

Ausgabe: Oktober 2002**2-Chlor-1,3-butadien
(CAS-NR.: 126-99-8)****Vorbemerkung:**

Die zur Einstufung von 2-Chloropren wesentlichen experimentellen Befunde sind in der MAK-Begründung von 2001 (Greim 2001) zusammengestellt. Ferner liegt eine Evaluierung des Stoffes durch IARC (1999) vor.

Seitens der MAK-Kommission wurden aus den bislang vorliegenden epidemiologischen Studien gewisse Hinweise auf eine mögliche krebserzeugende Wirkung abgeleitet; seitens IARC (1999) wurde ein konsistentes Mehrauftreten von Krebs nicht gesehen ("These investigations do not indicate a consistent excess of cancer at any site"). Die dabei besonders diskutierten epidemiologischen Studien von Bulbulyan wurden im Jahre 2001 nochmals zusammenfassend publiziert, ohne dass neue Daten zugefügt wurden, die in den bisher bewerteten Studien noch nicht enthalten waren (Zaridze et al. 2001). Die Ergebnisse einer weiteren neuen Publikation liefern keine für die Bewertung relevanten Daten (Colonna und Laydevant 2001).

Die zuvor sehr unzureichende Datenlage zur tierexperimentellen Karzinogenese hat sich durch die Publikation einer NTP-Inhalationsstudie (NTP 1998) an Ratten und Mäusen grundlegend geändert. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend, in Anlehnung an die Zusammenstellungen in der MAK-Begründung von 2001 (Greim 2001), wiedergegeben.

Mutagenität: (Zusammenstellung nach Greim 2001 und IARC 1999)

Chloropren ist in reiner Form instabil und bildet Dimere und Oligomere. Diese bei Alterung von Chloropren entstehenden Verbindungen sowie möglicherweise zugesetzte Stabilisatoren sind vermutlich die Ursache für die widersprüchliche Datenlage zur Gentoxizität von Chloropren. Chloropren-Dimere sind mutagen im Ames-Test. Während frisch destilliertes reines Chloropren nicht mutagen im Ames-Test ist, zeigt gealtertes Chloropren eine mutagene Wirkung in diesem Testsystem ohne Zusatz von S9-Mix. Ebenfalls inaktiv war Chloropren in einem geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test an *Drosophila melanogaster*; ein weiterer Test führte zu einem schwach positivem Ergebnis jedoch bei fehlender Dosisabhängigkeit. Chloropren zeigte keine mutagene Wirkung in vitro an V 79-Zellen, war jedoch positiv in einem Zelltransformationstest in vitro an Hamsterlungenzellen ohne Zusatz von S9-Mix.

Die Daten zur Genotoxizität von Chloropren in vivo sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Positive Ergebnisse wurden überwiegend in solchen Studien erhalten, deren Validität aufgrund nur sehr unzureichender Dokumentation und meist fehlender Angaben zur Reinheit des Prüfmusters fraglich ist. Aus validen Studien ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine in vivo-mutagene Wirkung von reinem Chloropren.

Testsystem	Testorganismus	Konz./Dosis	Ergebnis
MNT (KM)	Wistar-Ratte	368 mg/m ³	negativ ^o
MNT (KM)	Maus	760 mg/m ³	positiv ^o
CA (KM)	Ratte	3,8 mg/m ^{3*}	positiv ^o
CA (KM)	Maus	0,13 mg/m ^{3*}	positiv ^o
CA, SCE (KM)	B6C3F1-Maus	736 mg/m ³	negativ ^o
DLT	Albino-Ratte	3,8 mg/m ^{3*}	positiv ^{o^}
DLT	Albino-Ratte	0,14 mg/m ^{3*}	positiv ^{o^}
DLT	Wistar-Ratte	368 mg/m ³	negativ
DLT	C57BL/6-Maus	0,13 mg/m ^{3*}	positiv ^{o^}
DLT	Maus	3,5 mg/m ^{3*}	positiv ^{o^}
DLT	Swiss-Maus	368 mg/m ³	negativ

*) niedrigste effektive Dosis/Konzentration

^o) keine Angaben zur Reinheit des Prüfmusters

[^]) unzureichende Dokumentation von Methodik und Ergebnissen

MNT: Mikronucleus-Test KM: Knochenmark CA: Chromosomenaberration

SCE: Schwesterchromatidaustausch DLT: Dominant-Letal-Test

Kanzerogenität:

Ratte

Gruppen von 50 männlichen und weiblichen F344/N-Ratten wurden 2 Jahre lang, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, gegenüber 0; 12,8; 32 oder 80 ml 2-Chloropren/m³ exponiert. Bei der niedrigsten Konzentration von 12,8 ml/m³ war bei beiden Geschlechtern das Auftreten von Hyperplasien des Alveolarepithels und bei männlichen Tieren die Inzidenz für Atrophien und Nekrosen des olfaktorischen Epithels signifikant erhöht. Bei weiblichen Tieren waren signifikant erhöhte Inzidenzen für Läsionen des olfaktorischen Epithels bei 32 ml/m³ zu beobachten. Bei dieser Konzentration wurden bei beiden Geschlechtern auch signifikant vermehrt Basalzellhyperplasien, chronische Entzündungen und Metaplasien beobachtet (Tabelle 1, NTP 1998).

Die Inzidenzen für Plattenepithelpapillome und -karzinome der Mundhöhle waren bei beiden Geschlechtern ab der niedrigsten Konzentration dosisabhängig erhöht; bei der höchsten Konzentration war diese Erhöhung statistisch signifikant. Nicht signifikant erhöhte Inzidenzen wurden bei beiden Geschlechtern für Follikelzelladenome oder -karzinome der Schilddrüse sowie für tubuläre Adenome oder -karzinome der Niere beobachtet. Darüber hinaus war bei weiblichen Tieren die Inzidenz für Fibroadenome der Milchdrüse und bei männlichen Tieren die Inzidenz für bronchioalveoläre Karzinome leicht erhöht (Tabelle 1, nach NTP 1998).

Maus

Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden 2 Jahre lang, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, gegenüber 0, 12, 8; 32 oder 80 ml 2-Chloropren/m³ exponiert. Signifikant erhöhte Inzidenzen für Hyperplasien der Lunge wurden bei beiden Geschlechtern ab der niedrigsten Konzentration beobachtet. Ab dieser Konzentration zeigten männliche Tiere Hyperplasien der Nierentubuli und weibliche Tiere eine verstärkte Proliferation hämatopoetischer Zellen in der Milz; diese trat bei männlichen Tieren erst bei der mittleren Konzentration auf. Bei der höchsten Konzentration von 80 ml/m³ war bei beiden Geschlechtern die Inzidenz für Atrophien und Metaplasien des olfaktorischen Epithels der Nase und für Hyperplasien des Vormagens signifikant erhöht (Tabelle 2, NTP 1998).

Ab der niedrigsten Konzentration von 12,8 ml/m³ wiesen männliche Mäuse eine signifikant erhöhte Häufigkeit für Hämangiome oder Hämangiosarkome auf. Bei weiblichen Tieren wurden ab dieser Konzentration signifikant vermehrt bronchioalveoläre Adenome und Karzinome sowie Sarkome der Haut beobachtet. Ab 32 ml/m³ traten bei männlichen Tieren signifikant vermehrt Adenome oder Karzinome der Harderschen Drüse und bei weiblichen Tieren Leberkarzinome auf. Bei der höchsten Konzentration waren bei männlichen Tieren die Inzidenzen für Adenome der Nierentubuli und bei weiblichen Tieren die Inzidenzen für Adenome der Harderschen Drüse und Karzinome der Milchdrüse signifikant erhöht (Tabelle 2, nach NTP 1998).

Reproduktionstoxizität: (Zusammenstellung nach Greim 2001)

Salnikova und Fomenko (1973, 1975) exponierten trächtige Ratten gegen Inhalationskonzentrationen zwischen 0,056 und 13 mg/m³. Oberhalb von 0,13 mg/m³ traten embryo-toxische Effekte auf. Bei Gabe zwischen dem 5 und 16 Tag der Gestation wurde über das Auftreten von Meningoenzephalozelen als teratogenem Effekt berichtet (Zitierung der russischen Arbeit nach IARC).

Culik et al. (1978) exponierten männliche ChR-CD Ratten gegen 25 ppm (90 mg/m³) Chloropren (22 Tage, 4h/d) und verpaarten sie über 8 Wochen mit unbehandelten Weibchen. Einflüsse auf die Reproduktion wurden nicht beobachtet.

Gleichfalls exponierten Culik et al. (1978) trächtige ChR-CD Ratten (4h/d, Konzentrationen: 0, 1, 10, 25 ppm, entspr. 0, 3,6, 36, 90 mg/m³) vom Tag 3 bis 20 der Gestation gegenüber Chloropren. Ab 10 ppm wurden gering erhöhte fötale Resorptionen und erniedrigte Körpergewichte der Nachkommen gefunden. Weitere Effekte maternaler, embryonaler oder fötaler Toxizität wurden nicht gefunden.

Im Rahmen der o.a. NTP-Studie zur Kanzerogenität (Melnick et al. 1996, NTP 1997) an Fischer 344/N Ratten und B6C3F1 Mäusen wurde bei Ratten in der 200-ppm-Gruppe eine Reduktion der Spermienmobilität von 87% (Kontrollen) auf 80% gefunden. Bei Mäusen trat dieser Effekt nicht auf.

Fazit:

Krebserzeugende Wirkung:

In einer Langzeit-Inhalationsstudie hat sich 2-Chloropren als kanzerogen bei Ratten und Mäusen erwiesen. Hauptzielorgane sind bei Ratten Mundhöhle, Lunge, Niere, Schilddrüse sowie Milchdrüse und bei Mäusen Lunge, Niere, Leber, Haut, blutbildendes System, Hardersche Drüse und Milchdrüse.

Aufgrund dieser Befunde ist 2-Chloropren im Tierexperiment eindeutig krebserzeugend. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass auch Hinweise aus epidemiologischen Studien bestehen, dass 2-Chloropren auch beim Menschen ein wirksames und pluripotentes Kanzerogen sein könnte (Bewertung seitens der MAK-Kommmission, siehe Greim 2001).

Aufgrund dieser Sachlage wird 2-Chloropren gemäß den EG-Einstufungskriterien als krebserzeugend Kategorie 2 (C: 2) eingestuft.

Erbgutverändernde Wirkung:

Die Datenlage zur Mutagenität ist uneinheitlich. Im Salmonella-Mutagenitätstest ist 2-Chloropren nicht mutagen, wohl aber entstehende Alterungsprodukte (Dimere und Oligomere). Dieser Umstand wird in Zusammenhang mit der Uneinheitlichkeit vorliegender Befunde gesehen (s. auch: IARC 1999). Positive in vivo-Ergebnisse wurden überwiegend in solchen Studien erhalten, deren Validität aufgrund nur sehr unzureichender Dokumentation und meist fehlender Angaben zur Reinheit des Prüfmusters fraglich ist. Aus validen Studien ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine in vivo-mutagene Wirkung von reinem Chloropren.

Aufgrund dieser Sachlage erfolgt keine Einstufung gemäß EG-Kriterien (M: -).

Reproduktionstoxische Wirkungen:

Effekte zur Reproduktionstoxizität, die in früheren russischen Arbeiten berichtet wurden (Salnikova und Fomenko 1973, 1975), wurden in einer umfangreicheren späteren Studie von Culik et al. (1978) nicht bestätigt. Aufgrund dieser Sachlage erfolgt keine Einstufung gemäß den EG-Kriterien (R_{F,E}: -).

Literatur:

- [1] Bulbulyan MA, Changuina OV, Zaridze DG, Astashevsky SV, Colin D, Boffetta P (1998) Cancer mortality among Moscow shoe workers exposed to chloroprene (Russia). *Cancer Causes Control* 9: 381-387
- [2] Bulbulyan MA, Margaryan AG, Illychova AS, Astashevsky SV, Uloyan SM, Cogan VY, Colin D, Boffetta P, Zaridze DG (1999) Cancer incidence and mortality in a cohort of chloroprene workers from Armenia. *Int J Cancer* 81: 31-33
- [3] Colonna M, Laydevant G (2001) A cohort study of workers exposed to chloroprene in the department of Isere, France. *Chem Biol Interact* 135/136: 505-514
- [4] Culik R, Kelly DP, Clary JJ (1978) Inhalation studies to evaluate the teratogenic and embryotoxic potential of β -chloroprene. *Toxicol Appl Pharmacol* 44: 81-88
- [5] Greim, H. (Hrsg.) (2001) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: 2-Chloropren
- [6] IARC (1999) Chloroprene. In: IARC Monographs, Volume 71, Part 1, pp. 227 ff. IARC, Lyon
- [7] Melnick RL, Elwell MR, Roycroft JH, Chou BJ, Ragan HA, Miller RA (1996) Toxicity of inhaled chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicology* 108: 79-91
- [8] NTP (1998) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chloroprene (CAS no. 126-99-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NTP TR 467, NIH Publication No. 98-3957, US Department of Health and Human Services, Washington DC
- [9] Salnikova LS, Fomenko VN (1973) Experimental investigation of the influence produced by chloroprene on the embryogenesis. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 17: 23-26 (Russisch, zitiert nach IARC 1999)
- [10] Salnikova LS, Fomenko VN (1975) Comparative Characterization on the embryotropic effect produced by chloroprene, depending upon the mode of its action with different routes of entrance. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 19: 30-33 (Russisch, zitiert nach IARC 1999)

- [11] Zaridze D, Bulbulyan M, Changuina O, Margaryan A, Boffetta P (2001) Cohort studies of chloroprene-exposed workers in Russia. *Chem Biol Interact* 135/136: 487-503.

Tab. 1: Ergebnisse der 2-Jahres-Inhalationsstudie zur kanzerogenen Wirkung von 2-Chloropren an der Ratte (NTP 1997)

Spezies	F344/N-Ratten, je 50 männl. (m) und 50 weibl. (w) Tiere				
	Inhalation				
Konzentration	0; 12,8; 32; 80ml/m ³				
Dauer	6h/d, 5 d/w, 2 Jahre				
		Konzentration (ml/m ³)			
		0	12,8	32	80
Überlebende	m	13/50	9/50	5/50	4/50
	w	29/49	28/50	26/50	21/50
Pathologische Effekte (ohne Neoplasien)					
Lunge: Hyperplasie des	m	5/50	16/50*)	14/49*)	25/50*)
Alveolarepithels	w	6/49	22/50*)	22/50*)	34/50*)
Niere: Stärkegrad der	m	2,8	3,0	3,1	3,5
Nephropathie	w	1,9	2,0	2,0	2,2
Olfaktorisches Epithel:	m	3/50	12/50*)	46/49*)	48/49*)
Atrophie	w	0/49	1/50	40/50*)	50/50*)
Fibrose	m	0/50	0/50	0/49	47/49*)
	w	0/49	0/50	0/50	49/50*)
adenomatöse Hyperplasie	m	2/50	0/5	1/49	42/49*)
	w	0/49	0/50	0/50	27/50*)
Basalzellhyperplasie	m	0/50	0/50	38/49*)	46/49*)
	w	0/49	0/50	17/50*)	49/50*)
chronische Entzündung	m	0/50	5/50	9/49*)	49/49*)
	w	0/49	0/50	2/50	33/50*)
Metaplasie	m	6/50	5/50	45/49*)	48/49*)
	w	0/49	1/50	35/50*)	50/50*)
Nekrose	m	0/50	11/50*)	26/49*)	19/49*)
	w	0/49	0/50	8/50*)	12/50*)
Neoplasien					
Mundhöhle: Plattenepithel- papillome	m	0/50	2/50	4/50	10/50*)
	w	1/49	2/50	2/50	7/50*)
Plattenepithelpapillome oder -karzinome	m	0/50	2/50	5/50	12/50*)
	w	1/49	3/50	5/50	11/50*)
Schilddrüse: Follikelzell- adenome oder -karzinome	m	0/50	2/50	4/49	5/50
	w	1/49	1/50	1/50	5/50
Milchdrüse: Fibroadenome	w	24/49	32/50	36/50	36/50
Lunge: bronchioalveoläre Karzinome	m	0/50	2/50	1/49	4/50

bronchioalveoläre Adenome oder Karzinome	m	2/50	2/50	4/49	6/50
Neoplasien					
Niere: tubuläre Adenome, „extended evaluation“	(m)	1/50	6/50	6/50	7/50
„standard and extended evaluations combined“	(m)	1/50	7/50	6/50	8/50
Tubuläre Adenome oder Karzinome „extended evaluation“	(m)	1/50	7/50	6/50	7/50
„standard and extended evaluations combined“	(w)	0/49	1/50	0/50	4/50

*) Signifikant ($p \leq 0,01$) verschieden von der Kontrollgruppe

Tab. 2: Ergebnisse der 2-Jahres-Inhalationsstudie zur kanzerogenen Wirkung von 2-Chloropren an der Maus (NTP 1997)

Spezies	B6C3F1 -Mäuse, je 50 m und 50 w		Konzentration [ml/m ³]			
	Applikation	Inhalation	0	12,8	32	80
Konzentration	0; 12, 8; 32; 80 ml/m ³					
Dauer	6h/d, 5 d/w, 2 Jahre					
Überlebende	m	27/50	27/50	14/50	13/50	
	w	35/50	16/50	1/50	3/50	
Pathologische Effekte (ohne Neoplasien)						
Lunge: bronchioläre Hyperplasie	m	0/50	10/50*)	18/50*)	23/50*)	
	w	0/50	15/49*)	12/50*)	30/50*)	
histiozytäre Infiltration	m	7/50	8/50	11/50	22/50*)	
	w	1/50	14/49*)	18/50*)	23/50*)	
Vormagen: epitheliale Hyperplasie	m	4/50	6/48	7/49	29/50	
	w	4/50	3/49	8/49	27/50	
Niere: tubuläre Hyperplasie	m	0/50	4/49	5/50	5/50	
Nase: olfaktorisches Epithel Atrophie	m	7/50	8/48	7/50	49/50*)	
	w	6/50	5/49	4/49	47/50*)	
Metaplasie	m	6/50	5/48	5/50	49/50*)	
	w	2/50	3/49	1/49	44/50*)	
adenomatöse Hyperplasie	m	3/50	2/48	2/50	48/50*)	
	w	2/50	3/49	0/49	44/50*)	
Milz: hämatopoetische Zellproliferation	m	26/50	22/49	35/50*)	31/50*)	
	w	13/50	25/49*)	42/49*)	39/50*)	
Neoplasien						
Lunge: bronchioalveoläre Adenome	m	8/50	18/50	22/50*)	28/50*)	
	w	2/50	16/49*)	29/50*)	26/50*)	
bronchioalveoläre Karzinome	m	6/50	12/50	23/50*)	28/50*)	
	w	2/50	14/49*)	16/50*)	28/50*)	
bronchioalveoläre Adenome oder Karzinome	m	13/50	28/50*)	36/50*)	43/50*)	
	w	4/50	28/49*)	34/50*)	42/50*)	
Blutbildendes System: Hämangiosarkome	m	3/50	13/50*)	22/50*)	19/50*)	
	w	4/50	6/50	17/50*)	5/50	
Hämangiome oder Hämangiosarkome	m	3/50	14/50*)	23/50*)	21/50*)	
	w	4/50	6/50	18/50*)	8/50	

Hardersche Drüsen: Adenome	m	2/50	5/50	8/50*)	10/50*)
	w	1/50	3/50	3/50	8/50*)
Adenome oder Karzinome	m	2/50	5/50	10/50*)	12/50*)
	w	2/50	5/50	3/50	9/50
Milchdrüse: Karzinome	w	3/50	4/50	7/50	12/50*)
Niere: tubuläre Adenome					
„extended evaluation"	m	0/50	1/50	2/50	6/50*)
„standard and extended					
evaluations combined"	m	0/50	2/49	3/50	9/50*)
Leber:					
hepatozelluläre Karzinome	w	4/50	11/49	14/50*)	19/50*)
hepatozelluläre Adenome					
oder Karzinome	w	20/50	26/49	20/50	30/50
Haut: Sarkome	w	0/50	11/50*)	11/50*)	18/50*)
Mesenterium: Sarkome	w	0/50	4/50	8/50*)	3/50
Zymbaldrüse: Karzinome	w	0/50	0/50	0/50	3/50
Vormagen: Plattenepithel	m	1/50	0/50	2/50	4/50
Papillome	w	0/50	0/50	0/50	4/50

*) Signifikant ($p \leq 0,01$) verschieden von der Kontrollgruppe

Stand: Mai 2002