

4-Vinylcyclohexen

(CAS-Nr.: 100-40-3)

Vorbemerkung:

Es liegt eine umfangreiche Zusammenfassung des toxischen Wirkprofils von 4-Vinylcyclohexen (VCH) vor [Greim, 1997].

Metabolismus

VCH wird bevorzugt am Ring zu Vinylcyclohexen-1,2-epoxid und in geringerem Maße auch an der Seitenkette zu Vinylcyclohexen-7,8-epoxid epoxidiert. Die direkte Bildung des Metaboliten Vinylcyclohexendiepoxyd (VCD) aus VCH wurde bisher nur unzureichend in-vitro untersucht und nicht nachgewiesen.

in vivo

Nach i.p. Applikation von 800 mg VCH/kg KG an weibliche B6C3F₁-Mäuse und F-344-Ratten wurde VCH-1,2-epoxid im Blut von Mäusen 2 Stunden nach der Applikation in einer Konzentration von 41 nmol/ml nachgewiesen, während bei Ratten kein VCH-1,2-epoxid nachgewiesen werden konnte (Smith et al. 1990). VCH-7,8-epoxid war bei einer Nachweisgrenze von 2,5 nmol/ml weder im Blut von Mäusen noch von Ratten nachweisbar.

in vitro

Die vorliegenden Daten zum in-vitro Metabolismus von VCH sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Epoxidbildung wurde teilweise unter Zusatz des Epoxidhydrolaseinhibitors 3,3,3-Trichlorpropen-1,2-oxid untersucht. Danach ergibt sich, dass Lungen- und Lebermikrosomen der Maus im Vergleich zur Ratte deutlich verstärkt die als kritisch anzusehenden Epoxide bilden und deren Lebermikrosomen darüber hinaus eine verringerte detoxifizierende Aktivität aufweisen. In den Ovarmikrosomen von Ratte und Maus konnte weder eine aktivierende noch eine detoxifizierende Aktivität nachgewiesen werden. Die begrenzten Daten mit menschlichen Lebermikrosomen deuten an, dass deren Enzymaktivität eher mit der der Ratte als der der Maus vergleichbar ist.

Tab. 1: Maximale Umsetzungsgeschwindigkeiten (nmol/min/mg Protein) von VCH mit Lebermikrosomen von Ratten, Mäusen und Menschen sowie mit Lungen- und Ovarienmikrosomen von Ratten und Mäusen (Keller et al. 1997, Smith et al. 1990, Smith and Sipes 1991, Watabe et al. 1981)

	Leber			Lunge		Ovar	
	Ratte* (Stamm)	Maus (B6C3F ₁)	Mensch (n=12)	Ratte (CrI: CDBR)	Maus (B6C3F ₁)	Ratte (CrI: CDBR)	Maus (B6C3F ₁)
VCH zu VCH-1,2-epoxid	° 1,4 (F344) ° 0,49 (Wistar) ° 0,20	° 9,1 ° 11,1	0,67	1,39	3,49	—	—
VCH zu VCH-7,8-epoxid	° 0,12 (Wistar) ° 0,07	0,91	< 0,09	—	1,83	—	—
VCH zu VCD	— (Wistar)	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
VCH-1,2-epoxid zu VCD	3,69	5,35	n.u.	2,06	2,70	—	—
VCH-7,8-epoxid zu VCD	9,45	8,83	n.u.	1,35	11,8	—	—
VCH-1,2-epoxid zu VCH-1,2-diol	6,53	5,76	n.u.	—	—	—	—
VCH-7,8-epoxid zu VCH-7,8-diol	135,8	—	n.u.	—	—	—	—
Hydrolyse von VCD	5,51	0,63	n.u.	0,39	1,06	0,90	n.v.

— : nicht nachgewiesen

n.v.: nicht ausreichend Ovargewebe vorhanden

* : CrI: CDBR-Ratten, falls nicht anders angegeben

n.u.: nicht untersucht

Genotoxizität

VCH war im Ames Test bei den Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit und ohne Stoffwechselaktivierung nicht mutagen (Zeiger et al. 1987, in: MAK-Begründung VCH 1997). Die zytogenetische Analyse der Knochenmarkzellen von Ratten und Mäusen die inhalativ für 13 Wochen gegenüber VCH exponiert waren (Stadler 1994, in: ACGIH 1996), ergab keine Anzeichen für eine klastogene Wirksamkeit (Bentley 1994, in: ACGIH 1996). Es wurden keine Angaben zur toxischen Wirkung auf die Knochenmarkzellen gemacht.

Kanzerogenität

In Maisöl gelöstes VCH wurde F344-Ratten und B6C3F₁-Mäusen mittels Schlundsonde in Dosierungen von 200 und 400 mg/kg KG/Tag an 5 Tagen/Woche über 2 Jahre verabreicht (NTP 1986).

Bei Ratten war die Überlebensrate bei den männlichen Tieren der niedrigen Dosisgruppe ab der 88. Woche signifikant vermindert und in der hohen Dosisgruppe bereits ab der 5. Versuchswoche. Die Überlebensrate bei den weiblichen Ratten war in der niedrigen Dosisgruppe ab der 102. Woche und in der hohen Dosisgruppe schon ab der 3. Woche signifikant verringert. Das Körpergewicht war bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe ab der 72. Woche um bis zu 14 % verringert. Bei den anderen Gruppen bestand bezüglich der Körpergewichtsentwicklung kein Unterschied zur Kontrolle. Die signifikant erhöhten neoplastischen Veränderungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. An nicht-neoplastischen Veränderungen traten im Vormagen der exponierten Ratten epitheliale Hyperplasien etwas häufiger auf als bei den Kontrollen.

Bei Mäusen war die Überlebensrate bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe ab der 29. Woche signifikant vermindert und bei den Weibchen der hohen Dosisgruppe ab der 32. Woche. Das Körpergewicht war bei den Männchen der niedrigen Dosisgruppe von der 28. bis zur 60. Versuchswoche vermindert (max. 7 %) und in der hohen Dosisgruppe von der 8. bis zur 76. Versuchswoche (max. 13 %). Danach entsprach das Körpergewicht der behandelten männlichen Mäuse dem der Kontrollen. Bei den Weibchen der hohen Dosisgruppe war das Körpergewicht ab der 20. Versuchswoche vermindert (max. 12 %) während das Körpergewicht bei den Weibchen der niedrigen Dosisgruppe höher bzw. vergleichbar mit dem der Kontrolltiere war.

An nicht-neoplastischen Effekten traten bei den exponierten Mäusen Blutstauungen in der Lunge, in der Leber (nur m) und in der Nebenniere (nur w) sowie Atrophien der roten Pulpa in der Milz (nur m) und Hyperplasien in der Nebennierenrinde (nur w) vermehrt auf. Im Vormagen waren Ulcera, Entzündungen und epitheliale Hyperplasien zu finden.

Die signifikant erhöhten neoplastischen Veränderungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei den Weibchen traten vor allem Tumore an den Ovarien und kapsuläre Adenome in der Nebenniere auf.

An den Ovarien waren dies im wesentlichen Granulosazelladenome, eine geringfügige, jedoch nicht statistisch signifikante Erhöhung der Granulosazellkarzinome (0/49; 1/48 (2 %); 2/47 (4%)), historische Kontrolle 0,2 % sowie (gemischte) Adenome an proliferierenden Zellen des Keimepithels und der Granulosazellen. Tubuläre Hyperplasien (1/49, 5/48, 13/47) und Hyperplasien der Granulosazellen (0/49, 5/48, 1/47) traten ebenfalls bei den Ovarien der exponierten Mäuse gehäuft auf.

Tabelle 2: Kanzerogenität von VCH nach oraler Verabreichung bei Ratten (NTP 1986)

Dosis (mg/kg KG/d)		0	200	400	historische Kontrolle % (Bereich)
Überlebende (nach 104 Wochen)	m w	33/50 40/50	13/50 28/50	5/50 13/50	
Plattenepithelzelladenom- oder Karzinom der Haut	m	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	4/50 (8 %)*	1,9 (0-10)
Vorhautdrüsenadenom- oder Karzinom	m	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)	3/50 (6 %)*	3,6 (max. 14%)
Adenom oder Karzinom des vorderen Hypophysenlappens	w	19/50 (38 %)	24/48 (50 %)*	7/44 (16 %)	41,3 (27-60)
Adenom oder Karzinom der Klitorisdrüse	w	1/50 (2 %)	5/50 (10 %)*	0/49 (0 %)	2,1 (0-6)

*: statistisch signifikant

Tabelle 3: Kanzerogenität von VCH nach oraler Verabreichung bei Mäusen (NTP 1986)

Dosis (mg/kg KG/d)		0	200	400	historische Kontrolle % (Bereich)
Überlebende (nach 104 Wochen)	m w	37/50 40/50	39/50 39/50	7/50 17/50	
Lungenadenome oder -Karzinome	m	4/49 (8 %)	11/50 (22 %)*	4/50 (8 %)	14,3 (2-26)
Nebenniere, Kapsuläre Adenome	w	0/50 (0 %)	3/49 (6 %)	4/48 (8 %)*	0,7 (0-4,3)
Ovar, Granulosazelladenom	w	1/49 (2 %)	9/48 (19 %)*	11/47 (23 %)*	0,2 %
Ovar, Adenom aus verschiedenen Zellen	w	0/49 (0 %)	25/48 (52 %)*	11/47 (23 %)*	0

*: statistisch signifikant

Die lebenslange dermale Applikation einer Lösung die zu gleichen Teilen aus VCH und Benzol bestand (3x/Woche, Vinylcyclohexenmenge ca. 45 mg) führte bei Mäusen (n = 30) an der Haut zu massiven Schäden und zu 5 Plattenepithelzellpapillomen und einem Plattenepithelzellkarzinom (Van Duuren et al. 1963, in: MAK-Begründung VCH, 1997). In der mit 100 mg Benzol behandelten Kontrollgruppe (n = 150) traten 11 Papillome und ein Karzinom auf. Bei einer Dosierung von 9 mg VCH (gleiches Behandlungsschema) waren keine Hauttumoren nachweisbar (Van Duuren et al. 1965, in: IARC 1994b).

Reproduktionstoxizität / Fertilität:

In Maisöl gelöstes VCH wurde männlichen und weiblichen Swiss-CD1-Mäusen über 2-Generationen mittels Schlundsonde verabreicht. Die Dosierungen für die F₀-Generation waren 0, 100, 250 und 500 mg/kg KG/d und für die F₁-Generation 0 und 500 mg/kg/d. Männliche und weibliche Tiere der F₀-Generation wurden in der ersten Behandlungswoche getrennt, danach von der 2. bis zur 15. Behandlungswoche paarweise gehalten.

Die Anzahl der Nachkommen der F₀-Generation war nicht beeinträchtigt. Das Körpergewicht der F₀-Weibchen der hohen Dosisgruppe war 18 Wochen nach Behandlungsbeginn signifikant vermindert (8 %). Die F₀-Generation wurde nicht weiter untersucht.

Das Geburtsgewicht der Nachkommen in der 500 mg/kg KG-Gruppe (= F₁-Generation) war im Vergleich zur Kontrolle um 4 % erniedrigt; dieser Effekt war jedoch nach Normierung auf die Wurfgröße nicht mehr signifikant. Die Körpergewichtsentwicklung der F₁-Generation war bis zum Alter von 21 Tagen mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Danach wurden nur die F₁-Tiere der 0 und 500 mg/kg-Gruppe im Versuch belassen und mit VCH weiterbehandelt. Bis zum Alter von 74 Tagen wurden die F₁-Tiere getrennt nach Geschlecht gehalten und anschließend verpaart.

Die Anzahl der Nachkommen sowie die Anzahl der Jungtiere/Wurf, der Anteil der lebend-geborenen Jungtiere, das Geschlechtsverhältnis und das Jungtier-Lebendgewicht waren nicht beeinträchtigt. Ab einem Alter von 77 Tagen wiesen die behandelten F₁-Tiere ein gegenüber der Kontrolle vermindertes Körpergewicht auf; bei Versuchsende war das Gewicht der Männchen um 6,5 % und das der Weibchen um 8,5 % niedriger.

Bei der Autopsie der ca. 117 Tage alten F₁-Tiere war das relative Lebergewicht der VCH-Gruppe bei beiden Geschlechtern erhöht (max. 8 %). Die Spermakonzentration im Hodenhomogenat der VCH-behandelten F₁-Männchen war um 17 % und die Spermienkonzentration im Nebenhoden um 11 % verringert. Die Spermienmotilität im Nebenhoden war signifikant erhöht (um 24 %). Die Spermien-Morphologie war gegenüber der Kontrolle nicht signifikant verändert und die Hodenhistologie wies keine Auffälligkeiten auf.

In den Ovarien der VCH-behandelten F₁-Weibchen war die Zahl der Primärfollikel um 33 %, die der Sekundärfollikel um 55 % und die der Bläschenfollikel um 33 % gegenüber den Kontrollwerten signifikant vermindert. Der Oestruszyklus und das Ovargewicht waren unverändert.

Die Tiere der F₂-Generation wurden nicht weiter untersucht.

Insgesamt hat diese Studie gezeigt, daß die 17-18wöchige orale Gabe von 500 mg VCH/kg KGW/Tag bei der Maus zu einer verzögerten Körpergewichtszunahme bei F₀- und F₁-Weibchen und bei F₁-Männchen, zu einem erhöhten Lebergewicht der F₁-Tiere sowie zu deutlich toxischen Effekten auf die Primärfollikel und schwachen Effekten auf die Spermatogenese führt. Die Reproduktionsfähigkeit und -Leistung der Tiere blieb jedoch unbeeinträchtigt [Grizzle et al., 1994].

Auch in einem 90-Tage-Versuch an B6C3F₁-Mäusen mit oraler Gabe führte die Dosis von 1200 mg VCH/kg KGW/Tag bei 10/10 Tieren zu toxischen Effekten auf die Primärfollikel (verringerte Anzahl von Primärfollikeln und reifen Graaf'schen Follikeln im Ovar); die Ovarien der Tiere der 75 – 600 mg/kg-Gruppen wurden nicht histologisch untersucht.[Collins u. Manus, 1987].

Im Rahmen einer Kanzerogenesestudie an B6C3F₁-Mäusen mit oraler Gabe über einen Zeitraum von 105 Wochen traten bereits bei der mit 200 mg/kg KGW/Tag niedrigsten Dosis deutlich vermehrt Neoplasien des Ovars (besonders Granulosazelltumoren) auf .[Collins et al., 1987].

Im Rahmen einer 13-Wochen-Inhalationsstudie wurden je 10 Sprague-Dawley-Ratten und B6C3F₁-Mäuse pro Geschlecht und Dosis für 6 h/d an 5 d/w gegenüber VCH-Konzentrationen von 0; 250; 1000 oder 1500 ppm (Ratte; 1105; 4420; 6630 mg/m³) bzw. von 0; 50; 250 oder 1000 ppm (Maus; 221; 1105; 4420 mg/m³) Ganzkörper-exponiert.

Bei den Mäusen der 1000 ppm-Gruppe kam es zu Lethargie; alle Männchen sowie 8/10 Weibchen verendeten vor Versuchsende. Bei 5/10 Weibchen dieser Dosisgruppe traten Ovaratrophien auf. Hodenatrophien wurden bei je 4/10 Mäusen der Kontrollgruppe und der 1000 ppm-Gruppe und bei 1/10 Mäusen der 250 ppm-Gruppe festgestellt und sind daher als zufallsbedingt anzusehen.

2/10 weiblichen Ratten der 1500 ppm-Gruppe wiesen ebenfalls Ovaratrophien auf.

Bei den männlichen Ratten blieb die Behandlung ohne Effekt auf die Keimdrüsen [Bevan et al., 1996].

Im Rahmen einer 13-Wochen-Studie mit oraler bzw. dermalen Verabreichung von VCH-Diepoxid kam es bei der Maus ab 250 mg/kg KGW oral bzw. ab 5 mg/Tier (ca. 250 mg/kg KGW) dermal zu Ovaratrophien und außerdem ab 250 mg/kg oral auch zu Hodenatrophien. Bei der Ratte traten auch bei den höchsten Dosierungen von 1000 mg/kg KGW oral bzw. 60 mg/Tier (ca. 240 mg/kg KGW) dermal keine Keimzellschädigungen auf [Chhabra et al. 1990].

Zur Untersuchung der Langzeit-Toxizität von VCH auf die Ovarien erhielten weibliche B6C3F₁-Mäuse über einen Zeitraum von 30 Tagen tägliche i.p.-Gaben von je 800 mg VCH/kg KGW und wurden anschließend nach verschiedenen langen Nachbeobachtungszeiten getötet (30 - 360 Tage). Die Anzahl der primären und sekundären Follikel nahm parallel zum Ovargewicht auch nach Ende der VCH-Behandlung weiter ab und nach 240 und 360 Tagen waren keine primären und nur noch wenige sekundäre Follikel sichtbar. Der FSH-Spiegel blieb bis zum Versuchsende unverändert. Nach 240 Tagen waren Inseln von Granulosazellen erkennbar und nach 360 Tagen lag eine Granulosazell-Hyperplasie vor [Douds et al. 1992].

Nach 30tägiger i.p. Gabe von 800 mg VCH/kg KG an weibliche B6C3F₁-Mäuse betrug die Zahl der Oozyten in den Primärfollikeln 11 % und in den Sekundärfollikeln 22 % der Kontroll-Werte. 360 Tage nach Behandlungsbeginn waren keine Oozyten in den Ovarien mehr nachweisbar [Hooser et al., 1994].

Nach i.p.-Gabe von 7,5 mmol VCH/kg KGW/Tag (811 mg/kg KGW/Tag) über einen Zeitraum von 30 Tagen kam es bei B6C3F₁-Mäusen zu einer starken Reduktion der Primärfollikel (85 %). Aufgrund von Analogiebetrachtungen wurde von den Autoren argumentiert, daß das 4-Vinylcyclohexendiepoxid den wirksamen ovarotoxischen Metaboliten darstellt [Doerr et al. 1995].

In einer weiteren Studie wurde der Spezies-Unterschied zwischen Ratte und Maus hinsichtlich der Ovartoxizität von VCH näher untersucht. Dazu erhielten F 344-Ratten und B6C3F₁-Mäuse über einen Zeitraum von 30 Tagen i.p.-Gaben von 0,007 - 7,4 mmol VCH bzw. VCH-Epoxide und anschließend wurde der Gehalt an kleinen Oozyten („small oocytes“) in Abhängigkeit von der Dosis bestimmt. Es wurden die folgenden ED₅₀-Werte erhalten (Dosis in mmol/kg KGW/ Tag, die zu einer 50%igen Verringerung der Anzahl der kleinen Oozyten führt bezogen auf die Kontrollen):

Spezies	VCH	VCH-1,2-epoxid	VCH-7,8-epoxid	VCH-diepoxid
Maus	2,7	0,5	0,7	0,2
Ratte	> 7,4	1,4	n.u.	0,4

n.u.: nicht untersucht

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Maus gegenüber VCH und den VCH-Epoxiden um den Faktor 2-3 empfindlicher ist im Vergleich zur Ratte und außerdem das VCH von der Maus schneller epoxidiert und langsamer detoxifiziert wird [Smith et al., 1990].

In einer Studie an Mäusen wurde die Wirkung von VCH, VCH-1,2-epoxid (VCM) und VCH-Diepoxid (VCD) auf die Testes vergleichend untersucht. Dazu erhielten die Tiere über einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen tägliche i.p.-Gaben von je 800 mg/kg VCH bzw. 200 mg/kg VCM bzw. 320 mg/kg VCD. 2 Satellitengruppen pro Substanz wurden jeweils 30 Tage behandelt und anschließend für 30 oder 60 Tage nachbeobachtet (Recovery-Gruppen).

Weder VCH noch VCM führten zu Hodenatrophien, histologischen Hodenschädigungen oder Veränderungen im FSH-Spiegel. VCD führte demgegenüber zu einer deutlichen Hodenatrophie (0,110 versus 0,440 % KGW; beginnend ab dem 5. Tag) verbunden mit einer nahezu völligen Zerstörung des Keimepithels (beginnend ab dem 10. Tag). Am Ende der 60tägigen Erholungszeit waren Hodengewicht und Keimepithel-Morphologie wieder nahezu normal [DeMerell et al. 1992; Hooser et al., 1995].

Zur Abschätzung der Relevanz dieser Studienergebnisse für den Menschen wurden in vitro-Versuche an menschlichen Lebermikrosomen in vitro durchgeführt. Dabei ergab sich, daß als Hauptmetabolit VCH-1,2-epoxid auftritt und nur geringe Mengen an VCH-7,8-epoxid. Die Epoxid-Bildungsrate betrug nur 1/13 bzw. ½ derjenigen bei der Maus bzw. bei der Ratte [Smith u. Sipes, 1991].

Reproduktionstoxizität / Entwicklungsschädigung:

In der oben beschriebenen 2-Generationenstudie mit Swiss-CD1-Mäusen führte VCH zu keiner erhöhten Letalität bei den Nachkommen [Grizzle et al., 1994]. Das Geburtsgewicht der Nachkommen in der 500 mg/kg KG-Gruppe (= F₁-Generation) war geringfügig erniedrigt (4 %); dieser Effekt war jedoch nach Normierung auf die Wurfgröße nicht mehr signifikant. Das Körpergewicht der F₀-Muttertiere in dieser Dosisgruppe war in der 18. Woche ebenfalls vermindert (8 %). Das Körpergewicht der erwachsenen F₁-Tiere war um 6,9 bzw. 8,5 % erniedrigt und das relative Lebergewicht (bezogen auf KGW) um ca. 8 % erhöht im Vergleich zur Kontrolle. Äußerlich erkennbare Anzeichen von Mißbildungen traten nicht auf; eine Untersuchung auf skelettale oder viszerale Mißbildungen wurde nicht durchgeführt.

Fazit

Genotoxizität

VCH war negativ im Ames Test. Nach inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber VCH für 13 Wochen konnten keine Anzeichen einer klastogenen Wirksamkeit in Knochenmarkzellen festgestellt werden.

Die vorliegenden Daten erlauben keine Einstufung von VCH hinsichtlich Genotoxizität (Mut.: -)

Kanzerogenität

Aufgrund der Untersuchungen zum Metabolismus von VCH kann vermutet werden, dass Mäuse im Vergleich zu Ratten empfindlicher bezüglich einer krebserzeugenden Wirkung von VCH reagieren. Dies scheint sich in den Kanzerogenitätsstudien zu bestätigen, da die bei Ratten statistisch signifikanten Tumore im wesentlichen nur eine geringe Inzidenzerhöhung zeigten und meist im Bereich historischer Kontrollwerte lagen, während insbesondere die Ovarumore der weiblichen Mäuse eine deutlichere Inzidenzsteigerung aufwiesen und zum Teil deutlich über den historischen Kontrollwerten lagen.

Insgesamt erlauben die Tumorbefunde nach den Kriterien des Anhangs I der GefStoffV nur eine Einstufung in die Kategorie 3b der krebserzeugenden Stoffe (Carc. 3b). Die marginal erhöhten Tumorbefunde bei der Ratte wurden nach Dosierungen beobachtet, die die maximal tolerierbare Dosis überschritten. Bei der Maus waren diese Dosierungen weniger toxisch, lagen aber noch im Bereich der maximal tolerierbaren Dosis. Es wurden jedoch im wesentlichen nur gutartige Tumore bei nur einem Geschlecht beobachtet. Außerdem gibt es Hinweise, dass die Empfindlichkeit des Menschen eher der der Ratte als der Maus entspricht. Quantitative Metabolismusstudien in-vivo wären erforderlich, um die Rolle der genotoxischen Metaboliten besser einschätzen zu können. (Carc 3b)

Reproduktionstoxizität / Fertilität:

In einer 2-Generationen-Studie führte die 17-18wöchige orale Gabe von 500 mg VCH/kg KGW/Tag bei der Maus zu deutlich toxischen Effekten auf die Primärfollikel und schwachen Effekten auf die Spermatogenese; die Reproduktionsfähigkeit und -Leistung der Tiere blieb jedoch unbeeinträchtigt.

Auch in anderen Studien an der Maus (90 d oral/1200 mg/kg/d; 90 d Inhalation/1000 ppm; verschiedene i.p.-Studien) konnte die ausgeprägte toxische Wirkung von VCH auf die Ovarfollikel bestätigt werden. Die Tatsache, daß das VCH-Diepoxid auch nach wiederholter dermaler Applikation bei der Maus zur Ovartoxizität führt, läßt vermuten, daß auch im Fall von VCH die dermale Aufnahme zur Reproduktionstoxizität der Substanz beitragen könnte. Die Maus hat sich sowohl bezüglich der Primärfollikel- als auch hinsichtlich der Spermien-Toxizität als deutlich empfindlicher erwiesen als die Ratte und die Empfindlichkeit des Menschen scheint aufgrund von in vitro-Daten eher mit der der Ratte vergleichbar zu sein.

Bei der Einstufung ist zu berücksichtigen:

- 1) daß die deutlichen Effekte auf die weiblichen und die schwachen Effekte auf die männlichen Keimzellen nach oraler Gabe nur bei der Maus bei der Dosis von 500 mg/kg KGW/ Tag auftreten; bei der Ratte treten Ovaratrophien (abgesehen von Studien mit i.p.-Gabe) nur in geringer Inzidenz im 13-Wochen-Inhalationsversuch bei einer Expositions-Konzentration von 1500 ppm = 6630 mg/m³ auf;
- 2) dass im 2-Generationen-Versuch an der Maus die Fertilität unbeeinflusst blieb;
- 3) dass aufgrund der relativen Unempfindlichkeit der Ratte derartige Effekte bis zur Limit-Dosis von 1000 mg/kg KGW/Tag bei der Ratte auch nicht zu erwarten sind;
- 4) dass der Mensch möglicherweise eher noch weniger empfindlich ist als die Ratte.

Daher erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien insgesamt eine Einstufung als fertilitätsmindernd Kategorie 3 (R_F. 3)

Reproduktionstoxizität / Entwicklungsschädigung:

Gezielte Studien zur Entwicklungstoxizität von VCH liegen nicht vor. Aus der 2-Generationen-Studie an der Maus ergeben sich nur vage Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung von VCH (erhöhtes Lebergewicht, verringertes Körpergewicht der adulten Tiere der F₁-Gene-ration). Daher erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung (R_E: -).

Literatur:

- [1] Bentley, K.S. Rat and Mouse Micronucleus Assay of 4-Vinylcyclohexene following subchronic inhalation exposure Chemical Manufacturers Assoc., Study No. BUT-21.0-COT-DHL-04, Medical Research Project No. 9523-0001. E.I., du Pont de Nemours & Co., Newark, DE, 1994 in: ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices: 4-Vinylcyclohexene, 1996
- [2] Bevan, C., Stadler, J.C., Elliott, G.S., Frame, S.R., Baldwin, J.K., Leung, H.-W., Moran, E., Panepinto, A.S.: Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, 1-10 (1996)
- [3] Chhabra, R.S., Elwell, M.R., Peters, A.: Toxicity of 4-vinyl-1-cyclohexene diepoxide after 13 weeks of dermal or oral exposure in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14, 745-751 (1990)
- [4] Collins, J.J., Manus, A.G.: Toxicological evaluation of 4-vinylcyclohexene. I. Prechronic (14-day) and subchronic (13-week) gavage studies in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 21, 493-505 (1987)
- [5] Collins, J.J., Montali, R.J., Manus, A.G.: Toxicological evaluation of 4-vinylcyclohexene. II. Induction of ovarian tumors in female B6C3F₁ mice by chronic oral administration of 4-vinyl-cyclohexene. *J. Toxicol. Environ. Health* 21, 507-524 (1987)
- [6] DeMerell, D.G., Hooser, S.B., Douds, D.A., Sipes, I.G.: Reproductive toxicity of 4-vinyl-cyclohexene and its epoxides in male mice. *Biol. Reprod.* 46 (Suppl.1), 171 (Abstract 483) (1992)
- [7] Doerr, J.K., Hooser, S.B., Smith, B.J., Sipes, I.G.: Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F1 mice: Role of diepoxides. *Chem. Res. Toxicol.* 8, 963-969 (1995)
- [8] Douds, D.A., Hooser, S.B., Hoyer, P.B., Sipes, I.G.: Long term ovarian toxicity of 4-vinyl-cyclohexene in mice. *Toxicologist* 12, 433 (Abstract 1710) (1992)
- [9] Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: 4-Vinylcyclohexen.* Wiley-VCH, Weinheim
- [10] Grizzle, T.B., George, J.D., Fail, P.A., Seely, J.C., Heindel, J.J.: Reproductive effects of 4-vinylcyclohexene in Swiss mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22, 122-129 (1994)
- [11] Hooser, S.B., De Merell, D.G., Douds, D.A., Hoyer, P., Sipes, I.G.: Testicular germ cell toxicity caused by vinylcyclohexene diepoxide in mice. *Reprod. Toxicol.* 9, 359-367 (1995)
- [12] Hooser, S.B., Douds, D.P., De Merell, D.G., Hoyer, P.B., Sipes, I.G.: Long-term ovarian and gonadotropin changes in mice exposed to 4-vinylcyclohexene. *Reprod. Toxicol.* 8, 315-323 (1994)

- [13] Hooser, S.B., Parola, L.R., Van Ert, M.D., Sipes, I.G.: Differential ovotoxicity of 4-vinyl-cyclohexene and its analog, 4-phenylcyclohexene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119, 302-305 (1993)
- [14] IARC, Vol. 60, 374-359, 1994b
- [15] Keller D.A. et al. In vitro metabolism of 4-Vinylcyclohexene in rat and mouse liver, lung and ovary *Toxicol Appl Pharmacol* 144, 36-44. 1997
- [16] NTP, Toxicology and Carcinogenesis studies of 4-Vinylcyclohexene in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) NTP TR 303, 1986
- [17] Smith B.J. et al. Comparison of the disposition and in vitro metabolism of 4-Vinylcyclohexene in the female mouse and rat *Toxicol Appl Pharmacol* 105, 364-371, 1990
- [18] Smith B.J., Sipes I.G. Epoxidation of 4-Vinylcyclohexene by human hepatic microsomes *Toxicol Appl Pharmacol* 109, 367-371, 1991
- [19] Smith, B.J., Mattison, D.B., Sipes, I.G.: The role of epoxidation in 4-vinylcyclohexene-induced ovarian toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105, 372-381 (1990)
- [20] Stadler J.C. Subchronic toxicity study by the inhalation route in rats and mice with 4-Vinylcyclohexene Chemical Manufacturers Assoc., Study No. BUT-21.0-COT-DHL-03, Medical Research Project No. 9523-001. E.I., du Pont de Nemours & Co., Newark, DE, 1994 in: ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices: 4-Vinylcyclohexene, 1996
- [21] Van Duuren B.L. et al. Carcinogenicity of epoxides, Lactones, and peroxy compounds *J Natl Cancer Inst* 31, 41-55, 1963 in: MAK-Begründung 4-Vinylcyclohexene, 1997
- [22] Van Duuren B.L. Carcinogenic epoxides, lactones and hydroperoxides in: Wogan G.N., ed., *Mycotoxin in Foodstuffs*, Cambridge, MA, Massachusetts Institute of Technology Press, pp. 275-285, 1965 in: IARC, Vol. 60, 347-359, 1994
- [23] Watabe T. et al. A comparative study on the metabolism of d-limonene and 4-Vinylcyclohex-1-ene by hepatic microsomes *Xenobiotica* 11, 333-344, 1981
- [24] Zeiger E. et al. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals *Environ Mutagen* 9, Suppl 9, 1-110, 1987 in: MAK-Begründung 4-Vinylcyclohexen, 1997

Stand: Mai 2000