko) bei Exposition gegenüber 10 ppm (61 mg/m³)
- 4:10000 (Akzeptanzrisiko bis 2013) bei Exposition gegenüber 1 ppm (6 mg/m³)
- 4:100000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018) bei Exposition gegenüber 0,1 ppm (0,6 mg/m³)

Bei diesen Konzentrationen ist nicht mit anderen systemischen Effekten zu rechnen und das Risiko für lokale Toxizität ist gering (unter NO(A)EC, BMDL₁₀ über Akzeptanzrisiko).

Im Falle des p-DCB soll jedoch der Situation Rechnung getragen werden, dass das Krebsrisiko als unsicher (Kategorie 3) gilt, weil die Rolle der Gentoxizität der Substanz für die krebserzeugende Wirkung im Tierversuch als unsicher zu werten ist. Der Differenzierung zwischen einem Kanzerogen der Kategorie 3 und einem Kanzerogen der Kategorie 2 wird im Falle von p-DCB Rechnung getragen indem ein AGW ausgewiesen wird, der dem Akzeptanzrisiko bis 2013 entspricht. Bei dieser Datenlage wird bei Expositionshöhen > 1 ppm die potentielle krebserzeugende Wirkung ohne Einschränkung für die regulatorischen Entscheidungen mit herangezogen. Nur ein mögliches Krebsrisiko aufgrund der derzeit nicht auszuschließenden Gentoxizität unterhalb von 1 ppm wird regulatorisch nicht berücksichtigt.

AGW: 1 ppm (6 mg/m³).

Dieses Vorgehen ist vom Ergebnis her identisch mit der Unterstellung, dass ein gesichertes Schwellenwertkanzerogen mit einer Wirkungsschwelle von 11,25 ppm (nach Umrechnung auf den Arbeitsplatz) vorliege mit der dann nach Leitfaden geforderten Verwendung eines zusätzlichen Extrapolationsfaktors von 10.

Bei der regulatorisch nicht mehr zu berücksichtigenden Gentoxizität bei Expositionen bei oder unter 1 ppm ergibt sich zusammen mit den anderen Daten zur Reproduktionstoxizität die Einordnung in Schwangerschaftsgruppe „Y“. Aufgrund der geringen Hautresorption und der fehlenden Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung werden keine Zuordnungen mit „H“, „Sh“ oder „Sa“ vorgenommen.

Wegen der unklaren Bedeutung von Überschreitungen dieses Tagesmittelwerts bei möglichen Kanzerogenen (zusätzliche Unsicherheiten in der Risikoquantifizierung bei einer Tolerierung von deutlicheren Expositionsspitzen auftreten würden und unklar ist, ab welcher Zeitdauer, Expositionshöhe und -häufigkeit Verstärkereffekte auftraten, die das Krebsrisiko erhöhen könnten) sollte der Standard-Überschreitungsfaktor (II,2) vorgesehen werden.

14 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1. Inzidenz ausgewählter Schädigungen in Leber und Niere bei Ratten und Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition gegenüber p-DCB (Aisio et al., 2005, modifiziert nach EPA, 2006)

p-DCB concentrations	Male					Female				
	0 ppm	20 ppm	75 ppm	300 ppm	Peto test	0 ppm	20 ppm	75 ppm	300 ppm	Peto test
< Mice >										
Number of animals examined	49	49	50	49		50	50	49	50	
Liver										
Hepatocellular adenoma	13	9	7	13		2	10	6	20 **	↑↑
Hepatocellular carcinoma	12	17	16	38 **	↑	2	4	2	41 **	↑↑
Hepatocellular adenoma or carcinoma	20	21	18	41	§	4	13	7	45	§
Hepatoblastoma	0	2	0	8 **		0	0	0	6 *	
Histiocytic sarcoma	0	3	1	6 *	↑	2	1	1	0	
Hepatocellular hypertrophy: centrilobular ^{a)}	0	0	0	34 ###		0	0	0	2	
< Rats >										
Number of animals examined	50	50	50	50		50	50	50	50	
Liver										
Hepatocellular hypertrophy: centrilobular ^{b)}	0	0	0	5 #		0	0	0	3	
Kidney										
Mineralization: papilla ^{c)}	0	1	0	41 ###		1	0	0	0	
Urothelial hyperplasia: pelvis ^{b)}	7	8	13	32 ###		0	0	0	0	
Chronic progressive nephropathy ^{d)}	50	49	49	50		43	46	45	48	
	(3.34)	(3.27)	(3.35)	(3.48)		(2.28)	(2.15)	(2.24)	(2.29)	

* and **: Significantly different from control at $p \leq 0.05$ and $p \leq 0.01$ by Fisher's exact test. ↑ and ↑↑: Significantly different from control at $p \leq 0.05$ and $p \leq 0.01$ by Peto test.; § significant positive linear trend by Peto-Test

and ###: Significantly different from control at $p \leq 0.05$ and $p \leq 0.01$ by Chi-square test.

a) 25 and 9 males had slight and moderate grades of severity, respectively, in the 300 ppm-exposed male group. One female had slight and the other had moderate grade in the 300 ppm-exposed female group.

b) All cases had slight grade of severity.

c) All cases had slight grade of severity except the one having the moderate grade in the 300 ppm-exposed male group.

d) The values in parenthesis indicate the average of severity grade index of the lesion in affected animals. The average of severity grade index are calculated with a following equation. $[\sum(\text{grade} \times \text{number of animals with grade})] / \text{number of examined animals}$. Grade: 1=light, 2=moderate

Tabelle 2. Läsionen in der Nase von Ratten und Mäusen nach zweijähriger Exposition gegenüber p-DCB (Aisio et al., 2005).

p-DCB concentrations	Male				Female				
	0 ppm	20 ppm	75 ppm	300 ppm	0 ppm	20 ppm	75 ppm	300 ppm	
< Mice >									
No. of animals examined	49	49	50	49	50	50	49	50	
Respiratory metaplasia									
Nasal gland	T ^{a)}	37	42	47 *	41	9	6	8	19
	(1+)	(28)	(29)	(27)	(30)	(9)	(6)	(8)	(18)
	(2+)	(9)	(12)	(18)	(11)	(0)	(0)	(0)	(1)
	(3+)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Olfactory epithelium	T ^{a)}	23	30	38 **	24	7	6	2	20 **
	(1+)	(23)	(30)	(37)	(22)	(7)	(6)	(2)	(20)
	(2+)	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)
< Rats >									
No. of animals examined		50	50	50	50	50	50	50	
Eosinophilic globules									
Respiratory epithelium	T ^{a)}	4	1	5	4	11	10	14	38 **
	(1+)	(4)	(1)	(5)	(4)	(11)	(10)	(14)	(38)
Olfactory epithelium	T ^{a)}	33	22	21	26	49	46	46 **	50 **
	(1+)	(32)	(20)	(19)	(19)	(22)	(17)	(7)	(3)
	(2+)	(1)	(1)	(1)	(7)	(21)	(27)	(16)	(27)
	(3+)		(1)	(1)	(0)	(6)	(2)	(23)	(20)
Respiratory metaplasia									
Nasal gland	T ^{a)}	3	0	0	0	5	4	4	33 **
	(1+)	(3)	(0)	(0)	(0)	(5)	(4)	(4)	(33)

a) Total number of animals bearing the nasal lesion.

* and **: Significantly different from control at p≤0.05 and p≤0,01 by Chi Square test.

15 Literatur

- [1] ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001a o-Dichlorobenzene In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, 2004. Cincinnati, OH, 2001
- [2] ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001b p-Dichlorobenzene In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, 2004. Cincinnati, OH, 2001
- [3] ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2006 Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, 2006 Cincinnati, OH, 2006
- [4] AIHA, American Industrial Hygiene Association, 1997 Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA, USA, 1997
- [5] Aiso, S., 2006 Written communication (June 28) to Stephan Bosch, Syracuse Research Corporation, regarding testicular mineralization in mice in 2-year inhalation study of 1,4-DCB, cited in ATSDR, 2006

- [6] Aiso, S.; Arito, H.; Nishizawa, T.; Nagano, K.; Yamamoto, S.; Matsushima, T., 2005a Thirteen-week inhalation toxicity of p-dichlorobenzene in mice and rats *Journal of Occupational Health*, 47, 2005, 249-260
- [7] Aiso, S.; Takeuchi, T.; Arito, H.; Nagano, K.; Yamamoto, S.; Matsushima, T., 2005b Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to para-dichlorobenzene for two years *Journal of Veterinary Medical Science*, 67, 2005, 1019-1029
- [8] Anderson, D.; Hodge, M.C.E., 1976 Unpublished report, ICI Ltd., Alderley Park, Macclesfield, UK, 1976, cited in Greim, 1991
- [9] Angerer, J.; Heinzow, B.; Schaller, K.H.; Weltle, D.; Lehnert, G., 1992 Determination of environmental caused chlorophenol levels in urine of the general population *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 342, 1992, 433-438, cited in Greim and Lehnert, 2000
- [10] Arletta, C.S., 1989 88-3384, Biodynamics INC, Bio dynamics, a 21 day dermal toxicity study in rats with paradichlorobenzene, October 26, 1989, cited in ECB, 2004
- [11] Ashley, D.L.; Bonin, M.A.; Cardinali, F.L.; McCraw, J.M.; Holler, J.S.; Needham, L.L.; Patterson, D.G., 1992 Determining volatile organic compounds in human blood from a large sample population by using purge and trap gas chromatography/mass spectrometry *Analytical Chemistry*, 64, 1992, 1021-1029, cited in ECB, 2000
- [12] ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2006 Toxicological Profile for Dichlorobenzenes. Update U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 2006
- [13] Azouz, W.M.; Parke, D.V.; Williams, R.T, 1955 Studies in detoxication. 62. The metabolism of halogenobenzenes; ortho- and para-dichlorobenzenes *Biochemical Journal*, 59, 1955, 410-415
- [14] Balikova, M.; Novakova, E.; Kohlicek, J., 1988 Identification of polychlorinated phenols in urine by gas and thin-layer chromatography *Journal of Chromatography*, 431, 1988, 431-437, cited in Henschler, 1991
- [15] Bayer, 1978 Measurements of the concentration of 1,4-dichlorobenzene and 2,5-dichlorophenol in the plasma, urine, fatty tissue and hepatic tissue of rats Bayer AG Toxicology Institute, 1978, (EPA Document No. 878210309, Fiche No. OTS0206248), cited in Elovaara, 1998
- [16] Ben-Dyke, R.; Sanderson, D.M.; Noakes, D.N., 1970 Acute toxicity data for pesticides *World Rev. Pest Control*, 9, 1970, 119-127, cited in Henschler, 1991
- [17] Beraterkreis Toxikologie, 2003 Position paper of the Beraterkreis Toxikologie of the AGS on the classification of 1,4-dichloro-benzene (p-DCB; CAS-No. 106-46-7) regarding mutagenicity and carcinogenicity, ECBI/78/02
- [18] Berliner, M.L., 1939 Cataract following the inhalation of paradichlorobenzene vapour *Archives of Ophthalmology*, 22, 1939, 1023-1034, cited in ECB, 2004
- [19] Bomhard, E.; Luckhaus, G.; Voigt, W.H., 1988 Subchronic toxicology studies on the subject of nephrotoxic effects in Fischer 344 rats Unpublished Report No. 16633, Bayer AG, 25.4.1988, cited in ECB, 2004

- [20] Bornatowicz, N.; Antes, A.; Winker, N.; Hofer, H., 1994 2-Generationen-Fertilitätsstudie mit 1,4-Dichlorbenzol an Ratten Wiener Klinische Wochenschrift, 106, 1994, 345-353
- [21] Bornatowicz, N.; Winker, N.; Maruna, H., 1995 Skin sensitization by 1,4-dichlorbenzene in the guinea pig maximization test Dermatosen in Beruf und Umwelt, 43, 1995, 16-21, cited in Elovaara, 1998
- [22] Butterworth, B. E., 2006 Importance of Mechanistic Information in Evaluating the Toxic and Cancer Risks for 1,4-Dichlorobenzene. Technical Comments on the final draft documents "Toxicological Review of Dichlorobenzenes" and "Integrated Risk Information System (IRIS) Summary for 1,2-DCB, 1,3-DCB, and 1,4-DCB Submitted to the United States Environmental Protection Agency Docket ID Number EPA-HQ-ORD-2004-0002, 2006
- [23] Butterworth, B.E., Aylward, L.L., Hays, S.M., 2007, A mechanism-based cancer risk assessment of 1,4-dichlorobenzene, Regulatory Toxicology and Pharmacology 49, 2007, 138-148
- [24] Campbell, D.M.; Davidson, R.J., 1970 Toxic haemolytic anaemia in pregnancy due to a pica for paradichlorobenzene Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth, 77, 1970, 657-659, cited in Elovaara, 1998
- [25] Canonero, R.; Campart, G.B.; Mattioli, F.; Robbiano, L.; Martelli, A., 1997 Testing of p-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes Mutagenesis, 12, 1997, 35-39, cited in Muller, 2002
- [26] Carbonell, E.; Puig, M.; Xamena, N.; Creus, A.; Marcos, R., 1991 Sister-chromatid exchanges (SCE) induced by p-dichlorobenzene in cultured human lymphocytes Mutation Research, 263, 1991, 57-59, cited in Muller, 2002
- [27] Commonwealth of Australia, 2000 National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme (NICNAS), December 2000, 134 pp.
- [28] Cotter, L.H., 1953 Paradichlorobenzene poisoning from insecticides New York State Journal of Medicine, 53, 1953, 1690-1692, cited in ECB, 2004
- [29] Creasy, D. M., 2006 A Review of Purported Induction of "Testis Mineralization" in an Inhalation Bioassay with 1,4-Dichlorobenzene. Technical Comments on the final draft documents "Toxicological Review of Dichlorobenzenes" and "Integrated Risk Information System (IRIS) Summary for 1,2-DCB, 1,3-DCB, and 1,4-DCB Submitted to the United States Environmental Protection Agency Docket ID Number EPA-HQ-ORD-2004-0002, 2006
- [30] Davies, D.; Mes, J., 1987 Comparison of the residue levels of some organochlorine compounds in breast milk of the general and indigenous Canadian populations Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 39, 1987, 743-749, cited in ECB, 2000
- [31] Deichmann, W.B., 1981 Halogenated cyclic hydrocarbons In: Clayton, G.D.; Clayton, F.E., Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 2B, Toxicology John Wiley & Sons, New York, 3rd ed., 1981, 3603-3684, cited in Elovaara, 1998

- [32] Dikmans, G., 1927 Paradichlorobenzene as an anthelmintic *Journal of Agricultural Research*, 35, 1927, 645-650, cited in Henschler, 1991
- [33] Domenjoz, R., 1946 Zur biologischen Wirkung einiger DDT-Derivate *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 73, 1946, 128-146, cited in Henschler, 1991
- [34] Dowty, B.; Carlisle, D.; Laseter, J.L.; Storer, J., 1975 Halogenated hydrocarbons in New Orleans drinking water and blood plasma *Science*, 187, 1975, 75-77
- [35] Drexler, H.; Greim, H., 2006 Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen 13. Lfg., DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH, Weinheim, 2006
- [36] Dybing, E.; Sanner, T.; Roelfzema, H.; Kroese, D.; Tennant, R.W., 1997 T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity *Pharmacology & Toxicology*, 80, 1997, 272-279
- [37] ECB, European Chemicals Bureau, 2000 IUCLID, International Uniform Chemical Information Database. Edition II EUR 19559 EN, European Commission, 2000
- [38] ECB, European Chemicals Bureau, 2004 European Union Risk Assessment Report: 1,4-Dichlorobenzene. 1st Priority List, Vol. 48 EUR 21313 EN, European Commission, Joint Research Centre, 2004
- [39] Eldridge, S.R., Goldsworthy, T.L., Popp, J.A., Butterworth, B.E., 1992, Mitogenic stimulation of hepatocellular proliferation in rodents following 1,4-dichlorobenzene administration, *Carcinogenesis*, 13, 1992, 409-415, cited in Greim, 2001
- [40] Elliott, L.; Longnecker, M.P.; Kissling, G.E.; London, S.J., 2006 Volatile organic compounds and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 *Environmental Health Perspectives*, 114, 2006, 1210-1214
- [41] Elovaara, E., 1998 Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 122. Dichlorobenzenes Arbete och Hälsa *Vetenskaplig Skriftserie* 1998:4, 1998
- [42] EPA, Environmental Protection Agency, 1980 Ambient Water Quality Criteria for Dichlorobenzene 440/5-80-039, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1980, cited in Henschler, 1991
- [43] EPA, Environmental Protection Agency, 2006 Toxicological Review of Dichlorobenzene. Revised Final Draft U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2006
- [44] Fairhurst, S.; Girling, G.; White, J., 1994 Criteria Document for an Occupational Exposure Limit. EH65/9. 1,4 Dichlorobenzene HSE Books, Sudbury, Suffolk, UK, 1994

- [45] Fiserova-Bergerova, V.; Pierce, J.T.; Droz, P.-O., 1990 Dermal absorption potential of industrial chemicals: Criteria for skin notation *American Journal of Industrial Medicine*, 17, 1990, 617-635
- [46] Frank, S.B.; Cohen, H.J., 1961 Fixed drug eruption due to paradichlorobenzene *New York State Journal of Medicine*, 61, 1961, 4079, cited in ECB, 2004
- [47] Gaines, T.B.; Linder, R.E., 1986 Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats *Fundamental and Applied Toxicology*, 7, 1986, 299-308
- [48] Geyer, H.; Scheunert, I.; Korte, F., 1986 Bioconcentration potential of organic environmental chemicals in humans *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 6, 1986, 313-347
- [49] Ghittori, S.; Imbriani, M.; Pezzagno, G.; Capodaglio, E., 1985 Urinary elimination of p-dichlorobenzene (p-DCB) and weighted exposure concentration *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 7, 1985, 59-63, cited in Henschler, 1991
- [50] Giavini, E.; Broccia, M.L.; Prati, M.; Vismara, C., 1986 Teratologic evaluation of p-dichlorobenzene in the rat *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 37, 1986, 164-168, cited in ECB, 2004
- [51] Greim, H., 2001 *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, Loseblattsammlung, 33. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2001
- [52] Greim, H.; Lehnert, G., 2000 *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen 9. Lfg.*, DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2000
- [53] Gustafson, D.L.; Long, M.E.; Thomas, R.S.; Benjamin, S.A.; Yang, R.S.H., 2000 Comparative hepatocarcinogenicity of hexachlorobenzene, pentachlorobenzene, 1,2,4,5-tetrachlorobenzene, and 1,4-dichlorobenzene: application of a medium-term liver focus bioassay and molecular and cellular indices *Toxicological Sciences*, 53, 2000, 245-252
- [54] Guy, R.H.; Potts, R.O., 1993 Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model *American Journal of Industrial Medicine*, 23, 1993, 711-719
- [55] Harden, R.A.; Baetjer, A.M., 1978 Aplastic anemia following exposure to paradichlorobenzene and naphthalene *Journal of Occupational Medicine*, 20, 1978, 820-822, cited in ECB, 2004
- [56] Hardy, C.J.; Jackson, G.C., 1987 Huntingdon Research Centre, unpublished report No. RNP 274/87580 to Rhône-Poulenc, Huntingdon, UK, 1987, cited in Henschler, 1991
- [57] Hawkins, D.R.; Chasseaud, L.F.; Woodhouse, R.N.; Cresswell, D.G., 1980 The distribution, excretion and biotransformation of p-dichloro-[¹⁴C]-benzene in rats after repeated inhalation, oral and subcutaneous doses *Xenobiotica*, 10, 1980, 81-95

- [58] Haworth, S.; Lawlor, T.; Mortelmans, K.; Speck, W.; Zeiger, E., 1983 Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals Environmental Mutagenesis, 5, Suppl. 1, 1983, 3-142
- [59] Hayes, W.C.; Hanley, T.R.; Gushow, T.S.; Johnson, K.A.; John, J.A., 1985 Teratogenic potential of inhaled dichlorobenzenes in rats and rabbits Fundamental and Applied Toxicology, 5, 1985, 190-202
- [60] Henschler, D., 1988 Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 14. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim, 1988
- [61] Henschler, D., 1991 Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 17. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim, 1991
- [62] Hill, R.H.; Ashley, D.L.; Head, S.L.; Needham, L.L.; Pirkle, J.L., 1995 p-Dichlorobenzene exposure among 1000 adults in the United States Archives of Environmental Health, 50, 1995, 277-280
- [63] Hissink, A.M.; Dunnewijk, R.; van Ommen, B.; van Bladeren, P.J., 1997a Kinetics and metabolism of 1,4-dichlorobenzene in male Wistar rats: no evidence for quinone metabolites Chemico-Biological Interactions, 103, 1997, 17-33, cited in Elovaara, 1998 and Greim, 2001
- [64] Hissink, A.M.; Oudshoorn, M.J.; van Ommen, B.; van Bladeren, P.J., 1997b Species and strain differences in the hepatic cytochrome P450-mediated biotransformation of 1,4-dichlorobenzene Toxicology and Applied Pharmacology, 145, 1997, 1-9
- [65] Hodge, M.C.E.; Palmer, S.; Wilson, J.; Bennett, I.P., 1977 Unpublished report, ICI Ltd., Alderley Park, Macclesfield, UK, 1977, cited in Greim, 1991
- [66] Hollingsworth, R.L.; Rowe, V.K.; Oyen, F.; Hoyle, H.R.; Spencer, H.C., 1956 Toxicity of paradichlorobenzene Archives of Industrial Health, 14, 1956, 138-147
- [67] IARC, International Agency for Research on Cancer, 1999 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 73. Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances WHO, World Health Organization, Geneva, 1999
- [68] Irie, D.; Sasaki, T.; Ito, R., 1973 Acute toxicity, inhalation toxicity and skin irritation of cyclododecane (CD), tricyclododecane (TCD), naphthaline (NP) and para-dichlorobenzene (parazol) (PZ) J. Med. Soc. Toho. Japan., 20, 1973, 772-775, cited in Henschler, 1991
- [69] Jan, J., 1983 Chlorobenzene residues in human fat and milk Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 30, 1983, 595-599, cited in Henschler, 1991
- [70] JBRC, Japan Bioassay Center Research, 1995 Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two years inhalation studies) Japan Bioassay Center Research (JBRC), November 1995, cited in ECB, 2004

- [71] JDIA, Japan, Dyestuff Industry Association, 1976 A comparison of the disposition of ¹⁴C-p-dichlorobenzene in rats after repeated inhalation, oral and subcutaneous doses Huntington Research Centre, No. JDI/1/76333, unpublished report, cited in Greim, 2001
- [72] Kimura, R.; Hayashi, T.; Sato, M.; Aimoto, T.; Murata, T., 1979 Identification of sulfur-containing metabolites of p-dichlorobenzene and their disposition in rats Journal of Pharmacobio-Dynamics, 2, 1979, 237-244, cited in Elovaara, 1998
- [73] Klos, C.; Dekant, W., 1994 Comparative metabolism of the renal carcinogen 1,4-dichlorobenzene in rat: identification and quantitation of novel metabolites Xenobiotica, 24, 1994, 965-976, cited in Elovaara, 1998 and Greim, 2001
- [74] Lattanzi, G.; Bartoli, S.; Bonora, B.; Colacci, A.; Grilli, S.; Niero, A.; Mazzullo, M., 1989 The different genotoxicity of p-dichlorobenzene in mouse and rat: measurement of the in vivo and in vitro covalent interaction with nucleic acids Tumori, 75, 1989, 305-310, cited in Greim, 2001 and Muller, 2002
- [75] Leber, A.P.; Benya, T.J., 1994 Halogenated benzenes In: Clayton, G.D.; Clayton, F.E., Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 2B, 4th Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, 1443-1502, cited in Elovaara, 1998
- [76] Lewalter, J.; Schucht, T., 1985 Wasserdampf flüchtige Benzolderivate In: Angerer J.; Schaller, K., Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Vol. 2: Analysen in biologischem Material, 8. Lfg., Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985, cited in Greim and Lehnert, 2000
- [77] Lewalter, J.; Wimber, M., 1990 Nachweis substituierter Phenole im Harn nach Derivatisierung mit Chloracetylchlorid per GC-ECD, Bayer AG, Labormethode, 1990, cited in Greim and Lehnert, 2000
- [78] Maertins, T., 1988 Unpublished report, Bayer AG, Wuppertal, Germany, 1988, cited in NICNAS, 2000
- [79] Magnusson, B.; Kligman, A.M., 1969 The identification of contact allergens by animal assay Journal of Investigative Dermatology, 52, 1969, 268-276
- [80] McGregor, D.B.; Brown, A.; Cattnach, P.; Edwards, I.; McBride, D.; Riach, C.; Caspary, W.J., 1988 Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay. III. 72 coded chemicals Environmental and Molecular Mutagenesis, 12, 1988, 85-154
- [81] Miyai, I.; Hirono, N.; Fujita, M.; Kameyama, M., 1988 Reversible ataxia following chronic exposure to paradichlorobenzene Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 51, 1988, 453-454, cited in ECB, 2004
- [82] Mizutani, T.; Nakahori, Y.; Yamamoto, K., 1994 p-Dichlorobenzene-induced hepatotoxicity in mice depleted of glutathione by treatment with buthionine sulfoximine Toxicology, 94, 1994, 57-67, cited in Greim, 2001
- [83] Mohtashampur, E.; Triebel, R.; Straeter, H.; Norpoth, K., 1987 The bone marrow clastogenicity of eight halogenated benzenes in male NMRI mice Mutagenesis, 2, 1987, 111-113

- [84] Morita, M.; Ohi, G., 1975 Para-dichlorobenzene in human tissue and atmosphere in Tokyo metropolitan area *Environmental Pollution*, 8, 1975, 269-274, cited in Henschler, 1991
- [85] Morita, T.; Asano, N.; Awogi, T.; Sasaki, Y.F.; Sato, A.; Shimada, H.; Sutou, S.; Suzuki, T.; Wakata, A.; Sofuni, T.; Hayashi, M., 1997 Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS Mutation Research, 389, 1997, 3-122
- [86] MSF, Midwest Supply Farmington, 1990 Pharmacokinetic study of 1,4-dichlorobenzene (p-DCB) in the F344 rat and B6C3F₁ mouse following inhalation and oral administration Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (EHL), No. EPA MRID: 416978-01, unpublished report, cited in Greim, 2001
- [87] Muller, M., 2002 1,4-Dichlorobenzene-induced liver tumors in the mouse: evaluation of the role of chlorohydroquinones *Reviews on Environmental Health*, 17, 2002, 279-290
- [88] Murthy, R.C.; Migally, N.; Doye, A.; Hoöovack, M.J., 1985 *Advanc.contracept. Delivery Syst.* 2, 248, 1985, cited in Henschler, 1991
- [89] Nalbandian, R.M.; Pearce, J.F., 1965 Allergic purpura induced by exposure to p-dichlorobenzene. Confirmation by indirect basophil degranulation test *Journal of the American Medical Association*, 194, 1965, 828-829, cited in ECB, 2004
- [90] Naylor, M.W.; Stout, L.D., 1996 One year study of p-dichlorobenzene administered orally via capsule to beagle dogs Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (EHL), No. ML-94-210, Project No. EHL 94093, unpublished report, 1996
- [91] Nedelcheva, V.; Gut, I.; Soucek, P.; Frantik, E., 1998 Cytochrome P450 catalyzed oxidation of monochlorobenzene, 1,2- and 1,4-dichlorobenzene in rat, mouse, and human liver microsomes *Chemico-Biological Interactions*, 115, 1998, 53-70
- [92] Neeper-Bradley, T.L.; Tyl, R.W.; Fisher, L.C.; Fait, D.L.; Dodd, D.E.; Prittis, I.M.; Garman, R.H.; Barter, J.A., 1989 Reproductive toxicity study of inhaled paradichlorobenzene vapor in CD rats *Teratology*, 39, 1989, 470-471
- [93] NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 2000 para-Dichlorobenzene. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 13 Australia, 2000
- [94] NTP, National Toxicology Program, 1987 Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,4-Dichlorobenzene in Rats and Mice (Gavage Studies). TR 319 U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 1987
- [95] Oikawa, S.; Kawanishi, S., 1996 Copper mediated DNA damage by metabolites of p-dichlorobenzene *Carcinogenesis*, 17, 1996, 2733-2739, cited in Greim, 2001
- [96] Pagnotto, L.D.; Walkley, J.E., 1965 Urinary dichlorophenol as an index of para-dichlorobenzene exposure *American Industrial Hygiene Association Journal*, 26, 1965, 137-142, cited in Elovaara, 1998 and Henschler, 1991

- [97] Paolini, M.; Pozzetti, L.; Silingardi, P.; Della Croce, C.; Bronzetti, G.; Cantelli-Forti, G., 1998 Isolation of a novel metabolizing system enriched in phase-II enzymes for short-term genotoxicity bioassays *Mutation Research*, 413, 1998, 205-217, cited in ECB, 2004
- [98] Perocco, P.; Bolognesi, S.; Alberghini, W., 1983 Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human Lymphocytes cultured in vitro *Toxicology Letters*, 16, 1983, 69-75
- [99] Perrin, M., 1941 Nocivite possible du paradichlorobenzene employe comme antimites *Bull Acad Med Paris*, 125, 1941, 302-304, cited in ECB, 2004
- [100] Petit, G.; Champeix, J., 1948 [Does an intoxication caused by paradichlorobenzene exist?] *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine*, 9, 1948, 311-312, cited in ECB, 2004
- [101] Popp, J.A., 2006 Comments on Toxic Endpoints and Mode of Carcinogenic Action for 1,4-Dichlorobenzene. Technical comments are provided on: "Toxicological Review of Dichlorobenzenes" and "Integrated Risk Information System (IRIS) Summary for 1,2-DCB, 1,3-DCB, and 1,4-DCB Docket ID Number EPA-HQ-ORD-2004-0002, 2006
- [102] Reygagne, A.; Garnier, R.; Chataigner, D.; Echenne, B.; Efthymiou, M.L., 1992 [Encephalopathy due to repeated voluntary inhalation of paradichlorobenzene] *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, 12, 1992, 247-250, cited in ECB, 2004
- [103] Riley, R.A.; Chart, I.S.; Doss, A.; Gore, C.W.; Patton, D.; Weight, T.M., 1980a Unpublished report, ICI Ltd., Alderley Park, Macclesfield, UK, 1980, cited in Henschler, 1991
- [104] Riley, R.A.; Chart, I.S.; Gaskell, B.; Gore, C.W., 1980b Para-dichlorobenzene: Long-term inhalation study in the mouse ICI Ltd. Report No. CTL/P/478, cited in ECB, 2004
- [105] Robbiano, L.; Carrozzino, R.; Porta Puglia, C.; Corbu, C.; Brambilla, G., 1999 Correlation between induction of DNA fragmentation and micronuclei formation in kidney cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity *Toxicology and Applied Pharmacology*, 161, 1999, 153-159
- [106] Rumchev, K.; Spickett, J.; Bulsara, M.; Phillips, M.; Stick, S., 2004 Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children *Thorax*, 59, 2004, 746-751
- [107] Ruth, J.H., 1986 Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review *American Industrial Hygiene Association Journal*, 47, 1986, A142-A151
- [108] Sasaki, Y.F.; Izumiyama, F.; Nishidate, E.; Matsusaka, N.; Tsuda, S., 1997 Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow) *Mutation Research*, 391, 1997, 201-214

- [109] Sherman, J.H.; Nair, R.S.; Steinmetz, K.L.; Mirsalis, J.C.; Nestmann, E.R.; Barter, J.A., 1998 Evaluation of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) following treatment of rats and mice with p-dichlorobenzene Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis, 18, 1998, 309-318, cited in Muller, 2002
- [110] Shimizu, M.; Yasui, Y.; Matsumoto, N., 1983 Structural specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in Salmonella typhimurium - a series of chloro- or fluoro-nitrobenzene derivatives Mutation Research, 116, 1983, 217-238
- [111] Sollmann, T., 1919 Observations on paradichlorobenzene and paradibrombenzene Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 14, 1919, 243-250, cited in Henschler, 1991
- [112] Stein, V.B.; Narang, R.S., 1984 Chlorinated compounds and phenols in tissue, fat, and blood from rats fed industrial waste site soil extract: methods and analysis Journal - Association of Official Analytical Chemists, 67, 1984, 111-116, cited in Elovaara, 1998
- [113] Stropp, G., 2006 Observations that do not Qualify as Toxic Lesions. Technical Comments on the final draft documents "Toxicological Review of Dichlorobenzenes" and "Integrated Risk Information System (IRIS) Summary for 1,2-DCB, 1,3-DCB, and 1,4-DCB Submitted to the United States Environmental Protection Agency by order of LANXESS Deutschland GmbH, Leverkusen, Germany Docket ID Number EPA-HQ-ORD-2004-0002, 2006
- [114] Summers, J.; Fuhrman, M.; Kelman, A., 1952 Hepatitis with concomitant esophageal varices following exposure to moth ball vapors New York State Journal of Medicine, 52, 1952, 1048-1049, cited in ECB, 2004
- [115] Sumino, K., 1988 Proceedings of the ICMR Seminar, Kobe 1988 & Proceedings Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Toxicology, Singapore 4.-7.10.1987, Kobe, Japan, 1988, 91-96, cited in Henschler, 1991
- [116] Suzuki, A.; Nagai, H.; Hiratsuka, H.; Inoue, S.; Wako, K.; Akiba, M.; Yoshida, T., 1991 Effects of 1,4-dichlorobenzene on antibody production in guinea pigs Pharmacometrics, 42, 1991, 197-208, cited in Elovaara, 1998
- [117] Tegethoff, K.; Herbold, B.A.; Bomhard, E.M., 2000 Investigations on the mutagenicity of 1,4-dichlorobenzene and its main metabolite 2,5-dichlorophenol in vivo and in vitro Mutation Research, 470, 2000, 161-167
- [118] Tian, H.; Madhusree, B.; Fukuhara, M.; Tohkin, M.; Miyazawa, H.; Goto, S., 2001 Analysis of DNA adducts after exposure to 1,4-dichlorobenzene by ³²P-postlabeling technique Journal of Health Science, 47, 2001, 68-71, cited in ECB, 2004
- [119] Tyl, R.W., Neep-Bradley, T.L., 1989 Bushy Run Center, unpublished report to U.S. Chemical Manufacturers Association, Proj. Rep. 51-593, Export, PA 15632, USA, 1989, cited in Henschler, 1991
- [120] Umemura, T.; Takada, K.; Ogawa, Y.; Kamata, E.; Saito, M.; Kurokawa, Y., 1990 Sex difference in inhalation toxicity of p-dichlorobenzene (p-DCB) in rats Toxicology Letters, 52, 1990, 209-214, cited in Elovaara, 1998 and Henschler, 1991

- [121] Umemura, T.; Saito, M.; Takagi, A.; Kurokawa, Y., 1996 Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation induced in the kidneys and livers of rats and mice by short term exposure to the carcinogen p-dichlorobenzene, *Archives of Toxicology*, 66, 1996, 268-274, cited in Greim, 2001
- [122] Umemura, T.; Kodama, Y.; Kurokawa, Y.; Williams, G.M., 2000 Lack of oxidative DNA damage or initiation of carcinogenesis in the kidneys of male F344 rats given subchronic exposure to p-dichlorobenzene (pDCB) at a carcinogenic dose *Archives of Toxicology*, 74, 2000, 54-59, cited in Greim, 2001
- [123] Waligren, K., 1953 Chronische Vergiftungen bei der Herstellung von Mottenmitteln, die grösstenteils aus Paradichlorbenzol bestehen *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 3, 1953, 14-15, cited in ECB, 2004
- [124] Wallace, L.; Pellizzari, E.; Hartwell, T.; Zelon, H.; Sparacino, C.; Perritt, R.; Whitmore, R., 1986 Concentrations of 20 volatile organic compounds in the air and drinking water of 350 residents of New Jersey compared with concentrations in their exhaled breath *Journal of Occupational Medicine*, 28, 1986, 603-608
- [125] Weller, R.W.; Crellin, A.J., 1953 Pulmonary granulomatosis following extensive use of paradichlorobenzene *Archives of Internal Medicine*, 91, 1953, 408-413, cited in ECB, 2004
- [126] WHO, World Health Organization, 2004 Concise International Chemical Assessment Document No. 60. Chlorobenzenes Other than Hexachlorobenzene: Environmental Aspects Geneva, 2004
- [127] Wilson, A.C.E., 1990 Monsanto Company Environmental Health Laboratory, Pharmacokinetic study of 1,4-dichlorobenzene (1,4-dichlorobenzene) in the F344 rat and B6C3F1 mouse following inhalation and oral administration November 9, 1990, cited in ECB, 2004
- [128] Yoshida, T.; Andoh, K.; Kosaka, H.; Kumagai, S.; Matsunaga, I.; Akasaka, S.; Nakamura, S.; Oda, H.; Fukuhara, M., 2002 Inhalation toxicokinetics of p-dichlorobenzene and daily absorption and internal accumulation in chronic low-level exposure to humans *Archives of Toxicology*, 76, 2002, 306-315