

Cyclohexan

(CAS-Nr.: 110-82-7)

Grundlage dieser Stellungnahme ist im wesentlichen das EU-Risk Assessment Document von 02/1996.

Genotoxizität:

Unter in vitro-Bedingungen hat sich Cyclohexan in den gängigen Testsystemen sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung als nicht genotoxisch erwiesen (Ames-Test, DNA-Bindung bei E. coli, Maus-Lymphom-Test, SCE-Test/CHO-Zellen, UDS-Test/Humanlymphozyten). Ebenfalls negativ verlief ein Drosophila-SLRL-Test.

Mit Cyclohexan wurde ein zytogenetischer Test in vivo durchgeführt. Dazu wurden je 10 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 6 Std. täglich gegenüber Cyclohexan-Konzentrationen von 0; 97; 307 bzw. 1042 ppm (340; 1.075 bzw. 3.647 mg/m³) exponiert. 6 Std. nach dem Ende der letzten Exposition wurden die Tiere getötet und die Chromosomenaberrations-Rate im Knochenmark bestimmt.

Über toxische Effekte der Cyclohexan-Inhalation werden keine Angaben gemacht. Bei den Weibchen der 97 und der 307 ppm-Gruppe sowie bei der kombinierten Auswertung für beide Geschlechter in der 97 ppm-Gruppe wurden leicht, aber statistisch signifikant erhöhte Raten an strukturellen Aberrationen gemessen. Eine Abnahme des Mitose-Index trat nicht auf.

Aufgrund der fehlenden Dosis-Korrelation wurde den beobachteten Effekten von den Autoren keine biologische Relevanz beigemessen.

Fraglich ist, ob die Dosiswahl ausreichend war, da sich in einer anderen Inhalationsstudie an Ratten mit Exposition über 30 Wochen (9-10 h/d, 5-6 d/w) ein NOAEL von 2500 ppm ergeben hat.

Kanzerogenität:

Bei weiblichen Swiss-Mäusen führte die einmalige oder wiederholte dermale Applikation von je 100 µl/Tier/Tag (ca. 3.900 mg/kg KGW/Tag) zu einer dosisabhängigen Induktion des Enzyms Ornithin-Decarboxylase, einem Marker für tumorpromovierende Wirkung, in der Epidermis [1].

Im Rahmen eines Initiations-Promotions-Tests erhielten je 20 weibliche Swiss-Mäuse/Behandlungsgruppe eine einmalige dermale Applikation von 51,2 µg DMBA in 0,2 ml Aceton als Initiation nach 7 Tagen gefolgt von 3 x wöchentlich je 100 µl

(78 µg) Cyclohexan (mit und ohne vorherige 2-wöchige Behandlung mit TPA) zur Tumorpromotion; Laufzeit des Versuchs: 45 Wochen. Das Resultat ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

| Initiation | Promotion | Zahl der Tumoren | % tumortragende Tiere |
|------------|----------------------|------------------|-----------------------|
| DMBA | TPA (2 w)+Cyclohexan | 21 | 45 |
| DMBA | Cyclohexan | 2 | 10 |
| DMBA | TPA | 80 | 100 |
| Aceton | TPA | 0 | 0 |
| ohne | ohne | 0 | 0 |
| DMBA | TPA (2 w) | 0 | 0 |
| DMBA | Aceton | 0 | 0 |

Die aufgetretenen Tumoren waren überwiegend gutartig (Plattenepithel-Papillome und Keratoacanthome).

Damit hat sich in diesem Test Cyclohexan als schwacher Tumorpromoter erwiesen [1].

Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:

Im Rahmen einer 2-Generationen-Studie wurden je 30 Ratten/Geschlecht und Behandlungsgruppe gegenüber Cyclohexan-Konzentrationen von 0; 500; 2.000 bzw. 7.000 ppm (1.750; 7.000 bzw. 24.500 mg/m³) Ganzkörper-exponiert (6 h/d?). Nach einer Expositionszeit von mindestens 10 Wochen wurden die Tiere innerhalb der jeweiligen Dosisgruppe miteinander verpaart unter fortwährender Exposition bis zum Absetzen der Jungen am 25. Postnataltag; bei den trächtigen Tieren wurde die Cyclohexan-Exposition vom 21. Trächtigkeitstag bis zum 4. Tag der Laktation einschließlich unterbrochen. Die neugeborenen Jungtiere wurden während der Laktationsphase ebenfalls nicht exponiert. Mindestens 11 Wochen nach dem Absetzen wurden je 30 Tiere der F₁-Generation/Geschlecht und Dosisgruppe innerhalb der jeweiligen Gruppe miteinander verpaart. Nach dem Werfen wurden alle Elterntiere (F₀ und F₁-Generation) sowie je 20 entwöhnte Jungtiere der F₁- sowie der F₂-Generation/Gruppe getötet und eingehend makroskopisch und mikroskopisch (nur Kontrolle und 7.000 ppm-Gruppe) untersucht.

Bei den Elterntieren der 7.000 ppm-Gruppe beider Generationen war das mittlere Körpergewicht und bei den Muttertieren dieser Gruppe waren außerdem die Futteraufnahme und die Körpergewichtszunahme statistisch signifikant verringert. Ab 2.000 ppm kam es bei den adulten Tieren zu verminderter Reaktion auf akustische Reize während der Exposition. Bei den Jungtieren der F₁- und der F₂-Generation der 7.000 ppm-Gruppe war das mittlere Körpergewicht vom 7. bis zum 25. Laktationstag statistisch signifikant erniedrigt. Die bei den Tieren der 500 ppm-Gruppe beobachteten Veränderungen wurden von den Autoren entweder als nicht substanzbedingt oder als nicht advers gewertet.

Damit ergibt sich in dieser Studie für die Elterntiere ein NOEL von 500 ppm und für die Jungtiere ein NOEL von 2.000 ppm (wegen des reduzierten Jungtiergewichts bei 7.000 ppm) [2].

Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

Je 25 trächtige CD-Ratten und je 20 trächtige Neuseeland-Kaninchen pro Behandlungsgruppe wurden vom 7.-16. bzw. vom 6.-18. Tag der Trächtigkeit gegenüber Cyclohexan-Konzentrationen von 0; 500; 2000 bzw. 7000 ppm (1.750; 7.000 bzw. 24.500 mg/m³) Ganzkörper-exponiert (6 h/d?). Am 22. bzw. am 29. Trächtigkeitstag wurden die Tiere getötet und die Feten schnittentbunden und untersucht.

Bei den Ratten kam es ab 2000 ppm zu Anzeichen maternaler Toxizität (keine Reaktion auf Geräusche während der Exposition; bei 7000 ppm verringerte Futterraufnahme und Körper-Gewichtszunahme); Hinweise auf eine entwicklungsschädigende Wirkung ergaben sich nicht.

NOEL/Muttertiere: 500 ppm NOEL/Feten: 7.000 ppm

Bei den Kaninchen traten weder maternale Toxizität noch entwicklungsschädigende Effekte auf. NOEL/Muttertiere u. Feten: 7.000 ppm [3].

Fazit:

Genotoxizität:

Cyclohexanon ist in vitro nicht genotoxisch. Ein geeigneter in vivo-Genotoxizitätstest liegt noch nicht vor. Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (M: -).

Kanzerogenität:

Es liegt kein valider Kanzerogenitätstest mit Cyclohexan vor. Aus Screening-Testen ergeben sich vage Hinweise auf eine mögliche schwache tumorpromovierende Wirkung.

Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (C: -).

Reproduktionstoxizität/Fertilitätsminderung:

Aus einer 2-Generationen-Studie an Ratten ergeben sich keine Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen der Fertilität. Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (R_F: -).

Reproduktionstoxizität/Entwicklungsschädigung:

Es liegen Teratogenitätsstudien an Ratte und Kaninchen vor. Bei keiner der Spezies ergaben sich Anhaltspunkte für eine entwicklungsschädigende Wirkung von Cyclohexan.

In der 2-Generationen-Studie an Ratten war das Jungtiergewicht in der 7.000 ppm-Gruppe vom 7.-25. Laktationstag statistisch signifikant erniedrigt bei gleichzeitiger parentaler Toxizität. Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (R_E: -).

Literatur:

- [1] Gupta, K.P., Mehrota, N.K.: Mouse skin ornithine decarboxylase induction and tumor promotion by cyclohexane. *Cancer Lett.* 51, 227-233 (1990)
- [2] Kreckmann, K.H., Roberts, L.G., Staab, R.J.: Inhalation multigeneration reproduction study with cyclohexane in rats. SOT 1998 Annual Meeting, Abstract No. 520, Seite 105-106 (1998)
- [3] Kreckmann, K.H., Roberts, L.G., Baldwin, J.K.: Inhalation developmental toxicity studies of cyclohexane in rats and rabbits. SOT 1998 Annual Meeting, Abstract No. 1260, Seite 256 (1998).

Stand: Mai 2000