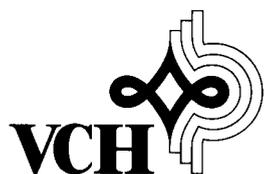


Dietrich Henschler

**Toxikologie
chlororganischer
Verbindungen**



This Page Intentionally Left Blank

Dietrich Henschler

**Toxikologie
chlororganischer
Verbindungen**



© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim (Bundesrepublik Deutschland), 1994

Vertrieb:

VCH, Postfach 101161, D-69451 Weinheim (Bundesrepublik Deutschland)

Schweiz: VCH, Postfach, CH-4020 Basel (Schweiz)

Großbritannien und Irland: VCH (UK) Ltd., 8 Wellington Court,
Cambridge CB1 1HZ (England)

USA und Canada: VCH, 220 East 23rd Street, New York, NY 10010-4606 (USA)

Japan: VCH, Eikow Building, 10-9 Hongo 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)

ISBN 3-527-29262-4

Dietrich Henschler

Toxikologie chlororganischer Verbindungen

Der Einfluß von
Chlorsubstituenten
auf die Toxizität
organischer Moleküle



Weinheim · New York
Basel · Cambridge · Tokyo

Professor Dr. Dietrich Henschler
Institut für Pharmakologie und
Toxikologie der Universität
Versbacher Straße 9
D-97078 Würzburg

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autor und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung.

Lektorat: Dr. Thomas Mager, Katrin Gawlas
Herstellerische Betreuung: Claudia Grössl

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Henschler, Dietrich:

Toxikologie chlororganischer Verbindungen : der Einfluss von
Chlorsubstituenten auf die Toxizität organischer Moleküle /
Dietrich Henschler. –

Weinheim ; New York ; Basel ; Cambridge ; Tokyo : VCH, 1994
ISBN 3-527-29262-4

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim (Bundesrepublik Deutschland),
1994

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Einbandgrafik: Vision, D-69469 Weinheim

Satz: Hagedornsatz GmbH, D-68519 Viernheim

Druck: betz-druck GmbH, D-64291 Darmstadt

Bindung: Großbuchbinderei J. Schäffer, D-67269 Grünstadt

Printed in the Federal Republic of Germany

Vorwort

Das Jahr 1974 wurde zum Markstein der „chlororganischen Toxikologie“. Fast zur gleichen Zeit wurde mitgeteilt, Vinylchlorid erzeuge sowohl bei Arbeitern in der PVC-Herstellung als auch an Versuchstieren nach Einatmung sehr geringer Konzentrationen einen seltenen und ungewöhnlichen Lebertumor (Hämangiosarkom). Dies löste in zahlreichen Laboratorien weltweit rege Aktivitäten zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus aus. Sie entwickelten sich rasch zu einem Angelpunkt der Forschung auf dem Gebiet der chemischen Kanzerogenese. Unsere Arbeitsgruppe beteiligte sich mit Beiträgen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen chlorierter Olefine. Dies erforderte die theoretische Auseinandersetzung mit den Wechselwirkungen zwischen der C-Cl-Bindung und biologischen Strukturen. Schon damals wurde der Entschluß gefaßt, eine systematische Bestandsaufnahme der Kenntnisse über den Einfluß der Einführung von Chlor in organische Verbindungen vorzunehmen. Der dazu gewählte Weg, theoretische Voraussagen aus der chemischen Reaktivität durch Toxizitätsdaten zu bestätigen oder zu verwerfen, erwies sich bei kleinen Molekülen als gangbar. Bei komplexeren Strukturen wie Arzneimitteln und Pestiziden, bei denen gesetzliche Auflagen intensivere Toxizitätsuntersuchungen forderten und mithin die Datenlage zunächst besser schien, häuften sich aber bald die Probleme; denn hier waren wegen der geringen Zahl von verwandten Verbindungen Systemzusammenhänge schwerer oder überhaupt nicht herzustellen. So blieb das anspruchsvolle Vorhaben unvollendet liegen, ohne je ganz aufgegeben zu werden.

Die in den letzten Jahren mit zunehmender Heftigkeit geführte Diskussion um das „Teufelselement“ Chlor, begleitet von Forderungen nach „Abschaffung der Chlorchemie“, vermittelte den alten Bemühungen neue Aktualität. Letztlich lieferte die Beschäftigung politischer Gremien mit diesem Thema den Anstoß zu der vorliegenden Arbeit. Dabei wurde eine Auswahl der zu behandelnden Verbindungsklassen getroffen. Sie wurde durch drei Gesichtspunkte bestimmt: die „Großprodukte“ sollten so weit wie möglich erfaßt werden; es können nur Stoffgruppen mit hinreichender toxikologischer Datendichte analysiert werden; polychlorierte Dioxine, Furane, Insektizide und PCBs blieben ausgeschlossen, da hierzu inzwischen mehrere kompetente Bearbeitungen vorliegen. Mit der systematischen Darstellung des sehr umfangreichen toxikologischen Datenmaterials in Tabellen, jeweils mit den

zugeordneten Literaturquellen, soll all denjenigen, die Detailinformationen über bestimmte Stoffe suchen, der Zugang erleichtert werden.

Bei der Literatursuche und der Tabellierung der toxikologischen Daten konnte ich mich der kompetenten Mitarbeit von Frau Christina Schnackerz versichern, die über langjährige Erfahrungen auf diesem oft mühsamen Felde verfügt. Ihr bin ich für ihre von hoher Sorgfalt geprägte Mitarbeit zu besonderem Dank verpflichtet. Dem Verlag gebührt der Verdienst, ein ungewöhnlich inhomogenes Material in kürzester Zeit in ein lesbares Format gebracht zu haben. Dem VCI danke ich für zahlreiche Anregungen und Informationen sowie für die Möglichkeit, Konzept und Resultate der Studie mit Fachgenossen aus Industrielaboratorien zu diskutieren; ihre Kritik und wertvollen Anregungen haben zum vorliegenden Ergebnis wesentlich beigetragen.

Würzburg, im August 1994

Dietrich Henschler

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Programm der Studie	5
3	Toxikologische Bewertungskriterien	7
4	C-Cl-Bindung, chemische Reaktivität und toxikologische Stoffeigenschaften	9
5	Verbindungsklassen	11
5.1	Chlorierte Methanderivate	11
5.1.1	Akute Toxizität	11
5.1.2	Chronische Toxizität	12
5.1.3	Gentoxische Wirkungen	13
5.1.4	Kanzerogene Wirkungen	13
5.1.5	Reproduktionstoxizität	14
5.1.6	Wirkungsmechanismen	14
5.1.7	Zusammenfassende Bewertung	16
5.2	Chlorierte Ethanderivate	17
5.2.1	Akute Toxizität	17
5.2.2	Chronische Toxizität	19
5.2.3	Gentoxische Wirkungen	19
5.2.4	Kanzerogene Wirkungen	20
5.2.5	Reproduktionstoxizität	20
5.2.6	Wirkungsmechanismen	20
5.2.7	Zusammenfassende Bewertung	21
5.3	Chlorierte Ethenderivate	22
5.3.1	Akute Toxizität	22
5.3.2	Chronische Toxizität	23
5.3.3	Gentoxische Wirkungen	23
5.3.4	Kanzerogene Wirkungen	24
5.3.5	Reproduktionstoxische Wirkungen	25
5.3.6	Wirkungsmechanismen	26
5.3.7	Zusammenfassende Bewertung	26
5.4	Chlorierte Ethinderivate	28
5.4.1	Akute Toxizität	28
5.4.2	Gentoxische Wirkungen	28
5.4.3	Kanzerogene Wirkungen	29
5.4.4	Wirkungsmechanismen	29

5.5	Chlorierte Propanderivate	29
5.5.1	Akute Toxizität	30
5.5.2	Chronische Toxizität	30
5.5.3	Gentoxische Wirkungen	31
5.5.4	Kanzerogene Wirkungen	31
5.5.5	Reproduktionstoxikologische Bewertung	31
5.5.6	Zusammenfassende Bewertung	31
5.6	Chlorierte Propenderivate	32
5.6.1	Akute Toxizität	32
5.6.2	Chronische Toxizität	33
5.6.3	Gentoxische Wirkungen	33
5.6.4	Kanzerogene Wirkungen	34
5.6.5	Reproduktionstoxizität	35
5.6.6	Wirkungsmechanismen	35
5.6.7	Zusammenfassende Bewertung	36
5.7	Chlorierte Butanderivate	37
5.7.1	Akute Toxizität	37
5.7.2	Chronische Toxizität	37
5.7.3	Gentoxische Wirkungen	37
5.7.4	Kanzerogene Wirkungen	38
5.7.5	Zusammenfassende Bewertung	38
5.8	Chlorierte Butenderivate	38
5.9	Chlorierte Benzolderivate	39
5.9.1	Akute Toxizität	40
5.9.2	Subchronische und chronische Toxizität	40
5.9.3	Gentoxische Wirkungen	41
5.9.4	Kanzerogene Wirkungen	41
5.9.5	Reproduktionstoxizität	42
5.9.6	Zusammenfassende Bewertung	42
5.10	Chlorierte Phenole	42
5.10.1	Akute Toxizität	43
5.10.2	Chronische Toxizität	43
5.10.3	Gentoxische Wirkungen	43
5.10.4	Kanzerogene Wirkungen	44
5.10.5	Reproduktionstoxizität	44
5.10.6	Zusammenfassende Bewertung	44
6	Die Bedeutung von Chlorresten in organischen Molekülen für deren Mutagenität und Kanzerogenität	45
7	Nicht gentoxische, krebserzeugende chlororganische Verbindungen	53
8	Folgerungen: Der Einfluß von Chlorresten auf toxische Wirkpotentiale organischer Moleküle	55

Tabellen

Tabelle 1.	Chlormethane: Inhalationstoxizität	63
Tabelle 2.	Chlormethane: orale Toxizität	65
Tabelle 3.	Chlormethane: parenterale Toxizität	66
Tabelle 4.	Chlormethane: Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung	68
Tabelle 5.	Chlormethane: Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung	77
Tabelle 6.	Chlormethane: Reproduktions- und Teratogenitäts- studien sowie Fertilitätsstudien . . .	84
Tabelle 7.	Chlorethane: Inhalationstoxizität	93
Tabelle 8.	Chlorethane: orale Toxizität	95
Tabelle 9.	Chlorethane: parenterale Toxizität	97
Tabelle 10.	Chlorethane: Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung	100
Tabelle 11.	Chlorethane: Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung	110
Tabelle 12.	Chlorethane: Reproduktions- und Teratogenitäts- studien sowie Fertilitätsstudien . . .	114
Tabelle 13.	Chlorethene: Inhalationstoxizität	120
Tabelle 14.	Chlorethene: orale Toxizität	122
Tabelle 15.	Chlorethene: parenterale Toxizität	123
Tabelle 16.	Chlorethene: Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung	125
Tabelle 17.	Chlorethene: Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung	138
Tabelle 18.	Chlorethene: Reproduktions- und Teratogenitäts- studien sowie Fertilitätsstudien . . .	146
Tabelle 19.	Chlorpropane: Inhalationstoxizität	155
Tabelle 20.	Chlorpropane: orale und dermale Toxizität	157
Tabelle 21.	Chlorpropane: Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung	159
Tabelle 22.	Chlorpropane: Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung	165
Tabelle 23.	Chlorpropane: Reproduktions- und Teratogenitäts- studien sowie Fertilitätsstudien . . .	166

Tabelle 24.	Chlorpropene: Inhalationstoxizität	170
Tabelle 25.	Chlorpropene: orale Toxizität	172
Tabelle 26.	Chlorpropene: parenterale Toxizität	174
Tabelle 27.	Chlorpropene: Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung	176
Tabelle 28.	Chlorpropene: Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung	181
Tabelle 29.	Chlorpropene: Reproduktions- und Teratogenitäts- studien sowie Fertilitätsstudien	184
Tabelle 30.	Chlorbutane: Inhalationstoxizität sowie orale und dermale Toxizität	186
Tabelle 31.	Chlorbutane: Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung	187
Tabelle 32.	Chlorbutane: Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung	189
Register		191

1 Einleitung

Seit geraumer Zeit häufen sich Beobachtungen über unerwünschte Wirkungen chlororganischer Verbindungen. Man kann sie in zwei Kategorien fassen:

- Hohe chemische Stabilität, gepaart mit starker Lipophilie mit der Folge von Anreicherungen in der Umwelt.
- Toxizität für Mensch und Tier, mit dem besonderen Merkmal der Gentoxizität, d. h. mutagene und kanzerogene Effekte.

Anreicherungen in der Umwelt kennzeichnen vor allem die polychlorierten zyklischen Verbindungen. Zuerst wurde man durch den extensiven Gebrauch von DDT (Dichlor-diphenyl-trichlorethan) als Pestizid zur Bekämpfung Insekten übertragbarer Seuchen auf das Phänomen aufmerksam. Erste toxikologische Untersuchungen der Substanz noch während Weltkrieg II erwiesen sie als wenig, nach den damaligen Maßstäben als praktisch nicht giftig (Deichmann, 1943). Die breite Anwendung der einfach und billig herzustellenden Verbindung in der Malariabekämpfung und in der Landwirtschaft brachte jedoch bald die Erkenntnis, daß DDT in der Umwelt hoch persistent ist, daß es durch meteorologische Abläufe global verteilt werden kann, sich in bestimmten Umweltkompartimenten anreichert und besonders über marine Nahrungsketten in einigen Tierspezies Schäden erzeugt; so in Seevögeln eine Verminderung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Eingriffe in den Östrogenhaushalt, mit der Folge gestörter Kalkbildung der Eierschalen (Ratcliffe, 1967). Die Einführung von Elektroneneinfangdetektoren in die analytische Chemie trieb die Nachweisempfindlichkeit für polychlorierte Verbindungen in neue Dimensionen (Matsumura, 1975), was die Aufdeckung geringster Spuren von DDT und ähnlichen Verbindungen in den Fettdepots verschiedener Populationen gestattete; die Fettgehalte spiegelten mehr oder weniger die Intensität des DDT-Einsatzes in der Landwirtschaft und in der Malariabekämpfung wider (Hayes, 1975). Diese Grundeigenschaften: hohe Persistenz, und Anreicherung in Nahrungsketten und Fettdepots, erwiesen sich als Gruppenmerkmal für eine ganze Reihe weiterer polychlorierter zyklischer Verbindungen: Lindan, Dieldrin und Aldrin und verwandte Insektizide wie HCH, polychlorierte Biphenyle, polychlo-

rierte Phenole wie Pentachlorphenol und schließlich polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane. Diese Verbindungen lassen sich mit den heute verfügbaren, hochempfindlichen analytischen Verfahren in menschlichem Fett und in Muttermilch in geringsten Spuren nachweisen.

Allen diesen Substanzen ist ein sehr niedriger Dampfdruck gemeinsam. Dieses physiko-chemische Merkmal unterscheidet die polychlorierten zyklischen Verbindungen von den anderen Klassen chlororganischer Verbindungen: den polychlorierten Alkanen, Alkenen und Alkinen. Deren hoher Dampfdruck geht einher mit andersartigen toxischen Wirkungen auf Warmblüterorganismen: akute und chronische Effekte auf parenchymatöse Organe (Leber, Niere, Gehirn), sowie Schädigungen des Erbgutes in Form mutagener und kanzerogener Wirkungen. Weit überwiegend werden diese Effekte nicht durch die Verbindungen selbst, sondern durch im endogenen Stoffwechsel des Warmblüterorganismus entstandene Umwandlungsprodukte getragen. Solche enzymatischen Bioaktivierungsmechanismen, die zur Ausbildung elektrophiler Intermediate führen, werden durch den Einfluß des Chloratoms auf organische Molekülstrukturen wesentlich mitbestimmt, wie in den einzelnen Stoffkapiteln dieser Monographie noch weiter auszuführen sein wird.

Die genotoxischen Effekte stehen dabei ganz im Vordergrund des Interesses. Die Entwicklung dieser Wertung wurde eingeleitet mit der Aufdeckung der krebserzeugenden Wirkung von Vinylchlorid, fast gleichzeitig durch Beobachtungen am Menschen (Creech u. Johnson, 1974) und im Tierversuch (Maltoni, 1974; Viola et al., 1971). Mit der Etablierung eines Testprogrammes wichtiger industrieller Großprodukte auf kanzerogene Wirkungen im Langzeittierversuch in USA (NCI, später NTP) in der Mitte der 70er Jahre wurden bald weitere, strukturverwandte chlororganische Chemikalien identifiziert, denen ein krebserzeugendes Potential zugeordnet werden konnte. Beispiele hierfür sind Trichlorethen (NCI, 1976), 1,2-Dichlorethan (NCI, 1978), 1,3-Dichlorpropen (NTP, 1985), und andere mehr. Seither nimmt die Zahl der sicher krebserzeugenden oder begründet krebverdächtigen polychlorierten Alkane und Alkene ständig zu.

Eine weitere methodische Entwicklung in der Toxikologie nahm Einfluß auf die Risikoeinschätzung chlororganischer Verbindungen: die Einführung von Kurzzeit-Tests auf mutagene Wirksamkeit. Bahnbrechend war hier die Ausarbeitung und breite Anwendung besonderer, gentechnologisch veränderter Mikrobenstämme durch Bruce Ames (Ames et al., 1975), aber auch andere solcher *in vitro*-Testsysteme in wachsender Zahl (Übersicht IARC, 1980). Positive Resultate in solchen Systemen werden als Hinweis auf krebserzeugende Wirkungen gewertet. Die Zahl der heute auf diese Weise als krebverdächtig ermittelten chlororganischen Chemikalien ist groß, sie wächst ständig weiter an; negative Kanzerogenitätsbefunde an Chlororganika sind eher die Ausnahme.

Diese drei Entwicklungen in Toxikologie und verwandten Umweltwissenschaften haben mehr und mehr kritische Stimmen zu Gefährdungspotentialen der „Chlorchemie“ auf den Plan gerufen. Im Extrem wurde eine komplette Ausmerzung von Chlor in der produktiven organischen Chemie gefordert. Bald wurde aber auch Laien deutlich, daß mit einer solchen Forderung nicht nur die Herstellung chlorhaltiger Chemikalien, sondern auch zahlreiche Fertigungs-zweige ohne chlorhaltige Endprodukte eliminiert werden müßten. Die Verwendung von Chlor ist extrem komplex, ihre Erfassung und Bewertung zum Zwecke von Schadensverhütung oder Schadensminderung erfordert – neben der Analyse gesundheitlicher und ökologischer Aspekte – die Einbeziehung ökonomischer, technologischer und gesellschaftspolitischer Elemente. Solche Ansätze der Gesamtbetrachtung werden national und international auf verschiedenen Ebenen verfolgt. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf rein toxikologische Aspekte. Sie geht dabei systematisch vor und ist bestrebt, nach vorgegebenen Toxizitätskriterien (s. Kap. 3) anhand von Struktur-Wirkungs-Beziehungen innerhalb chemisch definierter Gruppen nicht nur Gefahrenpotentiale zu identifizieren und zu quantifizieren, sondern auch Wege zur Auffindung sicherer oder besserer Alternativstoffe aufzuzeigen. Sie trifft dabei eine Auswahl (s. Kap. 2), die aber nicht nur die toxikologisch wichtigsten, sondern auch die vom Produktions- und Umsatzvolumen her bedeutsamsten Verbindungsklassen erfaßt.

This Page Intentionally Left Blank

2 Programm der Studie

Die vorliegende toxikologische Analyse soll folgende Fragen beantworten:

- Welchen Einfluß hat die Einführung von Chlorresten auf die toxischen Wirkungen organischer Molekülverbände?
- Gibt es regelhafte Abhängigkeiten zwischen der Anzahl eingeführter Chlorreste und Art und Ausmaß toxischer Wirkungen?
- Lassen sich allgemeine Regeln über den Einfluß von Zahl und Position eingeführter Chlorreste auf die Toxizität organischer Strukturen auch unterschiedlicher Art aufstellen?
- 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?
- Welche molekularen Mechanismen liegen der Toxizität bzw. der Toxizitätssteigerung chlororganischer Moleküle zugrunde?

Die Analyse konzentriert sich auf die folgenden Verbindungsklassen:

- chlorierte Alkane
 - Methanderivate
 - Ethanderivate
 - Propanderivate
 - Butanderivate
- chlorierte Alkene
 - Ethenderivate
 - Propenderivate
 - Buten- und Butadienderivate
- chlorierte Alkine
 - Chloracetylene

- chlorierte Benzolderivate
- chlorierte Phenolderivate

Nicht behandelt werden polychlorierte polyzyklische Verbindungen wie die Insektizidgruppe (DDT, Lindan, Aldrin, Dieldrin, HCB etc.), polychlorierte Biphenyle, polychlorierte Fettsäuren und polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane. Hier sei auf die in letzter Zeit in größerer Zahl veröffentlichten, umfänglichen Monographien verwiesen. Gleichwohl werden diese zyklischen Verbindungen in einer vergleichenden mechanistischen Betrachtung den nichtzyklischen gegenüberstellt (s. Kap. 7), um fundamentale Unterschiede in den toxikologischen Elementarmechanismen deutlich zu machen.

Die Auswahl wurde von theoretischen wie praktischen Gesichtspunkten bestimmt. Einmal war die Datendichte für die Behandlung oder Nichtbehandlung maßgebend. Sie ist bei den Alkan- und Alkenderivaten am größten, so daß hier am ehesten Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden können. Zum anderen sollten Verbindungen mit großen Produktionsvolumina und weiter Verbreitung besondere Berücksichtigung finden. Schließlich spielte eine besondere Rolle, daß molekulare Wirkungsmechanismen bei den ausgewählten Verbindungen am weitesten aufgeklärt worden sind. Sie liefern die Begründungen für abzuleitende Regeln in Struktur-Wirkungs-Beziehungen, öffnen aber auch das Verständnis für z. T. überraschende Unterschiede der Toxizitätsmuster von eng verwandten Vertretern innerhalb homologer und analoger Verbindungsgruppen, die mit rein chemischen Merkmalen allein nicht erklärt werden können.

3 Toxikologische Bewertungskriterien

Es sollten möglichst alle, heute in der toxikologischen Analyse geforderten Wirkungsqualitäten erfaßt werden. Diese sind:

- Akute Toxizität (einmalige bzw. kurzfristig wiederholte Zufuhr auf den Wegen der Inhalation, Ingestion einschließlich Magensondierung, der parenteralen und der kutanen Aufnahme).
- Subakute Toxizität (Verabfolgung bis zu 1 Woche).
- Subchronische Toxizität (Zufuhr über 1–6 Monate).
- Chronische Toxizität (bis zu 2 Jahren bei kleinen Labornagern, bis zu 7 Jahren bei großen Versuchstierarten).
- Gentoxische Wirkungen (Auslösung von Mutationen in verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Testsystemen, chemische Interaktionen mit Nukleinsäuren und anderen chromosomalen Strukturen).
- Kanzerogenität (Beobachtungen am Menschen aus Einzelfallanalysen und epidemiologischen Erhebungen; Langzeitversuche an Labortieren, gelegentlich auch Beobachtungen an Wildtieren; Versuche auf maligne Transformation in Kurzzeittests *in vitro* und *in vivo*).
- Reproduktionstoxizität (Fertilität bei beiden Geschlechtern von Labortieren; Embryotoxizität; Teratogenität).

Wenn möglich, werden die Resultate in Tabellen zusammengefaßt, um direkte Vergleiche der Wirksamkeit von Stoffen einer Verbindungs-klasse zu erleichtern. Den Tabellen sind die Literaturzitate unmittelbar zugeordnet; dadurch wird dem an Details der Versuchsführung und -auswertung Interessierten die Quellenaufarbeitung erleichtert. Wo wenig Daten verfügbar sind, ist der Sachverhalt separat im Text abge-schildert.

Besondere Wirkungsqualitäten wie Neurotoxizität, Erzeugung von allergisch bedingter Überempfindlichkeit oder Beeinflussung von Stoffwechselaktivitäten oder Verhaltensmustern sind nur dann berücksich-

tigt, wenn sie in Versuchstieren oder am Menschen eindeutig festgestellt und verlässlich reproduzierbar sind. Die Auswahl ist auch von dem Gesichtspunkt bestimmt, ob die Einführung von Chlor in das Molekül als entscheidender Faktor der Toxizität bzw. Toxizitätsänderung betrachtet werden kann.