

1,2-Dichlorpropan – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material

Beurteilungswerte in biologischem Material

E. Eckert¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

1,2-Dichlorpropan;
S-(2-Hydroxypropyl)-
merkaptursäure; N-Acetyl-S-
(2-hydroxypropyl)-L-cystein;
Biologischer Arbeitsstoff-
Referenzwert; BAR

¹ *Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*

² *Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*

³ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

⁴ *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 1,2-dichloropropane [78-87-5]. As 1,2-dichloropropane has been removed from Category 3 B for carcinogenic substances and is now classified as carcinogenic to humans (Category 1), evaluation of a biological tolerance value (BAT value) is not possible. In addition, studies concerning human metabolism of 1,2-dichloropropane are missing. In animal studies, S-(2-hydroxypropyl)mercapturic acid (2-HPMA) is described as a main metabolite of 1,2-dichloropropane. The background value of 2-HPMA acid in human urine is sufficiently well known as this mercapturic acid is also a metabolite of several other hazardous substances (e. g. propylene oxide). However, due to the lack of human studies and due to the non-specificity of the parameter, a biological reference value (BAR) for 1,2-dichloropropane could not be derived.

Citation Note:

Eckert E, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
1,2-Dichlorpropan – Evaluierung
von Untersuchungsergebnissen
in biologischem Material.
Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Jun;6(2):Doc035.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
bb7887d6_2or](https://doi.org/10.34865/bb7887d6_2or)

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
30 Jun 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



BAR (2020)	nicht festgelegt
MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2020)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2020)	Kategorie 1
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
CAS-Nummer	78-87-5
Dichte bei 20 °C	1,16 g/cm ³ (IFA 2021)
log K _{OW}	2,02 (IFA 2021)
Löslichkeit bei 20 °C	2700 mg/l Wasser (IFA 2021)
1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 4,688 mg/m ³	1 mg/m ³ \triangleq 0,213 ml/m ³ (ppm)

1,2-Dichlorpropan wurde früher als Lösungsmittel verwendet und kommt heute vorwiegend als Nebenprodukt oder Intermediat bei der chemischen Synthese anderer organischer Verbindungen vor, wie Propylen, Tetrachlormethan und Tetrachlorethen. Nach dem Verbot von 1,1,1-Trichlorethan wurde 1,2-Dichlorpropan in Japan zum Reinigen von Druckpressen eingesetzt (IARC 2017).

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Aufnahme und Verteilung

Am Arbeitsplatz wird 1,2-Dichlorpropan inhalativ und dermal aufgenommen, wobei beim Menschen auch eine orale Resorption nach Verschlucken bestätigt wurde (Greim 1993; IARC 2017). Tierversuchsdaten zeigen, unabhängig vom Aufnahmeweg, eine fast vollständige Resorption von 1,2-Dichlorpropan (IARC 2017).

1.2 Metabolismus und Ausscheidung

Nach Gabe von radioaktiv markiertem 1,2-Dichlorpropan erfolgte die Ausscheidung im Tierversuch, unabhängig vom Applikationsweg (oral oder inhalativ), hauptsächlich über den Urin (37–65 %) oder die Ausatemluft (18–40 %), wobei ein Großteil der abgeatmeten Radioaktivität als unveränderte Ausgangsverbindung vorlag (Timchalk et al. 1991). Auch andere Tierstudien bestätigten eine Ausscheidung über Urin und Ausatemluft wobei im Urin über 50 % der applizierten Dosis ausgeschieden werden (IARC 2017). Generell erfolgte die Elimination einer applizierten Dosis im Tierversuch vergleichsweise schnell mit einer Halbwertszeit im Blut von 3,1 bis 5,0 Stunden (Greim 1993). Nach oraler und inhalativer Gabe wurde ein Großteil der applizierten Dosis innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden (Timchalk et al. 1991).

Die Metabolisierung von 1,2-Dichlorpropan verläuft analog zu vielen anderen halogenierten Alkanen über die oxidative Dehalogenierung katalysiert durch Cytochrom P450-Enzyme sowie Konjugation mit Glutathion durch Glutathion-S-Transferasen, wobei die Reihenfolge dieser Metabolisierungsschritte variieren kann (Bartels und Timchalk 1990;

IARC 2017; Timchalk et al. 1991). Ein postuliertes Metabolismusschema findet sich bei Hartwig und MAK Commission (2021).

Als Hauptmetaboliten im Urin wurden bei Ratten nach oraler oder inhalativer Exposition mit 1,2-Dichlorpropan die beiden Merkaptursäuren S-(2-Hydroxypropyl)merkaptursäure (2-HPMA, N-Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-L-cystein) und S-(2-Oxopropyl)merkaptursäure (N-Acetyl-S-(2-oxopropyl)-L-cystein) identifiziert, wobei diese im Gleichgewicht stehen und ineinander übergehen können. Als weiterer Metabolit, aber in deutlich geringerem Umfang, wurde im Urin von Ratten die Merkaptursäure S-(1-Carboxyethyl)merkaptursäure (N-Acetyl-S-(1-carboxyethyl)-L-cystein) nachgewiesen (Greim 1993; Timchalk et al. 1991). 2-HPMA wurde in mehreren unabhängigen Tierstudien als Hauptmetabolit von 1,2-Dichlorpropan im Urin von Ratten beschrieben mit einem Dosisanteil von 10 bis 30 % (u. a. Jones und Gibson 1980; Timchalk et al. 1991). Daten aus Humanstudien liegen nicht vor.

2 Kritische Toxizität

Als kritische Toxizität nach beruflicher Belastung mit 1,2-Dichlorpropan wird die Kanzerogenität angesehen, wobei beim Menschen verstärkt Gallengangstumoren beobachtet wurden (Hartwig und MAK Commission 2021; IARC 2017).

Zudem kommt es nach inhalativer Exposition zu Reizwirkungen. Nach oraler oder dermalen Aufnahme von 1,2-Dichlorpropan wurden leber- und nierentoxische Effekte beim Menschen beschrieben (Hartwig und MAK Commission 2021; IARC 2017; Pozzi et al. 1985).

Die Datenlage zur Toxikologie und insbesondere zur Kanzerogenität von 1,2-Dichlorpropan wird in den MAK-Begründungen (Greim 1993; Hartwig und MAK Commission 2021) sowie in der IARC-Monographie (IARC 2017) ausführlich zusammengefasst und diskutiert.

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

In zwei Humanstudien wurde gezeigt, dass die äußere Luftbelastung mit 1,2-Dichlorpropan und der Gehalt von 1,2-Dichlorpropan im Urin miteinander korrelieren (Ghittori et al. 1987; Kawai et al. 2015). Im Urin unbelasteter Personen konnte 1,2-Dichlorpropan bei einer Nachweisgrenze von 10 µg/l nicht nachgewiesen werden (Kawai et al. 2015). Eine Bestimmung anderer Metaboliten im Urin erfolgte nicht.

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Für 1,2-Dichlorpropan liegen keine entsprechenden Humanstudien vor.

4 Auswahl der Indikatoren

Als Parameter für ein Biomonitoring von 1,2-Dichlorpropan kommen derzeit nur die Bestimmung der 2-HPMA im Urin sowie die Bestimmung von 1,2-Dichlorpropan im Urin in Frage. Zu den anderen Metaboliten im Urin liegen derzeit keine relevanten Humandaten zur inneren Belastung vor.

Bei dem Biomarker 2-HPMA handelt es sich um einen nicht spezifischen Parameter für 1,2-Dichlorpropan, da 2-HPMA auch als Metabolit verschiedener Verbindungen wie 1,2-Epoxypropan (Propylenoxid), Propylen sowie anderer halogener Propane beschrieben wird (Barnsley 1966; IARC 1994).

5 Untersuchungsmethoden

Für die Bestimmung von 2-HPMA im Urin liegen verschiedene Analysenverfahren vor (Eckert et al. 2010; Pluym et al. 2015; Schettgen et al. 2008), unter anderem auch ein geprüftes Verfahren der Kommission mittels LC-MS/MS-Technik nach externer Festphasenextraktion aus der Urinmatrix. Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens liegt bei 1,0 µg 2-HPMA/l Urin (Schettgen et al. 2012).

Kawai et al. (2015) untersuchten im Rahmen einer Humanstudie 1,2-Dichlorpropan im Urin mittels GC-FID (Gaschromatographie-Flammenionisationsdetektor) bei einer Nachweisgrenze von 10 µg 1,2-Dichlorpropan/l Urin. In der Publikation wurde das angewandte Verfahren aber nur unzureichend beschrieben.

Ghittori et al. (1987) untersuchten den Zusammenhang zwischen der äußeren Luftkonzentration verschiedener Lösungsmittel (u. a. 1,2-Dichlorpropan) am Arbeitsplatz und der Ausscheidung dieser Lösungsmittel über den Urin und stellten einen linearen Zusammenhang fest. Die Bestimmung von 1,2-Dichlorpropan im Urin erfolgte nach Headspace-Anreicherung mittels gaschromatographischer Trennung und massenspektrometrischer Detektion. Die Beschreibung des Verfahrens ist sehr kurz gehalten. Angaben zur Nachweisgrenze oder anderen Zuverlässigkeitskriterien sind nicht vorhanden.

6 Hintergrundbelastung

Die Hintergrundbelastung des Menschen mit 2-HPMA im Urin wurde bisher in drei Studien untersucht. Aufgrund der Studien von Schettgen et al. (2008) und Eckert et al. (2011) wurde ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) in Höhe von 25 µg 2-HPMA/g Kreatinin für 1,2-Epoxypropan abgeleitet (Bader et al. 2012). In einer weiteren Studie mit 25 Nichtrauchern und 25 Rauchern wurde im Urin der Nichtraucher ein medianer Gehalt von 3,2 µg 2-HPMA/g Kreatinin bestimmt (Bereich: 0,93 bis 17,8 µg/g Kreatinin) (Pluym et al. 2015). Die Ergebnisse dieser Studie liegen somit im unteren Bereich der beiden anderen Studien (Eckert et al. 2011; Schettgen et al. 2008) und bestätigen den aktuellen BAR für 1,2-Epoxypropan. Wie bereits in den Studien von Schettgen et al. (2008) und Eckert et al. (2011) beobachtet, weisen auch bei Pluym et al. (2015) Raucher signifikant höhere Gehalte an 2-HPMA im Urin auf (Median 19,0 µg/l, Bereich: 6,9 bis 37,3 µg/l).

Hintergrundkonzentrationen von 1,2-Dichlorpropan im Urin von beruflich nicht belasteten Personen wurden nicht beschrieben. Kawai et al. (2015) haben den Urin von fünf beruflich nicht exponierten Männern untersucht und konnten kein 1,2-Dichlorpropan nachweisen. Die Nachweisgrenze des angewendeten Verfahrens war mit 10 µg 1,2-Dichlorpropan/l Urin vergleichsweise hoch.

7 Evaluierung

Da 1,2-Dichlorpropan als Kanzerogen der Kategorie 1 eingestuft ist, ist die Ableitung eines Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwertes (BAT-Wertes) für 1,2-Dichlorpropan nicht möglich. Zur Ableitung eines BAR kommt als Parameter die 2-HPMA im Urin in Frage. Bisher liegen aber keine Humanstudien vor, die zweifelsfrei belegen, dass 1,2-Dichlorpropan beim Menschen zu 2-HPMA metabolisiert wird. Alle bisher verfügbaren Daten zum Metabolismus von 1,2-Dichlorpropan basieren ausschließlich auf Tierversuchen. In zwei Humanstudien mit beruflicher Exposition gegen 1,2-Dichlorpropan wurde jeweils nur 1,2-Dichlorpropan im Urin bestimmt. Die Ableitung eines BAR auf Basis der Ausscheidung der 2-HPMA in Urin ist daher zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich. Sofern in Zukunft gezeigt werden kann, dass 1,2-Dichlorpropan zu 2-HPMA metabolisiert wird, kann zur Beurteilung der entsprechende BAR von 1,2-Epoxypropan (Propylenoxid) herangezogen werden. Zur Ausscheidung von unverändertem 1,2-Dichlorpropan im Urin bei beruflich nicht exponierten Personen liegen derzeit keine verlässlichen Humandaten vor. Die publizierten Analysenverfahren sind nur unzureichend beschrieben, weisen vergleichsweise hohe Nachweisgrenzen auf oder verwenden Analysentechniken, die nicht mehr dem aktuellen Stand der Technik entsprechen. Angesichts dies Unsicherheit wird

kein BAR für 1,2-Dichlorpropan festgelegt.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Bader M, Lämmlein P, Klotz K, Drexler H, Hartwig A (2012) 1,2-Epoxypropan (Propylenoxid). In: Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 19. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7556d0019>
- Barnsley EA (1966) The formation of 2-hydroxypropylmercapturic acid from 1-halogenopropanes in the rat. *Biochem J* 100(2): 362–372. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj1000362>
- Bartels MJ, Timchalk C (1990) 1,2-Dichloropropane: investigation of the mechanism of mercapturic acid formation in the rat. *Xenobiotica* 20(10): 1035–1042. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498259009046824>
- Eckert E, Drexler H, Göen T (2010) Determination of six hydroxyalkyl mercapturic acids in human urine using hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HILIC-ESI-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 878(27): 2506–2514. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.09.003>
- Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T (2011) Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health* 214(3): 196–204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.03.001>
- Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E (1987) The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 48(9): 786–790
- Greim H (Hrsg) (1993) 1,2-Dichloropropan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 19. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7887d0019>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) 1,2-Dichloropropan. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(2): Doc025. DOI: https://doi.org/10.34865/mb7887d6_2ad
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1994) Propylene oxide. In: Some industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 60. IARC Press, Lyon, 181–213. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2017/91e1d-37ff33b7285b94ec62e51e19cdd5107a549.pdf, abgerufen am 26 Feb 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2017) 1,2-Dichloropropane. In: Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 110. IARC Press, Lyon, 181–213. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5626/38eb12059ccc7026d9c3b073e0ca7a7c667bd4c6.pdf, abgerufen am 01 Mrz 2021
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2021) 1,2-Dichloropropan. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=013500>, abgerufen am 17 Mrz 2021
- Jones AR, Gibson J (1980) 1,2-Dichloropropane: metabolism and fate in the rat. *Xenobiotica* 10(11): 835–846. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498258009033814>
- Kawai T, Mitsuyoshi K, Ikeda M (2015) Promising biological monitoring for occupational 1,2-dichloropropane exposure by urinalysis for unmetabolized solvent. *J Occup Health* 57(2): 197–199. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.14-0234-OA>
- Pluym N, Gilch G, Scherer G, Scherer M (2015) Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods. *Anal Bioanal Chem* 407(18): 5463–5476. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8719-x>
- Pozzi C, Marai P, Ponti R, Dell’Oro C, Sala C, Zedda S, Locatelli F (1985) Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. *Br J Ind Med* 42(11): 770–772. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.42.11.770>
- Schettgen T, Musiol A, Kraus T (2008) Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 22(17): 2629–2638. DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.3659>
- Schettgen T, Scherer G, Sterz K (2012) Mercaptursäuren (N-Acetyl-S-2-carbamoylthylcystein, N-Acetyl-S-2-hydroxyethylcystein, N-Acetyl-S-3-hydroxypropylcystein, N-Acetyl-S-2-hydroxypropylcystein, N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cystein) in Urin. In: Göen T, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bd 2: Analysen in biologischem Material, 20. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi0mercapacd0020>
- Timchalk C, Dryzga MD, Smith FA, Bartels MJ (1991) Disposition and metabolism of [¹⁴C]1,2-dichloropropane following oral and inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Toxicology* 68(3): 291–306. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(91\)90076-d](https://doi.org/10.1016/0300-483x(91)90076-d)