

Toxizität chlororganischer Verbindungen: Einfluß der Einführung von Chlor in organische Moleküle

Dietrich Henschler*

Der „Chlorchemie“ wird angelastet, mit ihren Produkten die Umwelt zu verunreinigen und die Gesundheit zu schädigen. In schlichter Folgerung wird gefordert, diesen Zweig der Chemie, der schwierig abzugrenzen ist, „abzuschaffen“. Die Bedenken, die zu dieser seit Jahren heftig vorgetragenen Forderung führten, lassen sich wie folgt zusammenfassen: 1. Eine Reihe polychlorierter cyclischer Verbindungen sind sehr stabil und stark lipophil, weshalb sie sich in

der Umwelt anreichern und über Nahrungsketten auf den Menschen einwirken. Herausragende Beispiele sind chlorierte Pestizide, Biphenyle sowie Dibenzodioxine und -furane. 2. Viele chlorierte Verbindungen sind für Menschen und Tiere toxisch, wobei mutagene und cancerogene Effekte in der Risikobewertung besondere Beachtung finden; mehr und mehr chlororganische Verbindungen werden als krebserzeugend ermittelt und entsprechend eingestuft. Bisher

fehlt es an umfassenden toxikologischen Bewertungen chlororganischer Chemikalien. Der vorliegende Aufsatz ist das Ergebnis des Versuches einer systematischen Analyse. Sie kommt zu allgemeingültigen Aussagen über Art und Ausmaß der Toxizität der wichtigsten Klassen chlororganischer Verbindungen. Daraus werden Empfehlungen zur Risikoverminderung und -vermeidung für Herstellung, beruflichen Umgang und allgemeine Verwendung abgeleitet.

1. Einleitung

Der vorliegende Aufsatz ist die kondensierte Fassung einer Detaildokumentation^[1], die gleichzeitig als Monographie erscheint; auf diese ausführliche Darstellung der Originaldaten wird in den folgenden Abschnitten jeweils verwiesen.

Das Programm der Studie orientierte sich an folgenden Fragen:

1. Welchen Einfluß hat die Einführung von Chlorsubstituenten auf die toxischen Wirkungen organischer Verbindungen?
2. Gibt es bei definierten homologen Verbindungsgruppen regelhafte Abhängigkeiten zwischen der Zahl der eingeführten Chlorsubstituenten und der Art sowie dem Ausmaß toxischer Wirkungen?
3. Lassen sich allgemeine Regeln über den Einfluß von Zahl und Position eingeführter Chlorsubstituenten auf die Toxizität organischer Verbindungen auch unterschiedlicher Art aufstellen?
4. Können „toxophore“ Gruppen chlororganischer Verbindungen identifiziert werden, und lassen sich diese Kenntnisse bei der Entwicklung neuer chemischer Produkte im Sinne der Risikovermeidung und Risikominderung anwenden?

5. Auf welchen molekularen Mechanismen beruht die Toxizität chlororganischer Verbindungen oder ihre Steigerung?

Nicht alle Klassen chlororganischer Verbindungen wurden in dieser Studie systematisch analysiert. Wegen der zum Teil sehr unterschiedlichen und oft unzureichenden Datenlage mußte eine Auswahl getroffen werden. Eine erste Übersicht des umfangreichen Stoffgebietes zeigte, daß Zusammenhänge am besten bei den Serien der chlorierten Alkane, Alkene und Alkine erkennbar werden. Daneben liegen noch – wenn auch nicht mehr in gleicher Dichte – verwertbare Daten bei chlorierten Benzol- und Phenolderivaten vor. Auf diese fünf großen Verbindungsklassen konzentriert sich die Analyse.

Nicht systematisch abgehandelt wurden in dieser Studie polychlorierte Polycyclen wie die Insektizidgruppe, z.B. DDT, Lindan, Aldrin und Dieldrin, polychlorierte Biphenyle, polychlorierte Fettsäuren sowie polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane. Diese Verbindungsklassen sind in letzter Zeit mehrfach systematisch bearbeitet worden; auf die entsprechenden Monographien und Übersichten sei verwiesen. Da diese polychlorierten Polycyclen aber bedeutsame Gemeinsamkeiten ihrer toxikologischen Wirkungsprofile aufweisen, die sie besonders im Hinblick auf krebserzeugende Potentiale von den aliphatischen und monocyclischen Verbindungen abheben, werden sie in Abschnitt 14 separat besprochen.

Die toxikologische Wirkungs- und Risikobetrachtung orientiert sich an folgenden Kriterien: akute Toxizität; subakute und subchronische Toxizität; chronische Toxizität; Gentoxizität in

[*] Prof. Dr. D. Henschler
Institut für Toxikologie der Universität
Versbacher Landstraße 9, D-97078 Würzburg
Telefax: Int. +931/201-3446

Form mutagener und cancerogener Wirkungen; Reproduktionstoxizität. Nicht systematisch zu berücksichtigen sind Neu-rotoxizität und allergische Wirkungen, weil hierzu nur selten einschlägige Informationen vorliegen; sofern solche Wirkungsqualitäten an die Einführung von Chlor in organische Verbindungen geknüpft sind, werden sie im Text erwähnt.

2. C-Cl-Bindung: chemische Reaktivität und toxikologische Stoffeigenschaften

Die Bindung von Chlor an Kohlenstoff übt eine Reihe von Einflüssen auf die chemischen Eigenschaften organischer Verbindungen aus, die auch Konsequenzen für deren toxikologisches Verhalten haben:

- Der elektronenziehende Effekt von Chlor erhöht – wie der anderer elektronenziehender Elemente (z.B. F, O, N, P) – die Elektrophilie des C-Atoms, an das es gebunden ist. Nucleophile Angriffe (unter Austausch von Chlor) werden dadurch an sp^3 -C-Atomen möglich oder erleichtert. C-H-Bindungen in α - und β -Position werden hierdurch stärker polarisiert, und eine H^+ -Abspaltung wird erleichtert.
- Die vergleichsweise geringe Bindungsenergie der C-Cl-Bindung in Alkanen von 326 kJ mol^{-1} bedingt eine relativ hohe chemische Reaktivität.
- Durch die Einführung von Chlorsubstituenten steigt die Lipophilie organischer Verbindungen, womit Wechselwirkungen mit hydrophoben Reaktionssorten, z.B. in Enzymen, begünstigt werden; dies erleichtert die enzymatische Biotransformation ganz allgemein.
- Ein Chlorsubstituent beeinflußt durch induktive und/oder mesomere Effekte die benachbarten C-C-Sequenzen, was je nach Verbindungstyp zu unterschiedlichen Folgen für toxikologische Reaktionen führen kann:
In Alkanen wird die C-C-Bindung labilisiert, was bei oxidativen Angriffen Bindungsbruch unter Bildung von Radikalen auslösen kann;
in Alkenen wird die C=C-Bindung stabilisiert und bei enzymatischen oxidativen Angriffen die Insertion von Sauerstoff unter Bildung reaktionsfähiger Oxirane bevorzugt, da eine direkte Substitution im allgemeinen erschwert oder nicht mehr möglich ist;

in Arenen liegen vergleichbare Verhältnisse vor;
in Alkinen wird die Reaktionsfähigkeit der $C\equiv C$ -Bindung erhöht, was Additionsreaktionen begünstigt.
- Ein Chlorsubstituent in allylischer Position ist eine gute Abgangsgruppe, denn dadurch entstehen resonanzstabilisierte Carbokationen; sie können durch kovalente Bindung an nucleophile Reaktionssorte in biochemischen Strukturen toxische Primärläsionen, vor allem gentoxische Veränderungen, auslösen.

Aus dem Gesagten ist abzuleiten, daß die Einführung von Chlorsubstituenten in organische Verbindungen im allgemeinen zu größerer chemischer und biologischer Reaktivität – mithin auch zu höherer Toxizität – führen sollte. Sofern Enzyme chlororganische Verbindungen zu toxischen Intermediaten aktivieren, kommt jedoch eine weitere komplizierende Bedingung hinzu: Die Enzyme sind weder im Organismus noch in Organen noch in subzellulären Kompartimenten gleichmäßig verteilt. Höherorganisierte, landlebige Spezies sind wegen der Notwendigkeit der Elimination von Stoffwechselschlacken mit Enzymsystemen ausgerüstet, die lipophile Verbindungen besser wasserlöslich und mithin besser über die Niere ausscheidungsfähig machen. Lipophilie ist also eine Voraussetzung für diese Art von enzymatischen Umsetzungen; der Enzymapparat ist dafür mit Lipidmembranen entsprechender Lösungseigenschaften ausgerüstet. Die Einführung von Chlorsubstituenten in organische Verbindungen erhöht im allgemeinen die Lipophilie. Dies läßt also erwarten, daß – trotz einer häufig auch angetroffenen Erhöhung der chemischen Stabilität – chlororganische Verbindungen enzymatisch besser als analoge, nicht chlorhaltige Verbindungen umgesetzt werden.

Der Einfluß der einzelnen genannten Größen auf chemische Reaktivität und Toxizität ist in mehreren homologen und analogen Verbindungsserien zum Teil gut untersucht. Da aber einerseits stets mehrere Einflüsse wirksam werden, andererseits die umsetzenden Enzymsysteme besonders im Warmblütterorganismus bei weitem noch nicht systematisch aufgeklärt sind und ihre Wirkungsmechanismen daher nicht voll verstanden werden, können die Auswirkungen der Einführung von Chlor in organische Verbindungen nur im begrenzten Umfang vorausgesagt werden. Voraussagen müssen daher durch Versuche in geeigneten biologischen Systemen bestätigt oder verworfen werden.



Dietrich Henschler, geboren 1924 in Glösa, studierte Medizin an der Universität Würzburg und promovierte 1953. Nach dem Eintritt in das Pharmakologische Institut habilitierte er sich unter W. Neumann mit einer Arbeit über Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Wirkungsmechanismen neurotoxischer Triarylphosphate. 1964 wurde er zum apl. Professor ernannt und 1965 auf den neu gründeten Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie an der Universität Würzburg berufen. Zahlreiche weitere Rufe lehnte er ab. Seit 1969 leitet er die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (MAK-Kommission). Zur Zeit stehen molekulartoxisologische Untersuchungen an chlororganischen Verbindungen, besonders die Mechanismen der organspezifischen Krebsmanifestation, im Vordergrund seines Interesses. Er ist Mitherausgeber eines führenden Lehrbuchs sowie einer Reihe von toxikologischen Monographien über gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe.

3. Chlorierte Methanderivate

Methan gilt als physiologisch inert; toxische Reaktionen sind daher unter üblichen Prüfbedingungen nicht zu erwarten. Einige wenige alte Inhalationsuntersuchungen haben gezeigt, daß Methan erst bei Gehalten ab 50% in der Atemluft Organismen beeinflussen kann. Dies wird auf Sauerstoffmangel zurückgeführt; die Wirkung kann durch Anheben des Sauerstoffdrucks in einem Inhalationsprüfgemisch prompt behoben werden. Wird für hinreichende Sauerstoffzufuhr Sorge getragen, lassen sich sehr schwache zentraldepressorische (narkotische) Eigenschaften von Methan nachweisen. Die Einführung von Chlor hat bei allen Methanderivaten toxikologische Wirksamkeit auf mehreren Organebenen zur Folge^[1]. Sämtliche chlorierten Methanderivate sind intensiv toxikologisch untersucht worden. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse schematisch, aufgegliedert nach den Wirkungsqualitäten, zusammengestellt.

Tabelle 1. Synopsis aller mit chlorierten Methanderivaten erhobenen Toxizitätsbefunde; halbquantitative vergleichende Bewertung nach Originaldaten (detailliert in Lit. [1]). – Reihenfolge der Toxizität: 1 ist am stärksten, 4 ist am schwächsten toxisch.

		CH ₃ Cl	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	CCl ₄	Bemerkungen
Akute Toxizität	Inhalation oral i.p. [a] s.c. [b]	1. 2. [c]	4. 3. 2. – [c]	3. 1. 1. 2.	2. 4. 3. 3.	Reihenfolge der Toxizität gemessen an LC ₅₀ - oder LD ₅₀ -Werten
Chronische Toxizität (knt. Toxizität)	MAK-Wert/ mL m ⁻³	50	100	10	10	
Mutagenität Punktmutationen	Niere, männl. Fertilität	CO-Hämoglobin- bildung	Niere, Leber	Leber, Niere	für CH ₂ Cl ₂ nicht vergleichbar, da akuter Effekt	
Chromosomen- aberrationen Zelltransformationen	+	+	+	+		für CHCl ₃ und CCl ₄ überwiegend negative Befunde
Cancerogenität	+	+	+	+		Cancerogenität nicht durchgängig; wenn positiv, nur schwach ausgeprägt
Reproduktions- toxizität	+	(–)	(–)	(–)		(–) = nur Maternaltoxizität + = Herzomalien

[a] i.p. = intraperitoneale Zufuhr. [b] s.c. = subkutane Zufuhr. [c] Nicht geprüft.

Direkte Vergleiche der gewonnenen LC₅₀- und LD₅₀-Werte sind in der Regel nicht möglich^[1], da die Versuchsbedingungen durchwegs nicht einheitlich waren (verschiedene Tierstämme, Expositionsszenarien, Beobachtungsintervalle etc.). Die Rangordnungen der Toxizität wurden unter Berücksichtigung dieser Einflußgrößen abgeschätzt. Unterschiede der Reihungen zwischen verschiedenen Zufuhrarten (vgl. Tabelle 1) erklären sich aus den Wirkungsmechanismen, die sämtlich auf metabolischen Aktivierungsreaktionen beruhen (siehe unten); deren Ausmaß ist auch vom Zufuhrweg abhängig. Die in Tabelle 1 durch Zahlenfolgen gekennzeichnete Abstufung erlaubt aber halbquantitative Vergleiche.

Chronische Toxizität: Für eine vergleichende Bewertung liegen zu wenige Daten vor. Hilfsweise sind die MAK-Werte (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen) beigezogen. Sie spiegeln den Einfluß der Anzahl von Chlorsubstituenten auf die Wirkungsstärke wider, wobei Dichlormethan nur scheinbar herausfällt; dies ist dadurch bedingt, daß hier abweichend ein

akuter Effekt (Erhöhung des Kohlenoxidhämoglobinspiegels) herangezogen wird.

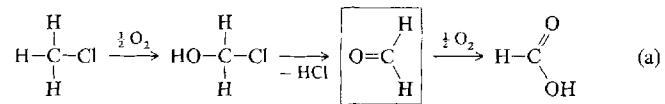
Mutagenität: Es liegen dazu mehr als 80 Publikationen vor. Danach sind für alle vier Verbindungen positive Befunde erhoben worden; bei Chloroform und Tetrachlormethan überwiegen allerdings – bei rein zahlenmäßiger Betrachtung – die negativen Resultate im Mikrotest (Ames-Test). Außer Chlormethan bedürfen alle Verbindungen der metabolischen Aktivierung, um mutagen zu wirken.

Cancerogenität: Alle vier chlorierten Methanderivate sind positiv gefunden worden, und zwar sowohl an Mäusen als auch an Ratten. Daneben gibt es auch negative Resultate, die aber auf nicht hinreichend hohe Dosierungen zurückgeführt werden können. Insgesamt ist die cancerogene Potenz der chlorierten Methane als vergleichsweise schwach ausgeprägt einzustufen. Alle Verbindungen sind zur Zeit in Gruppe III B^[*] der MAK-Werte-Liste^[12] eingestuft (vgl. Tabelle 6).

Reproduktionstoxizität: Die Prüfung gab – mit einer Ausnahme bei Chlormethan, das Herzmißbildungen verursachte – keinen Anhalt für fruchtschädigende Wirkungen.

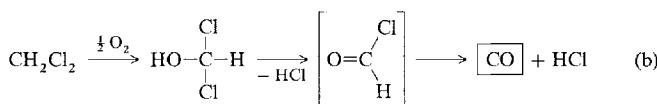
Wirkungsmechanismen: Die toxikologischen Wirkungsmechanismen der vier chlorierten Methanderivate sind grundsätzlich verschieden. Sowohl die Arten als auch die relativen Stärken der Toxizitätsqualitäten, insbesondere die Gentoxizität, lassen sich durch die chemische Natur der metabolisch gebildeten reaktiven Intermediate erklären.

Chlormethan wird oxidativ durch Cytochrom-P450-Enzyme zu Formaldehyd umgesetzt^[13] [Gl. (a)], der als mutagener Stoff

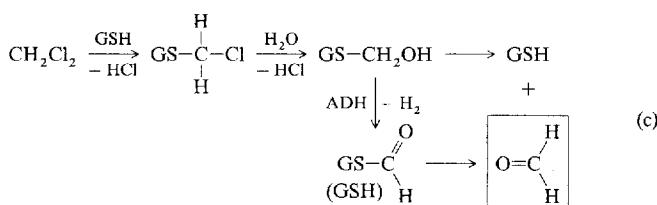


[*] In Gruppe III sind krebserzeugende Arbeitsstoffe zusammengestellt. Diese Gruppe ist unterteilt in A 1, A 2 und B (siehe Tabelle 4, 5 bzw. 6).

in in-vitro-Systemen ausgewiesen ist. Auch ist eine direkte alkylierende Wirkung von Chlormethan denkbar; sie konnte aber nicht zweifelsfrei von der Formaldehydwirkung differenziert werden. Bei Dichlormethan liegen die Verhältnisse anders. Auch dieser Stoff wird durch P450-Enzyme umgesetzt [Gl. (b)]. Das

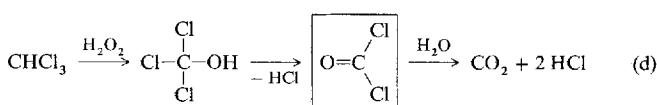


formal entstehende Formylchlorid zerfällt aber zu HCl und CO , welch letzteres die Toxizität bestimmt: Es entsteht Kohlenmonoxidhämoglobin^[4]. Ein gentoxischer Mechanismus ist damit nicht verbunden. Neben dem oxidativen (P450) existiert ein reduktiver Weg^[5] [Gl. (c)], nämlich die Kupplung an Glutathion (GSH).



Dem entstehenden Chlormethylglutathion werden alkylierende Eigenschaften zugeschrieben; es kann als solches die gentoxische Wirkung erklären^[6]. Aus diesem Produkt bildet sich aber unter Mitwirkung von Alkohol-Dehydrogenasen (ADH) wiederum Formaldehyd, der ebenfalls mutagen wirkt. Jedenfalls erfordert der Mutagenitätsnachweis von Dichlormethan im Ames-Test die Zugabe von Glutathion und des Enzyms Glutathion-Transferase^[7]. Zur Zeit wird diskutiert, daß die an Mäusen beobachteten Lungentumoren auf bestimmte Glutathion-Transferasen mit hoher Spezifität für Dichlormethan-Kupplung zurückzuführen sind, die bei anderen Spezies nicht vorkommen^[8].

Bei der oxidativen Umsetzung von Chloroform durch Cytochrome P450 entsteht Phosgen^[9] [Gl. (d)], das als Säurechlorid



mutagene Eigenschaften aufweisen sollte, wenngleich diese bisher wegen methodischer Probleme für Phosgen selbst noch nicht eindeutig demonstriert werden konnten.

Wiederum anders verläuft die oxidative Aktivierung bei Tetrachlormethan. Hier bewirkt aktivierter Sauerstoff (durch Cytochrome-P450-abhängige Monooxygenasen – MFO – gebildet) die Homolyse einer C-Cl-Bindung, da keine C-H-Bindung mehr verfügbar ist [Gl. (e)]. Dabei entsteht ein Trichlormethyl-



radikal^[10], das durch Bindung an DNA gentoxische Effekte auslösen kann.

Zusammenfassende Bewertung: Alle Chlormethanderivate haben als solche eine zentralanästhetische Wirkung (Narkose), die schon beim Methan – wenn auch sehr schwach – ausgeprägt ist und dort nur schwer nachgewiesen werden kann, die aber mit der Einführung von Chlor deutlich wird und mit der Anzahl der Chlorsubstituenten im Molekül zunimmt. Chloroform ist über fast eineinhalb Jahrhunderte als Narkotikum in der Chirurgie verwendet worden. Die Einführung von Chlor ermöglicht aber zugleich metabolische Angriffe, die bei allen vier Chlorderivaten Anlaß zu toxischen Wirkungen sind: Bei Chlormethan resultieren zentralnervöse Degenerationen, bei Dichlormethan Bildung von Kohlenmonoxidhämoglobin, bei Tri- und Tetrachlormethan Leber- und Nierenschäden. Obwohl die enzymatische Aktivierung jedesmal andersartige reaktive Metaboliten liefert, entfalten alle vier chlorierten Methane gentoxische Eigenschaften, die wesentliche Voraussetzung der bei allen Derivaten festgestellten krebserzeugenden Wirkung sind.

4. Chlorierte Ethanderivate

Auch Ethan weist narkotische Eigenschaften auf, die zwar etwas stärker als bei Methan ausgeprägt sind, wegen ihres insgesamt aber noch immer geringen Ausmaßes medizinisch nicht genutzt werden können. Mit der Einführung von Chlor wird diese Wirkung deutlich verstärkt^[11], so daß Chlorethan eine Zeitlang als Rauschmarkotikum für kurze chirurgische Eingriffe verwendet wurde.

Akute Toxizität: Außer mit 1,1-Dichlorethan und Hexachlorethan sind mit allen chlorierten Ethanderivaten akute Inhalationsversuche durchgeführt worden, die meisten an Ratten. Auf der Basis der LC_{50} -Werte^[11] ergibt sich folgende Rangordnung der Toxizität:

1,1,2,2-Tetra- \geq 1,1,2-Tri- $>$ Penta- $>$ 1,2-Di- \gg 1,1,1-Tri- \gg Monochlorethan

Auch bei Mäusen ist 1,1,2,2-Tetrachlorethan die toxischste Verbindung. Deutlich weniger Versuche liegen für die orale Toxizität vor; doch bestätigt sich – soweit Vergleiche überhaupt möglich sind – die für die Inhalation ermittelte Rangfolge. Auch die wenigen LD_{50} -Werte für intraperitoneale, subcutane und dermale Verabfolgung sind mit dieser Rangfolge im Einklang. Bedeutsam ist der große Unterschied zwischen 1,1,2- und 1,1,1-Trichlorethan (2000 bzw. $18\,000 \text{ mL m}^{-3}$ vier-Stunden-Inhalation an der Ratte, ähnlich auch bei der oralen und intraperitonealen Toxizität). Er beruht auf die Tatsache, daß 1,1,2-Trichlorethan bei der Metabolisierung die reaktiven Intermediate Chloracetylchlorid und Dichloracetraldehyd bildet, 1,1,1-Trichlorethan jedoch die wenig toxischen Metabolite Trichlorethanol, Chloral und Trichloressigsäure.

Chronische Toxizität: Langzeittoxizitätsdaten liegen nur bei einigen Verbindungen vor, so daß ein systematischer Vergleich innerhalb der Serie nicht möglich ist. Auch hier liefern die MAK-Werte^[2] den besten Maßstab, da alle Verbindungen bei langfristiger Einwirkung in geringerer Konzentration toxische Wirkungen an den parenchymatösen Organen, vorwiegend der Leber, auslösen. Die Aufstellung in Tabelle 2 zeigt einen charak-

teristischen Trend, wobei der frühere MAK-Wert von Chlorethan von 1000 mL m^{-3} wegen kürzlich festgestellter Cancerogenität nicht mehr gilt.

Tabelle 2. MAK-Werte chlorierter Ethanderivate [2].

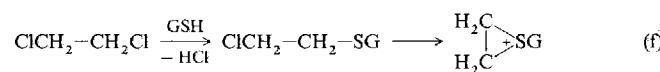
Stoff	MAK-Wert/ mL m^{-3}	Zielorgane
Chlorethan	[1000] [a]	Lunge, Leber
1,1-Dichlorethan	100	Leber, Niere
1,1,1-Trichlorethan	200	Leber
1,1,2-Trichlorethan	10	Leber, Niere
1,1,2,2-Tetrachlorethan	1	Leber
Pentachlorethan	5	Leber
Hexachlorethan	1	Leber

[a] Wegen kürzlich festgestellter Cancerogenität gilt dieser Wert nicht mehr.

Der Unterschied zwischen 1,1,1- und 1,1,2-Trichlorethan ist wiederum – wie schon bei der akuten Toxizität erläutert – durch den unterschiedlichen Metabolismus begründet. Im übrigen gibt die Serie einen klaren Hinweis darauf, daß die chronische Toxizität mit der Anzahl der Chlorsubstituenten drastisch zunimmt.

Mutagenität: Sämtliche chlorierte Ethane sind auf mutagene Eigenschaften hin überprüft worden. Mit einer Ausnahme sind stets positive Mutagenitätsbefunde erhoben worden, und zwar ausnahmslos nach metabolischer Aktivierung. An dieser Aussage ändert nichts die Tatsache, daß für einige Verbindungen neben positiven auch negative Testresultate berichtet werden; eine derart uneinheitliche Datenlage findet sich nicht selten bei Stoffen, die erst nach metabolischer Aktivierung mutagene Eigenschaften annehmen. Für 1,2-Dichlorethan ist der Aktivierungsmechanismus aufgeklärt worden (siehe unten). Die einzige Ausnahme in der Serie ist 1,1,1-Trichlorethan. Dieser Stoff wird metabolisch über Trichlorethanol und Chloral zu Trichloressigsäure umgesetzt (sämtliche schwach oder nicht mutagene Intermediate); eine Chlorelimination, die zu reaktiven Intermediaten führt, findet nicht statt.

Cancerogenität: Unter den chlorierten Ethanen ist 1,2-Dichlorethan im Tierversuch eindeutig cancerogen (A2, vgl. auch Tabelle 5). Begründet krebsverdächtig (vgl. auch Tabelle 6) sind Chlorethan (B), 1,1,2-Trichlorethan (B) sowie 1,1,2,2-Tetrachlorethan (B, nur an Mäusen). Penta- und Hexachlorethan erwiesen sich ebenfalls als cancerogen. Bei 1,2-Dichlorethan ist der Mechanismus aufgeklärt worden^[11] [Gl.(f)]. Das nach Kupplung an Glutathion (GSH) gebildete Episulfonium-Ion hat alkylierende Eigenschaften.



Zusammenfassende Bewertung: Auch den chlorierten Ethanderivaten kommt eine zentralanästhetische Primärwirkung (Narkosewirkung) zu. Sie steigt mit der Zahl der Chlorsubstituenten. Dementsprechend steigt auch die akute Toxizität mit zunehmender Zahl bis zu vier Chlorsubstituenten, danach sinkt sie wieder. Noch deutlicher ausgeprägt ist diese Abhängigkeit –

durchgängig bis sechs Chlorsubstituenten – in der chronischen Toxizität, wobei Leberzellenschäden im Vordergrund des Vergiftungsbildes stehen. Auch in der Ethanserie bringt die Einführung von Chlor gentoxische Wirksamkeit in das Molekül. Die Befunddichte bei Mutagenitätsuntersuchungen ist etwas geringer als bei den chlorierten Methanderivaten, was eher zufallsbedingt sein dürfte. Sechs der chlorierten Ethane sind cancerogen, wobei der Mechanismus bei 1,2-Dichlorethan über die metabolische Bildung eines Episulfonium-Ions nach Kupplung an Glutathion ausgewiesen ist. 1,1,1-Trichlorethan wirkt nicht gentoxisch, was mit der Stabilität der CCl_3 -Gruppe im Metabolismus erklärbar ist.

5. Chlorierte Ethederivate

Wegen ihrer großen technischen Bedeutung wurden die chlorierten Ethederivate weitaus am häufigsten auf ihre Toxizität geprüft. Wie Methan und Ethan weist auch Ethen narkotische Eigenschaften auf, die schon wesentlich stärker ausgeprägt sind und auch zur (versuchsweisen) Verwendung als Narkosemittel geführt haben. Chlorsubstituenten führen auch hier zu bedeutamer Wirkungsverstärkung^[11]; Trichlorethen ist daher lange Zeit als Rauschnarkotikum in der Geburtshilfe verwendet worden.

Ethen kann im oxidativen Metabolismus zum gentoxischen Oxiran aktiviert werden. Die Einführung von Chlor steigert diese Wirkungsqualität maßgeblich^[11].

Akute Toxizität: Mit Ausnahme der 1,2-Dichlorethane sind alle chlorierten Ethederivate im Inhalationstest untersucht worden, und zwar durchgängig an Maus und Ratte, vereinzelt auch am Hamster^[11]. Direkte Vergleiche der LC_{50} -Werte sind auch bei dieser Stoffklasse nicht möglich, und zwar wegen unterschiedlicher Expositions- und Nachbeobachtungszeiten, doch ergeben sich, bei Maus und Ratte übereinstimmend, klar erkennbare Rangordnungen:

1,1-Di- > Tetra- > Tri- > Monochlorethen

Die Maus ist besonders empfindlich auf 1,1-Dichlorethen, was die Nieren- und Lebertoxizität anbelangt. Überwiegend spiegelt die Rangordnung auch die narkotische Wirksamkeit wider, d. h. Todesursache war in diesen Versuchen Atem- und/oder Kreislaufversagen. Bei der oralen akuten Toxizität ist auch *trans*-1,2-Dichlorethen geprüft worden. Danach ergibt sich bei Maus und Ratte eine unterschiedliche Abstufung der Toxizität nach LD_{50} -Werten:

Maus: 1,1-Di- > *trans*-1,2-Di- > Tri- > Tetrachlorethen

Ratte: *trans*-1,2-Di- > 1,1-Di- > Tetra- > Trichlorethen

Das heißt: Die Maus ist gegenüber Trichlorethen, die Ratte gegenüber Tetrachlorethen erheblich empfindlicher. Eine Erklärung hierfür ist bisher nicht möglich.

Bei intraperitonealer Zufuhr ergibt sich dagegen weitgehende Übereinstimmung zwischen Ratte und Maus:

trans-1,2-Di- > Tri- > Tetrachlorethen

Chronische Toxizität: Chlorierte Ethenderivate sind wegen ihrer großen praktischen Bedeutung intensiv auf chronische Toxizität bei Inhalation untersucht worden. Bei allen Verbindungen stehen Schäden an Leber und/oder Niere im Vordergrund, am ausgeprägtesten bei 1,1-Dichlorethen, was sich auch in den MAK-Werten^[2] widerspiegelt (Tabelle 3).

Tabelle 3. MAK-Werte chlorierter Ethenderivate [2].

Stoff	MAK-Wert/ mL m ⁻³	Zielorgane
Vinylchlorid	[100] [a]	Leber, Niere
1,1-Dichlorethen	2	Niere
1,2-Dichlorethen (<i>cis</i> + <i>trans</i>)	200	Leber, Niere
Trichlorethen	50	Leber, Niere
Tetrachlorethen	50	Leber, Niere

[a] Bis 1975.

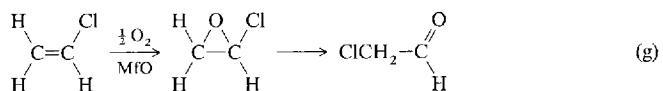
Die Abhängigkeit von chronischer Toxizität und Anzahl der Chlorsubstituenten ist bei den Ethenderivaten nicht so klar erkennbar wie bei den Alkanen, was mit Unterschieden in den metabolischen Bioaktivierungsreaktionen erklärbar ist (siehe unten).

Mutagenität: Es liegen zahlreiche Tests auf Mutagenität vor. Grundsätzlich ist keine der Verbindungen als solche mutagen, sondern erhält dieses Wirkungspotential stets erst durch metabolische Aktivierung. Oxidativ aktiviert werden Vinylchlorid, 1,1- und 1,2-Dichlorethen sowie Trichlorethen mit entsprechend positiven Resultaten. Durch Kupplung an Glutathion werden Tri- und Tetrachlorethen aktiviert (Mechanismus siehe unten). So konnte bei allen chlorierten Ethenderivaten indirekte Mutagenität nachgewiesen werden.

Cancerogenität: Die krebserzeugende Wirkung von Vinylchlorid ist sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren eindeutig. An exponierten Arbeitern wurde das Auftreten eines sonst sehr seltenen Hämagiosarkoms der Leber beobachtet; eine cancerogene Wirksamkeit an der Lunge ist nicht sicher. Bei Versuchstieren wurden – neben der gleichen Art von Leberhämagiosarkomen – mehrere andere Tumorlokalisierungen beobachtet. Nach diesen Erfahrungen wurde bei allen chlorierten Ethenverbindungen ein cancerogenes Potential vermutet. Es hat sich bisher aber in keinem Fall so wie beim Vinylchlorid erhärtet. 1,1-Dichlor- sowie Tri- und Tetrachlorethen sind in Kategorie III B der MAK-Werte-Liste eingestuft^[2], wobei jeweils eine nur schwach ausgeprägte Wirksamkeit gefunden wurde. Bei Tri- und Tetrachlorethen wurden bei Ratten in geringer Inzidenz Nierencarcinome beobachtet. Eine nierenkrebsfördernde Wirksamkeit von Trichlorethen scheint sich nach jüngsten Beobachtungen auch beim Menschen nach langfristiger Exposition höher Dosen zu bestätigen^[18]. Sie findet eine mechanistische Erklärung in der besonderen Art der metabolischen Biotransformation (siehe Schema 1).

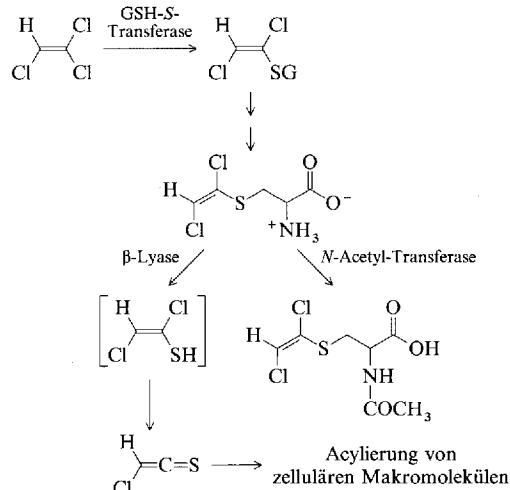
Wirkungsmechanismen: Alle chlorierten Ethenderivate werden im Stoffwechsel durch Cytochrom-P 450-abhängige Monooxygenasen in reaktive Oxirane umgewandelt. Diese können direkt oder nach intramolekularer Umlagerung zu chlorierten Aldehyden oder Säurechloriden essentielle Makromoleküle al-

kylieren bzw. acylieren. Bei Vinylchlorid ist dieser Mechanismus am intensivsten untersucht^[1,2] [Gl. (g)]. Auf diese Weise ent-



ehen aus 1,1-Dichlorethen Chloracetylchlorid, aus den 1,2-Dichlorethenen Dichloracetaldehyd und aus Tetrachlorethen Trichloracetylchlorid^[1,3]. Bei Trichlorethen gibt es zwei Möglichkeiten der Umlagerung: zu Trichloracetaldehyd oder zu Dichloracetylchlorid; aus thermodynamischen Gründen ist die Bildung von Trichloracetaldehyd (Chloral) bevorzugt.

Für Tri- und Tetrachlorethen existiert neben der oxidativen Biotransformation auch noch eine reduktive Stoffwechselweg: die Kupplung an Glutathion. Daraus resultiert eine komplizierte Sequenz weiterer Aktivierungsschritte, die schließlich in die Bildung von chlorierten Thioketen mündet^[1,4]. Diese sind als elektrophile Spezies zu betrachten, deren Reaktion mit DNA kürzlich nachgewiesen worden ist^[1,5] (Schema 1). Das im Pri-



Schema 1. SG=Glutathionyl.

märschritt gebildete Dichlorvinylglutathion geht durch Abspaltung von Glutaminsäure und Glycin in die Cysteinverbindung über. Sie wird entweder zur (leicht) harnfähigen Mercaptursäure *N*-acetyliert oder durch β -Lyase in ein reaktives Thiol gespalten, das durch Dehydrochlorierung in das Thioketenderivat übergeht^[1,6]. In den Nierentubuli ist β -Lyase besonders angereichert, woraus sich die strenge Organspezifität (Nierencarcinome) dieser Verbindungsklasse erklärt. Die Cycsteinderivate von Tri- und Tetrachlorethen, Dichloracetylen sowie Hexachlorbutadien sind hochmutagen^[1,7].

Zusammenfassende Bewertung: Ethen weist zentralanästhetische Wirksamkeit auf, die durch Einführung von Chlor je nach der Zahl der Chlorsubstituenten verstärkt wird. Alle chlorierten Ethenderivate entfalten mehr oder weniger stark ausgeprägte toxische, zum Teil gentoxische Wirkungen. Diese sind sämtlich auf metabolisch gebildete reaktive Intermediates zurückzuführen.

ren. Der Hauptstoffwechselweg ist die Insertion von Sauerstoff in die olefinische Bindung unter Bildung hochelektronphiler Oxirane. Diese können zu chlorierten Aldehyden oder Säurechloriden umlagern, wobei die Bildung der Säurechloride als Entgiftungsreaktion zu werten ist. Chlor-, 1,1-Dichlor- und Trichlorethen haben eindeutig gentoxische und mehr oder weniger stark ausgeprägte cancerogene Wirkungen. Bei Tri- und Tetrachlorethen kommt auch ein reduktiver Stoffwechselweg ins Spiel, der mit der Kupplung an Glutathion beginnt und mit der Bildung von elektrophilen Thioketenen endet. Dieser Stoffwechselweg ist für eine nierencancerogene Wirksamkeit maßgeblich. Für Trichlorethen scheint sich nach neuesten Untersuchungen eine nierenkrebszeugende Wirksamkeit am Menschen zu bestätigen^[18].

6. Chlorierte Ethinderivate

Acetylen hat deutlich stärkere zentralanästhetische Wirkungen als Ethen. Durch die Einführung von Chlor wird die Verbindung jedoch so instabil, daß sich eine zu erwartende (verstärkte) zentralanästhetische Wirksamkeit nicht mehr nachweisen läßt. Stattdessen kommt bei Dichloracetylen eine einzigartige neurotoxische Wirksamkeit ins Spiel: Es schädigt selektiv den V. Hirnnerv (N. Trigeminus). Dichloracetylen tritt häufig als Verunreinigung (Zerfallsprodukt) von Trichlorethen oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan auf; in solchen Gemischen ist es auch relativ stabil^[19].

Die akute Inhalationstoxizität von Dichloracetylen ist extrem hoch: Der LC₅₀-Wert beträgt für die Sechs-Stunden-Exposition an der Maus nur 19 mL m⁻³, an der Ratte für die Vier-Stunden-Exposition 55 mL m⁻³^[20].

Dichloracetylen gehört zu den stärksten cancerogenen Stoffen. An Mäusen und Ratten erzeugten einmal bzw. zweimal wöchentliche Sechs-Stunden-Exposition gegenüber 9 bzw. 14 mL m⁻³ in hoher Inzidenz Cystadenocarcinome und Cystadenome der Niere^[21]. Der Wirkungsmechanismus besteht in einer enzymatischen Kupplung an Glutathion unter Bildung von 1,2-Dichlorvinylglutathion und dessen weiterer Prozessierung zum Cysteinderivat mit nachfolgender Spaltung durch β -Lyase^[22], wie es schon für Trichlorethen beschrieben ist (siehe Abschnitt 5, Schema 1).

7. Chlorierte Propanderivate

Die Datendichte^[11] ist bei dieser Stoffklasse deutlich geringer als bei den C₁- und C₂-Verbindungen, so daß sich der Einfluß der Einführung von Chlor weniger gut ableiten läßt. Immerhin liegt für Propan erstmals eine Prüfung der akuten Inhalationstoxizität vor: Der LC₅₀-Wert wird mit >800000 mL m⁻³ (bei 15 min Exposition) angegeben.

Akute Toxizität: Für Vier-Stunden-Inhalationen chlorierter Propane können die LC₅₀-Werte für Ratten direkt verglichen werden, woraus sich folgende Rangfolge der Toxizität ergibt:

1,2,3-Tri	>	1,1,2-Tri	>	1,2-Di	>	1,1-Di	>	1,1,1-Trichlorpropan
550		2000		2900		4000		8000

Wiederum ist die 1,1,1-Trichlorverbindung am wenigsten toxisch; dies beruht auf der Stabilität der Trichlormethylgruppe bei der metabolischen Transformation. Insgesamt sind die chlorierten Propan- stärker toxisch als die entsprechenden Ethan-derivate.

Bei der oralen akuten Toxizität bestätigen sich im wesentlichen die bei Inhalation gefundenen relativen Toxizitäten. Allerdings fällt hier 1,2,3-Trichlorpropan – an der Ratte vergleichend mit 1,2,2-Tri-, 1,1,2-Tri-, 1,1,1-Tri-, 1,2-Di- und 1,1-Dichlorpropan geprüft – durch einen besonders niedrigen LC₅₀-Wert auf: Er beläuft sich auf nur ein Drittel des für 1,2,2- und für 1,1,2-Trichlorpropan ermittelten Wertes.

Subchronische und chronische Toxizität: Für chlorierte Propane liegen nur vereinzelte Versuchsdaten vor, die keine vergleichende Betrachtung wie in den anderen Verbindungsklassen gestatten. MAK-Werte^[21] existieren für 1,2-Dichlorpropan (75 mL m⁻³) und 1,2,3-Trichlorpropan (50 mL m⁻³). Beide sind nur unzureichend durch Daten gestützt; die Dimension und die Reihung bestätigen immerhin die allgemeine Regel in der Serie der chlorierten Alkane, daß die Toxizität mit steigender Zahl der Chlorsubstituenten zunimmt. In subchronischen Versuchen waren Leber und Niere Zielorgane.

Mutagenität und Cancerogenität: 1,2-Di- und 1,2,3-Trichlorpropan sind wegen ihrer technischen Bedeutung geprüft worden. Nach der Theorie der oxidativen Metabolisierung^[12] mit anschließender Dehydrochlorierung (Bildung von chlorierten Acetonen, Aldehyden oder Säurechloriden) ist eine gentoxische Aktivität zu erwarten. Sie hat sich bei 1,2-Dichlorpropan in einzelnen, bei 1,2,3-Trichlorpropan in der Mehrzahl der Untersuchungen bestätigt. Im Langzeitcancerogenitätsversuch war 1,2-Dichlorpropan an Ratten nicht, an Mäusen schwach cancerogen (hepatozelluläre Adenome und Carcinome). Dagegen erwies sich 1,2,3-Trichlorpropan sowohl an Ratten als auch an Mäusen eindeutig cancerogen.

Zusammenfassende Bewertung: Auch in der Gruppe der Propanderivate verstärkt die Einführung von Chlor alle toxischen Wirkqualitäten und ruft Gentoxizität hervor.

8. Chlorierte Propanderivate

Einige Chlorpropene sind wegen ihrer Verwendung als Pesticide (1,3-Dichlorpropene) oder als Ausgangsstoff für Synthesen (Allylchlorid) intensiver toxikologisch untersucht worden^[11]. Die Chlorsubstitution in allylischer Position führt zu bifunktionalen Agentien, in denen neben der olefinischen Gruppe das Chlor als leichte Abgangsgruppe in Spiel tritt^[23]. Dies hat bedeutsame Konsequenzen für das toxikologische Verhalten.

Akute Toxizität: Einige Inhalationsversuche haben LC₅₀-Werte^[11] an Maus und Ratte mit folgender Reihung der Toxizität gebracht:

2,3-Di- > 1,3-Di(*cis* + *trans*) -> 3-Mono- > 2- und 1-Monochlorpropen

Bei der oralen Toxizität liegen die Verhältnisse etwas anders:

2,3-Di- > 1,1,2,3-Tetra- > 1,3-Di- > 1,2,3-Tri- > 3-Mono-
> 1-Monochlorpropen

Einige wenige Prüfungen nach intraperitonealer, subcutaner und dermaler Applikation sind mit den obigen Reihen im wesentlichen im Einklang.

Chronische Toxizität: Es liegen nur wenige vergleichbare Untersuchungen vor. Danach ist 1,3-Dichlorpropen (technische Gemische sowie die abgetrennten Isomere) um ca. das Zwanzigfache toxischer als Allylchlorid. Die Mechanismen der chronischen Toxizität sind nicht geklärt. Ob die Verarmung an Glutathion, die bei der akuten Toxizität eine bedeutsame Rolle spielt, auch im chronischen Versuch beteiligt ist, steht dahin.

Mutagenität: Die Mutagenität chlorierter Propene ist systematisch untersucht worden^[24]. Alle Verbindungen der Klasse sind direkt mutagen, wenn ein Chlorsubstituent in allylischer Position als leichte Abgangsgruppe verfügbar ist. Das gebildete, resonanzstabilisierte Carbokation alkyliert nucleophile Reaktionsorte in essentiellen Makromolekülen, auch DNA; einige DNA-Addukte sind charakterisiert worden^[25]. Methylsubstitutionen in allen denkbaren Positionen erhöhen die Mutagenität drastisch^[24]. Ebenso erhöht die Einführung eines zweiten Chlorsubstituenten die Mutagenität bis zum Hundertsachen der von Allylchlorid^[23]. In der mutagenen Wirkungsstärke wird folgende Reihung gefunden:



Wird die Doppelbindung bei der Metabolisierung zum Oxiran oxidiert, resultieren nach intramolekularer Umlagerung Chloracetonderivate, die zu den stärksten Mutagenen zählen^[26].

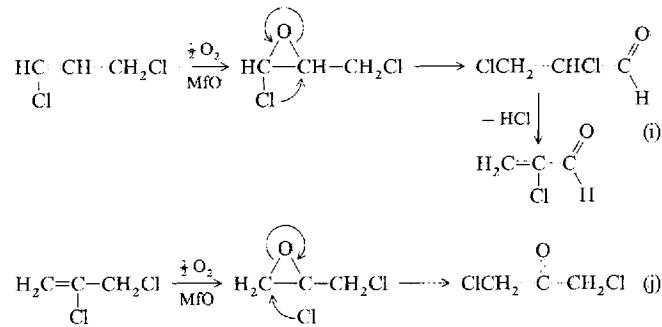
Auch Benzylchlorid ist als chloraktivierte Allylverbindung aufzufassen; es übt eine mehrfach stärker mutagene Wirkung als Allylchlorid aus^[24].

Cancerogenität: Die durchgängig nachgewiesene gentoxische Wirksamkeit chlorierter Propene lässt ein cancerogenes Potential der gesamten Gruppe erwarten. Untersucht wurden bisher Allylchlorid und 1,3-Dichlorpropene verschiedener Reinheit, beide bei oraler Verabfolgung. Allylchlorid war an Ratten nicht, an Mäusen schwach cancerogen; es erzeugte Vormagentumoren, also am Ort des unmittelbaren Kontakts mit biologischem Material, wie das aus dem Wirkungsmechanismus (direkt alkylierend) zu erwarten wäre. Auch 1-Chlorpropen rief bei Mäusen Vormagentumoren hervor. 1,3-Dichlorpropen (technisches Gemisch mit 1% Epichlorhydrin (1-Chlor-2,3-epoxypropan) als Verunreinigung) war stark positiv an Ratten und Mäusen und erzeugte Tumoren an Magen und Leber (Ratte) sowie zusätzlich an Lunge und Harnblase (Maus). Diese starke cancerogene Wirksamkeit ist auf Oxidationsprodukte zurückgeführt worden. Hochgereinigte Produkte waren nicht mehr mutagen; der Zusatz von Antioxidantien zu technischen Produkten verhindert weitgehend die Entstehung solcher Oxidationsprodukte. Ob dadurch auch die cancerogene Wirksamkeit unter praktischen Einsatzbedingungen ausgeschaltet wird, ist nicht bewiesen und auch wenig wahrscheinlich.

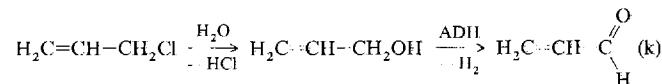
Wirkungsmechanismen: Wie schon oben ausgeführt, wird Chlor in allylischer Position zur leichten Abgangsgruppe und lässt stabile Carbokationen entstehen, wie im Modellfall von Allylchlorid [Gl. (h)]. Die Stabilität dieser Kationen ist für eine

größere Zahl homologer und analoger Propen- und Butenderivate berechnet worden^[23]; sie korreliert gut mit der alkylierenden und mutagenen Potenz der Verbindungen^[24]. Auch DNA-Addukte sind identifiziert worden^[25].

Daneben kann die olefinische Bindung in Chlorpropenderivaten durch mischfunktionelle Oxygenasen (MFO) epoxidiert werden. Die entstehenden Oxirane selbst sowie durch Umlagerung gebildete Aldehyde und Ketone sind ebenfalls alkylierende Prinzipien, z.B. bei 1,3-Dichlorpropenen^[26] [Gl. (i)] oder bei 2,3-Dichlorpropen [Gl. (j)]. Ein dritter Mechanismus läuft über



die Hydrolyse der Allylchloridbindung und anschließende Oxidation des Alkohols zu Acrylaldehyd [Gl. (k)]. Acrylaldehyd

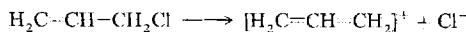


greift als bifunktionelles Agens nucleophile Reaktionsorte z.B. in DNA über Michael-Addition an^[25] und erzeugt so promutogene DNA-Schäden.

So existieren drei Aktivierungsmechanismen, die über Acrylaldehyd, Chloracrylaldehyd und 1,3-Dichloraceton oder Analoga stark alkylierende und mutagene Intermediate bilden^[27].

Welche Mechanismen im konkreten Falle beteiligt sind, wird vor allem auch von gleichzeitig ablaufenden enzymatischen Desaktivierungsreaktionen bestimmt, wobei die Kupplung an Glutathion mit nachfolgender Bildung harnfähiger Mercaptursäuren die dominierende Rolle spielt.

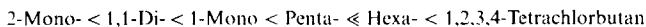
Zusammengefaßt ergibt sich folgende Bewertung: Einführung von Chlor aktiviert das nur geringfügig toxische Propen zu hochreaktiven Verbindungen. Diese können über die Bildung resonanzstabilisierter Carbokationen biologisch essentielle Makromoleküle alkylieren, oder sie können durch enzymatische Oxidation der olefinischen Bindung zu Oxiranen und deren Umlagerung zu chlorierten Aldehyden oder Ketonen hochmutagene Produkte bilden. Dementsprechend wurde für alle chlorierten Propenderivate Mutagenität nachgewiesen, und die wenigen, bisher überprüften Verbindungen wurden im Langzeitversuch als cancerogene Stoffe charakterisiert (1- und 3-Chlorpropen sowie *cis*- und *trans*-1,3-Dichlorpropen).



9. Chlorierte Butanderivate

Auch Butan entfaltet nach Inhalation zentraldepressorische Wirksamkeit, die deutlich stärker als bei Propan ausgeprägt ist; LC_{50} -Werte von 282 mL m^{-3} (Maus) und 273 mL m^{-3} (Ratte) für Vier-Stunden-Inhalation sind ermittelt worden^[28]. Die Einführung von Chlor erhöht die Toxizität in allen Wirkungsqualitäten^[11]. Dabei beruht die Zelltoxizität auf metabolischen Aktivierungsprodukten.

Akute Toxizität: Sie ist vor allem nach oraler Zufuhr geprüft worden. Anhand von LD_{50} -Werten^[11] ergibt sich die Steigerung der Toxizität mit der Zahl der Chlorsubstituenten wie folgt:



Chronische Toxizität: Ausreichende Daten, die zu Vergleichen herangezogen werden können, liegen nicht vor.

Gentoxizität: Bisher sind fünf chlorierte Butanderivate untersucht worden. Dabei waren 1-Chlorbutan und 1,4-Dichlorbutan negativ, sec und tert-Butylchlorid erbrachten schwach positive Resultate, 1,2,3,4-Tetrachlorbutan erzeugte in vivo Chromosomenaberrationen. Eine klare Aussage über mutagene Effekte der gesamten Gruppe chlorierter Butanderivate ist somit nicht möglich.

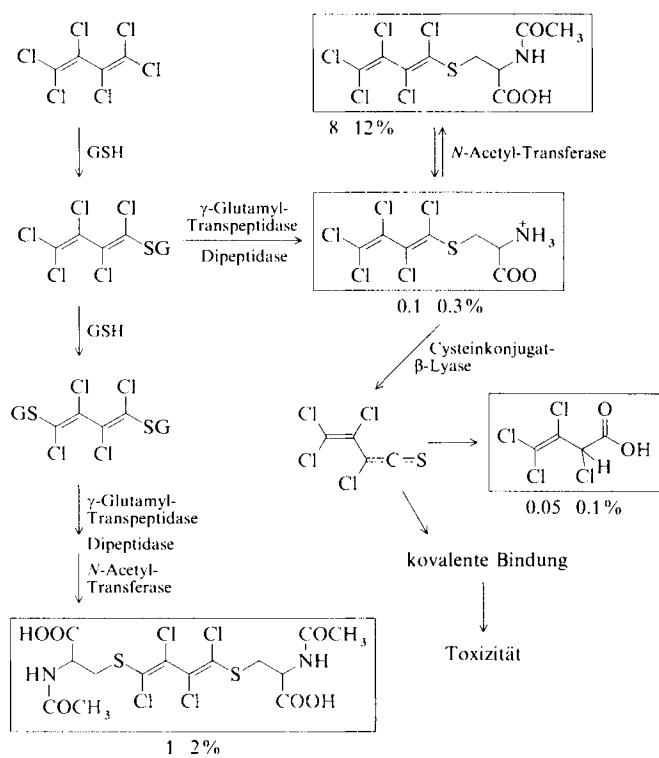
Cancerogenität: Geprüft wurden bisher nur Monochlorderivate. 1-Chlorbutan war nach oraler und intraperitonealer Zufuhr an Maus und Ratte negativ, sec- und tert-Butylchlorid waren nach intraperitonealer Gabe an der Maus schwach positiv.

Zusammenfassende Bewertung: Für die Gruppe der chlorierten Butanderivate bestätigt sich trotz schütterer Datenlage die Regel, daß die Einführung von Chlor die akuten zentraldepressorischen sowie die zelltoxischen Wirkungen verstärkt und daß Gentoxizität auftritt, offenbar aber in geringerem Ausmaß als bei den Propan-, Ethan- und Ethanderivaten.

10. Chlorierte Butanderivate

Von besonderem Interesse sind 1,3-Butadien wegen seiner Verwendung als Monomer und Hexachlorbutadien wegen seiner hohen Beständigkeit in der Umwelt. 1,3-Butadien wird im oxidativen Stoffwechsel zu Vinyloxiran und weiter zu Bioxiran aktiviert^[29]; beide Oxirane sind starke Mutagene^[30]. Dementsprechend erwies sich 1,3-Butadien im Inhalationsversuch als eindeutiges und starkes Cancerogen^[31]. Überraschend unterliegt Hexachlorbutadien – anders als das hier als analog zu betrachtende Tetrachlorethen – keinem oxidativen Stoffwechsel. Dagegen findet eine lebhafte Umsetzung mit Glutathion (GSH) über Glutathion-Transferasen als Substitutionsreaktion statt; sowohl das Produkt mit einem als auch das mit zwei GSH-Resten sind identifiziert worden^[32]. Durch nachfolgende peptidatische Abspaltung von Glycin und Glutaminsäure entsteht das Cysteinderivat, das entweder durch Acetylierung in die harnfähige Mercaptursäure oder durch β -Lyase-katalysierte Spaltung in das reaktive Thiol übergeht. Das Thiol wird – analog zu dem für Trichlor- und Tetrachlorethen ausgewiese-

nen Mechanismus (vgl. Abschnitt 5, Schema 1) – in das Thioketoderivat als ultimales Mutagen umgewandelt (Schema 2).



Schema 2. Die Harnmetaboliten sind in Kästchen eingeschlossen.

Da dieser Mechanismus im wesentlichen in Nierentubuluszellen abläuft, erzeugt Hexachlorbutadien bei Langzeitfütterung an Ratten streng organspezifisch Nierencarcinome^[33]. Folgerichtig erweist sich Hexachlorbutadien als starkes Mutagen im Bakterientest, sofern GSH und GSH-Transferase beigegeben werden^[34].

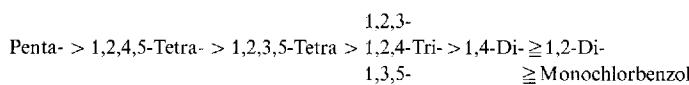
11. Chlorierte Benzolderivate

Benzol gehört zu den toxikologisch am intensivsten untersuchten Stoffen. Es entfaltet drei Hauptwirkungsqualitäten: eine zentralnervöse Depression (Narkose), Leberschäden sowie eine Depression blutbildender Systeme, die zu mehreren Formen von Leukämie führen kann. Der cancerogene Effekt von Benzol im Menschen ist vergleichsweise stark ausgeprägt. Die Einführung von Chlor in den Benzolring verändert die drei Wirkungsqualitäten sehr unterschiedlich: Die (akute) zentralnervöse Depression wird verstärkt, die Leberschädigung – zumindest bei den niedrigchlorierten Bindungen – verringert, die cancerogene Wirksamkeit verhindert^[11]. Wegen der großen technischen Bedeutung sind die meisten chlorierten Benzolderivate ausgiebig untersucht worden.

Akute Toxizität: Unmittelbare LC_{50} - oder LD_{50} -Vergleiche sind nicht möglich, da die Untersuchungen unter zum Teil sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt worden sind. Doch ergibt sich für die verschiedenen Applikationsarten

durchgängig (Inhalation, oral, parenterale Formen) ein weitgehend einheitliches Bild: Die Toxizität steigt mit der Zahl der eingeführten Chlorsubstituenten. Bei Penta- und Hexachlorbenzol tritt eine neue Wirkungsqualität zunehmend ins Spiel: Störung des Porphyrinstoffwechsels mit einer besonderen Art der Leberschädigung.

Chronische Toxizität: Alle chlorierten Benzolderivate sind in subchronischen, kaum in chronischen Versuchen geprüft worden. Bei Zufuhr im Futter ergibt sich in Drei- oder Sechs-Monats-Versuchen an Ratten und Mäusen eine Reihung der Toxizität:



d. h. die Toxizität, hier gemessen an Schwellenwerten (NOEL = No observed effect level), steigt mit der Anzahl der Chlorsubstituenten.

Mutagenität: Mit allen chlorierten Benzolderivaten sind Mutagenitätstests in den unterschiedlichsten Systemen durchgeführt worden. Bis auf wenige positive Resultate, die bei kritischer Betrachtung als zweifelhaft oder wegen methodischer Mängel als nicht verwertbar zu betrachten sind, ergaben sich durchwegs negative Befunde. Den Chlorbenzolen kommt damit weder eine direkte noch eine indirekte mutagene Wirksamkeit zu.

Cancerogenität: Chlorbenzol erwies sich im Langzeitcancerogenitätsversuch als negativ bei Mäusen und weiblichen Ratten, bei männlichen Ratten als zweifelhaft positiv. 1,2-Dichlorbenzol war durchgängig negativ. 1,4-Dichlorbenzol erzeugte an männlichen Ratten eine bestimmte Art von Nierenkarzinomen. Diese Wirkung gilt als spezies- und geschlechtsspezifisch und als irrelevant für den Menschen^[35], sie kann mechanistisch über die Beeinflussung des Porphyrinstoffwechsels einerseits und der Hormonbalance andererseits gedeutet werden. Dies gilt insbesondere für Hexachlorbenzol, das bei fehlender Mutagenität als nicht-gentoxisches Cancerogen einzustufen ist^[36].

Zusammenfassende Bewertung: Mit der Einführung von Chlor in den Benzolring wird die akute und chronische Toxizität je nach der Anzahl der Chlorsubstituenten erhöht. Dagegen wird die leukämogene Wirksamkeit von Benzol unterdrückt. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß sich nicht die gentoxischen Metaboliten bilden, die bei Benzol nach heutiger Kenntnis die Wirksamkeit bestimmen: Muconaldehyd durch oxidative Ringspaltung und Hydrochinon-Abkömmlinge^[37].

12. Chlorierte Phenolderivate

Es liegt eine sehr umfängliche Literatur über toxikologische Untersuchungen der verschiedensten Art mit chlorierten Phenolen vor. Die wesentlichen Daten sind in zwei Monographien von IPCS (International Program of Chemical Safety, World Health Organisation) gesammelt und bewertet worden^[38]. Weil zum großen Teil technische Produkte unklarer Zusammensetzung vor allem mit toxisitätsbestimmenden Verunreinigungen eingesetzt worden sind, können nicht alle Bewertungen als endgültig

betrachtet werden. Dennoch ergibt sich aus den zur Zeit verfügbaren Quellen ein klares Bild.

Toxizität: Die Einführung von Chlorsubstituenten erhöht die Toxizität von Phenol erheblich, und zwar sowohl die akute als auch die subchronische und chronische Toxizität. Auch hier gilt die Regel, daß die Zunahme der Toxizität mit der Anzahl eingeführter Chlorsubstituenten korreliert. Mit zunehmender Zahl der Chlorsubstituenten tritt die Hemmung der oxidativen Phosphorylierung in den Vordergrund des Vergiftungsbildes; die sonstigen Wirkungsmechanismen sind noch weitgehend unklar.

Mutagenität: Praktisch alle Chlorderivate von Phenol sind auf Mutagenität geprüft worden. Das Ergebnisbild ist nicht ganz einheitlich, doch überwiegen bei weitem die negativen Befunde; einige der positiven Befunde können auf Verunreinigungen zurückgeführt werden. Insgesamt ist die Aussage berechtigt, daß kein begründbarer Anhalt für gentoxische Eigenschaften der chlorierten Phenole besteht.

Cancerogenität: Entsprechende Versuche sind mit drei chlorierten Phenolen durchgeführt worden, sämtlich mit oraler Verabfolgung hoher Dosen. 2,4-Dichlorphenol erwies sich an Mäusen und Ratten als nicht cancerogen. Dagegen sind 2,4,6-Trichlorphenol^[39] und Pentachlorphenol^[40] an den beiden Nagetierarten positiv gefunden worden. Pentachlorphenol ist deutlich stärker wirksam als die Trichlorverbindung. Ferner haben sich Mono-, Di- und Trichlorphenole im Mäusehauttest als tumorpromovierende Substanzen ausgewiesen^[41]. Dies zusammen läßt den Schluß zu, daß Trichlorphenole über einen nicht-gentoxischen Mechanismus Tumoren auslösen können (vgl. Abschnitt 14). Das eigentliche toxikologische Problem der Chlorphenole ist ihre Verunreinigung mit polychlorierten Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen.

13. Die Bedeutung von Chlorsubstituenten in organischen Verbindungen für Mutagenität und Cancerogenität

Unter allen toxischen Wirkungsqualitäten (akute und chronische Toxizität, Neurotoxizität, Reproduktions- und Gentoxizität) kommt mutagenen und cancerogenen Effekten die weitaus größte Bedeutung zu. Diese Feststellung, die auch die Intensitäten heutiger toxikologischer Prüf- und Bewertungsaktivitäten überdeutlich widerspiegelt, gründet auf folgende Tatsachen:

- Mutagene und cancerogene Wirkungen des klassischen Verständnisses sind im Prinzip irreversible Effekte. Zum einen beruhen sie auf kovalenten Wechselwirkungen von Fremdstoffen mit den Bausteinen des Erbgutes (DNA-Basen), zum anderen bleibt – trotz der Fähigkeit des Organismus zur Reparatur solcher chemisch definierbaren DNA-Läsionen – unter praktischen Bedingungen stets ein Rest unrepariert, da auch Reparaturmechanismen nach Kinetiken höherer Ordnung ablaufen. Daher beobachtet man bei wiederholter und langfristiger Exposition eine Akkumulation solcher Primärläsionen.
 - Schwellenwerte mutagener und typisch cancerogener Wirkungen lassen sich weder im Experiment ermitteln noch anhand der Theorie der Wirkung begründen. Gesundheitlich unbedenkliche Grenzwerte des üblichen Verständnisses (etwa

MAK-Werte, MIK-Werte) können deshalb nicht aufgestellt werden, denn jeder formulierte Grenzwert umfaßt ein gewisses, nur selten quantifizierbares Restrisiko.

- Systemische Cancerogene können nach transplacentarer Übertragung Krebs in der Leibesfrucht anlegen, der sich weit nach der Geburt erst in juvenilen Altersstufen oder noch später manifestiert.
- Es besteht die Möglichkeit, daß über genetische Schädigungen der Keimzellen Erblasten in künftige Generationen übertragen werden. Zwar sind solche Ereignisse am Menschen bisher nicht beobachtet worden; im Tierexperiment hat man sie aber erzeugen können, wenn auch nur unter extremen Versuchsbedingungen.
- Der überwiegende Teil der heute diagnostizierten Krebserkrankungen trotz der Therapie. Wesentliche Fortschritte der Tumorthерапie sind trotz außerordentlicher Forschungsaktivitäten für überschaubare Zeiträume nicht zu erwarten.
- Krebserkrankungen haben wegen des hohen Leidensdrucks für Betroffen und Angehörige einen im Vergleich zu anderen großen Volkskrankheiten besonders hohen Stellenwert.

Chlororganische Verbindungen stellen unter allen als erbgeschädigend und krebserzeugend erkannten Chemikalien einen hohen Anteil. Die in Deutschland wichtigste Zusammenstellung krebserzeugender Stoffe, die MAK-Werte-Liste,^[4,2] unterscheidet die Kategorien A 1, A 2 und B. Bezieht man in eine vergleichende Auswertung auch die begründet krebsverdächtigen Stoffe mit ein (Kategorie B), was für die Summenbetrachtung durchaus berechtigt ist, so machen zur Zeit die chlorhaltigen Verbindungen mit ca. 50 Vertretern mehr als ein Drittel aller in der MAK-Werte-Liste erfaßten krebserzeugenden oder krebsverdächtigen Stoffe aus.

Die derzeit in dieser Liste genannten chlororganischen Stoffe sind in Tabelle 4 (beim Menschen eindeutig cancerogen (A 1)), Tabelle 5 (im Tierversuch eindeutig cancerogen (A 2)) und Tabelle 6 (begründet krebsverdächtig (B)) zusammengestellt.

Tabelle 4. Beim Menschen eindeutig cancerogene organische Chlorverbindungen (A 1-Verbindungen).

Bis(2-chlorethyl)sulfid	α -Chlortoluole (Gemisch aus α -Chlor-, α,α -Dichlor- und α,α,α -Trichlortoluol sowie Benzoylchlorid)
Bis(chlormethyl)ether	
Chlormethylmethylether	
4-Chlor- α -toluidin	N -Methyl-bis(2-chlorethyl)amin
	Vinylchlorid

Tabelle 5. Im Tierversuch eindeutig cancerogene organische Chlorverbindungen (A 2-Verbindungen).

4-Chloranilin	1,2-Dichlorehthan
1-Chlor-2,3-epoxypropan	1,3-Dichlorpropen (<i>cis</i> + <i>trans</i>)
Chlorfluormethan	1,3-Dichlor-2-propanol
<i>N</i> -Chlorformylmorpholin	Dimethylcarbamidsäurechlorid
α -Chlortoluole (siehe Tabelle 4)	4,4'-Methylen-bis(2-chloranilin)
1,2-Dibrom-3-chlorpropan	Pentachlorphenol
Dichloracetylen	2,3,7,8-Tetrachlordibenzo[<i>b,e</i>]-[1,4]dioxin
3,3'-Dichlorbenzidin	2,3,4-Trichlor-1-butene
1,4-Dichlor-2-butene	1,2,3-Trichlorpropan

Die Durchsicht der anderen großen Zusammenstellung krebserzeugender Stoffe, der Monographiensammlung der In-

Tabelle 6. Begründet als krebsverdächtige organische Chlorverbindungen (B-Verbindungen).

Allylchlorid	Dichlormethan
Chlordan	1,2-Dichlor-1-methoxyethan
Chlordecon	1,2-Dichlorpropan
Chlorethan	α,α -Dichlortoluol [a]
Chlor-N-hydroxymethylacetamid	Diethylcarbamidsäurechlorid
Chlorierte Biphenyle	Heptachlor
Chlormethan	Hexachlorbutadien
3-Chlor-2-methylpropen	1,1,2,2-Tetrachlorethan
1-Chlor-2-nitrobenzol	Tetrachlorethen
1-Chlor-4-nitrobenzol	Tetrachlormethan
Chlorparaffine	1,1,2-Trichlorethan
Chlorthalonil	Trichlorethen
5-Chlor- α -toluidin	Trichlormethan
1,1-Dichlorethen	α,α,α -Trichlortoluol [a]

[a] Siehe Tabellen 4 und 5!

ternational Agency for Research on Cancer^[4,3] in Lyon, fügt zwölf weitere chlororganische Stoffe (zum Teil Gemische) hinzu (Tabelle 7).

Tabelle 7. Weitere in der Aufstellung von IARC geführte cancerogene organische Chlorverbindungen (IARC=International Agency for Research on Cancer).

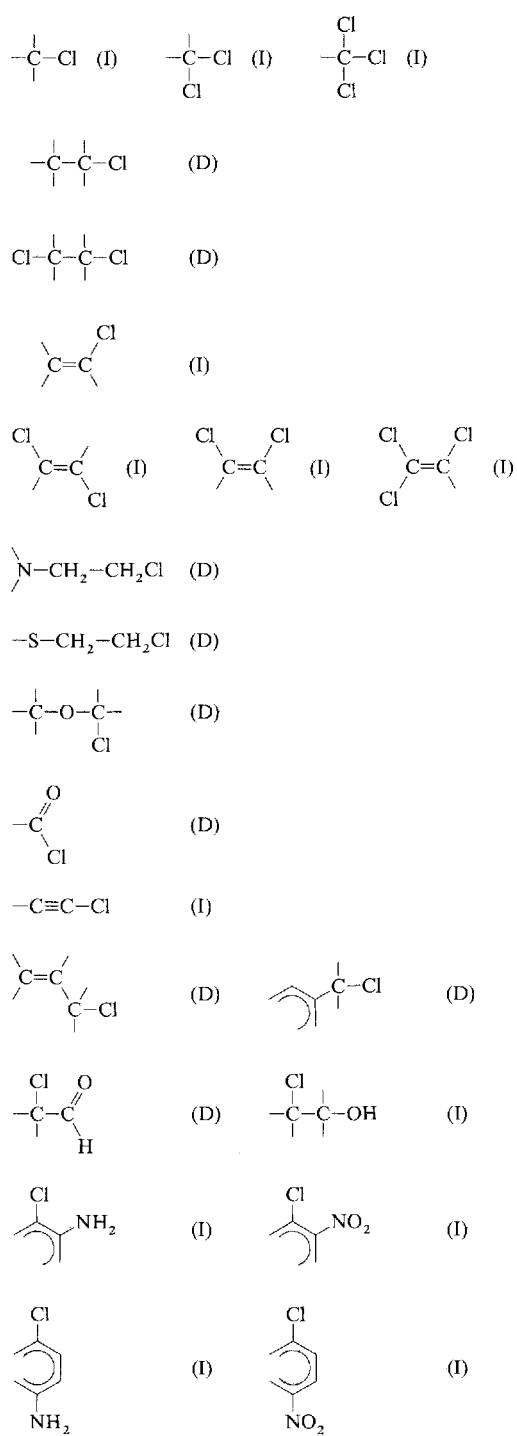
1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff
1-(2-Chlorethyl)-3-cyclohexyl- <i>N</i> -nitrosoharnstoff
Chlorphenole
Chlorphenoxyessigsäurederivate
4-Chlor- α -phenyldiamin
Dichlorvos
Hexachlorbenzol
Hexachlorcyclohexane
Melphalan
Mirex
4,4'-Oxybis(2-chloranilin)
Trinkwasserchlorierungsprodukte

Bei der Bewertung solcher Zusammenstellungen sollte man im Auge behalten, daß nur ein kleiner Teil aller chlororganischen Verbindungen überprüft ist. Interessen und Zwänge, die eine Überprüfung auslösen, sind bisher eher zufällig gestreut gewesen. Einen gewissen systematischen Ansatz bringt das Chemikaliengesetz, dessen Auswirkungen – vor allem für „Altstoffe“ – aber erst mittel- bis längerfristig zu erwarten sind.

Bei der Betrachtung der chlororganischen Verbindungen mit mutagenen und cancerogenen Eigenschaften lassen sich eine Reihe von Molekülfragmenten erkennen, auf die die gentoxischen Effekte zurückgeführt werden können. Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden – soweit bisher bekannt – in diesem Aufsatz besprochen. Letztlich handelt es sich dabei stets um die Reaktion elektrophiler Konfigurationen mit nucleophilen Reaktionsorten in biologisch wichtigen Makromolekülen, selten auch mit niedermolekularen Zellbestandteilen (z.B. Glutathion, siehe Schemata 1 und 2). Diese Elektrophilie ist beim geringeren Teil der gentoxischen Chlororganica vorgebildet (direkte Gentoxizität). Überwiegend wird sie jedoch erst durch körpereigene metabolische Aktivitäten gebildet (indirekte Gentoxizität).

Die bisher identifizierten Molekülfragmente mit gentoxischer Reaktivität sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Sie sind besonders wichtig für die Konzeption von Schutz- und Vermeidens-

Tabelle 8. Chlorhaltige Molekülfragmente mit gentoxischen Eigenschaften (D = direkt, I = indirekt).



logischen Systemen, da – wie in Abschnitt 2 betont – besonders bei der metabolischen Aktivierung der Stoffe im Organismus in der Regel zahlreiche Enzyme und Umwandlungsschritte beteiligt sind, die ein hohes Maß von Komplexität und damit mangelnde Überschaubarkeit bedingen. Zum Bestätigen oder zum Verwerfen der Hypothese reicht aber unter Umständen schon eine Prüfung in einfachen Modellsystemen der Mutagenität aus.

14. Nicht-gentoxische krebserzeugende Chlororganica

Ein Teil der im Tierversuch als krebserzeugend gefundenen Chlororganica hebt sich vom Gros dadurch ab, daß sie keine mutagenen Effekte entfalten. Sie unterliegen im Organismus keiner (für die Toxizität relevanter) metabolischer Transformation, die bei den gentoxischen Verbindungen über eine Lösung der C-Cl-Bindung Voraussetzung der Wirksamkeit ist. Obwohl die Abgrenzung im Einzelfall nicht immer ganz zweifelsfrei gelingt, da im Schrifttum einzelne positive Mutagenitätsbefunde neben zahlreichen negativen aufgeführt werden, läßt sich diese Klasse doch bei mechanistischer Betrachtung klar abgrenzen. Es sind dies die polychlorierten cyclischen Kohlenwasserstoffe folgender Typen:

- polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane
- polychlorierte Biphenyle
- insektizide Wirkstoffe wie DDT und verwandte Verbindungen, Hexachlorbenzol und Hexachlorcyclohexane, Heptachlor, Chlordan, Chlordan u.a.
- Pentachlorphenol
- Chlorparaffine höherer Kettenlänge.

Bei der toxikologischen Detailbetrachtung dieser Gruppen lassen sich folgende Bezüge herausarbeiten:

- In Tierversuchen zur Feststellung der Cancerogenität waren stets sehr hohe Dosen – verglichen mit beim Menschen beobachteten Expositionen – erforderlich, um überhaupt cancerogene Wirkungen zu erzielen.
- Bei den Versuchstieren wurden stets starke entzündliche und degenerative Erscheinungen festgestellt, auch und besonders in den Organen, in denen sich Krebs entwickelte.
- Die Tumorhäufigkeiten waren nie besonders hoch, jedenfalls weit niedriger als bei den anderen chlororganischen Verbindungen mit gentoxischen Eigenschaften.
- Die Tumoren traten im Schnitt deutlich später auf als bei anderen typischen krebserzeugenden Stoffen.
- Die Tumorlokalisierungen sind vergleichsweise als eher unspezifisch zu bezeichnen; stoffcharakteristische Tumorarten – wie etwa Leberhämangiosarkome nach Vinylchlorid – traten in keinem Falle auf.
- Epidemiologische Untersuchungen haben – obwohl in breiten Ansätzen durchgeführt und durch Expositionsanalysen vergleichsweise gut abgestützt – bis heute bei keinem dieser Stoffe und bei keiner dieser Stoffgruppen eindeutige Korrelationen zwischen Exposition und Krebsbildung erbracht. Einzig bei Tetrachlordibenzodioxin (TCDD) ist in letzter Zeit eine (gerade noch) statistisch signifikante Erhöhung der Zahl bestimmter, sonst ohnehin häufig auftretender Tumorarten akklamiert worden. Die Überhäufung ist jedoch sehr gering, jedenfalls als grenzwertig zu bezeichnen. Dieser einen Ar-

strategien bei regulatorischen Maßnahmen und für die Suche nach Alternativstoffen mit fehlender oder schwächerer Gentoxizität.

Die Kenntnis solcher toxophorer Gruppen kann bei Stoff- und Produktentwicklungen nützlich sein. Es lassen sich daraus Hypothesen für das Auftreten gentoxischer Effekte und unter Umständen auch für deren Nichtauftreten aufstellen. Die Hypothesen bedürfen aber in jedem Falle der Überprüfung in bio-

beit^[44] stehen mehrere andere entgegen, die keine statistisch signifikante Häufung feststellen konnten^[45–48].

Diese Besonderheiten haben zu der Auffassung geführt, daß hier spezielle Mechanismen der Tumorgenese vorliegen müssen, die sich von denen bei gentoxischen Verbindungen grundsätzlich unterscheiden. Zwar ist der Mechanismus zur Zeit noch in keinem Falle im Detail aufgeklärt, doch ist die Annahme berechtigt, daß die wesentliche Voraussetzung zur Krebsauslösung ein schwerer Organ- oder Gewebsschaden ist, ausgelöst durch massiven Zelluntergang und nachfolgenden Zellersatz durch starke proliferative Aktivität. Zell- und Gewebsproliferation gehen mit hohen Zellteilungsgeschwindigkeiten einher. Die Zellteilung ist eine unabdingbare Voraussetzung der Weitergabe genetischer Schäden^[49]. Da höher organisierte Lebewesen stets genetische Primärschäden sehr geringen Ausmaßes durch Umwelteinflüsse der verschiedensten Art erleiden^[50], erhöht sich bei verstärkter Proliferation die Wahrscheinlichkeit der Endmanifestation in Form von Tumorbildung. Dabei wird Einflüssen auf den Hormonhaushalt und den Immunstatus eine bedeutsame Rolle zugeschrieben; sie sind bei DDT und dessen chemischen Verwandten sowie bei TCDD und Polychlorbiphenylen auch schon im Detail aufgezeigt worden.

Aus diesen mechanistischen Vorstellungen resultiert die These, daß cancerogene Effekte bei Einwirken dieses Substanztyps dann unterbleiben, wenn weder Zelltotoxität und Proliferationsreiz noch Imbalancen des Hormonsystems oder des Immunsystems auftreten. Für solche Veränderungen existieren Schwellenwerte, die mit sensiblen biologischen Meßsonden auch feststellbar sind. Auf deren Basis lassen sich gesundheitlich unbedenkliche Grenzwerte für diesen besonderen Typ nicht-gentoxischer, chlororganischer Verbindungen formulieren.

15. Folgerungen für Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die vorliegende Studie wertet systematisch eine Serie von homologen und analogen chlorhaltigen Verbindungsgruppen aus, die als besonders repräsentativ für die vorgegebene Fragestellung betrachtet werden können. Eine flächendeckende Bearbeitung unter Einbeziehung auch seltener Stoffe oder Gruppen war nicht angestrebt. Obwohl das Programm also einige möglicherweise wichtige Gruppen nicht einbezieht, können doch wesentliche und für chlororganische Chemikalien allgemein gültige Schlußfolgerungen gezogen und begründet werden.

1. Die Einführung von Chlor in organische Verbindungen ist nahezu regelhaft mit einer Verstärkung des toxischen Wirkpotentials verbunden. Nur selten hat die Einführung von Chlor keine Wirkungssteigerung oder gar eine Verminderung der Wirkung zur Folge. Diese Feststellung betrifft grundsätzlich alle toxischen Wirkqualitäten (akute, subchronische und chronische Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Cancerogenität).
2. Noch im Rahmen einer allgemeinen Regel, aber weniger stringent als mit der Chloreinführung schlechthin, steigt die Toxizität mit der Zahl der in ein Molekül eingeführten Chlor-substituenten an.
3. Durch die Einführung von Chlor treten häufig auch neue Wirkqualitäten auf. Sie betreffen im Hinblick auf akute und

subchronische Effekte überwiegend die parenchymatösen Organe (vor allem Leber und Niere, seltener Milz) sowie Kreislauf und Zentralnervensystem.

4. Durch die Einführung von Chlor werden die meisten hier betrachteten organischen Verbindungen gentoxisch (mutagen) und/oder cancerogen.
5. Die Mechanismen der Gentoxizität chlororganischer Verbindungen sind sehr unterschiedlicher Natur. Überwiegend bedarf es der körpereigenen metabolischen Aktivierung der Verbindungen zu elektrophilen Intermediaten, die zur kovalenten Bindung mit essentiellen Makromolekülen, insbesondere DNA, fähig sind. Nur relativ wenige Verbindungstypen entfalten ohne metabolische Aktivierung (direkte) gentoxische Wirkungen (vor allem Alkylantien).
6. Ein beträchtlicher Anteil aller untersuchten chlororganischen Verbindungen wirkt krebserzeugend. Der Anteil kann nicht genau abgeschätzt werden, da es an einer systematischen toxikologischen Prüfung aller chlororganischen Verbindungen mangelt.
7. Es können grundsätzlich zwei Gruppen krebserzeugender chlororganischer Verbindungen unterschieden werden: Aliphatische (und olefinische) Chlorkohlenwasserstoffe mit geringer Kettenlänge (und in der Regel mit hohen Dampfdrücken) wirken (vorwiegend) aufgrund ihrer gentoxischen Aktivität krebserzeugend; polychlorierte cyclische Verbindungen können dagegen über andere, durchwegs nicht-gentoxische Mechanismen der Cytotoxizität Tumoren auslösen. Dazu bedarf es bei der letzteren Gruppe stets sehr hoher, auch anderweitig schädlicher Dosen.
8. Innerhalb chemisch eng verwandter chlororganischer Verbindungen (homologe und analogen Reihen), bei denen die Toxizität durchgängig von einem einheitlichen, chemisch identifizierbaren Molekülfragment getragen wird, sind Aussagen über das Auftreten oder Ausbleiben toxischer (einschließlich gentoxischer) Wirkungen möglich. Handelt es sich dagegen um heterogene Reihen (d.h. mit chemisch unterschiedlichen toxophoren Gruppen) oder treten innerhalb einer Gruppe mehrere Mechanismen der Toxizität auf, ist die Voraussagbarkeit stark eingeschränkt. Der wesentliche Grund dafür besteht in der Mannigfaltigkeit enzymatischer Aktivierungs- und Desaktivierungsreaktionen, die zum großen Teil auch nebeneinander – voneinander abhängig oder unabhängig – an einem Molekül ablaufen können.
9. Von den unter Ziffer 1 und Ziffer 4 aufgeführten Regeln gibt es eine bedeutsame Ausnahme: Die Einführung von Chlor in Benzol unterdrückt dessen notorische, stark Leukämie-erzeugende Wirkung. Dies trifft nach derzeitiger Kenntnis für sämtliche Mitglieder der umfänglichen Stoffgruppe chlorierter Benzolderivate zu.

16. Schlußbetrachtung: Strategien der Risikoabschätzung und -bewertung als Grundlage von Problemlösungen aus toxikologischer Sicht

Seit einiger Zeit wird ein Totalverbot der „Chlorchemie“ gefordert. Als Begründung wird zum einen die hohe Toxizität und Cancerogenität einer Reihe von Chlorverbindungen sowie die Fähigkeit zur Anreicherung in der Umwelt und insbesondere in

Nahrungsketten angeführt. Zum anderen wird argumentiert, chlororganische Verbindungen seien anthropogenen synthetischen Ursprungs, für den menschlichen Organismus und die weitere belebte Umwelt mithin fremd; die Lebensvorgänge hätten sich – anders als bei zahlreichen toxischen Naturstoffen – nicht anpassen und keine Abwehrmechanismen aufbauen können.

Dieses letztere Argument trifft nicht zu. Zur Zeit sind mindestens 1500 chlorhaltige Verbindungen bekannt, die von Pflanzen, Mikroben und anderen Primitivorganismen, aber auch von höher organisierten animalischen Wesen produziert werden^[51]. Die intensive Forschung auf diesem Gebiet bringt ständig neue Einträge in diese Liste. Zwar fehlen darunter hoch- und perchlorierte Kohlenwasserstoffe, die bisher nur als Syntheseprodukte bekannt sind, in der Regel hohe Lipophilie und Persistenz aufweisen und sich deshalb in bestimmten Umweltkompartimenten anreichern; es gibt aber auch zahlreiche gentoxische chlor- und bromorganische Verbindungen natürlichen Ursprungs, mit denen sich Lebewesen verschiedenster Art schon immer haben auseinandersetzen müssen: Genannt seien z.B. Tetrachloracetton, polyhalogenierte Propene, Tetrabrom-2-propanol, Dibrom-1-propanol, Dichloracetamid, polychlorierte Terpene, polychlorierte Biphenyle, polychlorierte Phenole^[51].

Dieses giftige Risiko wird auch weiter bestehen bleiben, da man in diese natürlich ablaufenden Prozesse – im Gegensatz zur synthetischen Chlorchemie – kaum regulierend eingreifen kann. Einige natürliche Chlorverbindungen haben sogar in bestimmten Lebewesen die Funktion von Hormonen^[52]. Werden sie als Defensivstoffe produziert, z.B. als Antibiotika, können sie sich in bestimmten Geweben der produzierenden Organismen zu sehr hohen Konzentrationen anreichern. Einige prominente chlororganische Verbindungen, etwa Chlormethan, werden in viel höherem Ausmaß von der Natur als in der Retorte produziert, vor allem von primitiven Meeresorganismen^[53], aber auch von höheren Pflanzen^[54].

Chlororganische Verbindungen bringen zwei für die Gesundheits- und Umweltdiskussion besonders wichtige Arten von Gefährdungen mit sich: die Anreicherung in bestimmten Kompartimenten der Umwelt als Folge hoher Stabilität und Lipophilie, sowie die Entfaltung gentoxischer Wirkungen unter Auslösung von Krebs. Für beide Gefährdungsarten existieren Problemlösungen:

- Trotz hoher Stabilität und Persistenz können polychlorierte cyclische Verbindungen aus der belebten und unbelebten Natur eliminiert werden. Dazu stehen in der Natur eine Reihe physikalischer, chemischer und biologischer Desaktivierungsmechanismen zur Verfügung. Hier ist in erster Linie die UV-Strahlung zu nennen^[55]. Auch der mikrobiellen Chlorelimination kommt eine wichtige Rolle zu^[56, 57]. Daher besteht die Problemlösung bei diesem Verbindungstyp in der Vermeidung oder weitgehenden Verminderung ihres Eintrags in die Umwelt. Eines der empfindlichsten Kriterien für die Anreicherung polychlorierter Verbindungen ist der Eintrag aus einer Reihe vorgesetzter Nahrungsketten in die Muttermilch. Neueste Untersuchungen des Bundesgesundheitsamtes zeigen, daß als Folge der seit längerem bestehenden Verminderung des Eintrags in die Umwelt die Gehalte der Muttermilch an Hexachlorbenzol, Hexachlorcyclohexanen, DDT

und seinen Metaboliten sowie polychlorierten Biphenylen in den letzten zehn Jahren um bis zu einer halben Zehnerpotenz zurückgegangen sind^[58]. Weitere Beispiele sind verfügbar. Die Wirksamkeit dieser Vermeidungsstrategien kann heute mit chemisch-analytischen Überwachungssystemen mit geeigneten Indikatoren genau kontrolliert werden. Hier besteht noch Aufstockungsbedarf, der durch politische Entscheidungen gedeckt werden sollte.

- Der Umgang mit gentoxischen chlororganischen Verbindungen erfordert die Entwicklung neuer oder die Verbesserung bekannter Vermeidungsstrategien. Zum einen bestehen sie in dem Versuch, Alternativstoffe mit fehlender oder weit weniger ausgeprägter gentoxischer Wirkung zu entwickeln. Hier stehen, wie in den speziellen Abschnitten dieses Beitrags näher ausgeführt, bereits Kenntnisse aus Struktur-Wirkungs-Beziehungen für bestimmte Stoffklassen zur Verfügung. Für weitere Stoffklassen können und sollten sie fortentwickelt werden. Zum anderen ist beim beruflichen und außerberuflichen Umgang die Möglichkeit gegeben, durch Verbesserung des Atem- und Körperschutzes und durch Abkapselung von Produktionsprozessen die Exposition auf unbedenkliche Ausmaße zu begrenzen. Als klassisches Beispiel hierfür kann Vinylchlorid herangezogen werden: 1974 wurde über die ersten Krebsfälle (Hämangiosarkome der Leber) bei Arbeitern berichtet, die in der PVC-Polymerisation beschäftigt waren^[59]. Ein Jahr später waren alte Anlagen in der Bundesrepublik Deutschland gegen neue Anlagen ausgetauscht, die Exposition an Arbeitsplätzen war unter einen rasch festgelegten TRK-Wert (Technische Richt-Konzentration) gesenkt^[60], und die Vinylchlorid-Restgehalte in PVC-Gebrauchsgegenständen waren auf gesundheitliche unbedenkliche Konzentrationen verringert. Auf diesen drei Ebenen ist das PVC-Problem bei Synthese, Fertigung und Gebrauch effektiv gelöst worden, bei der Entsorgung sind Teillösungen erreicht.
- Die Umweltbelastung kann durch wirksames Recycling weit gesenkt, in Teilbereichen sogar ausgeschaltet werden. Eine systematische Behandlung dieses komplizierten Gebietes übersteigt den Rahmen dieses Beitrags und die Kompetenz der Toxikologie. Erwähnt sie dennoch, daß Reinigungstechniken, etwa zur Metallentfettung und Kleiderreinigung, die flüchtige Chlorkohlenwasserstoffe wie Tri- und Tetrachloräthen verwenden, heute in geschlossenen Systemen mit kompletter Wiedergewinnung und ohne ins Gewicht fallende Freisetzung in die Luft verfügbar sind.
- Besonders gefährliche Stoffe sollten nicht mehr produziert und angewendet werden. Was als besonders gefährlich gilt, muß durch sorgfältige quantitative Risikoermittlung festgestellt werden. Zur Zeit ist dies nur für einen Teil der chlororganischen Verbindungen möglich. Toxikologie und Umweltchemie haben aber das für solche vergleichenden Risikoabschätzungen erforderliche methodische Rüstzeug erarbeitet. Es bedarf nur einer systematischen Umsetzung in den verschiedenen Anwendungssektoren. Hier bestehen noch Defizite. Ihre Beseitigung ist Aufgabe der Forschung einerseits, der politischen Entscheidung andererseits.
- Die größte Bedeutung für Vermeidungsstrategien kommt bei chlororganischen Verbindungen der Erarbeitung und Anwendung von Grenzwerten zu. Grenzwerte für das Vorkommen am Arbeitsplatz, in der allgemeinen Umgebungsluft, in Le-

bensmitteln und in Trinkwasser haben sich seit langem bewährt. Bei nicht-gentoxischen Stoffen können sie sich ausschließlich an gesundheitlichen Kriterien ausrichten. Auch für gentoxische Stoffe ist die Aufstellung und Anwendung gesundheitlich begründbarer Grenzwerte möglich. Bei mutagenen und cancerogenen Effekten durch gentoxische Stoffe sind wirkungsfreie Schwellenwerte weder aus bisherigen Tierversuchen noch aus der Theorie der Wirkung heraus ableitbar. Es bleibt bei endlichen Dosen auch stets eine endliche Wirkung, die im Niedrigstdosenbereich in der Regel nicht faßbar ist und bestenfalls durch mehr oder weniger willkürliche Rechenoperationen abgeschätzt werden kann – dies mit Fehlermöglichkeiten im Bereich mehrerer Größenordnungen^[6,1]. Der Ansatz eines Grenzwertes hat hier also stets ein zwar geringes, aber doch vorhandenes Restrisiko einzubeziehen. Ein solcher Grenzwert kann daher nicht mehr allein mit wissenschaftlichen Argumenten abgesichert werden. Es bedarf eines politischen Konsenses, welches Restrisiko man für zumutbar hält. Für die Entscheidungsfindung kann man zwei Prinzipien anwenden: das der Minimierung (Wert so gering wie technisch, analytisch und sozio-ökonomisch erreichbar) und das der Relativierung. Das erstere wird, wenn auch mit beträchtlichen Kompromissen, bei der Festsetzung von TRK-Werten praktiziert. Das Prinzip der Relativierung setzt das geschätzte Restrisiko zu sonstigen Risiken in Beziehung; eine politische Vorgabe in Form eines als zumutbar gewerteten Zuwachses an Risiko über das bestehende „unvermeidbare“ hinaus wird nach dem Prinzip der Verhältnismäßigkeit letztlich die Gesamtheit aller Risiken in die Betrachtung einbeziehen. Gerade bei chlororganischen cancerogenen Stoffen bietet sich an, die Zumutbarkeit an den natürlich vorkommenden Verbindungen zu orientieren. Obwohl das Grenzwertprinzip in letzter Zeit sich als „end-of-pipe“-Ansatz zunehmend kritischer Wertung ausgesetzt sieht, ist es – neben den genannten anderen – noch immer das bewährteste und wichtigste Instrument der Schadensprävention. Es ist auch das in seinen Möglichkeiten und Grenzen am besten überschaubare, denn es gründet – im allgemeinen wie beim speziellen Schadstoff – auf ein dichtes Kenntnis- und Erfahrungsgeschäft und auf eine Datenbasis, wie sie bei den (neu einzuführenden) Alternativen, die nach Totalverboten unausweichlich herangezogen werden müssen, im Regelfalle nicht oder nur unzureichend verfügbar ist.

Die Wirkungsforschung hat also wirksame und bewährte Instrumente zur Risikoerkennung, -bewertung und -minderung erarbeitet: Ausschaltung von besonders persistenten und gefährlichen Stoffen, Verminderung der Exposition von Menschen und anderen Lebewesen und des Eintrages in die Umwelt, Aufstellung unbedenklicher Grenzwerte mit Überwachungsmechanismen. Sie können für chlororganische Verbindungen in gleicher Weise eingesetzt werden wie für alle Arten potentiell gefährlicher Chemikalien.

Dieser Aufsatz wurde angeregt und gefördert durch den Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, dem ich auch wichtige Literaturhinweise verdanke.

Eingegangen am 2. April 1994 [A 59]

- [1] D. Henschler, *Toxikologie chlororganischer Verbindungen. – Der Einfluß von Chlorsubstituenten auf die Toxizität organischer Moleküle*, VCH; Weinheim, 1994.
- [2] MAK-Werte-Liste, Mitteilung 29 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft, VCH Weinheim, 1993.
- [3] *Metabolism of methyl chloride to formate in rats*: D. J. Kornbrust, J. S. Bus, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1982**, *65*, 135–143.
- [4] *Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. In vitro studies*: A. E. Ahmed, V. L. Kubic, M. W. Anders, *Drug Metab. Dispos.* **1977**, *5*, 198–204.
- [5] *Bioactivation of nephrotoxic haloalkenes by glutathione conjugation: formation of toxic and mutagenic intermediates by cysteine-conjugate β-lyase*: W. Dekant, S. Vamvakas, M. W. Anders, *Drug Metab. Rev.* **1989**, *20*, 43–83.
- [6] *Expression of mammalian glutathione-S-transferase 5-5 in *Salmonella typhimurium* TA 1535 leads to base-pair mutations upon exposure to dihalomethanes*: R. Thier, J. B. Taylor, S. E. Pemble, W. G. Humphreys, M. Persmark, B. Ketterer, F. P. Guengerich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 8576–8580.
- [7] *The metabolic activation of dichloromethane and chloroform in a bacterial mutation assay using *Salmonella typhimurium**: T. Green, *Mutat. Res.* **1983**, *118*, 277–288.
- [8] *Effect of varying exposure regimes on methylene chloride, induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice*: F. W. Kari, J. F. Foley, R. R. Maronpot, M. W. Anderson, *Carcinogenesis* **1993**, *14*, 819–826.
- [9] *Phosgene: a metabolite of chloroform*: L. R. Pohl, B. Broosnan, N. F. Whittaker, G. Krishnan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1977**, *79*, 684–691.
- [10] *The reductive metabolism of halogenated alkanes by liver microsomal cytochrome P-450*: W. Nastainczyk, H. J. Ahr, U. Ullrich, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 391–396.
- [11] *Stereochemistry of the glutathione-dependent biotransformation of vicinal dihaloalkanes to alkenes*: J. C. Livesey, M. W. Anders, P. W. Langsvardt, C. L. Putzig, R. H. Reitz, *Drug Metab. Dispos.* **1982**, *10*, 201–204.
- [12] *Halogenated alkanes, alkenes and alkynes*: D. Henschler in *Bioactivation mechanisms* (Hrsg.: M. W. Anders), Academic Press, New York, 1986.
- [13] *Chemical reactivity, biotransformation, and toxicity of polychlorinated aliphatic compounds*: G. Bonse, D. Henschler, *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **1976**, *5*, 395–409.
- [14] *Thioacylating agents as ultimate intermediates in the β-lyase catalyzed metabolism of S-(pentachlorobutadienyl)-L-cysteine*: W. Dekant, S. Vamvakas, D. Henschler, *Chem. Biol. Interact.* **1988**, *67*, 139–148.
- [15] *Structures of DNA-adducts formed from haloketenes and haloalketenes: A study to identify possible adducts formed from trichloro- and perchloroethene through bioactivation by glutathione conjugation*: M. Müller, G. Birner, D. Henschler, W. Dekant, *IARC Sci. Publ. Ser.* **1994**, *125*, 423.
- [16] *Thioketene formation from α-haloalkenyl 2-nitrophenyl disulfides: models for biological reactive intermediates of cytotoxic S-conjugates*: W. Dekant, G. Urban, C. Görsmann, M. W. Anders, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5120–5122.
- [17] *Bacterial cysteine conjugate β-lyase and the metabolism of cysteine-S-conjugates: structural requirements for the cleavage of S-conjugates and the formation of reactive intermediates*: S. Vamvakas, K. Berthold, W. Dekant, D. Henschler, *Chem. Biol. Interact.* **1988**, *65*, 59–71.
- [18] *Renal cell cancer in a population exposed to high concentrations of trichloroethylene*: D. Henschler, K. Ulm, S. Lammert, S. Vamvakas, W. Dekant, noch unveröffentlicht.
- [19] „*Polyneuritis cranialis*“ durch Vergiftung mit chlorierten Acetylenen beim Umgang mit Vinylidenchlorid-Copolymeren: D. Henschler, F. Broser, H. C. Hopf, *Arch. Toxicol.* **1970**, *26*, 62–75; *Decomposition of the neuro- and nephrotoxic compound dichloroacetylene in the presence of oxygen: separation and identification of novel products*: D. Reichert, M. Metzler, D. Henschler, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **1980**, *4*, 525–532.
- [20] *Generation and inhalation toxicity of dichloroacetylene*: D. Reichert, D. Ewald, D. Henschler, *Food Cosmet. Toxicol.* **1975**, *13*, 511–515.
- [21] *Carcinogenicity of dichloroacetylene: an inhalation study*: D. Reichert, U. Spengler, W. Romen, D. Henschler, *Carcinogenesis* **1984**, *5*, 1411–1420.
- [22] *Metabolism of ¹⁴C-dichloroacetylene in rats*: W. Karhai, M. Koob, W. Dekant, D. Henschler, *Xenobiotica* **1991**, *21*, 905–916.
- [23] *Theoretical structure-activity study of mutagenic allyl chlorides*: D. W. Boerth, E. Eder, G. Rasul, *J. Malaria Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 368–372.
- [24] *Mutagenic properties of allylic and α,β-unsaturated compounds: consideration of alkylating mechanisms*: E. Eder, D. Henschler, T. Neudecker, *Xenobiotica* **1982**, *12*, 831–848.
- [25] *Allylic compounds bind directly to DNA: investigation of the binding mechanism in vitro*: E. Eder, D. Lutz, M. Jörns, *Chem. Biol. Interact.* **1987**, *61*, 97–108.
- [26] *Mutagenicity of chloroolefins in the *Salmonella*/mammalian microsome test. III*: T. Neudecker, D. Henschler, *Mutat. Res.* **1986**, *170*, 1–9.
- [27] *The role of biotransformation in the genotoxicity of allylic compounds*: E. Eder, K. Dornbusch, G. Fischer, *Arch. Toxicol.* **1987**, *60*, 182–186.
- [28] N. N., *Farmakol. Toksikol. (Moscow)* **1967**, *30*, 102; zit. nach *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (Wash.)*, July 1992.
- [29] *Hepatic microsomal metabolism of 1,3-butadiene*: E. Malvoisin, M. Roberfroid, *Xenobiotica* **1982**, *12*, 137–144.

- [30] *Mutagenicity of butadiene and butadiene monoxide*: C. De Meester, F. Poncelet, M. Roberfroid, M. Mercier, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, *80*, 298–305.
- [31] Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene in B6C3F1-Mice: Natl. Toxicol. Program, **1984**; NTP-83-071.
- [32] *Enzymatic conjugation of hexachloro-1,3-butadiene with glutathione: Formation of 1-(glutathion-S-yl) 1,2,3,4,4-1,2,3,4-tetrachlorobuta-1,3-diene*: W. Dekant, S. Vamvakas, D. Henschler, M. W. Anders, *Drug Metab. Dispos.* **1988**, *16*, 701–706.
- [33] *Results of a 2 year chronic toxicity study with hexachlorobutadiene in rats*: R. J. Kociba, D. G. Keyes, G. C. Jersey, J. J. Ballard, D. A. Dittenber, J. F. Quast, L. E. Wade, C. G. Hurniston, B. A. Schwetz, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **1977**, *38*, 589–602.
- [34] *Mutagenicity of hexachloro-1,3-butadiene and its S-conjugates in the Ames-test: role of bioactivation by the mercapturic acid pathway in its nephrocarcinogenicity*: S. Vamvakas, S. J. Kordowich, W. Dekant, T. Neudecker, D. Henschler, *Carcinogenesis* **1988**, *9*, 907–910.
- [35] D. Henschler (Hrsg.), *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 1,4-Dichlorbenzol*. VCH, Weinheim, **1991**.
- [36] *Hepatocarcinogenicity of hexachlorobenzene in rats and the sex difference in hepatic iron status and development of prophyria*: A. G. Smith, J. E. Francis, D. Dinsdale, M. M. Manson, J. R. P. Cabral, *Carcinogenesis* **1985**, *6*, 631–636.
- [37] D. Henschler (Hrsg.), *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Benzol*. VCH, Weinheim, **1992**.
- [38] IPCS (International Program of Chemical Safety, World Health Organisation): Vol. 71: *Pentachlorophenol*; Vol. 93: *Chlorophenols other than pentachlorophenol*! Genf, **1987**, bzw. **1989**.
- [39] *Bioassay of 2,4,6-Trichlorophenol*: Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. No. 155, **1979**.
- [40] *Toxicology and Carcinogenesis Study of Two Pentachlorophenol Technical Grade Mixtures*: Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. No. 349, **1989**.
- [41] *The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin*: Cancer Res. R. K. Boutwell, D. K. Bosch, **1959**, *19*, 413–424.
- [42] MAK-Werte-Liste, *Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen*. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Seit Mitteilung 10 VCH, Weinheim, **1974**.
- [43] IARC, International Agency for Research on Cancer, *Monograph Series on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon/France Suppl. No. 7, **1987**.
- [44] *Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin*: M. A. Fingerhut, W. E. Halperin, D. A. Marlow, L. A. Piacitelli, P. A. Honchar, M. H. Sweeney, A. L. Grieve, P. A. Dill, K. Steenland, A. J. Suruda *N. Engl. J. Med.* **1991**, *324*, 212–218.
- [45] *Phenoxy herbicides and cancer: Insufficient epidemiologic evidence for a causal relationship*: G. G. Bond, K. M. Bodner, R. R. Cook, *Fundam. Appl. Toxicol.* **1989**, *12*, 172–188.
- [46] *How toxic is 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to humans?*: R. D. Kimbrough *J. Toxicol. Environ. Health* **1990**, *30*, 261–271.
- [47] *Use of epidemiology data to assess the cancer risk of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*: L. Tolleson, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **1991**, *13*, 150–169.
- [48] *Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident*: A. Zober, P. Messerer, P. Huber, **1990**, *62*, 139–157.
- [49] *Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s*: C. C. Harris, *Cancer Res. (Suppl.)* **1991**, *51*, 5023s–5044s.
- [50] *Spontaneous mutagensis: Experimental, genetic and other factors*: K. C. Smith, *Mutat. Res.* **1992**, *277*, 139–162.
- [51] *Naturally occurring organohalogen compounds – a survey*: G. W. Gribble, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1353–135.
- [52] *Panaglandins: halogenated antitumor eicosanoids from the octocoral *Telestora rüppellii**: B. J. Baker, R. K. Okuda, P. T. K. Yu, P. J. Scheurer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2976–2977; *Chlorovulones, new halogenated marine prostanoids with an antitumor activity from the stolonifer *Clavularia viridis* quoy and gaimard*: K. Iguchi, S. Kaneta, K. Mori, Y. Yamada, A. Honda, Y. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5787–5790.
- [53] *Methyl chloride transferase: a carbocation route for biosynthesis of helometabolites*: A. M. Wuosmaa, L. P. Hager, *Science* **1990**, *249*, 160–162.
- [54] V. A. Isidorow, *Organic Chemistry of the Atmosphere*, Springer, Berlin, **1990**.
- [55] *Atmospheric life-times of dibenzo-p-dioxins and dibenzofuranes*: R. Atkinson, *Sci. Total Environ.* **1991**, *104*, 17–33.
- [56] *Biodegradation of DDT by the white rot fungus *Phanerochaete chrysosporium**: J. A. Bumpus, S. D. Aust, *Appl. Environ. Microbiol.* **1987**, *53*, 2001–8.
- [57] *Mikrobieller Abbau halogenierter Kohlenwasserstoffe: Ein Beitrag zur Lösung vieler Umweltprobleme*: R. Müller, F. Lingens, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 778–787; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 779–789.
- [58] H. Beck, *Bundesgesundheitsblatt*, **1994**, im Druck.
- [59] *Angiosarcoma of the liver in the manufacture of polyvinyl chloride*: J. L. Creech, M. N. Johnson, *J. Occup. Med.* **1974**, *16*, 150–151.
- [60] DFG: *Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen, Mitteilung XVIII*, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**, S. 611.
- [61] *Carcinogenic Risk Assessment. A Toxicologists's View*: J. F. H. Purchase in *Risk Quantification and Regulatory Policy* (Hrsg. D. G. Hoel, R. A. Merrill, F. P. Perera), Banbury Report, Cold Spring Harbor Laboratory, **1985**.