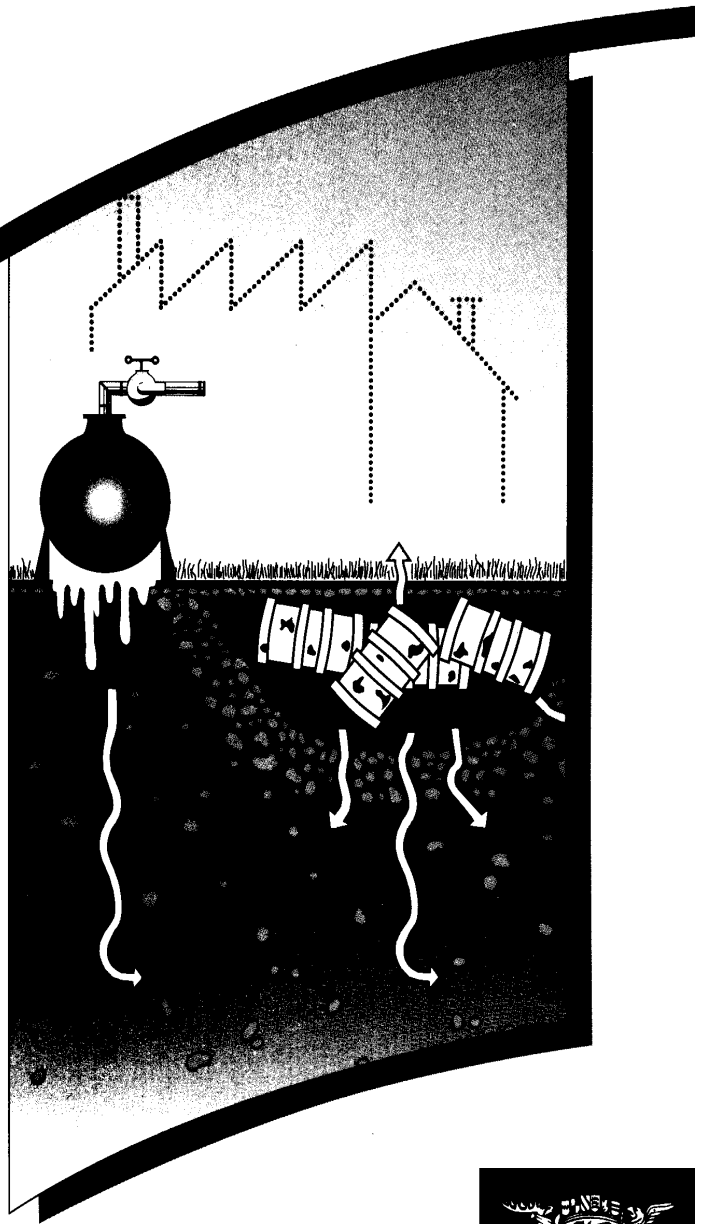


Zentraler Fachdienst Wasser - Boden - Abfall - Altlasten bei
der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg

**Handbuch Altlasten
und Grundwasserschadensfälle**

Kompendium Stoffdatenblätter Anhang Gentoxizität

Texte und Berichte zur Altlastenbearbeitung

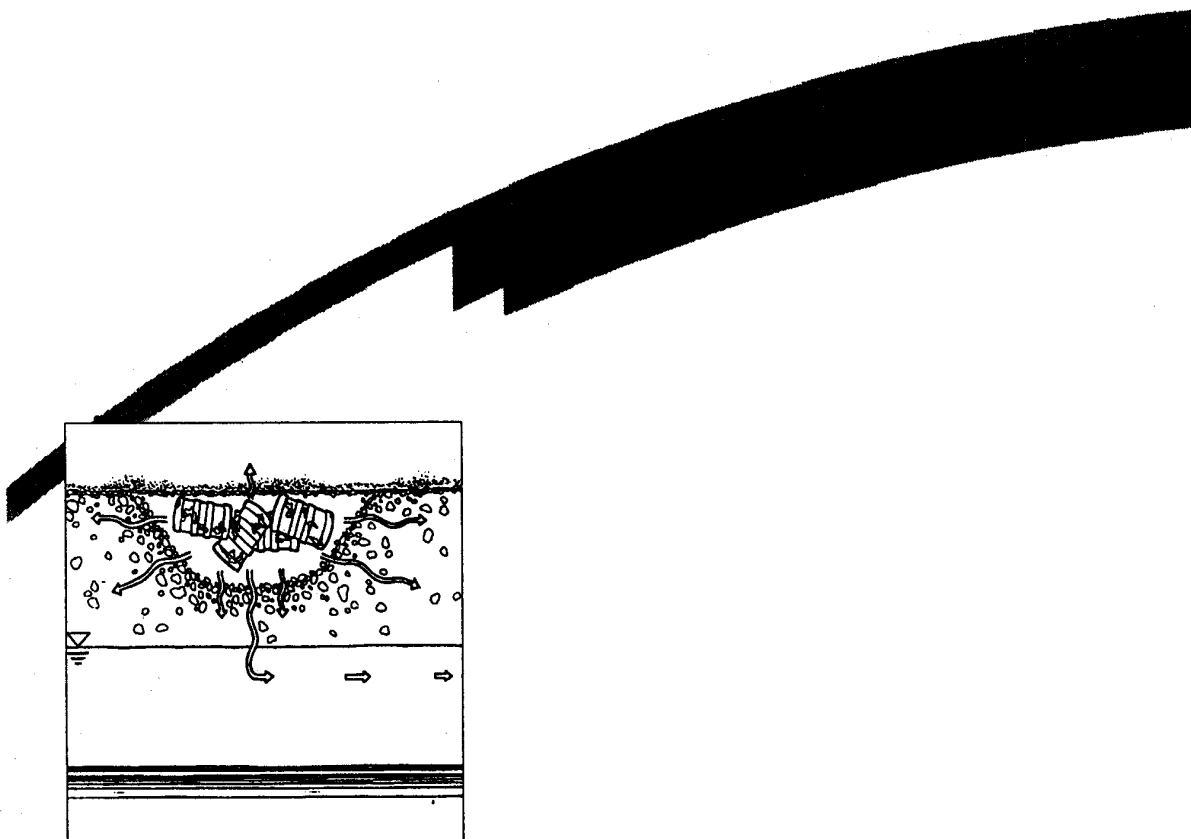


**BODEN
ABFALL
ALLASTEN**



**MINISTERIUM
FÜR UMWELT
UND VERKEHR**

Kompendium Stoffdatenblätter Anhang Gentoxizität



Herausgegeben von der
Landesanstalt für Umweltschutz
Baden-Württemberg
1. Auflage

Karlsruhe 1994



Altlastenfachinformation im WWW

Impressum

Herausgeber: Landesanstalt für Umweltschutz
Baden-Württemberg
Griesbachstr. 1
76185 Karlsruhe

Redaktion: Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg
Abteilung Boden, Abfall, Altlasten
Referat 53 – Altlastenbewertung
Dr. Karl Theo von der Trenck

Verfasser: Jan Oltmanns
Dr. Martin Hassauer
Dr. Klaus Schreiber
Dr. Fritz Kalberlah
FoBiG GmbH
Gerberau 2
79098 Freiburg

Karlsruhe, November 1994

Bei diesem Ausdruck handelt es sich um eine Adobe Acrobat Druckvorlage. Abweichungen im Layout vom Original sind rein technisch bedingt. Der Ausdruck sowie Veröffentlichungen sind -auch auszugsweise- nur für eigene Zwecke und unter Quellenangabe des Herausgebers gestattet.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. DATENBLÄTTER	2
AMMONIUM.....	2
ANILIN.....	3
ARSEN.....	4
BENZIDIN.....	6
BENZOL.....	7
BLEI.....	8
BOR.....	9
CADMIUM.....	10
CHLORBENZOL.....	11
CHLORNITROBENZOLE: 2-CHLORNITROBENZOL.....	12
CHLORNITROBENZOLE: 3-CHLORNITROBENZOL.....	13
CHLORNITROBENZOLE: 4-CHLORNITROBENZOL.....	14
CHLOROFORM.....	15
CHLORPHENOLE: 2-CHLORPHENOL.....	17
CHLORPHENOLE: 2,4-DICHLORPHENOL.....	18
CHLORPHENOLE: 2,4,6-TRICHLORPHENOL.....	19
CHROM.....	20
CHROM: CHROM-III.....	20
CHROM: CHROM VI.....	20
DDT.....	22
3,4-DICHLORANILIN.....	23
1,2-DICHLORBENZOL (1,2-DCB).....	24
1,4-DICHLORBENZOL (1,4-DCB).....	25
1,2-DICHLORETHAN.....	27
DICHLORMETHAN.....	28
DICHLORVINYL-DIMETHYLPHOSPHAT (DICHLORVOS).....	30
2,4-DINITROPHENOL.....	31
2,4-DINITROTOLUOL.....	32
ENDOSULFAN.....	34
ETHYLBENZOL.....	35
FLUORID.....	36
HEXACHLORBENZOL.....	38
HEXACHLORCYCLOHEXANE: ALPHA-HEXACHLORCYCLOHEXAN (ALPHA-HCH).....	39
HEXACHLORCYCLOHEXANE: BETA-HEXACHLORCYCLOHEXAN (BETA-HCH).....	40
HEXACHLORCYCLOHEXANE: GAMMA-HEXACHLORCYCLOHEXAN (LINDAN).....	41
O-KRESOL.....	42
P-KRESOL.....	43
KUPFER.....	44
NICKEL.....	45
NITROBENZOL.....	47
NITROPHENOLE: 2-NITROPHENOL.....	48
NITROPHENOLE: 4-NITROPHENOL.....	49
NITROTOLUOLE: 2-NITROTOLUOL.....	50
NITROTOLUOLE: 3-NITROTOLUOL.....	51
NITROTOLUOLE: 4-NITROTOLUOL.....	52
PARATHION.....	53
PENTACHLORBENZOL.....	54
PENTACHLORPHENOL.....	55
PHENOL.....	56
PHTHALATE: DIETHYLHEXYLPHTHALAT (DEHP).....	57

PAKS: ANTHRACEN.....	59
PAKS: BENZO(A)ANTHRAZEN	60
PAKS: BENZO(A)PYREN	61
PAKS: BENZO(B)FLUORANTHEN	62
PAKS: CHRYSEN	63
PAKS: FLUORANTHEN.....	64
PAKS: NAPHTHALIN.....	65
PAKS: PHENANTHREN.....	66
POLYCHLORIERTE BIPHENYLE (PCB)	67
POLYCHLORIERTE DIBENZODIOXINE (PCDD): OCTACHLORDIBENZODIOXIN.....	68
POLYCHLORIERTE DIBENZODIOXINE (PCDD): 2,3,7,8-TETRACHLORDIBENZO-P-DIOXIN.....	68
POLYCHLORIERTE DIBENZOFURANE (PCDF): OCTACHLORDIBENZOFURAN	69
POLYCHLORIERTE DIBENZOFURANE (PCDF): 2,3,7,8-TETRACHLORDIBENZOFURAN	69
PYRIDIN	70
QUECKSILBER.....	71
TETRACHLORETHEN	73
TETRACHLORMETHAN	74
TOLUOL	76
1,1,1-TRICHLORETHAN	78
TRICHLORETHEN	79
VINYLCHEMISCHES KLORID.....	81
XYLOLE.....	82
ZINK	83
3. LITERATUR FÜR DEN ANHANG GENTOXIZITÄT.....	84

1. Einleitung

Unter dem Sammelbegriff Gentoxizität werden im folgenden sowohl Mutagenität (mit den Endpunkten Genmutation, Chromosomenmutation und Genommutation) als auch eine Erhöhung der Fehlerrate bei der Reduplikation des Genoms (durch DNA-Reparatur-Inhibition u.a.) verstanden.

Die Stoffe wurden in folgende Kategorien eingestuft:

- + **positiv**
- (+) **fraglich positiv**
- (-) **fraglich negativ**
- **negativ**
- n.k.** **nicht klassifizierbar**

In Anlehnung an Basler und v.d.Hude (1) wurden hierfür folgende Kriterien zugrundegelegt:

1. positiv, +:
Die gentoxische Wirkung eines Stoffes wurde in vitro zweifelsfrei festgestellt und durch in vivo-Beobachtungen (am Menschen und/oder im Tierversuch) bestätigt.
2. fraglich positiv, (+):
 - Aus in vitro-Untersuchungen ergeben sich Hinweise auf gentoxische Wirkungen. Die Ergebnisse sind jedoch (noch) nicht durch in vivo-Versuche bestätigt.
oder
 - Es existieren Hinweise auf gentoxische Wirkungen (in vitro und/oder in vivo). Die Daten sind jedoch widersprüchlich und lassen keine abschließende Beurteilung zu.
3. fraglich negativ, (-):
Die vorhandenen Daten deuten auf keine oder nur sehr geringe gentoxische Aktivität hin (auch bei vereinzelt positiven Resultaten). Die Substanz ist jedoch nicht ausreichend untersucht, um eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen.
4. negativ, -:
Die Substanz ist in vitro und in vivo ausreichend untersucht. Die Versuche erbrachten keine Hinweise auf gentoxische Eigenschaften.
5. nicht klassifizierbar, n.k.
Die Datenbasis ist quantitativ so ungenügend oder so widersprüchlich, daß keine Einstufung vorgenommen werden kann.

2. Datenblätter

Ammonium

Berücksichtigt wurden hier keine Ammoniumsalze, bei denen das Anion ursächlich für die Gentoxizität ist (z.B. Ammoniumchromate).

in vitro:

Ammoniumsulfat zeigten in *Salmonella typh.* und Hefen (Stämme nicht angegeben) keine mutagene Wirkung (71).

Ammoniak zeigte bei einem Mutagenitätstest in *E.coli* positive Wirkung, jedoch nur bei toxischen Konzentrationen, so daß dieser Befund allgemein als fraglich bewertet wird (71), (72).

Ammoniumverbindungen verursachten Chromosomenaberrationen, wirkten als Spindelgift und induzierten Polyploidie in Hühnerfibroblasten (72).

Induktion von Chromosomenaberrationen wurde in Hamster-Fibroblasten beobachtet (68), in Mäusefibroblasten Inhibition der DNA-Reparatur und Zellteilung (72).

Möglicherweise können Ammoniumsalze als Komutagen die mutagene Wirkung anderer Substanzen verstärken. Weiterhin wird eine *in vivo* Bildung von mutagenen Nitrosaminen aus Ammonium und Nitrat bzw. Nitrit als wahrscheinlich angesehen (73).

in vivo:

Ammoniak scheint bei *Drosophila*, wenn überhaupt, dann nur schwach mutagen zu wirken:

Eine Studie berichtet leichte mutagene Aktivität bei toxischen Konzentrationen. Tests auf Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen zeigten marginale Effekte. Dominant-Letalmutationen wurden nicht induziert (72).

Berichte über die Induktion von Chromosomenaberrationen bei Ratten nach subchronischer inhalativer Exposition von Ratten mit 19,8 mg/m³ Ammoniak in einer Faktendatenbank (68) sind im Original nicht zugänglich und von anderen Autoren nicht bestätigt.

Gesamtbewertung:

Tests auf Punktmutationen kamen zu negativen oder nur fraglich positiven Ergebnissen.

In Säugerzellen *in vitro* verursachten Ammoniumverbindungen Chromosomenschäden und Genommutationen, möglicherweise durch Inhibition replikatorischer Abläufe.

In vivo zeigten sind gentoxische Wirkungen nicht zweifelsfrei belegt, allerdings sind Effekte in Säugern nicht ausreichend untersucht.

Komutagene Effekte von Ammoniak oder Ammoniumverbindungen werden vermutet.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

Anilin

in vitro:

Anilin induzierte keine Mutationen in Standardtests mit Bakterien und Hefen (18), (29). Bei Zusatz von Norharman, einem Comutagen, oder einer Pflanzenmikrosomenfraktion zeigte Anilin Mutagenität in *Salmonella typhimurium* (2).

In Säugetierzellkulturen *in vitro* löste es Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-austausch (SCE) aus (18). Anilin verursachte im Maus Lymphoma L5178Y-Test Vorwärtsmutationen im TK-Lokus (30), (31). Tests auf DNA-Strangbrüche und unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) waren negativ.

Ein Transformationstest mit BALB/CT3-Zellen war positiv, andere mit Ratten- und Hamsterembryonalzellen nicht (18).

in vivo:

In *Drosophila* verursachte Anilin keine rezessiven Letalmutationen.

Anilin induzierte DNA-Strangbrüche *in vivo* in Leber und Niere von Ratten und SCE *in vivo* in Mäusen, jedoch keine Mikronuklei (18).

Im Urin von Anilin-behandelten Ratten wurde mutagene Aktivität gefunden.

Gesamtbewertung:

Obwohl noch Tests zur Absicherung der bestehenden Daten fehlen, weisen die vorhandenen Untersuchungen mit Säugersystemen *in vitro* und *in vivo* auf eine mutagene Aktivität von Anilin hin.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Arsen

Berücksichtigt wurden in diesem Rahmen vorliegende Daten zu anorganischen As(III) und As(V) Verbindungen.

in vitro:

Die überwiegende Anzahl von Tests auf punktmutagene Wirkungen von As(III) oder As(V) Verbindungen in Prokaryoten kam zu negativen Ergebnissen, ebenso in Hefen. In Hefe wurden aber Genkonversionen und Homozygosen induziert.

In Säugerzellen *in vitro* (auch in humanen Zellen) verursachten anorganische Arsenverbindungen keine Punktmutationen, aber chromosomale Effekte (SCE, Aberrationen) sowie erhöhte Transformationsraten, Induktion von DNA-Brüchen und Inhibition der DNA-Synthese. As(III) Verbindungen erwiesen sich im Vergleich zu As(V) Verbindungen als ca. 10-fach potenter (111), (112), (115).

Eine neuere Studie berichtet die Induktion von Mikronuklei durch eine As(III) Verbindung in humanen Lymphozyten *in vitro* (113).

in vivo:

Zur Induktion von Chromosomenaberrationen oder SCE bei inhalativer Exposition von Berufstätigen oder oraler Verabreichung (als Medikament oder im Trinkwasser) liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (111), (112), (114).

In den wenigen vorliegenden Tierstudien verursachten anorganische As (III) Verbindungen in Mäusen die Induktion von Mikronuklei, zur Induktion von Chromosomenaberrationen liegen widersprüchliche Befunde vor.

Eine Studie mit As (V) an Ratten zeigte das erhöhte Auftreten von Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen.

Dominant-Letal-Mutationen in Spermatogonien behandelter Mäuse wurde nicht beobachtet (As III und V).

Eine Studie zeigt die Induktion von Mikronuklei in Knochenmarkszellen von Mäusen nach *i.p.* Verabreichung einer As(III) Verbindung (111), (112), (114), (115).

Gesamtbewertung:

Arsenverbindungen wirken anscheinend nicht oder nur sehr schwach als Punktmutagene, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*.

Möglicherweise liegt die Ursache hiervon in der Konzeption der Studien: bei den entsprechenden Tests wurden die Substanzen nur relativ kurzzeitig appliziert. Gentoxische Effekte konnten aber nur beobachtet werden, wenn Arsen während der Replikation anwesend war (siehe unten; 114).

In vitro gezeigt wurde dagegen die Induktion klastogener Effekte sowohl die Interaktion mit Prozessen bei der zellulären DNA-Synthese.

Berichte über das erhöhte Auftreten von Chromosomenaberrationen oder SCE in peripheren Lymphozyten beim Menschen sind aufgrund kleiner Fallzahlen, Mischexposition und widersprüchlicher Ergebnisse von eingeschränkter Aussagekraft (112).

Als mögliche Ursache gentoxischer Wirkungen wird allgemein nicht die direkte Schädigung der DNA, sondern Interaktion während der DNA-Synthese diskutiert. Infrage hierfür kommt vor allem die Hemmung verschiedener Enzyme des Reparatursystems, aber auch der mögliche Einbau von As(V) in das Phosphatrückgrat der DNA. Unterstützt werden diese Thesen durch die Beobachtung, daß gentoxische Effekte nur dann beobachtet wurden, wenn Arsen während der Replikation zugegen war (112), (114).

Die in vitro beobachtete Gentoxizität ist in vivo nicht zweifelsfrei gezeigt, widersprüchliche Befunde liegen hierzu vor. Bis zur abschließenden Klärung wird Arsen somit als fraglich positiv bewertet.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Benzidin

in vitro:

Benzidin wirkt mutagen in Bakterien und Pflanzen. In Hefen löste es Aneuploidie, Genkonversion und DNA-Schäden, jedoch keine Mutationen aus (18).

in vivo:

Benzidin induziert im Tierversuch an Nagern *in vivo* Mikronuklei, SCE, DNA-Strangbrüche und UDS. Kovalente Bindung *in vivo* an DNA wurde nachgewiesen (18), (41).

Gesamtbewertung:

Die vorliegenden Studien belegen die gentoxische Aktivität von Benzidin *in vitro* und *in vivo*.

Gesamturteil:

positiv, +

Benzol

in vitro:

Unter Standardbedingungen zeigte Benzol in Mikroorganismen und in Säugerzellen *in vitro* überwiegend keine Induktion von Genmutationen. Hier spielen möglicherweise ungeeignete Metabolisierungssysteme und Nichtberücksichtigung der Flüchtigkeit eine Rolle.

Neuere Studien zeigten jedoch, daß unter geeigneten Bedingungen Benzol und verschiedene intermediäre Metabolite in Bakterien, Hefen und Säugerzellen Punktmutationen und nicht näher charakterisierte Genmutationen auslösen können.

Auch bezüglich der Induktion von Chromosomenanomalien (strukturelle und numerische Aberrationen, SCE) in Human- und Nagerzellen *in vitro* ist die Datenlage nicht einheitlich (117), (118), (119), (120).

in vivo:

Im Gegensatz zur *in vitro* Situation ist die gentoxische Aktivität von Benzol bzw. seinen Metaboliten *in vivo* klar gezeigt:

eine Vielzahl von Studien belegt die klastogene Wirkung in verschiedenen Spezies von Versuchstieren über verschiedene Aufnahmepfade sowie beim Menschen bei beruflicher Exposition. Beobachtete Effekte waren Induktion von Chromosomenaberrationen, SCE und Mikronuklei im Knochenmark, Lymphozyten, Leber und Keimzellen, auch transplazental traten klastogene Effekte bei den Nachkommen behandelter Tiere auf.

Weiterhin gezeigt wurde die Fähigkeit zur Bindung an DNA, vor allem in der Leber und im Knochenmark (117), (118), (119), (120).

Gesamtbewertung:

Während die *in vitro* Befunde nicht eindeutig sind, ist die gentoxische Wirkung von Benzol *in vivo* zweifelsfrei gezeigt.

Gesamturteil:

positiv, +

Blei

Verbindungen, bei denen das Anion verantwortlich für mutagene Wirkung ist, wie z.B. Bleichromat, wurden hier nicht berücksichtigt.

in vitro:

In der überwiegenden Anzahl von Tests an Bakterien oder Hefen sind keine mutagenen oder sonstigen gentoxischen Effekte von Bleisalzen berichtet (124), (125).

Zwei neuere Studien berichten Induktion von Mutationen in Hamsterzellen bzw. Verstärkung der mutagenen Wirkung von UV-Strahlung. Schwesterchromatidaustausch (SCE) wurde in diesen Zellen *in vitro* durch verschiedene Bleisalze nicht beobachtet, aber eine SCE-induzierende Wirkung von UV-Strahlung verstärkt (123), (126).

Zum Auftreten von Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten *in vitro* liegen mehrere Studien mit negativen oder marginalen Befunden vor, über SCE-Induktion in humanen Lymphozyten widersprüchliche Ergebnisse (122), (124), (125).

Bleisalze erhöhten die Transformationsrate von kultivierten Mäusezellen und von Adenoviren in Hamsterzellen, in anderen Nagerzellen wurden auch gegenteilige Befunde erhalten (69), (124), (125).

Bei der Testung von Bleisalzen wird aber, wie auch bei anderen Schwermetallen, in der Sekundärliteratur auf den Mangel an geeigneten *in vitro* Indikatorsystemen zur Bewertung der gentoxischen Wirkung dieser Verbindungen hingewiesen (122).

in vivo:

Bei Humanexposition am Arbeitsplatz liegen widersprüchliche Befunde zur Induktion von SCE und Chromosomenaberrationen in peripheren Lymphozyten vor. Möglicherweise spielen hier Expositionshöhen und Methodik eine Rolle.

Auch bezüglich klastogener Effekte bei Tierstudien ist die Datenlage uneinheitlich. Veränderte Spermienmorphologie in Mäusen ist als Hinweis auf mögliche gentoxische Effekte in den Keimzellen zu werten, wurde aber wiederum in Kaninchen nicht beobachtet. Unplanmäßige DNA-Synthese wurde *in vivo* nicht induziert (69), (122), (124), (125).

Gesamtbewertung:

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage ist eine abschließende Bewertung der gentoxischen Wirkung von Bleisalzen zur Zeit nicht möglich. Eine Wirkung als "direktes" Mutagen ist nicht naheliegend, als Ursache der zu beobachtenden klastogenen Effekte ist eine Störung der Regulation zellulärer Prozesse möglich (69).

Somit erfolgt eine Einstufung als fraglich positiv. Eine zu beobachtende tumorigene Wirkung ist möglicherweise mit auf mitogene Effekte bei *in vivo* Exposition zurückzuführen (121).

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Bor

Berücksichtigt wurden hier Bor und anorganische Borverbindungen.

in vitro:

Untersuchungen zur mutagenen Aktivität in Bakterien und zur Induktion von Genmutationen und Chromosomenaberrationen in Säugerzellen kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen:

in ATSDR (127) sind zur Induktion von Punktmutationen in Bakterien sowie zur Induktion von Genmutationen und Chromosomenaberrationen in Nagerzellkulturen einige Studien mit negativen Ergebnissen zitiert, eine weitere Übersichtsarbeit wertet Borsäure als "negativ" bezüglich gentoxischer Effekte (129).

Ein Test auf Genmutationen in Mauslymphomzellen mit Borsäure kam zu negativem Ergebnis (128).

In einer Faktendatenbank (68) sind weitere Veröffentlichungen mit positiven Befunden aufgeführt, so die Induktion von Punktmutationen bzw. DNA-Schädigung in Bakterien (Natriumperborat, Orthoborsäure) sowie zytogenetische Effekte (Chromosomenaberrationen oder SCE) in Hamster-Ovarienzellen durch Natriumperborat.

in vivo:

Durch Einwirkung von Borax (Natriumtetraborat) auf Drosophila wurden Genmutationen und zytogenetische Effekte induziert (68). Weitere Untersuchungen zu gentoxischen Effekten von Borverbindungen in vivo liegen uns nicht vor.

Gesamtbewertung:

Die vorliegenden Studien erlauben keine eindeutige Aussage über eine mögliche gentoxische Wirkung von Borverbindungen. Die Datenbasis ist zudem so schmal, daß eine abschließende Bewertung nicht erfolgen kann. Aus diesem Grund erfolgt eine Einstufung als nicht klassifizierbar.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Cadmium

in vitro:

Cadmium und Verbindungen wurden sowohl in prokaryotischen wie in eukaryotischen Testsystemen auf Mutagenität untersucht (16,17).

Die Ergebnisse in *Salmonella typhimurium* und *E. coli* haben uneinheitliche Befunde erbracht. Auch in Hefe waren die Ergebnisse nicht eindeutig.

In drei Mutagenitätsassays (Säugetierzellkulturen, Maus-Lymphoma-Test und Chinesische Hamster Lungen- und Ovarien-Zellen) zeigten sich marginal positive Befunde.

Auch im Rec-Assay mit *Bacillus subtilis* traten leichte mutagene Effekte auf. Cadmium führte zu numerischen Chromosomenaberrationen (Aneuploidie) in Chinesischen "Hy"-Zellen.

Hinweise auf die Wirkung von Cadmium als Spindelgift stammen aus in vitro-Studien mit Säugern (16).

in vivo:

Im *Drosophila*-Rezessiv-Letal-Test wurde keine Mutagenität beobachtet, während im *Drosophila*-Dominant-Letal-Test dosisabhängig positive Reaktionen feststellbar waren (16).

Ergebnisse zu chromosomalen Aberrationen im Tierversuch sind nicht eindeutig. Überwiegend negative Ergebnisse bei Tests auf Erbgutveränderungen ("Dominant Letal Test" und "Heritable Translocation Test") stehen Versuche gegenüber, bei denen in Keimzellen chromosomale Non-Disjunktionen in Mäusen und Syrischen Hamstern mit der Folge von Aneuploidie induziert wurden (16).

Samenkopfanomalien wurden bei der Maus bei i.p. Applikation zwischen 0,42 und 6,75 mg/kg KG/d (5d Applikation) vorgefunden (mit Ausnahme der niedrigsten Dosierung) (17).

Es wurde auch gezeigt, daß durch Cadmiumchlorid induzierte numerische Aberrationen in Keimzellen (in utero-Applikation) auf die Folgegeneration übertragen werden können (19).

Bei Arbeitern von Zinkschmelzen (Cd-Exposition) und nach Cd-Vergiftungen, nicht jedoch bei anderen beruflich Exponierten, wurden erhöhte Zahlen von Chromosomenaberrationen gefunden (18).

Gesamtbewertung:

Typischerweise ergibt sich für Cadmium wie für andere kanzerogene Metallspezies kein klares Bild aus den Mutagenitätsuntersuchungen. Es ist zu hinterfragen, ob die existierenden Testsysteme für die Beurteilung der Gentoxizität von Metallen geeignet sind.

Aus den Untersuchungen ergeben sich Hinweise auf die Induktion von Genommutationen (Aneuploidie) durch Cadmium.

Gesamturteil

fraglich positiv (+)

Chlorbenzol

in vitro:

In der überwiegenden Zahl an in vitro Studien erwies sich Chlorbenzol in bakteriellen Systemen (*Salmonella*, *E.coli*) und in Säugerzellen als nicht mutagen.

Einige Studien liegen jedoch vor, die Hinweise auf gentoxische Aktivität in vitro geben:

in *Actinomycetes antibioticus* wurde das erhöhte Auftreten von Revertanten beobachtet, eine weitere Studie berichtet das Auftreten reziproker Rekombinationen in *Saccharomyces cerevisiae* (69), (108), (130), (131), (132), (134).

Im Gegensatz zu den anderen zitierten Übersichtsarbeiten bewerten IRIS (69) einen Test auf Genmutationen in *Aspergillus nidulans* als positiv.

Eine Studie berichtet die Induktion von SCE, nicht aber von Chromosomenaberrationen in CHO Hamsterzellen. In der gleichen Studie wird im Gegensatz zu EPA (131) ein positives Ergebnis für Genmutationen in Mauslymphozyten berichtet (133).

Chlorbenzol induzierte die morphologische Transformation von Ratten-Leberzellen (130).

in vivo:

Die in vivo Effekte von Chlorbenzol sind nur wenig untersucht.

Zur Induktion von Mikronuklei in Mäusen liegen zwei widersprüchliche Befunde vor (108).

DNA-Bindung wurde in Leber, Niere und Lunge von mit Chlorbenzol behandelten Ratten und Mäusen beobachtet (108), (134).

Gesamtbewertung:

In den Übersichtsarbeiten wird Chlorbenzol als vermutlich nicht oder nur schwach mutagene Substanz bewertet, wobei allerdings speziell die in vivo Datenlage als unvollständig angesehen wird (108), (130), (131).

Da aber einige Befunde vorliegen, die auf eine mögliche gentoxische Wirkung hinweisen (hier ist vor allem auf die DNA-Bindung in vivo zu verweisen), wird die Substanz als fraglich positiv eingestuft.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Chlornitrobenzole: 2-Chlornitrobenzol

in vitro:

2-Chlornitrobenzol war im Ames-Test in Anwesenheit von Norharman bei metabolischer Aktivierung mutagen (2).

In einer weiteren Testreihe mit *Salmonella typhimurium* induzierte es Basenpaarsubstitutionen (2). Mit den Stämmen TA98 und TA100 wurden negative Resultate erhalten (23).

Weitere in vitro-Tests sind nicht bekannt.

in vivo:

Nach intraperitonealer Gabe von 2-Chlornitrobenzol an Mäuse induzierte die Substanz DNA-Einzelstrangbrüche.

Weitere Untersuchungen liegen uns nicht vor.

Gesamtbewertung:

Die Substanz ist ungenügend untersucht. Die vorliegenden Daten geben Hinweise auf mutagene Aktivität.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Chlornitrobenzole: 3-Chlornitrobenzol

in vitro:

Alle durchgeführten Bakterientests (*Salmonella typhimurium*) verliefen, mit und ohne Aktivierung, negativ mit Ausnahme eines Spotttests mit TA100 (20).

Ein HGPRT-Test an V79-Zellen (Chinesischer Hamster) war ebenfalls negativ.

Bei einem Test mit CHO-Zellen im Rahmen des National Toxicology Program der USA zeigte sich eine erhöhte Zahl von Chromosomenaberrationen (20).

Eine schwache, aber signifikante Erhöhung von Chromosomenaberrationen in V79-Zellen wurde in einer anderen Studie beobachtet (20).

in vivo:

Es liegen uns keine in vivo-Untersuchungen vor.

Gesamtbewertung:

Die Tests auf Induktion von Punktmutationen verliefen negativ, doch gibt es Hinweise auf Induktion von Chromosomenaberrationen.

Die Daten reichen jedoch nicht aus, um eine Bewertung vornehmen zu können.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Chlornitrobenzole: 4-Chlornitrobenzol

in vitro:

In verschiedenen Tests mit *Salmonella typhimurium* war 4-Chlornitrobenzol ohne metabolische Aktivierung bzw. mit Aktivierung in Anwesenheit von Norharman positiv.

Mit einigen *Salmonella*-Stämmen wurden negative Ergebnisse erhalten (20).

Ein HGPRT-Test mit CHO-Zellen war negativ.

Die Datenlage hinsichtlich Chromosomenschäden ist uneinheitlich. Hinweise auf erhöhte Aktivität bei Schwesterchromatidaustausch (SCE) stehen nicht interpretierbaren Ergebnissen aus einem Test auf Chromosomenaberrationen gegenüber (20).

Verschiedene Untersuchungen lieferten Hinweise auf eine DNA-schädigende Wirkung (20,21).

in vivo:

Nach intraperitonealer Gabe wurden bei Mäusen vermehrt Einzelstrangbrüche gefunden.

Im Drosophilatest war 4-Chlornitrobenzol negativ (20).

Gesamtbeurteilung:

Die Untersuchungen ergeben Hinweise auf punktmutagene Aktivität sowie auf DNA-schädigende Wirkung. Die Substanz ist in vivo ungenügend untersucht.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Chloroform

in vitro:

Die überwiegende Anzahl von Untersuchungen auf Gentoxizität von Chloroform in Bakterien kamen zu negativen Ergebnissen. Durchgeführt wurden Tests auf Punktmutationen und Induktion von DNA-Schäden.

Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studien teilweise durch konzeptionelle Mängel eingeschränkt (135), (137).

Dennoch liegen auch Studien mit gegenteiligen Ergebnissen vor, die auf gentoxische Effekte hinweisen:

Eine neuere Studie konnte schwache mutagene Wirkung in verschiedenen Stämmen von *Salmonella* nachweisen, aber nur innerhalb eines engen Dosisbereiches ("Wirkungsfenster").

In Hefen verursachte Chloroform reverse Mutationen und Rekombinationen, in *Aspergillus nidulans* Aneuploidien (136), (138).

Eine Studie dokumentiert das erhöhte Auftreten von Genmutationen in Mauslymphomzellen, eine weitere Studie Induktion von Schwesterchromatidaustausch (SCE) in humanen Lymphozyten.

Hierzu liegen aber auch widersprüchliche Befunde vor: Untersuchungen auf Genmutationen, Chromosomenschäden sowie Induktion von UDS in verschiedenen Säugerzellen, auch humanen Lymphozyten kamen zu negativen Ergebnissen (136).

Die Aussagekraft der in vitro Studien ist aber teilweise durch konzeptionelle Mängel eingeschränkt (135), (137).

In vitro konnten DNA-Addukte von Chloroform-Metaboliten an Kalbsthymus-DNA nachgewiesen werden (137).

in vivo:

Im "host mediated assay" in der Maus zeigte sich bei einem von zwei verwendeten *Salmonella*-stämmen (TA 1537) ein positives Ergebnis.

Eine Untersuchung an *Drosophila* zur Induktion Geschlechtschromosomen-gebundener rezessiver Letalmutationen wird in der Sekundärliteratur widersprüchlich bewertet (136 vs. 138).

Die Erhöhung des Anteils morphologisch auffälliger Spermien nach inhalativer Exposition von Mäusen mit Chloroform weist auf einen möglichen gentoxischen Effekt hin. Zu anderen Expositionspfaden liegen auch Studien mit negativem Befund vor (136), (137).

Induktion von Mikronuklei wurde in zwei Studien an Mäusen gezeigt, allerdings liegen auch Befunde mit gegenteiligem Ergebnis vor. Über die Induktion von SCE und Chromosomenaberrationen liegen widersprüchliche Befunde vor (135), (137).

In Heuschreckenembryos und Pflanzen zeigte Chloroform stark mitosehemmende Wirkung (137).

Mehrere in vivo Studien geben Hinweise auf eine mögliche DNA-Adduktbildung von Chloroform, sind jedoch mit konzeptionellen Mängeln behaftet. Induktion von unplanmäßiger DNA-Synthese (UDS) konnte anhand der vorliegenden Studien nicht gezeigt werden, es wird aber auf konzeptionelle Mängel dieser Studien hingewiesen (137).

Gesamtbewertung:

Chloroform scheint, wenn überhaupt, keine ausgeprägte gentoxische Wirkung zu haben. Eine klare abschließende Bewertung kann zur Zeit aber nicht erfolgen. Zu einem großen Teil sind die durchgeführten Studien aufgrund konzeptioneller Mängel von eingeschränkter Aussagekraft und kommen zudem zu widersprüchlichen Ergebnissen. Positivbefunde sind zum Teil mit zytotoxischen Effekten korreliert. Die Durchführung geeigneter zytogenetischer und Mutagenitätsstudien wird als Voraussetzung für eine valide Beurteilung des gentoxischen Potentials gesehen (136), (137), (138).

Deshalb wird die Substanz als nicht klassifizierbar eingestuft.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Chlorphenole: 2-Chlorphenol

in vitro:

2-Chlorphenol induzierte im Amestest mit Salmonella typh. keine Rückmutationen (185). Ein Test auf Induktion von Prophage Lambda in E. coli verlief ebenfalls negativ (45).

Onfelt (188) berichtete von einer Wirkung des 2-Chlorphenols als Spindelgift und Auslöser von Aneuploidie in V79-Chinese-hamster-Lungenzellen.

in vivo:

Die in vivo-Aktivität der Substanz ist nicht untersucht.

Gesamtbewertung:

Auf Basis der wenigen Untersuchungen ist eine Beurteilung der gentoxischen Eigenschaften nicht möglich.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Chlorphenole: 2,4-Dichlorphenol

in vitro:

In *Salmonella typh.* wurden mit verschiedenen Stämmen mit und ohne metabolische Aktivierung im allgemeinen negative Resultate erhalten (185), (187) weitere siehe (187), (190). Lediglich für den Stamm TA1535 mit metabolischer Aktivierung berichten Haworth et al. (185) und NTP (187) übereinstimmend von einem schwach positiven ("equivocal increase") Resultat.

Ein Test auf UDS in Primärkulturen von Hepatozyten war negativ (189). Jedoch erhöhte 2,4-Dichlorphenol die Trifluorthymidinresistenz in Maus-L5178Y-Zellen. In CHO-Zellen waren SCE, nicht jedoch Chromosomenaberrationen erhöht (187).

Weiterhin existieren verschiedene Berichte über Mitosestörungen bei Anwesenheit von 2,4-Dichlorphenol in pflanzlichen Zellen (187) und in Säugerzellen (188).

in vivo:

Die in vivo-Aktivität der Substanz ist nicht untersucht.

Gesamtbewertung:

Die Fähigkeit der Substanz, in *Salmonella typh.* Rückmutationen auszulösen, ist gering oder nicht vorhanden. Jedoch ergaben einige Tests auf andere Endpunkte in eukaryotischen Zellen Hinweise auf eine DNA-schädigende Wirkung. Die Daten hierzu sind widersprüchlich.

Angesichts negativer Resultate aus Prokaryotentests und widersprüchlichen Daten aus Eukaryoten (bei wenigen durchgeführten Tests) ist die Möglichkeit einer gentoxischen Wirkung von 2,4-DCP nicht abschließend zu beurteilen.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Chlorphenole: 2,4,6-Trichlorphenol

in vitro:

Tests mit *Salmonella typh.* verliefen überwiegend negativ (190). Allerdings

wurde kürzlich im Gegensatz zu älteren Arbeiten eine mutagene Wirkung für 2,4,6-T₃CP im Amestest (Stamm TA97 und TA98, frame-shift-Mutationen) dokumentiert (192).

Mutagene Effekte wurden weiterhin bei *Saccharomyces cerevisiae* (Vorwärtsmutationen) und *Bacillus subtilis* beschrieben (190).

In V79 chinesischen Hamster-Lungenzellen *in vitro* zeigte 2,4,6-T₃CP schwach mutagene Effekte (190).

in vivo:

Im Fellfleckentest mit der Maus *in vivo* zeigte 2,4,6-T₃CP schwach mutagene Effekte (191).

Gesamtbewertung:

In der Summe ergeben sich Hinweise auf eine schwache mutagene Aktivität von 2,4,6-T₃CP.

Eine zusammenfassende Bewertung kommt zu dem Schluß, daß eine endgültige Einstufung wegen der ungenügenden Datenlage nicht vorgenommen werden kann (79).

Trotz erheblicher Datenlücken sind die vorhandenen Informationen als Hinweis auf eine mögliche Mutagenität zu werten.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Chrom

Bei der Beurteilung der Gentoxizität sind Chrom-III und Chrom-VI-Verbindungen zu unterscheiden.

Das stabilere Chrom-III ist in der Lage, Komplexverbindungen mit DNA und anderen Biomolekülen zu bilden. Biologische Membranen sind aber impermeabel für Chrom-III.

Chrom-VI hingegen bildet Verbindungen (Chromate und Dichromate) mit hoher Oxidationskraft.

Sie können problemlos Membranen überwinden und werden intrazellulär zu Chrom-III reduziert.

Chrom-VI-Verbindungen enthalten in der Regel Verunreinigungen von Chrom III und umgekehrt.

Chrom: Chrom-III

in vitro

Mit *in vitro* löslichen Chrom-III-Verbindungen durchgeführte Tests waren in der überwiegenden Zahl negativ bzw. erbrachten nur bei sehr hohen Konzentrationen positive Resultate.

Schwache Hinweise wurden erhalten für die Induktion von Chromosomenaberrationen *in vitro* in Säugerzellkulturen (18) sowie für DNA-Schädigung in Bakterien.

in vivo:

Ein Test auf Mikronuklei *in vivo* in Mäusen verlief negativ.

Chrom: Chrom VI

in vitro:

Chrom-VI-Verbindungen sind in den verschiedensten Testsystemen positiv.

Sie sind mutagen in Bakterien, induzieren Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch und DNA-Schäden in Säugetierzellkulturen *in vitro* (18).

in vivo

Chrom-VI verursacht Dominant-Letalmutationen, Chromosomenaberrationen und Mikronuklei in Nagern *in vivo* (18).

Ähnliche Resultate wurden auch bei beruflich exponierten Menschen gefunden (18).

Gesamtbewertung:

Chrom III wird als genetisch wirksames Agens betrachtet. Da es jedoch nicht in die Zelle gelangt, ist seine genetische Aktivität an sich gering.

Chrom VI jedoch zeigt eindeutig gentoxische Effekte, vermutlich nach intrazellulärer Reduktion zu Chrom III.

Gesamturteil:

Chrom III: fraglich negativ (-)

Chrom VI : positiv +

DDT

in vitro:

Die überwiegende Zahl bakterieller Testsysteme sowie Tests mit Hefen erbrachte negative Resultate mit DDT.

In Säugetierzellen (sowie humane Zellkulturen als auch Nagierzellen) hemmt DDT die Interzellkommunikation (18).

In Säugerzellen *in vitro* wurden weder unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) noch Mutationen beobachtet (41).

Ein Test auf Chromosomenaberrationen in Chinesischen Hamsterzellen war positiv, weitere negativ.

in vivo:

Eine Studie an DDT-exponierten Arbeitern erbrachte Hinweise auf Chromatidaberrationen in peripheren Lymphozyten (38).

Drei Dominant-Letaltests mit Ratten und Mäusen verliefen positiv, konnten jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden.

Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen und Spermatozyten wurde in Mäusen, jedoch nicht in Ratten gefunden.

Ein Test auf Mikronukleusinduktion war negativ.

Gesamtbewertung:

Obwohl Hinweise auf Gentoxizität, insbesondere aus *in vivo*-Untersuchungen vorhanden sind, bestehen Widersprüche durch ähnliche, aber negative *in vivo*-Studien und durch *in vitro*-Ergebnisse.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

3,4-Dichloranilin

in vitro:

In mehreren Stämmen von *Salmonella typh.* zeigte 3,4-Dichloranilin keine oder nur marginale mutagene Wirkung (67).

In *Aspergillus nidulans* wirkte 3,4-Dichloranilin mutagen. Dieser Befund wird im "Genetox Program" der EPA mit positiv bewertet (68).

In einer neueren Studie wurde die Verbindung auf die Induktion von Chromosomenschäden in humanen Lymphozyten getestet (75). Die Autoren beobachteten Schwesterchromatid-austausch (verstärkt bei metabolischer Aktivierung), aber keine Chromosomenaberrationen. In der gleichen Studie wurde in V79 Hamsterzellen Interaktion mit dem Spindelapparat der Zellen gezeigt, was als Hinweis auf die Fähigkeit zur Induktion von Aneuploidien in Säugerzellen gewertet wurde.

Literatur

in vivo:

in vivo Daten zur Mutagenität von 3,4-Dichloranilin liegen uns nicht vor.

Gesamtbewertung:

Die vorliegenden Ergebnisse aus in vitro Studien geben Hinweise auf mögliche gentoxische Effekte von 3,4-Dichloranilin.

Aufgrund des Fehlens weiterer in vitro und in vivo Daten kann das gentoxische Potential nicht abschließend bewertet werden, die Verbindung wird als nicht klassifizierbar eingestuft.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

1,2-Dichlorbenzol (1,2-DCB)

in vitro:

In Bakterien oder Hefen verursachte 1,2-DCB keine mutagenen Effekte. Ein Vergleich der Toxizität in reparaturkompetenten und -defizienten Stämmen von Bakterien ergab Hinweise auf eine Induktion von DNA-Schäden in *E.coli*, nicht jedoch in *Bacillus subtilis* (105), (106), (108).

Eine schwache Erhöhung der Revertanzahl in *Aspergillus nidulans* wird als nicht signifikant bewertet (105), (106).

In CHO-Hamsterzellen bewirkte 1,2-DCB eine Induktion von Genmutationen und Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen wurden nicht beobachtet (105), (106).

1,2-DCB verursachte *in vitro* in humanen Lymphozyten eine Inhibition der DNA-Synthese. Dieser Effekt war nur ohne, nicht jedoch mit metabolischer Aktivierung zu beobachten (107).

In Pflanzen sind gentoxische Effekte dokumentiert: 1,2-DCB wirkte in *Allium cepa* als Mitosegift (106).

in vivo:

In verschiedenen Tierstudien zeigte sich keine Induktion von Chromosomenschäden (105).

Zur Induktion von Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen liegen widersprüchliche Befunde vor (108).

Bei einer Fall-Kontroll-Studie an beruflich exponierten Personen zeigte sich eine signifikante temporäre Erhöhung von Chromosomenaberrationen in peripheren Lymphozyten (105), (108). Diese Studie wird aber wegen konzeptioneller Mängel kritisiert (105).

Gesamtbewertung:

In Bakterien scheint 1,2-DCB nicht mutagen zu wirken, kann aber mit DNA interagieren. In Säugerzellen *in vitro* bewirkte die Substanz Gen- und Chromosomenmutationen.

In vivo liegen Befunde zur Induktion von Chromosomenveränderungen beim Menschen vor, die jedoch in Tierstudien nicht bestätigt wurden. Über die Induktion von Mikronuklei im Tier sind die Ergebnisse widersprüchlich.

In der Sekundärliteratur wird 1,2-DCB als vermutlich nicht gentoxische Substanz genannt (105), (108). Es liegen jedoch einige Befunde vor, die dieser Einstufung widersprechen. Besonders die, bis jetzt als nicht zweifelsfrei zu bewertenden *in vivo* Befunde beim Menschen bedürfen weiterer Untersuchung.

Da zu gentoxischen Effekten von 1,2-DCB aber insgesamt nur wenige Studien publiziert sind, wird die Substanz als nicht klassifizierbar bewertet.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

1,4-Dichlorbenzol (1,4-DCB)

in vitro:

In Bakterien oder Hefen verursachte 1,4-DCB keine mutagenen Effekte. Ein Vergleich der Toxizität in reparaturkompetenten und -defizienten Stämmen von *E.coli* und *Bacillus subtilis* ergab keine Hinweise auf eine Induktion von DNA-Schäden (106), (108), (109).

Eine schwache, statistisch nicht signifikante Erhöhung der Revertanzahl in *Aspergillus nidulans* wird als nicht signifikant bzw. fraglich positiv bewertet (106), (110).

Mehrere in vitro-Studien an Säugerzellen zeigten überwiegend keine Induktion von Gen- oder Chromosomenmutationen mit oder ohne metabolische Aktivierung. Nur bei einer Arbeit stehen (bei metabolischer Aktivierung) in 4 Versuchen 3 negativen Testbefunden ein positives Ergebnis gegenüber (106), (109), (110).

Ein Zelltransformationstest an Mäusezellen kam zu negativem Ergebnis (108).

1,4-DCB verursachte in vitro in humanen Lymphozyten Inhibition der DNA-Synthese. Dieser Effekt war nur ohne, nicht jedoch mit metabolischer Aktivierung zu beobachten (107).

Eine Induktion von unplanmäßiger DNA-Synthese wurde in menschlichen HeLa-Zellen oder Lymphozyten nicht beobachtet (108), (109).

In Pflanzen sind gentoxische Effekte dokumentiert: 1,4-DCB wirkte in verschiedenen höheren Pflanzen als Mitosegift und verursachte Chromosomenaberrationen (106), (109).

in vivo:

Bei verschiedenen Tierstudien wurden nach **inhalativer oder oraler** Exposition keine Induktion von Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch, Mikronuklei oder Dominant-Letal-Mutationen beobachtet. Zur Induktion von Mikronuklei in Mäusen bei **intraperitonealer** Verabreichung liegen widersprüchliche Befunde vor (108), (109), (110).

Keine unplanmäßige DNA-Synthese wurde in den Nieren von Ratten oder der Leber von Mäusen nach oraler Exposition beobachtet, jedoch erhöhte DNA-Replikation in den genannten Organen, was auf eine Stimulation der Zellteilung hinweist (109), (110).

DNA-Addukte konnten in geringen Mengen in verschiedenen Organen der Maus, aber nicht der Ratte, nachgewiesen werden. Dieser Befund wird als nicht zweifelsfrei gewertet, wobei weitere Studien gefordert werden (108), (110).

Gesamtbewertung:

In Mikroorganismen oder Säugerzellen in vitro liegen zu gentoxischen Effekten von 1,4-DCB überwiegend Studien mit negativen Ergebnissen vor.

Auch in vivo liegen keine zweifelsfreien Belege für mutagene Wirkungen vor, jedoch gibt es Hinweise auf kovalente Bindung an DNA und eine Beeinflussung der DNA-Synthese.

Nach den vorliegenden Kriterien wird 1,4-DCB bei dieser Datenlage als fraglich negativ eingestuft.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

1,2-Dichlorethan

in vitro:

Die überwiegende Anzahl von in vitro Studien zeigt die Fähigkeit von 1,2-Dichlorethan (DCE), mit DNA zu interagieren und gentoxische Effekte zu verursachen.

Nachgewiesen wurde die Induktion von Punktmutationen und DNA-Schäden in Bakterien und Pilzen. In Pilzen zeigte sich das erhöhte Auftreten von Aneuploidien.

DCE verursachte Gen- und Chromosomenmutationen und kovalente DNA-Addukte sowie unplanmäßiger DNA-Synthese in verschiedenen Nager- und Humanzellen.

Auch ohne exogenes Metabolisierungssystem wirkte DCE gentoxisch, bei metabolischer Aktivierung waren die Effekte verstärkt zu beobachten. Vermutete Metaboliten von DCE erwiesen sich in verschiedenen in vitro Studien ebenfalls als gentoxisch (69), (139), (140).

in vivo:

In Drosophila verursachte DCE in allen vorliegenden Studien somatische Genmutationen und Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen.

In Mäusen liegen positive Befunde im Fellfleckentest (schwacher Effekt) und auf Induktion von SCE im Knochenmark vor, ein Mikronukleustest in der Maus kam dagegen zu negativem Ergebnis.

Zahlreiche Studien an Nagern zeigten die Bildung von kovalenten DNA-Addukten und die Induktion von DNA-Brüchen in verschiedenen Organen.

Vermutete Metaboliten von DCE erwiesen sich in verschiedenen in vivo Studien ebenfalls als gentoxisch (69), (139), (140).

Gesamtbewertung:

Aufgrund der vorliegenden Daten ist 1,2-Dichlorethan als in vitro und in vivo gentoxisches Agens zu bewerten. Zwar ist die Induktion von Gen- oder Chromosomenmutationen in vivo bei Säugern nur in wenigen Studien untersucht, es ist aber eindeutig gezeigt, daß DCE und Metabolite in vivo die DNA erreichen und schädigen können.

Gesamturteil:

positiv, +

Dichlormethan

in vitro:

In Bakterien zeigte Dichlormethan (DCM) in mehreren Studien mit oder ohne metabolische Aktivierung mutagene Wirkung. Auch in Hefe liegen für die Induktion von Genkonversionen und mitotischen Rekombinationen positive Befunde vor (bei induzierter metabolischer Aktivierung). Negative Ergebnisse sind möglicherweise auf ungeeignete Versuchsbedingungen zurückzuführen.

DCM verursachte in Säugerzellkulturen keine Genmutationen, aber die Induktion von Chromosomenaberrationen und marginale Erhöhung an Schwesterchromatidaustauschen (SCE). Unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) wurde in Nager- und Humanzellen nicht induziert, die Untersuchungen wurden jedoch z.T. nur ohne exogene metabolische Aktivierung durchgeführt.

Eine zu beobachtende Erhöhung der viralen Transformationsrate in Hamster-Embryozellen deutet auf eine mögliche chromosomale Schädigung hin. Transformationstests mit anderen Nagerzellkulturen kamen dagegen überwiegend zu negativen Ergebnissen.

DNA-Adduktbildung wurde in vitro nicht beobachtet (142), (143), (144), (146).

in vivo:

In *Drosophila* wurde eine marginale Erhöhung der Rate Geschlechtschromosomen-gebundener rezessiver Letalmutationen beobachtet.

Während alle älteren in vivo Studien überwiegend keine gentoxischen Effekte wie Chromosomenmutationen, UDS oder DNA-Adduktbildung nachweisen konnten (142), (143), (144), (146), berichtet eine Arbeit von Allen et al. (141) die Induktion von Mikronuklei, Chromosomenaberrationen und SCE in Lungen- Knochenmarkszellen, Erythrozyten oder Lymphozyten von Mäusen nach inhalativer Exposition. Kitchin und Brown (145) dokumentierten weiterhin die Induktion von DNA-Schäden in Ratten nach oraler Verabreichung. Von beiden Gruppen wird auf die Abwesenheit zytotoxischer Effekte verwiesen.

Gesamtbewertung:

DCM verursacht in vitro gentoxische Effekte, in vivo stehen mehrere Negativbefunde zu verschiedenen untersuchten Endpunkten bei Säugetieren einer neueren Studie in Mäusen mit gegenteiligem Befund gegenüber. Die Diskrepanz zu den früheren Befunden gründet sich möglicherweise in unterschiedlichen Versuchskonzeptionen, zum Teil auch in möglicher erhöhter Empfindlichkeit der Maus aufgrund von speziesspezifischen Metabolismusunterschieden.

Während eine gentoxische Wirkung von DCM in vivo früher weitgehend verneint wurde, weisen vor allem die genannten neueren Studien auf mögliche Induktion gentoxischer Effekte hin.

Tumorpromovierende Wirkung von DCM konnte nicht gezeigt werden (69).

Weitere Studien bezüglich des Mechanismus der Kanzerogenese von DCM sind jedoch zu einer abschließenden Bewertung nötig.

Bei dieser Datenlage ergibt sich eine Einstufung als fraglich positiv.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Dichlorvinyl-dimethylphosphat (Dichlorvos)

in vitro:

Dichlorvos ist eindeutig mutagen in Bakterien und Hefen, sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung (39).

Es wirkt DNA-methylierend in bakteriellen Systemen und in Viren.

In Säugerzellkulturen in vitro bewirkt Dichlorvos sowohl Genmutationen als auch Chromosomenaberrationen.

Folgende Tests erbrachten positive Resultate mit Dichlorvos:

- Maus-Lymphomazellen L5178Y: Genmutation im TK-Lokus
- CHO (Chinese Hamster Eizellen)-Zellen: SCE, Chromosomenaberrationen
- EUE-Zellen: UDS (Unplanmäßige DNA-Synthese)
- Humane Lymphozyten: UDS (39).

in vivo:

Versuche mit Insekten erbrachten widersprüchliche Ergebnisse.

In vivo Säugetier tests mit Nagern waren mehrheitlich negativ bei verschiedenen Expositionspfaden. Jedoch wurden in syrischen Hamstern nach intraperitonealer Gabe Chromosomenaberrationen induziert (13).

Seegerback (40) fand nach intraperitonealer Gabe von Dichlorvos (in geringen Mengen) methylierten Guaninstickstoff (N⁷) in verschiedenen Organen.

Es wird vermutet, daß die Gentoxizität in Säugern wegen der hohen Metabolisierungsrate gering ist. Metabolisierung führt zum gentoxischen Intermediat Dichloracetaldehyd.

Gesamtbewertung:

Dichlorvos besitzt gentoxische Aktivität in vitro und - quantitativ allerdings in geringem Umfang - auch in vivo. Das Auftreten des gentoxischen Metaboliten Dichloracetaldehyd unterstützt diese Beurteilung.

Gesamturteil:

positiv, +

2,4-Dinitrophenol

in vitro:

In E.coli vervielfachte 2,4-Dinitrophenol die Zahl von Rückmutationen zu Streptomycinunabhängigkeit (2).

Ein Ames-Test verlief hingegen negativ (24).

In Zellkulturen von Chinesischen Hamster Ovarien (CHO-) Zellen hemmte 2,4-Dinitrophenol die DNA-Synthese (24). Ähnliche Ergebnisse werden mit Hamsterlungenzellen genannt (3).

in vivo:

Ein Hinweis auf zytogenetische Schäden ergab ein Versuch an Mäusen nach intraperitonealer Verabreichung (3).

Weitere Untersuchungen sind nicht bekannt.

Gesamtbewertung:

2,4-Dinitrophenol ist ungenügend auf mögliche mutagene Eigenschaften untersucht.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

2,4-Dinitrotoluol

in vitro:

In *Salmonella typh.* wirkte 2,4-Dinitrotoluol unter geeigneten Bedingungen mit und ohne S9-Aktivierung mutagen (81), (82), (85).

In *E.coli* liegt eine Studie mit negativem Ergebnis vor (81).

Das Ergebnis ist dabei abhängig von der Nitroreduktaseaktivität der Bakterien, insgesamt ist nur schwach mutagene Wirkung unter Standardbedingungen zu beobachten. Zusatz von Flavinmononukleotiden zum Reaktionsansatz erhöhte die Effizienz der Reduktion der Nitrogruppen und führt dadurch zu erhöhter mutagener Aktivität (83).

Metabolite von 2,4-DNT (Oxidationsprodukte der Methylgruppe und/oder reduzierte Nitrogruppen, z.B. 2,4-Dinitrobenzaldehyd) zeigten zum Teil beträchtlich höhere mutagene Aktivität, speziell 2,4-Dinitrobenzaldehyd (87).

Zur Induktion von Rekombinationen in Hefe liegen Studien mit negativem Ergebnis vor (82).

Tests auf mutagene Aktivität in Säugerzellen kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen:

In CHO-Hamsterzellen zeigten sich mutagene Effekte (HGPRT-Lokus) nur bei bereits toxisch wirkenden Dosen bei S9-Aktivierung unter anaeroben Bedingungen (84).

P388 Mauslymphom-Zellen (TK-Lokus) zeigten ein positives Ergebnis ohne, jedoch ein negatives Ergebnis mit exogener Aktivierung. Weitere Studien zu mutagenen Effekten in Ratten-Lymphozyten oder -Nierenzellen kamen zu negativen Befunden (82).

Unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) wurde *in vitro* in Ratten-Hepatozyten und Spermatozyten nicht beobachtet (aber *in vivo*: positiv). DNA-Strangbrüche traten in Ratten-Hepatozyten nach Inkubation mit 2,4-DNT auf (82).

Allerdings ist nochmals darauf hinzuweisen, daß negative *in vitro* Befunde möglicherweise auf eine nicht geeignete Enzymausstattung des Testsystems zurückzuführen sind (83), (85), (88).

in vivo

In *Drosophila* zeigte sich nach Injektion von 2,4-DNT ($1,5 - 7,5 \times 10^{-3}$ M) eine erhöhte Rate an Geschlechtschromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen.

Negative Befunde wurden erhalten in Studien zur Spermienmorphologie, Fellflecken-, Dominant Letal- und Mikronukleustests in Nagern.

Zur Induktion von Chromosomenmutationen in Hunden und Ratten liegen überwiegend negative Ergebnisse vor.

Induktion von unplanmäßiger DNA-Synthese (UDS) wurde in Rattenhepatozyten nach oraler Verabreichung von ≥ 50 mg/kg beobachtet.

Verschiedene Autoren beschreiben DNA-Addukte von 2,4-DNT in Leber, Lunge und Darm von Ratten oder Mäusen nach oraler und parenteraler Verabreichung (82), (84), (85).

Aus Initiations-Promotions-Studien bei Ratten wurde für 2,4-DNT eine überwiegend promovierende Wirkung abgeleitet (86).

Offensichtlich spielt bei der Aktivierung zu gentoxischen Metaboliten die Darmflora eine wesentliche Rolle (84).

Gesamtbewertung:

Die Mutagenität in Bakterien ist abhängig von der Nitroreduktase-Kapazität des Testsystems. Unter geeigneten Bedingungen wirkt 2,4-DNT mutagen.

In Säugierzellen *in vitro* wurden widersprüchliche Befunde erhalten. Nach Einschätzungen verschiedener Autoren sind die negativen Ergebnisse vermutlich auf nicht geeignete Enzymausstattung der Testsysteme zurückzuführen, so daß 2,4-DNT *in vitro* als mutagen bewertet wird.

Daß 2,4-DNT *in vivo* mit DNA wechselwirken kann, geht aus Studien hervor, die die Induktion von DNA-Schäden und UDS nachwiesen.

In *Drosophila* wurde eine erhöhte Rate an Geschlechtschromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen beobachtet.

Studien zu Genmutationen oder Chromosomenmutationen in Säugierzellen kamen dagegen überwiegend zu negativen Ergebnissen.

Aus Initiations-Promotions-Studien bei Ratten wurde für 2,4-DNT eine überwiegend promovierende Wirkung abgeleitet (86).

Zwar ist, im Gegensatz zur *in vitro* Situation, die *in vivo* Mutagenität nicht zweifelsfrei gezeigt. Die Substanz kann aber *in vivo* die DNA erreichen und auch schädigen. 2,4-DNT wird deshalb als gentoxische Substanz gewertet.

Gesamturteil:

positiv, +.

Endosulfan

in vitro:

Tests mit Bakterien erbrachten überwiegend negative Ergebnisse (2).

In *Saccharomyces cerevisiae* induzierte Endosulfan zwar keine mitotischen Crossing-Over, jedoch zeigte sich eine erhöhte Zahl von Kolonien mit Aberrationen und Genkonvertanten (2).

Ein Transformationstest mit Mäuselymphozytenkulturen war positiv (3).

In Humanlymphozyten verursachte Endosulfan Schwesterchromatidaustausch (10).

in vivo:

Endosulfan induzierte den Verlust von Geschlechtschromosomen sowie Non-Disjunction in *Drosophila melanogaster* (3).

In Mäusen verursachte es keine erhöhte Zahl von Mikronuklei (2) und in vivo Tests an Ratten auf Chromosomenaberrationen verliefen ebenfalls negativ (11,12).

Jedoch wurden in Knochenmarkszellen von Hamstern nach intraperitonealer Verabreichung Chromosomenaberrationen gefunden (13).

Weiterhin bestehen Hinweise auf zytogenetische Effekte in vivo in Mäusen und auf Dominant-Letalmutationen in Mäusen (3).

In Mäusen wurden außerdem Spermienanomalien nach intraperitonealer Gabe gefunden (3).

Gesamtbewertung:

Die vorhandenen Daten, insbesondere zu in vivo-Versuchen, sind widersprüchlich. Eine genotoxische Wirkung von Endosulfan kann nicht ausgeschlossen werden.

Gesamturteil:

fraglich positiv (+)

Ethylbenzol

in vitro:

Die überwiegende Anzahl von in vitro Studien mit Ethylbenzol kommt zu negativen Ergebnissen (89), (90), (93).

Eine Studie an L5178Y Mauslymphomzellen berichtet Genmutationen bei metabolischer Aktivierung (91)

Eine Studie berichtet eine leichte Induktion von Schwesterchromatidaustausch bei der höchsten Konzentration (10 mmol/l) in humanen Lymphozyten. Die Autoren werten den Befund als "schwach" (92).

in vivo:

Mutagene Effekte als Folge von in vivo Exposition sind nicht dokumentiert, allerdings liegen nur wenige Studien vor (89), (90)

In einer Langzeitstudie des NTP (93) wurde keine Induktion von Mikronuklei bei Mäusen beobachtet.

Gesamtbewertung:

Während die in vitro Situation auf ein - wenn überhaupt - nur schwaches gentoxisches Potential hindeuten, ist die in vivo Situation nicht ausreichend untersucht. Bei dieser Datenlage wird Ethylbenzol als fraglich negativ eingestuft.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

Fluorid

in vitro:

In Mikroorganismen zeigte Fluorid überwiegend keine gentoxischen Wirkungen, allerdings ist eine neuere Studie mit positivem Ergebnis in Salmonella veröffentlicht (148), (149).

Studien über die Induktion von Genmutationen in Mauslymphomzellen kamen dagegen in der Mehrzahl zu positiven Ergebnissen, allerdings waren hohe Effektkonzentrationen nötig.

Über die Induktion von Schwesterchromatidaustausch (SCE) und Chromosomenaberrationen in Nager- und Humanzellen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, diese Effekte scheinen ebenfalls nur bei hohen Konzentrationen aufzutreten.

Unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) wurde in Säugerzellen nur bei gleichzeitiger Zytotoxizität induziert.

Die Inhibition der DNA-Synthese wird als Sekundäreffekt von inhibierter Proteinsynthese betrachtet.

Hamster-, nicht jedoch Mäusezellen zeigten unter Fluorideinwirkung erhöhte Raten an morphologischer Transformation (147), (149), (150), (151).

in vivo:

Über die Induktion Geschlechtschromosomen-gebundener rezessiver Letalmutationen in Drosophila liegen fundierte Studien mit positiven Ergebnissen, jedoch auch Negativbefunde vor.

Verstärkende und inhibierende Effekte auf die Mutagenität anderer Agenzien oder Strahlung in Drosophila wird mit der Störung der Reparatursynthese im ersten Fall und mit verzögerter Aufnahme der mutagenen Substanzen im zweiten Fall begründet (147), (150).

Über die Induktion von klastogenen Effekten in Knochenmark oder Spermatozyten von mit Fluorid behandelten Tieren liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, wobei die Mehrzahl der vorliegenden Studien aufgrund konzeptioneller Mängel oder ungenügender Datenpräsentation in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sind.

Auch bezüglich einer erhöhten Rate an morphologisch veränderten Spermien nach Fluoridgabe liegen widersprüchliche Befunde vor.

Auch in Pflanzen sind die vorliegenden Ergebnisse zu zytogenetischen Effekten widersprüchlich (147), (149), (150), (151).

Gesamtbewertung:

Gentoxische Effekte von Fluorid konnten in vitro und in vivo beobachtet werden, jedoch ist die Datenlage oft widersprüchlich und die Studien zum Teil mit konzeptionellen Mängeln behaftet. Positivergebnisse wurden nur bei hohen Dosen bzw. Konzentrationen erhalten.

Zum Mechanismus einer möglichen gentoxischen Wirkung liegen mehrere Hypothesen vor. Gemeinsam ist ihnen, daß es sich bei Fluorid mit hoher Wahrscheinlichkeit um kein "direkt" auf die DNA wirkendes Mutagen handelt, sondern daß z.B. die Interaktion von Fluoridionen

mit verschiedenen polaren Zellkomponenten sekundäre Effekte wie Störung der Aktivität von an der DNA-Synthese beteiligten Enzymen verursachen können (indirektes Mutagen).

Ob solche Effektkonzentrationen in vivo überhaupt erreicht werden können und somit für reale Belastungssituationen des Menschen von Relevanz sind, wird in der Sekundärliteratur unterschiedlich beurteilt (147), (150).

Anhand der geschilderten Unsicherheiten der Datenlage in vivo erfolgt aufgrund des Vorliegens mehrerer Studien mit positiven Ergebnissen eine Klassifizierung als fraglich positiv.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Hexachlorbenzol

in vitro:

In zahlreichen Tests mit Bakterien und Säugerzellen wurden bei HCB keine gentoxischen Effekte beobachtet (18).

Lediglich 2 Studien mit *Salmonella typhimurium* (49) bzw. *Saccharomyces cerevisiae* (50) erbrachten fraglich positive Ergebnisse.

in vivo:

Ein Dominant-Letaltest verlief negativ (18), ebenso eine Untersuchung auf DNA-Schäden in Rattenleber nach intraperitonealer Applikation (51).

Gesamtbewertung:

Die bisher durchgeführten Studien erbrachten keine deutliche Hinweise auf eine gentoxische Wirkung an HCB.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

Hexachlorcyclohexane: *alpha*-Hexachlorcyclohexan (*alpha*-HCH)

in vitro:

Studien an Mikroorganismen berichten keine Anzeichen für gentoxische Wirkungen (96), (97).

Eine Studie berichtet Induktion von unplanmäßiger DNA-Synthese (UDS) in Rattenhepatozyten (96).

In Pflanzen verursachte *alpha*-HCH Chromosomenmutationen (95)

in vivo:

Studien zu in vivo Effekten liegen nur in begrenztem Umfang vor:

alpha-HCH induzierte UDS in der Rattenleber nach oraler Gabe von > 29 mg/kg mit Dosis-Wirkungsbeziehung (94).

In geringem Umfang wurden DNA-Addukte in der Leber oral exponierter Mäuse nachgewiesen (96).

Gesamtbewertung:

Aufgrund der vorliegenden spärlichen Daten ist eine abschließende Bewertung nicht möglich, *alpha*-HCH wird als nicht klassifizierbar eingestuft.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Hexachlorcyclohexane: *beta*-Hexachlorcyclohexan (*beta*-HCH)

in vitro:

Studien an Mikroorganismen berichten keine Anzeichen für gentoxische Wirkungen (96), (97).

In Pflanzen verursachte *beta*-HCH Chromosomenmutationen (95).

in vivo:

in vivo Effekte von *beta*-HCH sind kaum untersucht.

Eine Studie von begrenzter Aussagekraft berichtet Induktion von Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen von Ratten (98).

In geringem Umfang wurden DNA-Addukte in der Leber oral exponierter Mäuse nachgewiesen (96).

Gesamtbewertung:

Aufgrund der vorliegenden spärlichen Daten ist eine abschließende Bewertung nicht möglich, *beta*-HCH wird als nicht klassifizierbar eingestuft.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Hexachlorcyclohexane: *gamma*-Hexachlorcyclohexan (Lindan)

in vitro:

In Mikroorganismen konnte keine mutagenen Aktivität nachgewiesen werden mit Ausnahme eines "Host mediated assay" mit *Salmonella typhimurium* (TA1535) in Mäusen (52).

In *Saccharomyces cerevisiae* wurde mit *gamma*-HCH Genkonversion beobachtet (18).

In Zellkulturen von Hamsterzellen wurde weder Punktmutation noch SCE beobachtet.

gamma-HCH stört jedoch die Zell-Zell-Kommunikation von V79-Zellen und induziert DNA-Strangbrüche (18). Es inhibiert außerdem DNA- und RNA-Biosynthese in menschlichen Lymphozyten.

Eine Induktion von Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten ist nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

in vivo:

Bei Arbeitern der Lindanproduktion wurden keine Chromosomenaberrationen festgestellt (54).

gamma-HCH war in in vivo-Tests mit *Drosophila melanogaster* negativ. Ebenso war in Mikronukleustests in der Maus keine mutagene Aktivität zu beobachten.

Ergebnisse aus Dominant-Letaltests sind widersprüchlich (55). Lediglich technisches HCH war in diesem Test klar positiv (18).

Das Auftreten in vivo von DNA-Addukten wurde für das *alpha*-, *beta*- und das *gamma*-Isomer gezeigt (56).

Gesamtbewertung:

Die vorliegenden Ergebnisse sind widersprüchlich. Es bestehen Verdachtsmomente bezüglich einer gentoxischen Wirkung von *gamma*-HCH, die aber nicht als gesichert gelten können.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

o-Kresol

in vitro:

In Ames-Tests konnte von verschiedenen Autoren mit o-Kresol oder einem Gemisch der Einzelisomere keine mutagene Wirkung nachgewiesen werden.

In eukaryontischen Systemen zeigten sich folgende Effekte:

Induktion von Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch wurden in CHO Hamsterzellen beobachtet, in humanen Fibroblasten induzierte o-Kresol marginal SCE.

Tests auf Genmutationen in L5178Y Mauslymphom-Zellen und unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) in Rattenhepatozyten kamen zu negativen Ergebnissen.

Ein Gemisch der Einzelisomere versachte im Gegensatz hierzu Genmutationen in Mauslymphomzellen (99), (100).

In *allium cepa* verursachte o-Kresol Anaphasen-Aberrationen und Störungen des Spindelapparates (100).

in vivo:

o-Kresol verursachte weder Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen in *Drosophila* noch Dominant-Letalmutationen in Mäusen. Tests auf Induktion von Schwesterchromatidaustausch bei Mäusen kamen zu negativen Ergebnissen (99).

In einer Langzeitstudie des NTP (100) mit o-Kresol wurde keine Induktion von Mikronuklei in Mäusen beobachtet.

Gesamtbewertung:

Negativen Befunden in Mikroorganismen und in vivo stehen Studien gegenüber, die klastogene Wirkung von o-Kresol in Säugerzellen in vitro belegen. Diese Effekte konnten bis jetzt in vivo nicht bestätigt werden. Somit ist o-Kresol als fraglich positiv zu bewerten.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

p-Kresol

in vitro:

In Ames-Tests konnte von verschiedenen Autoren keine mutagene Wirkung von p-Kresol oder einem Gemisch der Einzelisomere nachgewiesen werden.

p-Kresol verursachte Induktion von Chromosomenaberrationen in CHO Hamsterzellen. Schwesterchromatidaustausch wurde in humanen Fibroblasten nicht beobachtet.

Tests auf Genmutationen in L5178Y Mauslymphom-Zellen und unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) in Rattenhepatozyten kamen zu negativen Ergebnissen.

Ein Gemisch der Einzelisomere versuchte im Gegensatz hierzu Genmutationen in Mauslymphozyten sowie Schwesterchromatidaustausch in CHO-Hamsterzellen (99), (100).

Als ein möglicher Hinweis auf gentoxische Wirkung ist die Beeinflussung der DNA-Synthese in humanen Lymphozyten zu werten. Zur Art des Effekts liegen allerdings widersprüchliche Bewertungen der Sekundärliteratur vor: ATSDR (99) berichten Induktion, RTECS (68) Inhibition der DNA-Synthese. In der letztgenannten Faktendatenbank wird weiterhin eine neuere Studie mit Inhibition der DNA-Synthese in Hamster-Lungenzellen in vitro zitiert.

In *allium cepa* verursachte p-Kresol Anaphasen-Aberrationen und Störungen des Spindelapparates (100)

in vivo:

p-Kresol verursachte weder Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen in *Drosophila* noch Dominant-Letalmutationen in Mäusen. Tests auf Induktion von Schwesterchromatidaustausch bei Mäusen kamen zu negativen Ergebnissen (99).

In einer Langzeitstudie des NTP (100) mit einem Gemisch aus m- und p-Kresol wurde keine Induktion von Mkronuklei in Mäusen beobachtet.

Gesamtbewertung:

In Mikroorganismen verursachte p-Kresol keine mutagenen Effekte. Die klastogene Wirkung von p-Kresol in Säugerzellen in vitro konnte gezeigt werden, weitere Hinweise auf gentoxische Wirkungen in vitro liegen vor.

In vivo liegen nur wenige, negative Befunde vor. Die chromosomenschädigenden Effekte konnten bis jetzt in vivo nicht bestätigt werden. Bei dieser Datenlage ist p-Kresol als fraglich positiv zu bewerten.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Kupfer

in vitro:

In Tests mit *Salmonella typhimurium* mit Kupfersulfat wurden überwiegend negative Ergebnisse erhalten.

Mit *E. coli* ergab sich eine schwach positive Reaktion bei hohen Konzentrationen (14).

Einige Bakterientests mit Kupferchlorid waren positiv (3).

Untersuchungen an Säugetierzellkulturen erbrachten schwache Hinweise auf eine Inhibition der DNA-Synthese (3), sowie auf DNA-Strangbrüche und Schwesterchromatidaustausch (65).

in vivo:

Untersuchungen an Mäusen nach intraperitonealer Gabe von Kupfersulfat zeigten ein verstärktes Auftreten von Mikronuklei, Chromosomenaberrationen und Spermienanomalien (2).

Gesamtbewertung

Es bestehen bei höheren Konzentrationen Hinweise auf eine chromosomenschädigende Wirkung in Säugerzellen *in vitro* und *in vivo*.

Gesamturteil:

fraglich positiv (+)

Nickel

in vitro:

In der Mehrzahl der Bakterientests auf Genmutationen waren Nickelverbindungen inaktiv.

In Säugerzelltests auf Punktmutationen (HGPRT-lokus in V79-Zellen, TK-lokus in L5178Y-Zellen u.a.) waren die Ergebnisse widersprüchlich. Einige Assays zeigten positive Resultate, jedoch in zytotoxischen Konzentrationsbereichen.

Nickelverbindungen induzierten Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch (SCE) in Säugerzellen *in vitro*. Mit Nickelchlorid, Nickelacetat, Nickelsulfid und anderen Verbindungen wurden Strangbrüche, Fragmentierungen, Crosslinking und anderes mehr beobachtet.

Außerdem wurden in Säugerzellen eine Inhibition der DNA-Synthese und von DNA-Reparatursystemen festgestellt.

Nickelsalze induzierten Zelltransformationen *in vitro* in verschiedenen Testsystemen mit Säugerzellen.

in vivo:

Die wenigen bisher durchgeführten *in vivo*-Untersuchungen auf Gentoxizität mit Säugetieren kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen und lassen noch keine endgültige Beurteilung zu.

Nickelcarbonat und Nickelchlorid erzeugten Chromosomenaberrationen bei Ratten, Nickelsulfid Aneuploidie in Mäusen. Nickelchlorid, -sulfat und -nitrat induzierten Mikronuklei in Knochenmarkszellen von Mäusen.

Ein anderer Versuch auf Mikronuklei mit Nickelnitrat und -chlorid bei Mäusen war negativ, ebenso ein Test auf Chromosomenaberrationen bei Ratten mit Nickelsulfat.

Dominant-Letaltests mit Ratten und Mäusen mit verschiedenen Verbindungen verliefen negativ.

Bei Nickel-exponierten Arbeitern ergaben sich aus mehreren Studien Verdachtsmomente auf Chromosomenaberrationen:

bei drei verschiedenen Studien wurden nach Exposition in der Nickel-verarbeitenden Industrie signifikant erhöhte Raten von Chromosomenaberrationen (Lücken, Brüche, Fragmente), teilweise auch von Schwesterchromatidaustausch gefunden.

Bei einem weiteren untersuchten Kollektiv, das in niedrigen Konzentrationen gegen Nickelcarbonyl exponiert war, wurden im Gegensatz zu den genannten Befunden keine Schäden entdeckt.

Konzeptionelle Mängel (kleine Kollektive) beschränken aber zum Teil die Aussagekraft der Humanstudien.

Gesamtbewertung:

Nickelverbindungen zeigen keine oder nur schwache Aktivität in Bakterientests.

Verschiedene Nickelverbindungen sind eindeutig in vitro klastogen in Säugerzellen und inhibieren die DNA-Synthese und -Reparatur.

Es existieren Hinweise auf Klastogenität in vivo im Tierversuch, jedoch sind hier die Daten widersprüchlich. Starke Hinweise auf Klastogenität stammen aus Untersuchungen an Nickel-exponierten Arbeitern. Diese Befunde sind jedoch nicht endgültig abgesichert. Somit wird Nickel als fraglich positiv gewertet.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Nitrobenzol

in vitro:

Bakterielle Tests in *Salmonella typhimurium* ergaben, soweit getestet, negative Resultate (2).

Mit der Zelllinie V79 (Lungenzellen vom Syrischen Hamster) wurde Koloniebildung beobachtet (3).

in vivo:

Eine Untersuchung auf Schwesterchromatidaustausch in Lymphozyten war negativ (32).

Gesamtbewertung:

Die Substanz ist ungenügend auf möglichen gentoxische Wirkungen untersucht.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Nitrophenole: 2-Nitrophenol

in vitro:

Im Ames-Test mit verschiedenen Salmonella-Stämmen war 2-Nitrophenol negativ (2,22). In Gegenwart von Norharman wurde jedoch mutagene Aktivität beobachtet (2).

In einer Sekundärquelle wird die Induktion von Chromosomenaberrationen nach metabolischer Aktivierung (ohne Angabe der Zellart) berichtet (26).

In *Allium cepa* (Zwiebel) wurden keine Chromosomenaberrationen durch 2-Nitrophenol beobachtet (2).

in vivo:

In vivo-Untersuchungen sind uns nicht bekannt.

Gesamtbewertung:

2-Nitrophenol ist ungenügend auf eine mögliche mutagene Wirkung untersucht.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Nitrophenole: 4-Nitrophenol

in vitro:

Verschiedene Tests mit *Salmonella typhimurium* (Host mediated assay, Ames-Test mit und ohne Aktivierung) verliefen negativ (2), (25).

Tests mit DNA-reparaturdefizienten Bakterienstämmen erbrachten positive Ergebnisse (2).

4-Nitrophenol induzierte mitotische Genkonversion in *Saccharomyces cerevisiae* und Chromosomen-Fragmentierungen in *Allium cepa* (2).

Aus in vitro-Untersuchungen an verschiedenen Systemen ergeben sich Hinweise auf die Induktion von DNA-Schäden durch 4-Nitrophenol (25).

in vivo:

Ein Versuch mit *Drosophila* auf rezessive Letalmutationen war negativ.

Weitere Untersuchungen sind uns nicht bekannt.

Gesamtbewertung:

Die Tests ergeben keine Hinweise auf die Induktion von Punktmutationen in Bakterien, jedoch auf DNA-Schäden durch 4-Nitrophenol. Die Frage gentoxischer Wirkungen von 4-Nitrophenol muß weiter geklärt werden.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Nitrotoluole: 2-Nitrotoluol

in vitro:

Bakterientests mit 2-Nitrotoluol verliefen negativ (34), (35), bis auf ein Assay mit *Salmonella typhimurium* unter Zugabe des Comutagens Norharman. In diesem Test zeigte 2-Nitrotoluol eine starke Mutagenität (2).

In CHO-Zellen wurde die Induktion von Schwesterchromatidaustausch durch 2-Nitrotoluol, jedoch keine Chromosomenaberration, beobachtet (35).

In vitro verursachte 2-Nitrotoluol kein UDS in Rattenhepatozyten (34).

in vivo:

2-Nitrotoluol induzierte UDS (unplanmäßige DNA-Synthese) in Rattenhepatozyten durch in vivo-Behandlung (36). Orale Verabreichung an Ratten führte zu kovalenter Bindung an DNA (37).

Gesamtbewertung:

Die Substanz ist nicht ausreichend auf gentoxische Effekte untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse ergeben jedoch beschränkte Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Nitrotoluole: 3-Nitrotoluol

in vitro:

Die überwiegende Zahl der Tests mit Bakterien-Systemen verlief negativ (33), (34).

Lediglich ein positives Resultat wird berichtet (34).

Es existiert ein Hinweis auf die Induktion von Schwesterchromatidaustausch in CHO-Zellen (35).

Ein Test auf unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) in vitro an Rattenhepatozyten war negativ (34).

in vivo:

Nach 3-Nitrotoluol-Applikation in vivo an Ratten war keine UDS zu erkennen (36).

Nach oraler Verabreichung an Ratten führte 3-Nitrotoluol nicht zu kovalenter Bindung an DNA (37).

Gesamtbewertung:

3-Nitrophenol ist ungenügend auf gentoxische Wirkungen untersucht.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Nitrotoluole: 4-Nitrotoluol

in vitro:

In einigen Bakterientests mit *Salmonella typhimurium* war 4-Nitrotoluol positiv (34), (37). Das Ergebnis konnte jedoch in anderen Versuchen nicht bestätigt werden.

In einer weiteren Testreihe mit verschiedenen *Salmonella*-Stämmen war 4-Nitrotoluol in TA100 positiv, in 4 anderen aber negativ (33).

Ein Test mit *Bacillus subtilis* verlief negativ (34).

Ein Test auf UDS in Rattenhepatozyten war ebenfalls negativ (34).

In CHO-Zellen trat nach Nitrotoluolapplikation Schwesterchromatidaustausch auf (35).

Chromosomenaberrationen wurden nicht beobachtet.

in vivo:

Ein Test auf UDS in vivo an Ratten erbrachte ein negatives Ergebnis (36).

Nach oraler Verabreichung an Ratten konnte keine kovalente Bindung an DNA von Hepatozyten beobachtet werden (37).

Gesamtbewertung:

4-Nitrophenol ist ungenügend auf ein genotoxisches Potential hin untersucht.

Die vorliegenden Daten weisen auf eine, wenn vorhandene, geringe Mutagenität hin, lassen aber keine zusammenfassende Bewertung zu.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Parathion

in vitro:

Verschiedene Tests mit Bakterien (*Salmonella typhimurium*, *E. coli*) und Hefen verliefen negativ (2).

Jedoch werden auch positive Resultate für Parathion im Ames-Test berichtet (4).

Paraoxon, der Primärmetabolit des Parathions, zeigte im Test mit Hefen mutagene Aktivität mit linearer Dosis-Wirkungsbeziehung (2).

In Zellkulturen von humanen Lymphoid-Zellen sowie in CHO-Zellen induzierte Parathion Schwesterchromatidaustausch (5,6).

in vivo:

Folgende in vivo-Untersuchungen wurden durchgeführt und erbrachten keinen Hinweis auf gentoxische Wirkungen von Parathion:

- Test auf rezessive Letalmutationen in *Drosophila melanogaster* (2)
- Dominat-Letaltest an der Maus (7)
- Dominat-Letaltest und Test auf Chromosomenaberrationen in der Maus (8)

Ein Test auf Chromosomenaberrationen in vivo nach lokaler, intratestikularer Verabreichung war jedoch positiv (9).

Weiterhin bestehen Hinweise auf DNA-Schädigung nach oraler und intraperitonealer Verabreichung an Maus und Ratte (3).

Gesamtbewertung:

Die vorliegenden Ergebnisse sind in hohem Grade widersprüchlich. Es bestehen beschränkte Hinweise auf eine gentoxische Wirkung von Parathion.

Gesamturteil:

fraglich positiv (+)

Pentachlorbenzol

in vitro:

Eine Studie liegt vor, bei der in verschiedenen Stämmen von Salmonella typh. mit oder ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Effekte beobachtet wurden (101).

in vivo:

In vivo Daten liegen nicht vor.

Gesamtbewertung:

Anhand der vorliegenden Daten kann die gentoxische Wirkung von Pentachlorbenzol nicht bewertet werden. Die Verbindung wird als "nicht klassifizierbar" eingestuft.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Pentachlorphenol

in vitro:

Die Mehrzahl von Bakterientests mit PCP war negativ. Es werden jedoch auch positive Resultate berichtet (42-44).

Mit metabolischer Aktivierung wurde mit PCP in *E. coli* Prophageninduktion beobachtet (45).

In verschiedenen Assays mit Hefen (*Saccharomyces* er. *Aspergillus niger*) ergaben sich Hinweise auf DNA-Schäden (43).

In Tests mit Säugerzellkulturen auf Punktmutationen zeigte PCP keine Aktivität.

Jedoch ergaben sich aus Tests mit CHO-Zellen schwach positive Hinweise auf Chromosomenaberrationen und SCE.

In CHL-Zellen (Chinese Hamster Lung cells) und in humanen Lymphoblastoidzellen wurden durch PCP starke Chromatidbrüche bzw. SCE ausgelöst (43).

Ein Test mit humanen Lymphozytenkulturen war negativ.

in vivo:

2 Tests mit *Drosophila melanogaster* waren negativ.

Fahrig et al. (46) erhielten im Fellflecktest ein schwach positives Resultat (nicht statistisch signifikant).

In einer Studie von Bauchinger et al. (47) wurden bei PCP-exponierten Arbeitern eine erhöhte Zahl von Chromosomenaberrationen gefunden. Eine Studie von Ziemsen et al. (48) konnte dies nicht bestätigen, jedoch ist ein direkter Vergleich der Studien wegen konzeptioneller Unterschiede schwierig. Außerdem war die PCP-Exposition in der Studie von Ziemsen et al. geringer, so daß diese Studie das positive Ergebnis von Bauchinger et al. nicht entkräftet (43).

Gesamtbewertung:

Es existieren widersprüchliche Hinweise auf die Auslösung von Punktmutationen in vitro.

In vitro - und in vivo - Untersuchungen machen eine klastogene Aktivität von PCP wahrscheinlich.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Phenol

in vitro:

Phenol zeigte in bakteriellen Testsystemen und in niederen Eukaryoten (*Saccharomyces cerevisiae*) überwiegend keine mutagene Wirkung. In der Zwiebel (*Allium cepa*) wirkt es als Mitosegift.

Nach metabolischer Aktivierung induzierte Phenol *in vitro* in V79-Chinesischen Hamsterzellen Punktmutationen und SCE in humanen Lymphozytenkulturen (63).

in vivo:

Die Ergebnisse aus *in vivo*-Untersuchungen sind widersprüchlich.

Orale Verabreichung an Mäusen (mehrere Generationen) verursachte Effekte auf die Keimzellen, vermutlich aufgrund von Wirkungen auf den Spindelapparat (62).

Nach *i.p.*-Verabreichung zeigte sich eine gestörte DNA-Synthese in Nierentubulizellen in Mäusen (53). In Ratten wurden nach *i.p.*-Verabreichung keine DNA-Strangbrüche gefunden.

Nach intraperitonealer Verabreichung war Phenol negativ im Mikronukleustest in Mäusen (64).

Neuere Ergebnisse geben jedoch Hinweise auf Induktion von Mikronuklei in Mäusen nach oraler und intraperitonealer Applikation (3).

Gesamtbewertung:

Die Datenlage ist widersprüchlich.

Es existieren Hinweise auf Chromosomenmutationen, Beeinflussung der DNA-Synthese und eine Wirkung als Mitosegift. Jedoch stehen diese Versuche im Widerspruch zu negativen Studien.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Phthalate: Diethylhexylphthalat (DEHP)

in vitro:

Mit einer Ausnahme kamen eine Vielzahl durchgeführter Mutagenitätstests mit DEHP, Metaboliten von DEHP oder dem Urin exponierter Tiere in Bakterien (*Salmonella typh.*, *E.coli*) zu negativen Ergebnissen (76), (77), (78).

DEHP induzierte keine Genmutationen in Hefen, Mäuse-, Hamster- und Humanzellen in vitro (76), (78).

In Nagerzellen in vitro verursachte DEHP keine Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatid austausch, Polyploidie, unplanmäßige DNA-Synthese oder DNA-Brüche, beeinflusste jedoch die zelluläre Kommunikation (77), (78).

In einer großangelegten Studie wurde DEHP in 73 in vitro-Tests untersucht. Praktisch ausschließlich wurden positive Befunde (16 von 73) nur in Tests auf numerische Chromosomenaberrationen (Aneuploidie) - in Säugerzellen und Hefen - sowie bei Transformationstests an Säugerzellen erhalten (78), (79).

in vivo:

Ein "host mediated assay" mit *Salmonella typh.* in Ratten zeigte keine mutagene Wirkung (77).

DEHP verursachte keine Geschlechtschromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen in *Drosophila* (78).

Tests auf Induktion von Chromosomenmutationen, Mikronuklei, UDS und DNA-Addukte in Nagern kamen zu negativen Ergebnissen (77), (78).

Transplazentale Exposition führte in den Embryonalzellen zum Auftreten von Chromosomenaberrationen (78).

Einem positiven Dominant-Letal-Test stehen vier negative Resultate gegenüber. Das Positivergebnis ist dabei laut Sekundärliteratur nicht zweifelsfrei auf einen genetischen Effekt zurückzuführen (76).

Zu Veränderungen der Spermienmorphologie bei Ratten liegen widersprüchliche Daten vor (78), ein Test bei Mäusen kam zu negativem Ergebnis (76).

Neuere Studien berichten die Induktion von Tetraploidie in Hepatozyten bei oraler Exposition von Ratten mit DEHP (77), (78).

Gesamtbewertung:

Im allgemeinen wird DEHP in der Sekundärliteratur als nicht gentoxisch eingeschätzt.

Die Bewertung von DEHP durch Basler und von der Hude (80) als erbgutverändernder Stoff stützt sich auf einen positiven Dominant-Letal-Test, dem jedoch vier negative Studien gegenüberstehen (76).

UBA (79) schätzt das gentoxische Potential als nicht abschließend bewertbar.

Es sind aber zu DEHP trotz einer Vielzahl negativer Befunde in verschiedenen Gentoxizitätstests auch widersprüchliche Ergebnisse berichtet, so z.B. die Induktion von Aneuploidie in vitro und in vivo. Metabolite von DEHP zeigen bezüglich gentoxischer Effekte gleiche Tendenz (überwiegend negative Ergebnisse, wenige positive Befunde bei Chromosomenmutationen) (76), (78).

So ist eine gentoxische Wirkung von DEHP anhand des heutigen Kenntnisstandes nicht völlig auszuschließen, es erfolgt eine Einstufung als fraglich negativ.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

PAKs: Anthracen

in vitro:

Anthracen wurde in einer großen Anzahl von Kurzeittests auf Gentoxizität untersucht.

Sowohl in Prokaryotentests (Ames-Test, ect.) auf Genmutationen als auch in *Saccharomyces cerevisiae* und in Säugerzellen *in vitro* (Rattenhepatozyten, HeLa: UDS; V79-Hamsterzellen, Mauslymphomazellen: Genmutationen; D6-Hamsterzellen: Chromosomenmutationen) war Anthracen negativ (59). Neuere Untersuchungen erbrachten jedoch dem widersprechende Ergebnisse:

Im Ames-Test mit TA97 wurde schwache Mutagenität beobachtet (60).

Ein Maus-Lymphoma-Test zeigte dosisabhängig Mutagenität mit einem speziellen Aktivierungssystem ab 6µg/ml (61).

Die in einer Übersichtsbewertung der WHO (18) aufgeführten Kurzeittests erbrachten unklare oder negative Ergebnisse.

in vivo:

In vivo-Untersuchungen liegen uns nicht vor.

Gesamtbewertung:

Die IARC bewertete Anthracen 1983 mit "no evidence" für Aktivität in Kurzeittests.

Durch die neueren Untersuchungen sind jedoch Verdachtsmomente gegeben. Da keine *in vivo*-Befunde vorliegen und die *in vitro*-Ergebnisse widersprüchlich sind, ist eine mögliche Gentoxizität von Anthracen nicht zu beurteilen.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

PAKs: Benzo(a)anthrazen

in vitro:

Tests an Salmonella kamen zu überwiegend positiven Ergebnissen (bei exogener metabolischer Aktivierung), eine Studie in Hefe berichtet keine gentoxischen Effekte.

Bei Studien zu mutagenen Effekten in Säugerzellen wurden in Mauslymphomzellen überwiegend positive Resultate erhalten, in Hamsterzellen widersprüchliche Befunde. In humanen Lymphoblasten, nicht jedoch in Epithelzellen, induzierte Benzo-[a]-anthracen Genmutationen.

Untersuchungen zur klastogenen Wirkung zeigten in Rattenleber- und Hamster-Ovarienzellen das erhöhte Auftreten von Schwesterchromatidaustauschen.

Induktion von unplanmäßiger DNA-Synthese wurde in menschlichen HeLa- und in Rattenzellen beobachtet.

Mehrere Transformationstests an Nagerzellen kamen zu positivem Ergebnis (74), (116).

in vivo:

Im "host mediated assay" verursachte Benzo-[a]-anthracen in Bakterien, nicht aber in Hefe mutagene Effekte.

Ergebnisse von Mutagenese-Studien in Drosophila (Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen und somatische Mutationen) werden in der Sekundärliteratur nicht einheitlich bewertet.

In Knochenmarkszellen von behandelten Hamstern wurde die Induktion von Schwesterchromatidaustausch und Mikronuklei, nicht aber Chromosomenaberrationen beobachtet. Letztere konnten aber in Mausoozyten nachgewiesen werden (74), (116).

Gesamtbewertung:

In verschiedenen in vitro und in vivo Studien zeigte Benzo-[a]-anthracen überwiegend positive Ergebnisse, auch in Humanzellen waren gentoxische Effekte nachzuweisen.

Gestützt werden die Befunde durch Strukturanalogien zu anderen als gentoxisch bewerteten PAKs (das aus dem Epoxid der "bay region" gebildete Diol wird als reaktives alkylierendes Intermediat postuliert), so daß die Substanz allgemein als gentoxisch gewertet wird (74), (116).

Gesamturteil:

positiv, +

PAKs: Benzo(a)pyren

in vitro:

Benz(a)pyren ist eindeutig mutagen in Kurzzeittests mit metabolischer Aktivierung.

Es wurden nachgewiesen:

Prokaryoten:	Genmutationen DNA-Schäden
Eukaryoten:	Genmutationen Schwesterchromatidaustausch Chromosomenaberrationen DNA-Schäden Kovalente Bindung an DNA

Lediglich in Pilzen (*Saccharomyces cerevisiae*) und ohne metabolische Aktivierung ergaben sich negative Resultate (57).

in vivo:

Bei Koksofenarbeitern wurden DNA-Addukte im peripheren Lymphozyten gefunden (58).

Zahlreiche in vivo-Tests bestätigen die Mutagenität von Benzo(a)pyren.

Positive Resultate liegen aus Säugertests vor:

- Dominant-Letaltest
- Spotttest
- Chromosomenaberrationen
- Schwesterchromatidaustausch
- DNA-Adduktbildung

Mikronukleustest und Ergebnisse mit *Drosophila melanogaster* waren widersprüchlich.

Negative Befunde wurden in zwei Host mediated assays, in UDS-Tests, Specific locus test und im heritable translocation test erzielt (57).

Gesamtbewertung:

In Übereinstimmung mit der IARC (59) ist Benzo(a)pyren als eindeutig mutagen zu werten.

Gesamturteil:

positiv, +

PAKs: Benzo(b)fluoranthen

in vitro:

Benzo-[b]-fluoranthen wirkte in *Salmonella typh.* (TA 98, TA 100) mutagen bei metabolischer Aktivierung, allerdings liegen auch eine Studie mit negativem Befund vor (67), (74).

Ein Transformationstest an Hamsterlungenzellen kam zu positivem Ergebnis (67).

Weitere in vitro Daten liegen nicht vor.

in vivo:

In Knochenmarkszellen von chinesischen Hamstern verursachte Benzo-[b]-fluoranthen bei 2-maliger i.p.- Applikation von 450 mg/kg Schwesterchromatidaustausch, aber keine Chromosomenaberrationen (67), (74). Allerdings wird dieses Ergebnis im "Genetox Program" der EPA als "inconclusive" gewertet (68).

Eine neuere Studie berichtet in Ratten die Induktion von Schwesterchromatidaustausch und Mikronuklei bei Verabreichung von 100 mg/kg i.p. (68).

Bei einer vergleichenden Studie erwies sich Benzo-[b]-fluoranthen als stärkster DNA-Adduktbildner und Tumorinitiator unter verschiedenen PAKs bei dermalen Applikation auf der Haut von Mäusen (67).

Gesamtbewertung:

Die wenigen vorliegenden Berichte geben deutliche Hinweise auf in vitro und in vivo Mutagenität von Benzo-[b]-fluoranthen, es bestehen jedoch erhebliche Datenlücken. In Analogie zu anderen PAKs ist eine mutagene Aktivität dieser Verbindung vermutbar.

Die Bewertung der IARC aus den vorliegenden Studien auf dem Stand von 1983 kam zu dem Ergebnis "inadäquate Evidenz in Kurzzeittests".

Nach den oben angeführten Kriterien wird die gentoxische Aktivität der Verbindung bis zum Vorliegen unterstützender Daten als fraglich positiv bewertet.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

PAKs: Chrysen

in vitro:

In verschiedenen Stämmen von *Salmonella typh.* verursachte Chrysen bei metabolischer Aktivierung reverse Mutationen und Vorwärtsmutationen, ebenso Metabolite von Chrysen.

Ein Test auf Induktion von DNA-Schäden (differentielle Toxizität in *E.coli* $polA^+/polA^-$) verlief negativ.

In Hefen induzierte Chrysen keine mitotischen Rekombinationen.

Induktion von UDS bzw. Mutationen wurde in den getesteten primären Ratten- bzw. V79 Hamsterzellen in vitro nicht beobachtet (69), (74).

Inkubation mit Chrysen führte in Hamster-Embryozellen zur Bildung von DNA-Addukten (67).

in vivo:

In Knochenmarkszellen von chinesischen Hamstern wurden nach i.p. Applikation von 2 x 450 mg/kg Chrysen Schwesterchromatidaustausch, aber keine Chromosomenaberrationen beobachtet.

Chrysen verursachte in NMRI Maus-Oozyten Chromosomenaberrationen nach Verabreichung von 450 mg/kg oral (69), (74).

Ein Test in Spermatogonien von chinesischen Hamstern (450 mg/kg Chrysen, oral) zeigte eine geringe, statistisch aber nicht signifikante Erhöhung an Chromosomenaberrationen.

Bei einer Initiations-Promotionsstudie an Mäusen wirkte Chrysen und seine Metaboliten bei einmaliger Applikation von ≥ 4 mol/kg als Tumorinitiatoren (67).

Gesamtbewertung:

In Bakterien verursachte Chrysen Mutationen. In Säugerzellen in vitro konnte dieser Effekt noch nicht gezeigt werden, Chrysen induzierte in Hamsterzellen DNA-Adduktbildung.

In vivo Tests zeigten das Auftreten von Schwesterchromatidaustausch, zum Teil auch Chromosomenaberrationen.

Zu einer abschließenden Bewertung der gentoxischen Aktivität bestehen jedoch noch Datenlücken.

Damit ist die Verbindung als fraglich positiv zu bewerten.

Die IARC (74) wertet die vorliegenden Daten als "begrenzte Evidenz" für eine Aktivität in Kurzzeittests.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

PAKs: Fluoranthen

in vitro:

Fluoranthen war in Kurzeitests mit *Salmonella typhimurium* überwiegend positiv (mit metabolischer Aktivierung) (59).

Ebenso war ein Test auf Mutationen in Kulturen von humanen Lymphoblastoidzellen (HH-4) (59), ein HGPRT-Assay mit CHO-Zellen sowie ein Test auf SCE in CHO-Zellen positiv (66).

in vivo:

Ein positives Ergebnis wurde von einem Test mit Knochenmarkszellen der Maus berichtet (66).

Gesamtbewertung:

Fluoranthen ist unzureichend auf Gentoxizität untersucht. Die vorliegenden Daten weisen auf eine mutagene Wirkung hin. Möglicherweise handelt es sich um ein komplettes Kanzerogen (66).

Gesamturteil

fraglich positiv, (+)

PAKs: Naphthalin

in vitro:

Ohne und mit metabolischer Aktivierung wurde in vitro kein mutagenes Potential beobachtet.

Tests mit *Salmonella typhimurium* verliefen negativ (18).

Ebenso war Naphthalin negativ im UDS-Test und bei Untersuchungen auf DNA-Strangbrüche in vitro an Säugerzellen.

in vivo:

Ein Mikronukleustest an Mäusen verlief negativ. Weitere Untersuchungen sind nicht bekannt.

Gesamtbewertung:

Die bisher durchgeführten Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung von Naphthalin. Die Substanz ist jedoch in vivo ungenügend untersucht.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

PAKs: Phenanthren

in vitro:

Phenanthren war in Tests mit *Salmonella typhimurium* negativ, mit Ausnahme von einem Test mit einer hohen Konzentration an einem metabolischen Aktivierungssystem. Bei Tests mit *Bacillus subtilis* (DNA-Reparaturdefiziente versus -kompetente) war Phenanthren negativ.

In Säugerzellen waren Tests auf DNA-Reparatur, Chromosomenaberrationen und SCE negativ.

Phenanthren induzierte Mutationen in humanen Zellkulturen mit metabolischer Aktivierung.

Transformationstests waren negativ (59).

Die Epoxidiole von Phenanthren erwiesen sich als gentoxisch.

in vivo:

Phenanthren verursachte Schwesterchromatidaustausch (SCE) in Knochenmarkszellen von chinesischen Hamstern (59).

Gesamtbewertung:

Die vorhandenen Daten sind widersprüchlich. In Übereinstimmung mit der Bewertung der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO ("limited evidence" für die Aktivität in Kurzzeittests) bewerten wir Phenanthren als fraglich positiv.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Polychlorierte Biphenyle (PCB)

in vitro:

Die Mehrzahl der Tests mit Bakterien ergaben keine Hinweise auf gentoxische Aktivität von PCB.

PCB induzierten DNA-Strangbrüche und unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) in Rattenhepatozyten in vitro (18).

in vivo:

In Drosophila zeigten sich weder Chromosomenbrüche noch Aneuploidie nach PCB-Exposition.

Bei oraler Verabreichung wurden keine Dominant-Letaleffekte in Ratten beobachtet. Jedoch zeigten sich Effekte bei neugeborenen Ratten nach maternaler Exposition.

Chromosomenaberrationen traten in Ratten nicht auf, während die Ergebnisse bezüglich der Induktion von Mikronuklei widersprüchlich sind (18).

Gesamtbewertung:

PCB zeigten in Kurzzeittests nur geringe Aktivität. Da Arenoxidmetabolite von PCB als gentoxisch charakterisiert sind, wird vermutet, daß lediglich die niederchlorierten Kongenere (in geringem Umfang) in gentoxische Metabolite umgewandelt werden. Die höherchlorierten PCB werden praktisch nicht metabolisiert. Da eine experimentelle Bestätigung dieser Vermutungen noch aussteht, bewerten wir alle nieder- und höherchlorierte PCB einheitlich.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD): Octachlordibenzodioxin

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Siehe: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin

Polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD): 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin

Von den zahlreichen Dioxin- und Furankongeneren ist lediglich 2,3,7,8-TCDD ausreichend auf gentoxische Wirkungen untersucht. Jedoch ist für die anderen Kongenere insbesondere auch bei der Krebsentstehung derselbe Mechanismus anzunehmen.

in vitro:

In allen durchgeführten Bakterientests zeigte 2,3,7,8-TCDD keine mutagene Aktivität (18).

In Säugerzellen wurde keine unplanmäßige DNA-Synthese (UDS) gefunden, jedoch Mutationen in Maus Lymphomzellen (18).

in vivo:

Es existieren widersprüchliche Daten bezüglich der Induktion von Chromosomenaberrationen in vivo in peripheren Lymphozyten von exponierten Personen.

Alle in vivo-Untersuchungen an Tieren (SCE, Mikronukleus, Chromosomenaberrationen, Dominant Letaltest) verliefen negativ.

Gesamtbewertung:

2,3,7,8-TCDD zeigte in den durchgeführten Tests keine nennenswerte gentoxische Aktivität. Allgemein wird davon ausgegangen, daß sein starkes krabsauslösendes Potential auf seiner (erwiesenermaßen) hohen Effektivität als Promotor beruht.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

Für die Kongenere 2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran (2,3,7,8-TCDF), Octachlordibenzodioxin (OCDD) und Octachlordibenzofuran (OCDF) erlaubt die mangelhafte Datenlage keine Bewertung des gentoxischen Potentials (Einstufung: nicht klassifizierbar, **n.k.**).

Polychlorierte Dibenzofurane (PCDF): Octachlordibenzofuran

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Siehe: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin

Polychlorierte Dibenzofurane (PCDF): 2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Siehe: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin

Pyridin

in vitro:

Tests mit *Salmonella typhimurium* mit und ohne metabolische Aktivierung waren negativ (2).

In *Saccharomyces cerevisiae* ergaben sich schwache Hinweise auf Induktion von Aneuploidie und Einwirkung auf den Spindelapparat (27).

In CHO-Hamsterzellen wurden keine Chromosomenaberrationen und nur schwache Hinweise auf Schwesterchromatidaustausch beobachtet (2).

Ein Maus Lymphoma (LS 1784)-Test auf Mutationen im TK-Lokus verlief negativ (28).

Transformationstests waren negativ (HSDB 1991)

in vivo:

Es liegen keine in vivo-Untersuchungen vor.

Gesamtbewertung:

Pyridin ist ungenügend auf Gentoxizität untersucht. Die vorliegenden Untersuchungen erbringen keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

Quecksilber

in vitro:

Induktion von Genmutationen in Bakterien durch Quecksilbersalze wurde nicht beobachtet, ein Test in *Bacillus subtilis* (rec assay) läßt aber auf das Auftreten von DNA-Schäden schließen.

In Mauslymphomzellen wurden nur in geringem Ausmaß Genmutationen induziert.

Zur klastogenen Wirkung sind nur wenige Studien veröffentlicht, wobei kein Auftreten von Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten und anderen Säugerzellen beobachtet wurde.

Es liegen aber Hinweise auf eine Induktion von DNA-Schäden in verschiedenen Nagerzelllinien vor, weiterhin wurde in Hamsterzellen das Auftreten von DNA-Strangbrüchen gezeigt.

Inkubation von Quecksilbersalzen führte zur *in vitro* Bindung an Chromatin und zur Inhibition der DNA-Reparatursynthese (156), (157).

Bei der Testung von Quecksilbersalzen wird aber, wie auch bei anderen Schwermetallen, in der Sekundärliteratur auf den Mangel an geeigneten *in vitro* Indikatorsystemen zur Bewertung der gentoxischen Wirkung dieser Verbindungen hingewiesen (156).

in vivo:

Die vorliegenden Berichte zu gentoxischen Wirkungen *in vivo* sind widersprüchlich, untersucht wurden vor allem strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen in somatischen und Keimzellen. Auch Tests auf die Induktion dominanter Letalmutationen kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Die Ergebnisse von Untersuchungen zur klastogenen Wirkung von Quecksilber beim Menschen sind wie beim Tier widersprüchlich, die Studien zudem meist mit konzeptionellen Mängeln behaftet, so daß eine abschließende Wertung bezüglich dieses Endpunkts zur Zeit nicht erfolgen kann (156), (157).

Gesamtbewertung:

In Bakterien zeigte sich keine gentoxische Wirkung, in anderen Testsystemen *in vitro* und *in vivo* konnten keine eindeutigen Aussagen erhalten werden. *In vitro* konnte jedoch eine Interaktion von Quecksilber mit der DNA gezeigt werden, auch in humanen Zellen.

In der Sekundärliteratur wird, wie auch bei anderen Schwermetallen, auf die begrenzte Eignung der *in vitro* Tests hingewiesen.

Somit ist anhand der vorliegenden Daten eine gentoxische Aktivität von Quecksilber nicht auszuschließen, die Relevanz bei Humanexposition ist aber noch nicht gesichert.

Quecksilber wird als fraglich positiv bewertet.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Tetrachlorethen

in vitro:

In vitro Studien an Bakterien, Hefen und Säugerzellen zur Induktion von Genmutationen oder klastogener Wirkung kamen zu negativen oder widersprüchlichen Ergebnissen. Dies ist jedoch möglicherweise auf ungeeignete Metabolisierungssysteme (S9-Extrakte) zurückzuführen. Für das Glutathionkonjugat von Tetrachlorethen bzw. dessen Folgeprodukte konnte in Bakterien mutagene Wirkung nachgewiesen werden (138), (159), (160).

in vivo:

Aus Tierstudien zu mutagenen Effekten lassen sich keinen klaren Erkenntnisse ableiten.

Induktion von DNA-Brüchen in Niere und Leber der Maus sowie DNA-Bindung in Mausleber und Rattenniere sind als Hinweise auf Gentoxizität zu werten, wobei zum Teil auch hier widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (138), (159).

Neuere Studien beim Menschen zeigten Induktion von Chromosomenaberrationen an Freiwilligen und beruflich Exponierten, die Ergebnisse sind im einen Fall aber noch nicht publiziert (158), (193).

Gesamtbewertung:

In der Sekundärliteratur ist die Bewertung der Gentoxizität von Tetrachlorethen uneinheitlich: während die WHO (161) die Substanz als nicht gentoxisch wertet, schätzt die ATSDR (159) den glutathionabhängigen Abbaupfad als Quelle gentoxischer Intermediate ein, die auch möglicherweise in vivo eine Rolle spielen könnten. Dieser Pfad stellt üblicherweise einen Nebenabbaupfad dar, könnte aber unter hypoxischen Bedingungen an Bedeutung gewinnen.

Möglicherweise ungeeignete Metabolisierungssysteme bei in vitro Tests, sowie spezies- oder stammspezifische Sensitivitätsunterschiede in Tiermodellen werden als Ursache für die vorliegenden widersprüchlichen Ergebnisse genannt.

Somit ist prinzipiell eine gentoxische Wirkung von Tetrachlorethen nicht auszuschließen.

Die Relevanz des glutathionabhängigen Abbaupfades beim Menschen unter Umweltbedingungen ist nicht geklärt, jedoch unterstützen die neueren Befunde über Induktion von Chromosomenaberrationen beim Menschen obige Hypothese.

Bei dieser Datenlage ist Tetrachlorethen als fraglich positiv einzustufen.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Tetrachlormethan

in vitro:

In verschiedenen bakteriellen Testsystemen verursachte Tetrachlormethan überwiegend keine mutagenen Effekte.

In Hefen und Schimmelpilzen induzierte die Substanz Mutationen, mitotisches "crossing-over" und Rekombinationen. Diese Wirkungen waren aber nur schwach ausgeprägt und bei hohen Konzentrationen zu beobachten.

Induktion klastogener Effekte oder unplanmäßiger DNA-Synthese (UDS) in humanen und Nagerzellen ist nicht berichtet.

DNA-Strangbrüche in Rattenhepatozyten traten nur bei bereits zytotoxisch wirkenden Konzentrationen auf.

Bindung von Tetrachlormethan an Mäuse- und Rattenleber-DNA wurde in vitro gezeigt.

Ein Transformationstest an SHE Hamsterzellen brachte ein positives Ergebnis (162), (163), (164), (165).

Mögliche Ursachen für die in vitro negativen Befunde sind konzeptionelle Mängel der Studien, wie nichtberücksichtigte Flüchtigkeit, ungeeigneter Aktivierungsmix, etc. (163).

in vivo:

Nur wenige Studien zu gentoxischen Effekten liegen vor, meist mit negativen Ergebnissen. Untersuchte Endpunkte waren Induktion von UDS und Chromosomenaberrationen.

Das Auftreten von DNA-Brüchen wurde meist mit Zytotoxizität korreliert. Zur DNA-Adduktbildung liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (163), (164), (165), (166).

Gesamtbewertung:

Eine abschließende Bewertung der gentoxischen Aktivität von Tetrachlormethan ist zur Zeit nicht möglich. Nur wenige Studien mit Positivergebnissen liegen vor. Gentoxische Effekte wie DNA-Brüche und UDS sind vermutlich hauptsächlich Sekundäreffekte von Zytotoxizität (Freisetzung lysosomaler DNAsen und Hydrolasen), die DNA-Adduktbildung findet im Vergleich zur Lipid- und Proteinbindung der Metaboliten nur in geringem Maße statt, wobei Bindung an Mitochondrien-DNA überwiegt (163).

So wird in der genannten Sekundärliteratur das gentoxische Potential von Tetrachlormethan meist gering eingeschätzt.

In vitro Studien mit Negativbefunden sind aber meist mit konzeptionellen Mängeln behaftet (z.B. nichtberücksichtigte Volatilität, ungeeignete Metabolisierungssysteme etc.) und besitzen somit nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Auf dieser Datenbasis erfolgt eine Bewertung der gentoxischen Aktivität als nicht klassifizierbar.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Toluol

in vitro:

In Mikroorganismen zeigte Toluol in keinem der verwendeten Testsysteme (*Salmonella typh.*, *E.coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*) mit oder ohne metabolische Aktivierung mutagene oder sonstige gentoxische Wirkungen.

In Säugerzellen *in vitro* sind mit Ausnahme einer als fraglich positiv bewerteten Studie zur Induktion von Genmutationen in Mauslymphomzellen nur negative Befunde zu den Endpunkten Gen- und Chromosomenmutationen veröffentlicht (101), (103), (104).

In Rattenhepatozyten zeigte sich eine erhöhte Rate an DNA-Brüchen, während in humanen Fibroblasten keine DNA-Schäden beobachtet wurden.

Ein Transformationstest an SHE Hamsterzellen verlief negativ (103).

in vivo:

In *Drosophila* verursachte Toluol keine rezessiven Letalmutationen, aber Geschlechtschromosomenverluste und Nondisjunktionen (103).

Bei inhalativer oder subkutaner Exposition von Ratten mit Toluol wurden in Studien erhöhte Raten an Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen beobachtet, stehen aber im Gegensatz zu Arbeiten mit negativen Ergebnissen bei Ratten und Mäusen (103).

Die Positivbefunde werden wegen konzeptioneller Mängel und möglicher Kontamination mit Benzol als fraglich bewertet (104).

Zur Induktion von Mikronuklei in Ratten und Mäusen liegen widersprüchliche Daten vor (103), (104).

Ein Bericht zum Auftreten von DNA-Brüchen in Rattenzellen wird als Folge zytotoxischer Effekte gewertet.

In vivo-Tests auf die Induktion von dominanten Letalmutationen, veränderter Spermienmorphologie oder Schwesterchromatidaustausch in Ratten und Mäusen kamen zu negativen Ergebnissen (104).

Die Modulation klastogener Effekte von Benzol *in vivo* bei Parallelgabe von Toluol stellt sich in der Literatur widersprüchlich dar: sowohl synergistische als auch antagonistische Wirkungen werden berichtet (103).

Zytogenetische Effekte bei Humanexposition wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht, widersprüchliche Ergebnisse sind veröffentlicht. Die Positivdaten werden kritisiert wegen kleiner Kollektive, Mischexpositionssituationen und mangelnde Berücksichtigung möglicher Confounding-Faktoren wie Rauchen (101), (103), (104).

Gesamtbewertung:

Aus *in vitro*-Tests sind keine klaren Hinweise auf gentoxische Aktivität abzuleiten. *In vivo* stehen einer Vielzahl negativer Befunde in verschiedenen Gentoxizitätstests auch wider-

sprüchliche Ergebnisse gegenüber. Unter den Positivbefunden sind zwar einige, jedoch nicht alle Befunde als fraglich zu bewerten.

Bis zur Klärung der letzten Unsicherheiten wird Toluol als fraglich negativ eingestuft.

Auch UBA (102) wertet Toluol als eine Substanz, die wenn überhaupt, nur in hohen Konzentrationen und bei langer Expositionsdauer klastogen wirkt und fordern angesichts der geschilderten Unsicherheiten bei den Humandaten weitere in vivo-Studien.

Gesamturteil:

fraglich negativ, (-)

1,1,1-Trichlorethan

in vitro:

Tests in Bakterien bei Standardbedingungen kamen überwiegend zu negativen Ergebnissen. Unter modifizierten Bedingungen (Berücksichtigung der Flüchtigkeit) zeigten sich mutagene Effekte, die aber möglicherweise auf die gleichzeitige Anwesenheit von Stabilisatoren oder Verunreinigungen zurückzuführen sind. In Studien an Hefen wurden keine gentoxische Effekte beobachtet.

Eine Studie an CHO Hamsterzellen zeigte die Induktion von Chromosomenaberrationen (ohne metabolische Aktivierung). Weitere der zahlreichen durchgeführten Untersuchungen an Säugerzellen konnten gentoxische Effekte nicht zweifelsfrei nachweisen. Es waren einige, allerdings fraglich positive Effekte (DNA-Reparatur, DNA-Adduktbildung) zu beobachten. Die Anwesenheit von möglicherweise für die Effekte ursächlichen Verunreinigungen oder Stabilisatoren beschränken zudem die Aussagekraft dieser Ergebnisse. Transformationstests an verschiedenen Nagerzelllinien kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen (167), (169).

In der genannten Sekundärliteratur wird aber auf oft ungeeignete Versuchsbedingungen (vor allem nichtberücksichtigte hohe Flüchtigkeit und/oder geringe Wasserlöslichkeit) hingewiesen, die für Negativresultate verantwortlich sein könnten.

in vivo:

Die Ergebnisse der in vivo Studien waren überwiegend negativ, eine Studie berichtet ein fraglich positives Ergebnis bei DNA-Adduktbildung in Mäuseleber (167), (169).

Verwiesen wird in einem Übersichtsartikel auf eine zum Teil geringe Sensitivität der Studien für schwach mutagene Effekte (168).

Gesamtbewertung:

Gentoxische Effekte in vitro und in vivo wurden nur in wenigen Studien gezeigt und sind möglicherweise nicht durch 1,1,1-Trichlorethan selbst verursacht. Die überwiegende Anzahl von Studien kommt zu negativen Ergebnissen, allerdings sind diese zum Teil von eingeschränkter Aussagekraft.

Bei der vorliegenden widersprüchlichen Datenlage ist 1,1,1-Trichlorethan bezüglich seiner gentoxischen Wirkung als nicht klassifizierbar zu bewerten.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

Trichlorethen

in vitro:

In Bakterien und Hefen zeigten sich bei geschlossenen Systemen und metabolischer Aktivierung durch reines Trichlorethen nur schwach mutagene Effekte, unter anderen Bedingungen meist negative Ergebnisse. Verunreinigungen und Stabilisatoren, die in technischem Produkt enthalten sind, werden als potentere Mutagene eingeschätzt. Mehrere Metaboliten von Trichlorethen zeigten aber mutagene Wirkung in Bakterien.

In Säugerzellen liegen zur Induktion von Schwesterchromatidaustausch (SCE) und unplanmäßiger DNA-Synthese (UDS) widersprüchliche Befunde vor. Das Auftreten von Chromosomenaberrationen *in vitro* wurde nicht beobachtet.

Transformationstests kamen zu positiven Ergebnissen.

(138), (170), (171), (173).

in vivo:

Ein Dominant-Letal-Test kam zu negativem Ergebnis, im Fellfleckentest wurde ein schwach positiver Effekt beobachtet.

Strukturelle Chromosomenanomalien wurden im Tierversuch nicht beobachtet, Metabolite von Trichlorethen verursachten aber diese Effekte.

Ein Induktion von Mikronuklei in Mäusen durch Trichlorethen ist dokumentiert.

Veränderte Spermienmorphologie nach Trichlorethenexposition sind als Hinweise auf gentoxische Wirkung zu werten (138), (170), (173)

Bei beruflicher Exposition zeigte eine Studie die Induktion von strukturellen und numerischen Chromosomenaberrationen (172).

Gesamtbewertung:

Die vorliegenden Daten weisen auf ein wenn vorhandenes, dann schwach ausgeprägtes mutagenes Potential von Trichlorethen *in vitro* und *in vivo* hin. Fahrig et al. bewerten die Verbindung im Gegensatz zu weiterer gesichteter Sekundärliteratur als *in vitro* und *in vivo* eindeutig mutagene Substanz (79).

Möglicherweise kommt, wie auch bei Tetrachlorethen, der glutathionabhängige Abbaupfad als mögliche Quelle gentoxischer Intermediate *in vivo* in Frage. Dieser Pfad stellt üblicherweise einen Nebenabbaupfad dar, könnte aber unter hypoxischen Bedingungen an Bedeutung gewinnen.

Möglicherweise ungeeignete Metabolisierungssysteme bei *in vitro* Tests, sowie spezies- oder stammspezifische Sensitivitätsunterschiede in Tiermodellen wären so ursächlich für negative Ergebnisse.

Zwar ist die Relevanz des glutathionabhängigen Abbaupfades beim Menschen unter Umweltbedingungen nicht geklärt, jedoch unterstützen die neueren Befunde über Induktion von Chromosomenaberrationen beim Menschen obige Hypothese.

Eine mögliche Beteiligung von Verunreinigungen oder Stabilisatoren wird widersprüchlich bewertet: diese Substanzen besitzen zwar höhere mutagene Aktivität als reines Trichlorethen, z.T. auch ohne metabolische Aktivierung. Da aber in allen Bakterienstudien mit Trichlorethen metabolische Aktivierung für positive Ergebnisse nötig war, müssen weitere Faktoren für die mutagene Aktivität mitverantwortlich sein (138), (170).

Anhand der vorliegenden Daten wird Trichlorethen als fraglich positiv bezüglich seiner genotoxischen Wirkung eingestuft.

Gesamturteil:

fraglich positiv, (+)

Vinylchlorid

in vitro:

Vinylchlorid wirkte in Bakterien, Hefen und Säugerzellen gentoxisch. Beobachtet wurden das Auftreten von Gen- und Chromosomenmutationen, unplanmäßiger DNA-Synthese und kovalenter Bindung an DNA.

Transformationstests an Nagerzellen kamen zu positiven Ergebnissen (165), (166), (175), (176).

in vivo:

Auch in vivo wurden in Studien zur Gentoxizität überwiegend positive Befunde erhalten (165), (166), (175), (176).

Untersucht wurden die Induktion von Geschlechtchromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen in Drosophila, in Dominant-Letal-Tests wurden dagegen negative Ergebnisse erhalten.

Positive Befunde liegen, auch beim Menschen, zur Induktion von klastogenen Effekten wie Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch (SCE) und Mikronuklei vor. Eine Vielzahl von Studien dokumentiert DNA-Adduktbildung bei in vivo Exposition.

In Dominant-Letal-Tests bei Nagern und im Maus-Fellfleckentest wurden negative Ergebnisse erhalten. Allerdings wird bei letzterem von geringer Sensitivität ausgegangen (175).

Gesamtbewertung:

In einer Vielzahl von in vitro und in vivo Studien zeigte Vinylchlorid mutagene und andere gentoxische Wirkungen, auch beim Menschen wurden solche Effekte beobachtet.

Vinylchlorid wird bezüglich seiner gentoxischen Aktivität als positiv bewertet.

Gesamturteil:

positiv, +

Xylole

in vitro:

Bei einer Vielzahl vorliegender in vitro Studien zu gentoxischen Effekten von Einzelisomeren oder Xylolgemischen liegen uns keine positive Ergebnisse vor (69), (177), (178), (179).

in vivo:

Eine Studie an Drosophila berichtet eine schwache Induktion von rezessiven Letalmutationen durch technisches Xylol, nicht aber durch die einzelnen Isomere oder Ethylbenzol. Alle anderen in vivo Studien beobachteten keine gentoxischen Wirkungen (69), (177), (178), (179).

Gesamtbewertung:

Xylole sind bezüglich gentoxischer Wirkung gut untersucht. Die überwiegende Anzahl der vorliegenden Untersuchungen konnte keine gentoxischen Effekte nachweisen. Lediglich eine Studie steht hierzu im Widerspruch, eine Bestätigung dieser Befunde steht aber aus.

Bei dieser Datenlage werden die Xylole als nicht mutagen bewertet.

Gesamturteil:

negativ, -

Zink

Verbindungen, bei denen das Anion verantwortlich für mutagene Wirkung ist, wie z.B. Zinkchromat, wurden hier nicht berücksichtigt.

in vitro:

In Bakterien zeigten Zinksalze keine mutagene Wirkung. In einem Stamm von Hefe (*S. cerevisiae* D7) wurde eine schwache punktmutagene Wirkung von Zinksulfat sowie die Induktion von Genkonversionen gezeigt.

Zu Mutationen in Mauslymphomzellen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.

Zwei Studien berichten *in vitro* Induktion von Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten und in CHO Hamsterzellen durch Zinkacetat.

In humanen Lymphozyten wurde das Auftreten von DNA-Brüchen gezeigt (180), (181), (182), (183).

in vivo:

Mehrere Studien berichten klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch) im Knochenmark von Ratten und Mäusen nach *in vivo* Exposition mit verschiedenen Zinksalzen (180), (181).

Gesamtbewertung:

Eine Wirkung von Zink als "direktes" Mutagen ist nicht naheliegend, als Ursache der vor allem zu beobachtenden klastogenen Effekte ist eine Störung der Regulation zellulärer Prozesse bei DNA-Synthese oder -Reparatur denkbar. Verdrängung von Kalziumionen durch die hohen nötigen Konzentrationen an Zink, evtl. in Verbindung mit Kalziummangel werden als ursächlich für diese Effekte angesehen (180).

Diese Daten würden an sich zu einer Einstufung als fraglich positiv bezüglich gentoxischer Effekte führen.

Zink unterliegt aber als essentielles Element homöostatischen Regulationsmechanismen. Ob die nötigen physiologischen Effektkonzentrationen für gentoxische Effekte beim Menschen unter real denkbaren Belastungssituationen eintreten können, ist nicht geklärt.

Unter Berücksichtigung dieser Fakten erfolgt eine Einstufung als nicht klassifizierbar.

Gesamturteil:

nicht klassifizierbar, **n.k.**

3. Literatur für den Anhang Gentoxizität

- (1) Basler, A., von der Hude, W. "Erbgutverändernde Gefahrstoffe", MMV-Verlag, Reihe "bga-Schriften", München 1987
- (2) HSDB 1991, U.S. National Library of Medicine "Hazardous Substances Database", Online-Datenbank, Stand: März 1991
- (3) U.S. Department of Health and Human Services, NIOSH, eds. "Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)", on-line Recherche, CD-ROM, Stand: Mai 1991
- (4) Beau, A.P., Mitchell, W.M., Swinson, J., Field, L. "Mutagenic and cell transformation activities of representative phosphorothioate esters in vitro", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 16, 403-413, 1985
- (5) Sobti, R.C., Krishan, A., Pfaffenberger, C.D. "Cytokinetic and Cytogenetic Effects of Some Agricultural Chemicals on Human Lymphoid Cells in vitro: Organophosphates", *Mutation Research*, 102, 89-102, 1982
- (6) Nishio, A., Uyeki, E.M. "Induction of Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells by Organophosphate Insecticides and their Oxygen Analogs", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 8, 939-946, 1981
- (7) Waters, M.D., Nesnow, S., Simmon, V.F., Mitchell, A.D., Jorgenson, T.A., Valencia, R. "Pesticides: Mutagenic and Carcinogenic Potential" *Pesticide Chemist and Modern Toxicology*, ACS Symposium Series No. 160, 89-113, 1981
- (8) Degraeve, N., Moutschen, J. "Absence of Genetic and Cytogenetic Effects in Mice Treated by the Organophosphorus Insecticide Parathion, its Methyl Analogue, and Paraoxon" *Toxicology*, 32, 177-183, 1984
- (9) Dikshith, T.S.S. "In vivo Effects of Parathion on Guinea Pig Chromosomes" *Environmental Physiology and Biochemistry*, 3, 161-168, 1973
- (10) Sobti, R.C., Krishan, A., Davies, J. "Cytokinetic and Cytogenetic Effects of Some Agricultural Chemicals on Human Lymphoid Cells in vitro: Organochlorine Pesticides", *Archives of Toxicology*, 52, 221-231, 1983
- (11) Dikshith, T.S.S., Nath, G., Datta, K.K. "Combined Cytogenetic Effects of Endosulfan and Metepa in Male Rats" *Indian Journal of Experimental Biology*, 16, 1000-1002, 1978
- (12) Dikshith, T.S.S., Datta, K.K. "Endosulfan: Lack of Cytogenetic Effects in Male Rats", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 20, 826-833, 1978
- (13) Dzwonkowska, A., Hubner, H. "Induction of Chromosomal Aberrations in the Syrian Hamster by Insecticides tested in Vivo", *Archives of Toxicology*, 58, 152-156, 1986
- (14) Slooff, W., Cleven R.F.M.J., Janus, J.A., Ros, J.P.M., eds. "Integrated Criteria Document Copper", Report No. 758474009, und Appendix, Bilthoven, Holland, 1989
- (15) Battelle Institut e.V. "Human- und ökotoxikologische Daten zu 3-Chlornitrobenzol", im Auftrag der Landesanstalt fuer Umweltschutz Baden-Wuerttemberg, Karlsruhe, 1989
- (16) Office of Health and Environmental Assessment, EPA "Updated Mutagenicity and Carcinogenicity Assessment of Cadmium", EPA- 600/8-83-025F, Washington, June 1985, Final

- (17) Henschler, D., Hrsg. "Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten", Loseblattsammlung, Weinheim, verschiedene Jahrgänge
- (18) World Health Organization, eds. "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Supplement 6, Lyon, 1987
- (19) Watanabe, T., Endo, A. "Chromosome Analysis of Preimplantation Embryos after Cadmium Treatment of Oocytes in Meiosis", *Journal of Environmental Mutagenesis*, 4, 563-567, 1982
- (20) Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA), Hrsg. "m-Chlornitrobenzol, p-Chlornitrobenzol", BUA-Bericht 11, Weinheim, Februar 1988
- (21) Battelle Institut e.V. "Human-und ökotoxikologische Daten zu 4-Chlornitrobenzol", im Auftrag der Landesanstalt fuer Umweltschutz Baden-Wuerttemberg, Karlsruhe, 1989
- (22) Dellarco, V.L., Prival, M.J. "Mutagenicity of Nitro Compounds in Salmonella typhimurium in the Presence of Flavin Mononucleotide in a Preincubation Assay", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 13, 116-127, 1989
- (23) Battelle Institut e.V. "Human-und ökotoxikologische Daten zu 2-Chlornitrobenzol", im Auftrag der Landesanstalt fuer Umweltschutz Baden-Wuerttemberg, Karlsruhe, 1989
- (24) Battelle Institut e.V. "Human-und ökotoxikologische Daten zu 2, 4-Dinitrophenol", im Auftrag der Landesanstalt fuer Umweltschutz Baden-Wuerttemberg, Karlsruhe, 1989
- (25) Battelle Institut e.V. "Human-und ökotoxikologische Daten zu 4-Nitrophenol", im Auftrag der Landesanstalt fuer Umweltschutz Baden-Wuerttemberg, Karlsruhe, 1989
- (26) Battelle Institut e.V. "Human-und ökotoxikologische Daten zu 2-Nitrophenol", im Auftrag der Landesanstalt fuer Umweltschutz Baden-Wuerttemberg, Karlsruhe, 1989
- (27) Zimmermann, F.K., Henning, J.H., Scheel, I., Oehler, M. "Genetic and Anti-Tubulin Effects Induced by Pyridine Derivates", *Mutation Research*, 163, 23-31, 1986
- (28) McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Caspary, W.J. "Responses of the L5178Y tk+/tk- Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11, 91-118, 1988
- (29) Nakamura, S.I., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I., Sugimoto, K. "SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA1535/pSK 1002: examination with 151 chemicals", *Mutation Research* 192, 239-246, 1987
- (30) Mitchell, A.D., Rudd, J., Caspary, W.J. "Evaluation of the L5178Y Mouse Lymphoma Cell Mutagenesis Assay: Intralaboratory Results for 63 Coded Chemicals Tested at SRI International", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12, Supl.13, 37-101, 1988
- (31) Myhr, B.C., Caspary, W.J. "Evaluation of the L5178Y Mouse Lymphoma Cell Mutagenesis Assay: Intralaboratory Results for 63 Coded Chemicals Tested at Litton Bionetics, Inc.", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12, Supl.13, 103-194, 1988
- (32) Kligerman, A.D., Erexson, G.L., Wilmer, J.L., Phelps, M.C. "Analysis of Cytogenetic Damage in Rat Lymphocytes following in vivo Exposure to Nitrobenzene", *Toxicology Letters*, 18, 219-226, 1983
- (33) Spanggord, R.J., Mortelmans, E., Griffin, A.F., Simmon, V.F. "Mutagenicity in Salmonella typhimurium and Structure-Activity Relationship of Wastewater Components Emanating From the Manufacture of Trinitrotoluene", *Environmental Mutagenesis*, 4, 163-179, 1982

- (34) Koss, G., Lommel, A., Ollrogge, I., Tesseraux, I., Haas, R., Kappos, A.D. "Zur Toxikologie der Nitrotoluole und weiterer Nitroaromaten aus ruestungsbedingten Altlasten" Bundesgesundheitsblatt 12/1989, 527-536
- (35) Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C. "Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals", Journal of the environmental mutagen society, Vol.10, 1987, suppl.10
- (36) Butterworth, B.E., Doolittle, D.J., Working, P.K., Strom, S.C., Jirtle, R.L., Michalopoulos, G. "Chemically-Induced DNA Repair in Rodent and Human Cells", in: "Indicators of Genotoxic Exposure", Banbury Report No.13, B.A.Bridges, B.E.Butterworth and I.B.Weinstein (Ed.), Cold Spring Harbour Laboratory, 101-114, 1982
- (37) Rickert, D.E., Long, R.M., Dyroff, M.C., Kedderis, G.L. "Hepatic Macromolecular Covalent Binding of Mononitrotoluenes in Fischer-344 Rats", Chemico-Biological Interactions, 52, 131-139, 1984
- (38) Rabello, M.N., Becak, W., De Almeida, W.F., Pigati, P., Ungaro, M.T. et al. "Cytogenetic Study on Individuals Occupationally Exposed to DDT", Mutation Research, 28, 449-454, 1975
- (39) National Toxicology Program, eds., "Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichlorvos in F344/N Rats and B6C3F Mice, (Gavage Studies)", U.S. Department of Health and Human Services, Technical Report Series No.342, 1989
- (40) Segerback, D. "Estimation of Genetic Risks of Alkylating Agents, V. Methylation of DNA in the Mouse dy DDVP (2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate)", Hereditas, 94, 73-76, 1981
- (41) World Health Organization, eds. "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Supplement 7, Lyon, 1987
- (42) World Health Organization, eds. "Pentachlorophenol", Environmental Health Criteria 71, Geneva 1987
- (43) Seiler, J.P. "Pentachlorophenol", Mutation Research, 257, 27-47, 1991
- (44) U.S. Department of Commerce, NTIS, Hrsg. "Drinking Water Criteria Document for Pentachlorophenol (Final)", Febr. 1987; (U.S.) Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, PB89-192249, 1987
- (45) De Marini, D.M., Brooks, H.G., Parkes, D.G.Jr. "Induction of Prophage Lambda cy Chlorophenols", Environmental and Molecular Mutagenesis, 15, 1-9, 1990
- (46) Fahrig, R., Nilsson, C.A., Rappe, C. "Genetic Activity of Chlorophenols and Chlorophenol Impurities", in: "Pentachlorophenol", K.R.Rao (Ed.), Plenum Press, New York, 325-338, 1978
- (47) Bauchinger, M., Dresch, J., Schmid, E., Hauf, R. "Chromosome Changes in Lymphocytes after Occupational Exposure to Pentachlorophenol (PCP)", Mutation Research, 102, 83-88, 1982
- (48) Ziemsen, B., Angerer, J., Lehnert, G. "Sister Chromatid Exchange and Chromosomal Breakage in Pentachlorophenol Exposed Workers", Int.Arch.Occup.Environ.Health, 59, 413-417, 1987
- (49) Gopaldaswamy, U.V., Aiyar, A.S. "Biotransformation and Toxicity of Lindane and Its Metabolite Hexachlorobenzene in Mammals", in: Morris, C.R., Cabral, J.R.P. ,eds., "Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium", IARC Scientific Publications 77, 267-276, 1986
- (50) Brusick, D.J. "Genotoxicity of Hexachlorobenzene and Other Chlorinated Benzenes", in: Morris, C.R., Cabral, J.R.P. ,eds., "Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium", IARC Scientific Publications 77, 393-397, 1986

- (51) Górski,T., Górski,E., Górecka,D., Sikora,M. "Hexachlorobenzene is Non-Genotoxic in Short-term Tests" in: Morris,C.R., Cabral,J.R.P. ,eds., "Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium", IARC Scientific Publications 77, 399-401, 1986
- (52) Rohrborn,G. "Statement on the Potential Mutagenicity of Lindane", Hooker Rebuttal Submission. U.S. EPA Office of Pesticides and Toxic Substances, 1977
- (53) Amlacher,E., Rudolph,C. "The Thymidine Incorporation Inhibiting Screening Systems (TSS) to Test Carcinogenic Substances. (A Nuclear DNA Synthesis Suppressive Short Term Test)", Archiv für Geschwulstforschung, 51, 605-610, 1981
- (54) Kiraly,J., Szentesi,I., Ruzicaka,M., Czeire,A. "Chromosome Studies in Workers Producing Organophosphate Insecticides", Arch.Enviro.n.Contam.Toxicol., 8, 309-319, 1979
- (55) International Programme on Chemical Safety "Environmental Health Criteria for Lindane", World Health Organization (Ed.), Unedited Draft, Second Draft, April 1989 (ICS/EHE/89.5)
- (56) Sagelsdorff,P. et al. "The Relevance of Covalent Binding to Mouse Liver DNA to the Carcinogenic Action of Hexachlorocyclohexane Isomers", Carcinogenesis, 4, 1267-1273, 1983
- (57) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Ed.) "Toxicological Profile for Benzo(a)pyrene", Draft, October 1987
- (58) Weston,A., Rowe,M.L., Manchester,D.K., Farmer,P.B., Mann,D.L., Harris,C.C. "Fluorescence and Mass Spectral Evidence for the Formation of Benzo(a)pyrene Anti-Diol-Epoxide-DNA and -Hemoglobin Adducts in Humans", Carcinogenesis, 10, 251-257, 1989
- (59) International Agency for Research on Cancer, eds., "IARC Monographs, Vol.32, Polynuclear Aromatic Compounds", Lyon, December 1983
- (60) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Ed.) "Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons", Draft, Submitted October 1989, Ed. February 16, 1990
- (61) Garberg,P., Akerblom,E.-L., Bolcsfodi,G. "Evaluation of Genotoxicity Test Measuring DNA-Strand Breaks in Mouse Lymphoma Cells by Alkaline Unwinding and Hydroxyapatite Elution", Mutation Research, 203, 155-176, 1988
- (62) Bulsiewicz,H. "The Influence of Phenol on Chromosomes of Mice (Mus Musculus) in the Presence of Spermatogenesis", Folia Morphologica (Warsz.), 36, 13-22, 1977
- (63) Morimoto,K., Wolff,S., Koizumi,A. "Induction of Sister-Chromatid Exchanges in Human Lymphocytes by Microsomal Activation of Benzene Metabolites", Mutation Research, 119, 355-360, 1983
- (64) World Health Organization, eds. "International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria for Phenol", Second Draft, February 1989
- (65) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Ed.) "Toxicological Profile for Copper", Draft, 1990
- (66) Environmental Protection Agency, eds., "Ambient Water Quality Criteria Document: Addendum for Fluoranthene", (Draft), Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, 1990
- (67) HSDB 1992, U.S.National Library of Medicine, "Hazardous Substances Database", Online-Datenbank, Stand: 1992
- (68) U.S.Department of Health and Human Services, NIOSH, eds., "Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)", on-line Recherche, CD-ROM, Stand: 1992

- (69) Environmental Protection Agency "Integrated Risk Information System (IRIS)", US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1991
- (70) NIOSHTIC Occupational Safety and Health Database National Institute for Occupational Safety and Health, CD-ROM- Datenbank, Silver Platter, USA, 1992
- (71) World Health Organization "Ammonia, Environmental Health Criteria 54", Genf, 1986
- (72) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Ammonia", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (73) Environmental Protection Agency "Health Assessment for Ammonia", PB88-179437, Cincinnati, OH, 1987
- (74) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Polynuclear Aromatic Compounds", Volume 32, World Health Organization, Lyon, December 1983
- (75) Bauchinger, M., Schmid, E. "Cytogenetic effects of 3,4-dichloroaniline in human lymphocytes and V79 hamster cells", Mutation Research Letters, Vol. 226, Iss. 3, 1989, S. 197-202, in NIOSHTIC 1992 (70)
- (76) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate" U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1988
- (77) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate", Update, Draft, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (78) World Health Organization "Diethylhexyl phthalate, environmental health criteria 131", Geneva, 1992
- (79) UBA, Umweltbundesamt "Vorkommen und Wirkung von Umweltmutagenen", Forschungsbericht 116 06 075, Fahrig, R., Gartiser, S., Jaeger-Mischke, I., Kalberlah, F., Willmund, R., UBA-Berichte 9/90 Erich Schmidt Verlag, Berlin , 1990
- (80) Basler, A., von der Hude, W. "Erbgutveraendernde Gefahrstoffe" MMV Verlag, Muenchen, Reihe "bga Schriften", 1987
- (81) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for 2,4- Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene", Dezember 1989
- (82) Beratergremium umweltrelevanter Altstoffe "Dinitrotoluene, BUA-Stoffbericht 12", VCH Verlag, Weinheim, 1987
- (83) Dellarco, V.L., Prival, M.J. "Mutagenicity of Nitro Compounds in Salmonella typhimurium in the Presence of Flavin Mononucleotide in a Preincubation Assay", Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol.13, 1989, S.116-127
- (84) Henschler, D. "Gesundheitsschaedliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begrueundung von MAK-Werten", Loseblattsammlung, VCH-Verlag, Weinheim, 11. Lieferung 1985
- (85) Koss, G., Lommel, A., Ollrogge, I., Tesseraux, I., Haas, R., Kappos, A.D. "Zur Toxikologie der Nitrotoluole und weiterer Nitroaromaten aus ruestungsbedingten Altlasten", Bundesgesundheitsblatt 12/89, 1989, S.527-536

- (86) Leonard, T.B., Adams, T., Popp, J.A. "Dinitrotoluene Isomer-specific Enhancement of the Expression of Diethylnitrosamin-initiated Hepatocyte Foci", *Carcinogenesis* Vol. 7, 1987, S.1797-1803
- (87) Mori, M.A., Miyahara, A.T., Taniguchi, K., Hasegawa, K., Kozuka, H., Miyagoshi, M., Nagayama, T. "Mutagenicity of 2,4-Dinitrotoluene and its metabolites in *Salmonella typhimurium*", *Toxicology Letters*, Vol.13, 1982, S.1, zitiert nach (84)
- (88) Rickert, D.E., Butterworth, B.E., Popp, J.A. "Dinitrotoluene: Acute Toxicity, Oncogenicity, Genotoxicity, and Metabolism", *Critical Reviews in Toxicology*, Vol.13, Iss.3, 1984, S.217-234
- (89) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Ethylbenzene", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (90) Environmental Protection Agency, eds. "Health and Environmental Effects Profile for Ethylbenzene", NTIS-Nr. PB88-251202, 1986
- (91) McGregor, D.B., Brown, A., Cattanch, P., Edwards, I., McBride, D., et al. "Responses of the L5178 tk+/tk- Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay: III: 72 Coded Chemicals", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, Vol.12, 1988, S.85-154
- (92) Norppa, H., Vainio, H. "Induction of sister-chromatid exchanges by styrene analogs in cultured human lymphocytes", *Mutation Research*, Vol.116, 1983, Iss.3-4, S.379-387, zitiert nach (90)
- (93) National Toxicology Program "Toxicity studies of ethylbenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice", NTP TOX 10, NIH Publication No.92-3129, 1992
- (94) Büsser, M.-T., Lutz, W.K. "Stimulation of DNA synthesis in rat and mouse liver by various tumor promoters", *Carcinogenesis*, Vol.8, 1987, Iss.10, S.1433-1437
- (95) Hub, M., Fiedler, H., Hutzinger, O. "Verhalten von Hexachlorocyclohexan (HCH) in der Umwelt unter besonderer Berücksichtigung der Altlastenproblematik", Lehrstuhl fuer ökologische Chemie und Geochemie, Universität Bayreuth, Sept. 1989, im Auftrag der Landesanstalt für Umweltschutz Karlsruhe, unveröffentlicht
- (96) Slooff, W., Matthijssen, A.J.C.M., (eds.) "Integrated Criteria Document Hexachlorocyclohexanes", Report Nr.758473011 Bu.Appendix, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Niederlande 1988
- (97) World Health Organization "Alpha- and Betahexachlorocyclohexanes, Environmental Health Criteria 123", Geneva, 1992
- (98) Environmental Protection Agency, eds. "Health and Environmental Effects Profile for Hexachlorocyclohexanes", (U.S.) EPA, PB89-126585, EPA/600/X-88/248, 1987
- (99) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Cresols", Juli 1992
- (100) National Toxicology Program "Toxicity studies of cresols in F344/N rats and B6C3F1 mice", U.S. Department of Health and Human Services, o.J.
- (101) World Health Organization "Chlorobenzenes other than Hexachlorobenzene, Environmental Health Criteria 128", Geneva, 1991
- (102) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Toluene", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, October 1992
- (103) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs, Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting", Vol. 47, World Health Organization, Lyon, 1989

- (104) National Toxicology Program "Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene in F344/N Rats and B6C3F1 Mice", NTP Technical Report Series No.371, NIH Publication No.90-2826, 1990
- (105) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe "o-Dichlorbenzol, BUA-Stoffbericht 53", VCH Verlag, Weinheim, 1991
- (106) Environmental Protection Agency "Drinking Water Criteria Document for Ortho-Dichlorobenzene, Meta-Dichlorobenzene, and Para-Dichlorobenzene (Final Draft)", NTIS-Nr. PB89-192231, Juni 1988
- (107) Perocco, P., Bolognesi, S., Alberghini, W. "Toxic Activity of Seventeen Industrial Solvents and Halogenated Compounds on Human Lymphocytes Cultured in Vitro", Toxicology Letters, Vol.6, 1983, S.69-75
- (108) World Health Organization "Chlorobenzenes other than Hexachlorobenzene, Environmental Health Criteria 128", Geneva, 1991
- (109) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for 1,4-Dichlorobenzene", Update, Draft U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (110) Henschler, D. "Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten", Loseblattsammlung, VCH Verlag, Weinheim, 17. Lieferung, 1991
- (111) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Arsenic", Draft for Public Comment, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1987
- (112) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Arsenic", Draft for Public Comment, Update U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (113) Eastmond, D. A., Tucker, J. D. "Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody", Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol. 13, 1989, S. 34- 43
- (114) Environmental Protection Agency "Special Report on Ingested Inorganic Arsenic Skin Cancer, Nutritional Essentiality", Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1988
- (115) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Suppl. 6 WHO, World Health Organization, Lyon, 1987
- (116) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons" U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (117) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Benzene" U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1988
- (118) Fishbein, L., O'Neill, I.K. "Environmental Carcinogens Methods of Analysis and Exposure Measurement", IARC Scientific Publications No. 85, Vol. 10 - Benzene and Alkylated Benzenes, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987
- (119) Henschler, D. "Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch- arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten", Loseblattsammlung, 18. Lieferung, Verlag Chemie, Weinheim, 1992

- (120) Huff, J. E., Haseman, J. K., DeMarini, D. M., Eustis, S., Maronpot, R. R. et al. "Multiple-site carcinogenicity of Benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice", *Environmental Health Perspectives*, Vol. **82**, 1989, S. 125-163
- (121) Calabrese, E. J., Baldwin, L. A. "Current Topics In Toxicology, Lead-induced proliferation and organ-specific tumorigenicity", *Drug Metabolism Reviews*, Vol. **24**, Iss. 3, 1992, S. 410-417
- (122) Environmental Protection Agency "Air Quality Criteria for Lead, Vol. **IV**", Research Triangle Park, NC, June 1986
- (123) Hartwig, A., Schlepegrell, R., Beyersmann, D. "Genotoxicity and inhibition of DNA repair by compounds of chromium, nickel, lead and cadmium", *Mutation Research*, Vol. **234**, 1990, S. 361-437
- (124) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Suppl. 6 WHO, World Health Organization, Lyon, 1987
- (125) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Suppl. 7 WHO, World Health Organization, Lyon, 1987
- (126) Zelikoff, J.T., Li, J.H., Hartwig, A., Wang, X.W., Costa, M., Rossman, T.G. "Genetic toxicology of lead compounds", *Carcinogenesis*, Vol. **9**, 1988, S.1727-1732
- (127) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Boron and Compounds" U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1992
- (128) McGregor, D. B., Brown, A., Cattnach, P., Edwards, I., McBride, D. et al. "Responses of the L5178 tk+/tk- Mouse lymphoma cell forward mutation assay: III: 72 coded chemicals", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, Vol. **12**, 1988, S. 85-154
- (129) Piegorsch, W. W., Hoel, D.G. "Exploring relationships between mutagenic and carcinogenic potencies", *Mutation Research*, Vol. **196**, 1988, S. 161-176
- (130) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Chlorobenzene" U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (131) Environmental Protection Agency "Health Effects Criteria Document for Chlorobenzene", (Final Draft) Washington, DC, PB89-192116, 1988
- (132) Oak Ridge National Laboratory "The installation restoration program toxicology guide", Vol. **1-4**, Oak Ridge, Tennessee, USA, für: Harry G. Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Demand, Wright-Patterson Air Force Base, OH, USA, 1989
- (133) Tennant, R. W., Margolin, B. H., Shelby, M. D., Zeiger, E., Haseman, J. K., Spalding, J., Caspary, W., Resnick, M., Stasiewicz, S., Anderson, B., Minor, R. "Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays", *Science*, Vol. **236**, 1987, S. 933-941
- (134) Willhite, C. C. "Toxicology update: chlorobenzene", *Journal of Applied Toxicology*, Vol. **10**, 1990, S. 307-310
- (135) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Chloroform", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (136) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Chloroform", Update, Draft for Public Comment, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991

- (137) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe "Chloroform, BUA-Stoffbericht 1", VCH Verlag, Weinheim, Okt. 1985
- (138) World Health Organization "Revision of the WHO guidelines for drinking-water quality", Draft, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1990
- (139) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane", Update, Draft for Public Comment, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1992
- (140) National Toxicology Program "Toxicity studies of 1,2-dichloroethane in F344/N rats, sprague dawley rats, Osborne-Mendel rats, and B6C3F1 mice", NTP TOX 4, NIH Publication No. 991-3123, U.S. Department of Health and Human Services, 1991
- (141) Allen, J., Kligerman, A., Campbell, J., Westbrook-Collins, B., Erexson, G., Kari, F., Zeiger, E. "Cytogenetic analyses of mice exposed to dichloromethane", Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol. **15**, 1990, S. 221-228
- (142) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Methylene Chloride", Update, Draft for Public Comment, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (143) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe „Dichlormethan, BUA-Stoffbericht Nr.6", VCH Verlag, Weinheim, 1987
- (144) ECETOC "The assessment of carcinogenic hazard for human beings exposed to methylene chloride", European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, Avenue Louise 250, B.63, B-1050 Brussels, Belgium, Tech.Report N.26, 1987
- (145) Kitchin, K. T., Brown, J. L. "Biochemical effects of three carcinogenic chlorinated Methanes in rat liver", Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis, Vol. **9**, 1989, S. 61--69
- (146) Slooff, W., Ros, J. P. M. "Integrated Criteria Document Dichloromethane", Report No. 758473009 und Appendix, National Institute for Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Holland, 1988
- (147) Li, Y., Dunipace, A. J., Stookey, G. K. "Genotoxic effects of fluoride: A controversial issue", Mutation Research, Vol. **195**, 1988, S. 127-136
- (148) Li, J., Suzuki, Y., Hayashi, D., Shimizu, H. "The genotoxic effect of sodium fluoride", Mutation Research, Vol. **252**, Iss. 1, 1991, S. 95
- (149) National Toxicology Program "Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (Cas No. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)", National Toxicology Program, NTP TR 393, 1990
- (150) Smith, G. E. "Is fluoride a mutagen?", The Science of the Total Environment, Vol. **68**, 1988, S. 79-96
- (151) World Health Organization "Environmental Health Criteria 36, Fluorine and Fluorides", Geneva, 1984
- (152) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Nickel", Update, Draft U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (153) Coogan, P. T., Latta, D. M., Snow, E. T., Costa, M. "Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds", CRC. Critical Reviews in Toxicology, Vol. **19**, 1989, S. 341- 384
- (154) Sunderman, F. W. "Mechanisms of nickel carcinogenesis", Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, Vol. **15**, 1989, S. 1-12

- (155) World Health Organization "Environmental Health Criteria 108, Nickel", Geneva, 1991
- (156) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Mercury", Draft for Public Comment, Update, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1992
- (157) World Health Organization "Environmental Health Criteria 118, Inorganic Mercury", Geneva, 1991
- (158) Böttger, A., Obe, G., Thenhaus-Casper, U., Ewers, U. "Cytogenetische Befunde bei Perchloräthylen-Exponierten", Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., 30. Jahrestagung, Frankfurt/M Höchst 28.-31. Mai, 1990, Gentner-Verlag, Stuttgart 1991, S. 335-338
- (159) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Tetrachloroethylene", Update, Draft, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (160) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 6", WHO, World Health Organization, Lyon, 1987
- (161) World Health Organization "Revision of the WHO guidelines for drinking-water quality", Report on the first review group meeting on organics (Part I) Copenhagen, 6.-10. Nov. 1990, EUR/HFA Target 20, Geneva, 1991
- (162) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride", Draft for Public Comment, Update U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1992
- (163) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe "BUA-Stoffbericht, Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff)", überarbeitetes Manuskript, erstellt in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie in Schmallenberg, 1988
- (164) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe "Tetrachlormethan, BUA-Stoffbericht 45", VCH, Weinheim, 1990
- (165) Environmental Protection Agency "Review of Environmental Contamination and Toxicology, Vol. 106", Springer-Verlag, New York-Berlin-Heidelberg-London-Paris- Tokyo, 1988
- (166) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans", Suppl. 6, WHO, World Health Organization, Lyon, 1987
- (167) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for 1,1,1-Trichloroethane", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (168) World Health Organization "Environmental Health Criteria for 1,1,1-Trichloroethane", Draft, United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization, 1991
- (169) World Health Organization "Environmental Health Criteria 136, 1,1,1-Trichloroethane", Geneva, 1992
- (170) Crebelli, R., Carere, A. "Genetic toxicology of 1, 1, 2-trichloroethylene", Mutation Research, Vol. 221, 1989, S. 11-37
- (171) McGregor, D. B., Reynolds, D. M., Zeiger, E. "Conditions affecting the mutagenicity of trichloroethylene in salmonella", Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol. 13, 1989, S. 197-202

- (172) Rasmussen, K., Sabroe, S., Wohler, M. et al. "A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene", *International Archives of Occupational and Environmental Health*, Vol. , 1988, S. 597-601
- (173) World Health Organization "Environmental Health Criteria 50, Trichloroethylene", Geneva, 1985
- (174) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Vinyl Chloride", Update, Draft, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991
- (175) Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe "Vinylchlorid (Chlorethen), BUA-Stoffbericht 35", VCH Verlag, Weinheim, 1989
- (176) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene "Criteriadocument over vinylchloride, Rapport Lucht 34", Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Leidschendam, NL, 1984
- (177) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Xylenes", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1990
- (178) Environmental Protection Agency "Health and Environmental Effects Profile for Xylenes (o-, m-, p-)", Cincinnati, OH, PB88-246186, 1986
- (179) International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs, Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting", Volume **47**, World Health Organization, Lyon, 1989
- (180) Agency for Toxic Substances and Disease Registry "Toxicological Profile for Zinc", Draft for Public Comment, Update, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1992
- (181) Environmental Protection Agency "Summary Review of Health Effects Associated with Zinc and Zinc Oxide Health Issue Assessment", U.S. Department of Commerce, NTIS, EPA, Washington DC, 1987
- (182) Singh, I. "Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *saccharomyces cerevisiae*", *Mutation Research*, Vol. **117**, 1983, S. 149-152
- (183) Snyder, R. D. "Role of oxygen species in metal-induced DNA strand breakage in human diploid fibroblasts", *Mutation Research*, Vol. **193**, 1988, S. 237-346
- (184) Environmental Protection Agency "Health Effects Assessment for 2-Chlorophenol and 2,4-Dichlorophenol", Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH; PB88-178942, 1987
- (185) Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., Zeiger, E. "Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals", *Environ. Mutagen.*, Vol.1, 1983, S.3-142, zit. nach (184)
- (186) National Institute for Occupational Safety and Health US "NIOSH Occupational Safety and Health Database", National Institute for Occupational Safety and Health, CD-ROM Database, Silver Platter, USA, März 1991
- (187) National Toxicology Program "NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of 2,4-dichlorophenols in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies)", Research Triangle Park, North Carolina, National Toxicology Programme, US Department of Health and Human Services (NTP TR 353) (NIH Publication Nr. 88-2808), 1989

- (188) Onfelt, A. "Spindle disturbances in mammalian cells. III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms", *Mutat. Res.*, Vol.182, Iss.3, 1987, S.135-154, in NIOSHTIC 1991 (186)
- (189) Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K., Neal, S.B. "Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds", *Environ. Mutagen.*, Vol. 3, 1981, S. 11-32
- (190) WHO 1989, World Health Organization, eds. "Chlorophenols other than pentachlorophenol, Environmental Health Criteria 93", International Programme on Chemical Safety (IPCS), 1989
- (191) Fahrig, R., Nilsson, C.-A., Rappe, C. "Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities", in: Rao, K.R., ed., *Pentachlorophenol: Chemistry, pharmacology, and environmental toxicology*, New York, London, Plenum Press, 1978, S.325-338, zitiert nach (190)
- (192) Strobel, K., Grummt, T. "Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water", Part II: Chlorinated Phenols", *Toxicological and Environmental Chemistry*, Vol.14, 1987, S.143-156
- (193) Fender (Bundesgesundheitsamt), persönliche Mitteilung, unveröffentlicht