

**2,3-Dibrompropan-1-ol (2,3-Dibrom-1-propanol)**  
**(CAS-Nr.: 96-13-9)**

**Vorbemerkungen:**

2,3-Dibrom-1-propanol (DBP) ist ein Metabolit des Flammschutzmittels Tris(2,3-dibrompropyl)-phosphat, das mutagene und karzinogene Eigenschaften besitzt. DBP ist strukturverwandt mit 1,2-Dibrom-3-chlorpropan, 1,2-Dichlorpropan und 1,3-Dichlorpropan. Ähnlich wie viele halogenierte aliphatische Alkohole wird DBP im Stoffwechsel oxidiert und dehalogeniert. Das intermediäre Epoxid wird nach Konjugation an Glutathion weiter zur Mercaptursäure metabolisiert. Durch Hydrolyse des Epoxids und sukzessive Oxidation ist auch die Bildung von Bromessigsäure und von Oxalsäure möglich. Das Glutathionkonjugat kann ebenfalls zu einem hoch reaktiven Episulfoniumion verstoffwechselt werden, wodurch eine Adduktbildung am N-7 des Guanins ermöglicht wird [1].

**Akute Toxizität:**

Die mittlere letale, orale Dosis beträgt bei Ratten 681 mg/kg. Für die inhalative Aufnahme wurde ein LC<sub>50</sub>-Wert von 9920 mg/m<sup>3</sup> (4 Stunden-Exposition) ermittelt. Die LD<sub>50</sub> liegt bei intraperitonealer Applikation (Maus) bei 125 mg/kg und bei dermalen Applikation (Kaninchen) um 316 mg/kg [1].

**Genotoxizität:**

Positive genotoxische Befunde wurden in mehreren Kurzzeittests gefunden. Im Ames-Test mit drei verschiedenen *Salmonella typhimurium* Stämmen traten Punktmutationen mit und ohne aktivierendes System (S9-Mix) auf. Ein Chromosomenabberationstest und ein SCE-Test an CHO-Zellen (mit u. ohne S9-Mix) sowie ein Maus-Lymphom-Test an L5178Y-Zellen (ohne S9-Mix) waren ebenfalls positiv. Im *Drosophila*-Keimzellentest führte DBP zu letalen Mutationen und DNA Translokationen. Dagegen war ein Mikrokerntest an Knochenmarkszellen männlicher Mäuse mit i.p.-Gabe von 3 x je 25-100 mg/kg KGW/Tag negativ [1].

**Langzeitstudien:**

**Kanzerogenität:**

In Dosisfindungsstudien über 13 Wochen wurden Ratten (F344/N) und Mäuse (B6C3F<sub>1</sub>) beiderlei Geschlechts dermal mit 0, 44, 88, 177, 375 und 750 mg/kg für 5 Tage/Woche behandelt.

Bei den Ratten überlebten alle Tiere. Das Körpergewicht war in der höchsten Gruppe bei männlichen Tieren um 11%, bei weiblichen Tieren um 13% im Vergleich zu den Kontrollen vermindert. Stoffbedingte Organschäden traten in der höchsten Dosisgruppe auf. Bei männlichen Tieren wurden Nephropathien und bei weiblichen Tieren Lebernekrosen gefunden.

Bei Mäusen verendeten 8 von 10 Tieren (männliche Tiere) innerhalb von 4 Tagen nach der Applikation. Die Behandlung führte zu keiner Reduktion des Körpergewichts, das relative Lebergewicht war in den beiden höchsten Dosisgruppen gegenüber den Kontrollen erhöht. Organschäden wurden in der Lunge und der Leber beobachtet. Neben Bronchialepithelnekrosen wurden dosisabhängig pleomorphe Veränderungen wie Zytomegalie, Karyomegalie und Synzytienbildung festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden zudem Lebernekrosen, vorwiegend in der höchsten Dosisgruppe, beobachtet [1,2].

Es liegen zwei NTP-Kanzerogenesestudien vor [1,2], die beide vorzeitig abgebrochen wurden. Bei Ratten war die Ursache eine erhöhte Mortalität in der hohen Dosisgruppe, bei Mäusen wurde der Versuch in der 36.-39. (männliche Tiere) bzw. 39.-43. Versuchswoche (weibliche Tiere) wegen einer viral bedingten Choriomeningitis beendet. In beiden Tierarten führte DBP zur Bildung multipler Neoplasien in verschiedenen Geweben und Organen.

Befunde an Ratten: Jeweils 50 männliche und weibliche Ratten wurden dermal mit 0, 188 und 375 mg/kg an 5 Tagen /Woche mit DBP behandelt. Der Versuch wurde in der 48.-51. (männliche Tiere) und 52.-55. Versuchswoche (weibliche Tiere) wegen einer erhöhten Mortalität in der hohen Dosisgruppe abgebrochen. Neubildungen wurden am Applikationsort, an der oralen Mucosa, an Ösophagus, Vormagen, Dick- und Dünndarm, Zymbaldrüse, Brustdrüse, Niere, Milz, Leber und Mesothel gefunden.

Befunde an der Haut: Bei männlichen Tieren wiesen 44% in der niedrigen und 66% der Tiere in der hohen Dosisgruppe Neoplasien auf. In der Kontrollgruppe hatte ein Tier einen Hauttumor. Die Zahl der Tiere mit Basalzelltumoren betrug in der hohen Dosisgruppe 21/50 und in der niedrigen Dosisgruppe 13/50. Plattenepithelkarzinome wurden bei 8 Tieren der hohen Dosisgruppe sowie bei 5 Tieren aus der niedrigen Dosisgruppe beobachtet. Bei den weiblichen Tieren war die Tumorratenrate in der Haut niedriger. In der hohen Dosisgruppe hatten 36% der Tiere Hauttumore, in der niedrigen Dosisgruppe war die Tumorfrequenz nicht signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht. In der hohen Dosisgruppe hatten 12 Tiere ein Basaliom.

Mundschleimhaut / Ösophagus: Die häufigsten bösartigen Tumore wurden an der Mundschleimhaut gefunden. In der hohen Dosisgruppe hatten 50% der männlichen Tiere Plattenepithelkarzinome; bei weiblichen Tieren betrug die Häufigkeit 54%. Die Werte für die niedrige Dosisgruppe sind 32% bzw. 31%. Papillome der Mundschleimhaut wurden bei 40 (niedrige Dosis) bzw. 33 Tieren aus der hohen Dosisgruppe gefunden. Bei den weiblichen Tieren war die Häufigkeit an Papillomen etwas geringer. Bei den Kontrolltieren wurden keine Veränderungen beobachtet. Im Ösophagus wurde bei weiblichen und männlichen Tieren eine signifikante und dosisabhängige Zunahme an Papillomen beobachtet. Die Frequenz an Vormagentumoren war nur in der hohen Dosisgruppe signifikant erhöht.

Dick- und Dünndarm: Bei männlichen Tieren war die Anzahl an Adenokarzinomen im Dünndarm signifikant und dosisabhängig erhöht. Im Dickdarm führte die Behandlung zu einer signifikanten und streng dosisabhängigen Vermehrung von adenomatösen Polypen.

Atemwege, Zymbaldrüse, Leber und Niere: Die Häufigkeit bösartiger Veränderungen an der Nasenschleimhaut war nicht signifikant gesteigert. In der hohen bzw. niedrigen Dosisgruppe hatten 48 (männlich) bzw. 49 (weiblich) Tiere Adenome. Adenokarzinome der Zymbaldrüse wurden bei 8 Tieren aus der niedrigen und 29 Tieren der hohen Dosisgruppe gefunden, bei weiblichen Ratten war nur in der hohen Dosisgruppe die Anzahl der Tiere mit einem bösartigen Tumor der Zymbaldrüse signifikant gesteigert. In den Lebern der Tiere war die Anzahl an basophilen Foci bei beiden Geschlechtern dosisabhängig vermehrt. Eine dosisabhängige Steigerung von präneoplastischen Foci wurde nur bei weiblichen Tieren gefunden. Leberkarzinome (6/50) wurden bei weiblichen Tieren aus der hohen Dosisgruppe beobachtet. In den Nieren wurden überwiegend Karyomegalien gefunden. Die Tumorzahlfrequenz war nicht signifikant verändert.

Befunde bei Mäusen: Die Mäuse wurden dermal mit 0, 88 und 117 mg/kg behandelt (5 Applikationen / Woche). In der hohen Dosisgruppe hatten 18 männliche und 9 weibliche Tiere Hauttumore. Plattenepithelkarzinome wiesen 9 männliche und 5 weibliche Tiere auf. Ebenso war die Häufigkeit der Tiere mit Papillomen in der hohen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Im Vormagen der Tiere wurde eine dosisabhängige und signifikante Zunahme an epithelialen Dysplasien und Papillomen beobachtet. Bösartige Neubildungen im Vormagen traten nur bei weiblichen Tieren auf. Die Tumorzahlfrequenz war signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht. In der Leber wurde bei männlichen Tieren aus der höchsten Dosisgruppe eine signifikante Zunahme an Adenomen gefunden. In der Lunge wurden sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Tieren keine Neoplasien gefunden. Vermehrt focale Hyperplasien traten in der hohen Dosisgruppe auf.

### **Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:**

Im Rahmen einer Langzeitstudie mit dermalen Applikation von 188 bzw. 375 mg 2,3-Dibrom-1-propanol/kg KGW/Tag wurden an Ratten auch Untersuchungen zur Spermienmorphologie und Vaginalzytologie nach einer 13wöchigen Behandlungszeit vorgenommen. Das Organgewicht der Hoden, der Nebenhoden und der Nebenhodenschwänze war dosisabhängig signifikant erniedrigt. Die Spermienmotilität blieb praktisch unverändert, die Spermiedichte in den Nebenhodenschwänzen war jedoch dosisabhängig reduziert. Der Anteil an abnormen Spermien nahm dosisabhängig leicht zu.

Bei den weiblichen Tieren waren die Befunde der zytologischen Untersuchungen von Vaginalschleimhautabstrichen unauffällig; es ergaben sich keine Anhaltspunkte für potentielle Zyklusstörungen durch 2,3-Dibrom-1-propanol [1,3].

Zur strukturverwandten Substanz Tris-(2,3-dibrompropyl)phosphat, aus der im Stoffwechsel unter anderem 2,3-Dibrom-1-propanol gebildet wird, liegen Befunde aus Studien an Ratten und Kaninchen vor.

Nach i.p.-Gabe in Dosierung von 0,4 - 113,5 mg/Tier, 3 x wöchentlich über einen Zeitraum von 72 Tagen, kam es ab 14,2 mg/Tier zu verringertem Gewicht von Prostata und Samenvesikeln. Ab 28,4 mg/Tier war das Nebenhoden- und ab 56,8 mg/Tier das Hodengewicht reduziert. Das Körpergewicht der Tiere unterschied sich ab 28,4 mg/Tier signifikant von der Kontrolle. Die Spermienzahlen im Nebenhoden und im Hoden waren dosisabhängig verringert. Die Spermienmotilität und der Motilitätsindex waren ab 28,4 mg/Tier ebenfalls verringert, jedoch ohne erkennbare Dosiskorrelation. Die Testosteronkonzentration im Serum sowie die Testosteronproduktion im Hoden blieben unbeeinflusst [1,4].

Im Rahmen einer subchronischen Studie erhielten New Zealand White Kaninchen beiderlei Geschlechts über einen Zeitraum von 3 Monaten einmal wöchentlich eine dermale Applikation von 1 ml (= 2270 mg)/kg KGW auf die geschorene Rückenhaut. Bei den behandelten Männchen war das Hodengewicht signifikant erniedrigt und bei 7/8 Tieren lag eine Hodenatrophie vor. Die Ovarien der Weibchen wiesen keine Veränderungen auf [1,5].

### **Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:**

Zu 2,3-Dibrom-1-propanol liegen keine Daten zur entwicklungsschädigenden Wirkung vor.

Zur strukturverwandten Substanz Tris-(2,3-dibrompropyl)phosphat, aus der im Stoffwechsel unter anderem 2,3-Dibrom-1-propanol gebildet wird, liegen zwei Teratogenitätsstudien an Ratten mit Schlundsonden-Applikation vor:

Trächtige Sprague-Dawley-Ratten erhielten vom 6.-15. Tag der Trächtigkeit je 0; 5; 25 bzw. 125 mg/kg KGW/Tag und wurden am 20. Tag der Trächtigkeit getötet und untersucht. Bei den Muttertieren der 125 mg/kg-Gruppe war die Körpergewichtszunahme signifikant verringert; weitere toxische Effekte an den Muttertieren oder den Feten wurden nicht festgestellt [1,6].

Trächtige Ratten erhielten vom 7.-15. Tag der Trächtigkeit je 0; 25; 50; 100 bzw. 200 mg/kg KGW/Tag und wurden am 20. Tag der Trächtigkeit getötet. Bei der höchsten getesteten Dosis von 200 mg/kg KGW/Tag kam es zu massiven maternaltoxischen Effekten: stark verminderte Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme, Speichelfluss, Hämaturie, gesträubtes Fell und erhöhte Mortalität (7/19 Tieren verendet); außerdem war das Nierengewicht der Muttertiere signifikant erhöht. Die Feten in dieser Dosisgruppe waren in ihrer Entwicklung leicht retardiert, was als Folge der deutlichen maternalen Toxizität anzusehen ist; Missbildungen traten nicht auf. Die Entwicklung der Feten der anderen Dosisgruppen verlief normal. Bei den Jungtieren der 50 mg/kg und der 100 mg/kg-Gruppe war der Lebensfähigkeits-Index („viability index“) im Vergleich zur Kontrolle signifikant erniedrigt. Die postnatale Entwicklung der Jungtiere verlief normal [1,7].

## **Fazit:**

### **Genotoxizität:**

Positive Befunde liegen nur aus in vitro-Testsystemen vor, der einzige in vivo-Test (Mikrokerntest) verlief negativ.

Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (M: -).

### **Kanzerogenität:**

Humandaten liegen nicht vor. Es gibt zwei tierexperimentelle Langzeitstudien, die eindeutig auf ein kanzerogenes Potential bei Ratte und Maus hinweisen. Die Befunde aus dem vorzeitig abgebrochenen Versuch an Mäusen sind interpretierbar, da auch die Kontrolltiere mit dem Virus infiziert waren, und somit die Bildung von Neoplasien ursächlich mit 2,3,-Dibrom-1-propanol in Zusammenhang gebracht werden kann.

Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher eine Einstufung in die Kategorie 2 (C: 2).

### **Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:**

Zu 2,3,-Dibrom-1-propanol liegt lediglich eine Untersuchung auf Spermienmorphologie und Vaginalcytologie an der Ratte vor als Teil einer chronischen Studie mit dermalen Applikation. Die 13wöchige Behandlung führte dabei zu Effekten an Hoden und Nebenhoden (Organgewichtsabnahme, verringerte Spermiedichte, vermehrt abnorme Spermien); bei den weiblichen Tieren blieb die Behandlung ohne Effekt.

Vergleichbare Befunde traten auch in Untersuchungen an Ratten (i.p.-Gabe) und Kaninchen (dermale Applikation) mit der strukturverwandten Substanz Tris-(2,3-dibrompropyl)phosphat auf, aus der im Stoffwechsel unter anderem 2,3-Dibrom-1-propanol gebildet wird.

Damit ergibt sich insgesamt ein begründeter Verdacht einer fertilitätsmindernden Wirkung von 2,3,-Dibrom-1-propanol. Dementsprechend erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung in die Kategorie 3. (R<sub>F</sub>: 3 -).

### **Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:**

Zu 2,3,-Dibrom-1-propanol liegen keine Befunde vor.

In Untersuchungen an Ratten mit der strukturverwandten Substanz Tris-(2,3-dibrompropyl)phosphat ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung; die fetale Entwicklung war nur im stark maternaltoxischen Bereich verzögert. Insgesamt erfolgt daher gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung (R<sub>E</sub>: -).

**Literatur:**

- [1] National Toxicology Program (NTP): Toxicology and carcinogenesis studies of 2,3-dibromo-1-propanol in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (dermal studies). Technical Report Series No. 400. NIH Publication No. 92-2855. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC (1993)
- [2] Eustis, S.L., Haseman, J.K. MacKenzie, W.F. and Abdo, K.M.: Toxicity and carcinogenicity of 2,3-Dibromo-1-propanol in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 26: 41-50 (1995)
- [3] Environmental Health Research & Testing Inc.: Report on test article 2,3-dibromo-1-propanol. Sperm morphology vaginal cytology evaluation study. Unveröffentlichter Bericht vom April 1983 an NTP
- [4] Cochran, R.C., Wiedow, M.A.: The effects of tris(2,3-dibromopropyl)-phosphate on the reproductive system of male rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 5, 153-160 (1986)
- [5] Osterberg, R.E., Bierbower, G.W., Hehir, R.M.: Renal and testicular damage following dermal application of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl)-phosphate. *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 979-987 (1977)
- [6] Seabaugh, V.M., Collins, T.F.X., Hoheisel, C.A., Bierbower, G.W., McLaughlin, J.: Rat teratology study of orally administered tris-(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 19, 67-72 (1981)
- [7] Kawashima, K., Tanaka, S., Nakaura, S., Nagao, S., Onoda, K., Kasuya, Y., Omori, Y.: Effects of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate on the prenatal and postnatal developments of rats. *Eisei Shikensho Hokoku* (98), 50-56 (1980); zitiert in: *Chem. Abstracts* 94, 77896 (1981).

(Stand: Nov. 1998)