

Ausgabe: Juli 2015

Stand: Mai 2015

1,2-Dichlorethan

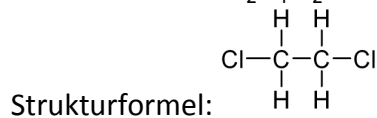
(CAS-Nr.: 107-06-2)

Exposition-Risiko-Beziehung (ERB):**Risiko 4:1.000: 8 mg/m³ (2 ppm)****Risiko 4:10.000: 0,8 mg/m³ (0,2 ppm)****Risiko 4:100.000: 0,08 mg/m³ (0,02 ppm)****AGW-analoger Wert (nichtkanzerogene Effekte): 4 mg/m³ (1 ppm)****Überschreitungsfaktor 8****Inhaltsverzeichnis**

1. Stoffcharakterisierung von 1,2-Dichlorethan	2
2. Einleitung	2
3. Toxikokinetik/Metabolismus.....	3
4. Akute Toxizität (ERB-relevante, ausgewählte Daten)	5
5. Toxizität nach wiederholter Belastung (ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung)	5
6. Genotoxizität	9
7. Kanzerogenität	11
8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität.....	18
9. Ableitung der ERB.....	21
10. Literatur.....	29
11. Anhang: Detailberechnungen und Detailtabellen	36
12. Anhang: Detailinformationen zur Genotoxizität	43

1. Stoffcharakterisierung von 1,2-Dichlorethan

Summenformel: $C_2H_4Cl_2$



Synonyme (deutsch): Chlorethylen, 1,2-DCE, DCE, Elaylchlorid, Etherinchlorid, Ethylenchlorid, Ethylendichlorid

Synonyme (englisch): ethylene dichloride, 1,2-dichloroethane, ethylene chloride, glycol dichloride, 1,2-Dichloroethane

Molekulargewicht: 98,96 g/ Mol

CAS-Nr.: 107-06-2

Schmelzpunkt: -35,7°C

Siedepunkt: 83,5°C

Dampfdruck: 87 mbar bei 20°C

Wasserlöslichkeit: 8,69 g/l bei 20°C

Verteilungskoeffizient (log PO/W): 1,48

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 4,113 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,243 ppm

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) in Anhang VI, Tabelle 3.1:

Entzündbare Flüssigkeiten, Kategorie 2; H225

Karzinogenität, Kategorie 1B; H350

Akute Toxizität, Kategorie 4, Verschlucken; H302

Augenreizung, Kategorie 2; H319

Spezifische Zielorgan-Toxizität (einmalige Exposition), Kategorie 3; H335

Reizwirkung auf die Haut, Kategorie 2; H315

2. Einleitung

1,2-Dichlorethan ist eine farblose, brennbare Flüssigkeit und wird hauptsächlich als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Vinylchlorid eingesetzt. Die Substanz wird auch bei der Herstellung von Ethylenoxid, Trichlorethan, Trichlorethen und Tetrachlorethen verwendet (OEHHA 1999; Health Canada 2013). Weiterhin diente 1,2-Dichlorethan früher als Extraktionsmittel für Fette und Öle, als Lösungsmittel für Asphalte, Bitumen, Kautschuk, Kosmetika und Arzneimittel, als Abbeizer, zur Entfernung von Blei aus Motorölen (*lead scavenger*), bei der chemischen Reinigung und als Bestandteil vieler Antiklopfmittel.

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien findet sich bei Greim (1981, 1986, 1989) und bei IARC (1999), ATSDR (2001) und OECD (2002). Daneben sind zahlreiche Dokumentationen zur Ableitung von Grenzwerten von 1,2-Dichlorethan z.B. im Trinkwasser inkl. Bewertung der toxikologischen Studien verfügbar. Die neueste Bewertung stammt von Health Canada (2013); sie liegt noch nicht finalisiert vor, sondern nur als Entwurf.

Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung einer ERB maßgeblichen Studien.

3. Toxikokinetik/Metabolismus

1,2-Dichlorethan wird sowohl beim Menschen als auch im Versuchstier gut über die Atemwege und die Haut sowie den Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Nach der Aufnahme wird die Substanz im Körper verteilt: Sie wurde auch in der Plazenta nachgewiesen und nach Exposition am Arbeitsplatz auch in der Muttermilch (ATSDR 2001; IARC 1999).

Die Elimination nach oraler (komplexer Verlauf, log-linear im 1. Teil mit einer Halbwertszeit von ca. 90 min) und inhalativer Exposition (bi-phasischer Verlauf, Halbwertszeit ca. 10 und 28 min) erfolgte schnell und zum größten Teil in Form von löslichen Metaboliten im Urin. Als Hauptmetabolite [60% nach oraler Exposition von 150 mg/kg Körpergewicht (KG) und 84% nach inhalativer Exposition von 600 mg/m³] wurden Thioessigsäure (thiodiacetic acid, 67–70%) und Thioessigsäure Sulfoxid (thiodiacetic acid sulfoxide, 26–29%) bei männlichen Osborne-Mendel Ratten nachgewiesen (Reitz et al. 1982).

1,2-Dichlorethan wird über mikrosomale Oxidation zu Chloracetaldehyd und über Glutathionkonjugation im Zytosol zum S-Chlorethylglutathion metabolisiert (ATSDR 2001; Gargas et al. 1986). Im Niedrigdosisbereich findet der Abbau beim Menschen vor allem über den Pfad der mikrosomalen Oxidation statt. Prinzipiell ist auch die zytosolische Umsetzung für den Menschen dokumentiert. Über beide Abbauwege können reaktive Metaboliten entstehen, jedoch scheint der Pfad über Glutathionkonjugation im Vergleich zur Oxidation von größerer Bedeutung für die Kanzerogenese zu sein (IARC 1999). Untersuchungen zum 1,2-Dibromethan geben ebenfalls Hinweise darauf, dass der Metabolismus über Glutathionkonjugation für den Menschen weniger relevant ist (SCOEL 2011, Hissink et al. 2000). Cytochrom P450 2E1 ist der Hauptkatalysator für die Oxidation von 1,2-Dichlorethan in menschlichen Lebermikrosomen (Guengerich et al. 1991).

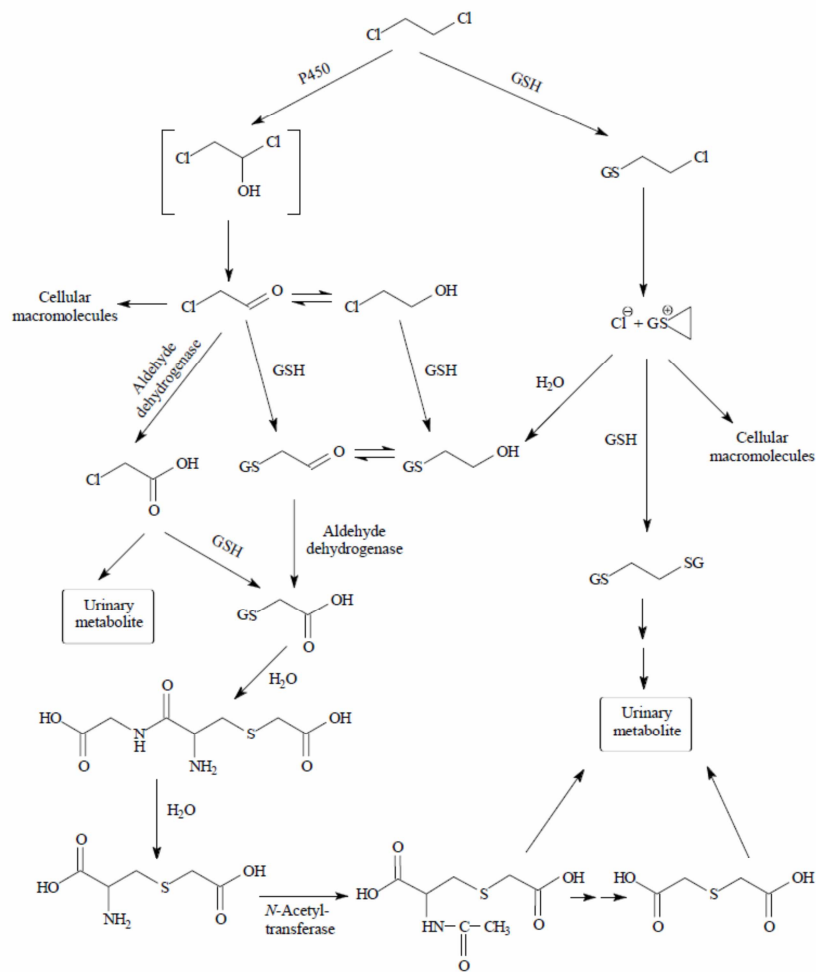


Abbildung 1: Metabolismus von 1,2-Dichlorethan (aus IARC 1999)

Bei der Ratte ist der oxidative Abbaupfad bei einer Blutkonzentration von 5-10 µg/mL gesättigt, was einer Dosis von 150 ppm bei Inhalationsstudien bzw. 25 mg/kg bei oralen Studien entspricht (basierend auf Spreafico et al. 1980, Reitz et al. 1982).

Sweeney et al. (2008) entwickelten ein PBPK-Modell für die Ratte zur *route-to-route* Extrapolation unter Einbeziehung des Glutathionkonjugation-Abbauweges. Dieses Modell wurde in der Bewertung von Health Canada (2013) in Bezug auf den menschlichen Glutathion-Metabolismus weiterentwickelt. Hierzu liegen jedoch nur die Angaben in der Bewertung vor, nicht jedoch die zugehörigen Publikationen/Berichte, in denen das Modell näher beschrieben ist.

4. Akute Toxizität (ERB-relevante, ausgewählte Daten)

Für Studien mit subakuter Exposition wird auf die Darstellung bei ASTDR (2001) und Health Canada (2013) verwiesen.

4.1 Humandaten

Es liegen keine bewertungsrelevanten Humandaten vor.

4.2 Tierexperimentelle Daten

Nach inhalativer Exposition wurden LC50 Werte von 4000-6600 mg/m³ (6-7h) für die Ratte und 1050 mg/m³ für die Maus ermittelt. Nach oraler Gabe liegt die LD50 bei der Ratte bei 680-770 mg/kg KG, bei der Maus bei 413-489 mg/kg KG und beim Kaninchen bei 860 mg/kg KG. Die LD50 nach dermalen Applikation beim Kaninchen (okklusive Behandlung) liegt bei 3.89 ml/kg (Health Canada 2013). OECD SIDS (2002) berichtet einen Wert von 4890 mg/kg KG.

In einer akuten Inhalationsstudie (8 h) wurde eine NOAEC von 50 ppm in F344-Ratten für den Endpunkt Degeneration/Nekrose des olfaktorischen Epithels ermittelt mit einer LOAEC von 100 ppm. Die LOAEC bei 4 stündiger Exposition lag bei 200 ppm, jedoch wurden für diesen kürzeren Zeitraum keine Untersuchungen zur Exposition gegenüber 100 ppm vorgenommen. Die NOAEC lag auch nach 4 Stunden bei 50 ppm. In der gleichen Studie wurden auch neurologische Veränderungen untersucht mit einer LOAEC > 200 ppm (Hotchkiss et al. 2010).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung (ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung)

Im Folgenden werden nur Studien mit Expositionsdauern länger als 6 Wochen aufgeführt. Für Studien mit subakuter Exposition wird auf die Darstellung bei ASTDR (2001) und Health Canada (2013) verwiesen. Chronische Studien werden im Kapitel 7 dargestellt.

5.1 Tierexperimentelle Daten

Inhalation

Nach subchronischer Inhalation zeigen sich bei Ratten bis 100 ppm keine Effekte (siehe Tabelle 1). Bei 200 ppm bzw. 500 ppm ist Mortalität zu beobachten. Bei der Maus ist bei einer Konzentration von 80 ppm noch eine Verringerung des Körpergewichtes um 7 bzw. 9% zu beobachten. Einige der in der Tabelle genannten Studien entsprechen nicht aktuellen Anforderungen an Standardstudien nach z.B. OECD-Richtlinie bzw. sind nur unzureichend dokumentiert.

Die Studien mit chronischer Exposition sind im Kapitel 7 aufgeführt.

Tabelle 1: Studien nach subchronischer Inhalation von 1,2-DCE

Spezies	Dosierungen, Dauer	Effekte	Referenz
Ratte, F344, m: 10, w: 10	160, 320 ppm über 13w, 6h, 5d	160 ppm: NOAEC 320 ppm: 100% Mortalität (bereits in der 1. Woche)	Nagano et al. (2006)
Ratte, Sprague- Dawley m: 5, w: 5	100 ppm über 14 w, 500 ppm über 6w, 6h, 5d	100 ppm: NOAEC 500 ppm: 100% Mortalität (bereits nach 1-5 Inhalationen)	Hofmann et al. (1971)
Ratte, m: 15, w: 15	100, 400 ppm über 24 w, 200 ppm über 30 w, 7h, 5d,	100 ppm: NOAEC 200 ppm: erhöhte Mortalität 400 ppm: Mortalität, schwere Effekte Lebertoxizität	Spencer et al. 1951
Maus, BDF1, m: 10, w: 10	80, 160 ppm über 13w, 6h, 5d	80 ppm: Körpergewicht reduziert (w: 7%, m: 9%) 160 ppm: Mortalität w: 6/10	Nagano et al. (2006)

Orale Exposition

Bei subchronischer oraler Applikation mit Schlundsonde zeigten sich bei der Ratte bis 37,5 mg/kg KG/d keine Effekte (Tabelle 2). In den nächst höheren Dosisgruppen (75 und 90 mg/kg KG/d) waren die relativen Organgewichte von Niere und Leber erhöht. In einer Studie mit Ratten des Stamms F344/N wurden bis 120 bzw. 150 mg/kg KG/d keine Effekte beobachtet. Mortalität wurde bei Dosen oberhalb von 300 mg/kg KG/d beobachtet. Der NOAEL dieser Studie entspricht für den Inhalationspfad nach Standardumrechnung einem NOAEC 65,8 mg/m³ (ohne Zeitextrapolation).¹

Der niedrigste NOAEL von 30 mg/kg KG/d wurde in einer Studie mit Ratten des Stamms Wistar (je 10 pro Geschlecht/Dosis) von den Autoren ermittelt (Van Esch et al. 1977, zitiert nach Health Canada 2013). Die Tiere erhielten Dosen von 0, 10, 30 und 90 mg/kg KG/d in Olivenöl. In der höchsten Dosierung wurde Veränderungen der Organgewichte in Leber, Niere und/oder Gehirn beobachtet (keine Angabe in Zitatquelle, ob relative oder absolute Gewichtsveränderung). Histopathologische Veränderungen wurden in den untersuchten Organen nicht beobachtet. Bei Weibchen war der Hämatokrit-Wert ab 10 mg/kg KG/d erhöht, zeigte jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es sind keine weiteren Angaben verfügbar.

Bei Applikation im Trinkwasser zeigten sich bei Ratten des Stamms F344/N bei Konzentrationen von 1000 mg/L (= 86-126 mg/kg KG/d) leichte renale tubuläre Regeneration. Der NOAEL liegt bei 500 mg/L (= 49-82 mg/kg KG/d). Bei Mäusen zeigten sich bei Konzentrationen bis 2000 mg/L keine oder nur geringe Effekte (Reduktion des Körpergewichtes). In beiden Studien berechnen die Autoren jedoch unterschiedliche interne Dosen aus der gleichen externen Konzentration.

Die Studien mit chronischer Exposition sind im Kapitel 7 aufgeführt.

¹ Nach Standardangaben: NOAEL = 37,5 mg/kg x d; → scaling 37,5/4 = 9,4 mg/kg x d; x 70kg/10m³; = 65,8 mg/m³
- Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung - BAuA - www.baua.de/ags -

Tabelle 2: Studien nach subchronischer oraler Applikation von 1,2-DCE

Spezies	Dosierungen, Dauer	Effekte	Referenz
Ratte, F344/N, m: 10, w: 10	m: 0, 30, 60, 120, 240, 480, w: 0, 18, 37, 75, 150, 300 mg/kg KG/d, in Maiskeimöl gavage, 5d, 13 w	120 (m)/ 150 (w) mg/kg KG/d: NOAEL 240 (m) mg/kg KG/d: Nekrose Zerebellum 3/10, Hyperplasie und Entzündung des Vormagens 300 (w) mg/kg KG/d: Nekrose Zerebellum 3/10, 300 (w)/ 480 (m) mg/kg KG/d: Mortalität w: 9/10, m: 10/10	NTP (1991)
Ratte, Sprague- Dawley, m: 10, w: 10	0; 37,5; 75; 150 mg/kg KG/d, in Maiskeimöl gavage, 90 d	37,5 mg/kg KG/d: NOAEL 75 mg/kg KG/d: rel. Organgewichte ↑ w: Nieren, m: Niere, Leber, Gehirn 150 mg/kg KG/d: Futterverbrauch und finales Körpergewicht red. m, rel. Organgewichte ↑ w: Leber, m: Nebennieren und Hoden	Daniel et al. 1994
Ratte, Wistar, m: 10, w: 10	0, 10, 30, 100 mg/kg KG/d, in Olivenöl gavage, 90 d	30 mg/kg KG/d: NOAEL 90 mg/kg KG/d: rel. Organgewichte ↑ Niere, Leber, Gehirn (Geschlecht nicht angegeben)	Van Esch et al. 1977*
Ratte, F344/N, Sprague- Dawley, Osborne- Mendel, m: 10, w: 10	0, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 mg/L (0, 49-82, 86-126, 146-213, 259-428, 492-727 mg/kg KG/d), in Trinkwasser, 90 d	500 mg/L (= 49-82 mg/kg KG/d): NOAEL 1000 mg/L (= 86-126 mg/kg KG/d): leichte renale tubuläre Regeneration im Stamm F344/N ≥ 2000 mg/L (= 146-213 mg/kg KG/d): Klinische Chemie ↑, Blut- Harnstoff-Stickstoff ↑ 8000 mg/L (= 492-727 mg/kg KG/d): Leukozyten ↓ in 2 Stämmen (F344/N, Sprague-Dawley) zu vereinzelt Zeitpunkten	NTP 1991
Maus, B6C3F1, m: 10, w: 10	0, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 mg/L (0, 244-249, 448-647, 781-1182, 2478-2710, 4207-4962 mg/kg KG/d), in Trinkwasser, 90 d	2000 mg/L (= 781-1182 mg/kg KG/d): NOAEL für m 4000 mg/L (= 2478-2710 mg/kg KG/d): m: leichte bis moderate renale tubuläre Regeneration, NOAEL für w 8000 mg/L (= 4207-4962 mg/kg KG/d): Mortalität w: 9/10, m: 0/10	NTP 1991
Maus, CD-1, m: Kontrolle 48,	0, 20, 200, 2000 mg/l (= 0, 3, 24, 189 mg/kg KG/d), in Trinkwasser,	2000 mg/l (= 189 mg/kg KG/d): Körpergewicht ↓ Keine Effekte auf Organgewichte &	Munson et al. 1982

Spezies	Dosierungen, Dauer	Effekte	Referenz
Dosisgruppe je 32	90 d	Hämatologie, Humorale und zellmedierte Immunantwort mit dosisabhängigem Trend, aber nicht signifikant	

* Zitiert nach Health Canada 2013

Derma

Keine Informationen vorhanden.

5.2 Humandaten

Die US-amerikanischen Dokumentationen von ACGIH und OSHA berichten über Lungen- und Leberschädigungen durch 1,2-Dichlorethan (1,2-DCE; CAS: 107-06-2). Die Identität des Stoffes erscheint nicht immer eindeutig; teilweise ist unter 1,2-DCE auch das 1,2-Dichlorethylen (1,2-DCE; CAS: 156-60-5; ACGIH, 1991) zu verstehen.

In der chinesischen Literatur gibt es Berichte über toxische Enzephalopathien nach 1,2-Dichlorethan-Exposition (Liu et al. 2010; darin sind weitere chinesische Arbeiten zitiert). 1,2-Dichlorethan wird nach Angaben der Autoren in China in vielen Manufakturen (Schuhe, Elektronik) als Lösemittel, aber auch als Reinigungsmittel verwendet. Die Autoren berichten über fünf Frauen, die über 2 - 18 Monate exponiert waren. Über die Expositionshöhe und die Aufnahmewege finden sich keine Angaben.

In einem Fall fand die Exposition bei einem Farbanstrich in wenig gelüfteten Räumen statt, und zwar über 2,5 Tage. Danach kam es wegen schwerer Hirndruck-Symptomatik mit Muskelkrämpfen zur Klinikaufnahme. Im MRI zeigten sich ödematöse Veränderungen vom Cortex bis zu den Basalganglien). Unter Steroid- und Mannitolbehandlung klang das Hirnödem im Laufe von 4 Monaten weitgehend ab. Bei den übrigen Exponierten wurden ebenfalls ödematöse Veränderungen in verschiedenen Hirnarealen nachgewiesen. Nach Behandlung über 3 - 10 Wochen erfolgte teilweise oder komplette Rückbildung. In einem Fall trat nach weitgehender Erholung 6 Monate später eine tödliche Lungenentzündung auf. Die Publikation zitiert weitere chinesische Arbeiten zu 1.2-DCE, offenbar mit ähnlichen Effekten. Nicht immer erscheint die chemische Identität eindeutig; auch hier sind Verwechslungen mit 1.2-Dichlorethylen nicht auszuschließen.

Fazit:

Die vorliegenden humantoxikologischen Fallberichte bedürfen, soweit möglich, einer kritischen Prüfung der chemischen Identität von „1,2-DCE“, weil hierunter 1,2-Dichlorethan ebenso verstanden werden kann wie 1,2-Dichlorethylen. Nach Expositionen gegenüber hohen Dosen werden aus unterschiedlichen Quellen adverse Effekte auf die Leber sowie auf das ZNS berichtet. Die Befunde – eine hohe Exposition unterstellt – erscheinen bei einem lipophilen Lösemittel mit einem eher geringen Reizpotential plausibel.

6. Genotoxizität

In der Literatur findet sich eine Übersicht über *in vitro* und *in vivo* Genotoxizitätsuntersuchungen bei Gwinn et al. (2011), IARC (1999), ATSDR (2001) und Health Canada (2013).

Zur Nachvollziehbarkeit der Beschreibung der Genotoxizität von 1,2-Dichlorethan finden sich im Anhang (s. ‚Detailinformationen zur Genotoxizität‘) in den Tabellen 17 – 23 Detailinformationen zu den *in vitro* und *in vivo* Prüfungen. In den Tabellen 24 – 26 sind die *in vivo* Genotoxizitätsprüfungen entsprechend des Expositionspfades zusammengefasst. Die Tabelle 27 fasst die Ergebnisse/Zielorgane der *in vivo* Indikatortests zusammen.

in vitro

1,2-Dichlorethan ist ein *in vitro* Mutagen.

Prüfungen mit Mikroorganismen verliefen in der Regel positiv, wie z.B. bakterielle Ames-Tests mit *Salmonella typhimurium*; in einigen Teststämmen (TA 100, TA 98) mit oder ohne externem metabolischem Aktivierungssystem (Rannug 1980, Rannug and Beije 1979, Rannug et al. 1978, Rannug and Ramel 1977). Bei dem Teststamm TA 1535 war die Aktivität an die Zugabe des Aktivierungssystems Glutathion S-Transferase gebunden (Guengerich et al. 1980).

Mit *Aspergillus nidulans* war eine Studie zu Punktmutationen und *genetic cross over* negativ (Crebelli and Carere 1988), ein Test auf Aneuploidien (*nondisjunction of chromosome, heteroploidy*) war positiv (Crebelli et al. 1988). Ein Test mit *Saccharomyces cerevisiae* auf mitotisches crossing-over war schwach positiv (Simmon 1980).

Tests auf Genmutationen in Säugerzellkulturen (HPRT Tests) waren positiv in CHO-Zellen (Tan and Hsie 1981, Zamora et al. 1983) sowie menschlichen Lymphozyten (Crespi et al. 1985). 1,2-Dichlorethan induzierte Mikrokerne (Doherty et al. 1996, Tafazoli et al. 1998) und Aneuploidien (Doherty et al. 1996) in humanen Lymphozyten.

Ein Comet assay an humanen Lymphozyten war positiv (Tafazoli et al. 1998). 1,2-Dichlorethan induzierte die Bildung von DNA-Addukten an Kalbthymus-DNA bei Einsatz von microsomalen und cytosolischen Enzymfraktionen aus Zellen verschiedener Organe von Maus und Ratte (Colacci et al. 1985, Prodi et al. 1986).

in vivo

1,2-Dichlorethan induzierte *in vivo* keine mutagenen Effekte in Soma- und Keimzellen.

- Mutagenitätsprüfungen in Somazellen verliefen negativ.

In vivo Mikrokerntests an der Maus verliefen sowohl nach oraler Gabe (Armstrong and Galloway 1993) als auch nach i.p. Injektion (Morita et al. 1997, Crebelli et al. 1999) negativ. Ein Felfleckentest (Genmutationstest) an der Maus (Gocke et al. 1983) und ein ‚Transgenic

rodent somatic and germ cell mutation assay' (Genmutationstest) an der Maus (Hachiya and Motohashi 2000) verliefen ebenfalls negativ.

- Mutagenitätsprüfungen in Keimzellen der Maus verliefen negativ (,Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assay': Hachiya and Motohashi 2000; Dominant-Letal-Test: Lane et al. 1982).

1,2-Dichlorethan induziert die Bildung von DNA-Addukten, DNA-Strangbrüchen und Schwesterchromatidaustausch (SCE) in Somazellen.

- Bei Nagern konnten kovalente DNA-Addukte in verschiedenen Organen nach unterschiedlichen Expositionsrouten nachgewiesen werden (Reitz et al. 1982, Prodi et al. 1986, Hellman and Brandt 1986, Baertsch et al. 1991, Watanabe et al. 2007).

- DNA Strangbrüche konnten durch 1,2-Dichlorethan in der Leber induziert werden (Storer et al. 1984), wenn Mäusen die Substanz i.p injiziert (150 mg/kg) bzw. oral (100 mg/kg) verabreicht wurde, nicht jedoch nach Inhalation (je 150 und 500 ppm für 4 h).

Im Comet-assay (*alkaline single-cell gel electrophoresis*) wurden in allen untersuchten Organen der Maus DNA Schäden nach i.p. Injektion von 1,2-Dichlorethan nachgewiesen (Sasaki et al. 1998).

Ein Comet assay in Epithelzellen der Brustdrüse nach inhalativer Exposition weiblicher Ratten verlief negativ (Hotchkiss et al. 2014). Für das *DNA-Addukt S-(2-Guanylethyl)-glutathion* wurden in Leber und Brustdrüse zwei bzw. vierfach höhere Werte gefunden. Dieses DNA-Addukt wurde von den Autoren aber nicht als Hinweis für Genotoxizität, sondern als ein Biomarker für die stattgefundenene 1,2-Dichlorethan-Exposition angesehen.

- In Mäusen wurde nach i.p. Injektion von 1,2-Dichlorethan im SCE-Test ein erhöhter Schwesterchromatidaustausch in Knochenmarkzellen beobachtet (Giri and Que Hee 1988).

In einer humanen Studie wurde bei Arbeitern, die gegenüber 1,2-Dichlorethan exponiert waren, eine erhöhte SCE-Frequenz (Schwesterchromatidaustausch) im Vergleich zu nicht-exponierten Kontrollprobanden ermittelt (Cheng et al. 2000).

Untersuchungen auf somatische Genmutationen (z.B. Vogel and Nivard 1993, Rodriguez-Arnaiz 1998, Chroust et al. 2007) und Geschlechtschromosomen-gebundene rezessive Letalmutationen (z.B. Kramers et al. 1991) mit *Drosophila melanogaster* waren positiv.

Gemäß der analysierten Datenlage ist 1,2-Dichlorethan als ein genotoxischer Stoff zu charakterisieren. Weitere Ausführungen zum genotoxischen Wirkprinzip erfolgen im Abschnitt 8 des Positionspapiers.

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

Es liegen je 2 Studien mit Ratten und Mäusen nach chronischer inhalativer Exposition vor.

Nach Exposition von 1,2-Dichlorethan gegenüber Konzentrationen von 0, 5, 10, 50, 150-250 ppm konnten bei Sprague-Dawley Ratten und Swiss Mäusen keine signifikant erhöhte Inzidenz an Tumoren gefunden nachgewiesen werden (Maltoni et al. 1980, Spreafico et al. 1980). Die Tiere (je 90 pro Geschlecht und Dosis-Gruppe, Kontrolle und Kammerkontrolle, Ausnahme nur je eine Kontrollgruppe bei Mäusen mit 115 Männchen und 134 Weibchen) wurden 7h pro Tag an 5d in der Woche über 78 Wochen exponiert und bis zum Tod beobachtet und anschließend untersucht. Die Überlebensraten waren bei beiden Spezies gering (im Durchschnitt 27,3% bei Ratten nach 104 Wochen und 45,9 % bei Mäusen nach 78 Wochen). Bei weiblichen Tieren zeigte die Inzidenz an Fibromen und Fibroadenomen der Brustdrüse einen positiven Trend (χ^2 0,27). Gegenüber der Kammerkontrolle war der Befund jedoch nur bei 5, 50 und 150-250 ppm (nicht 10 ppm) statistisch signifikant erhöht. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei einigen Parametern, die auf funktionelle Störungen der Leber und der Niere hinweisen (z.B. SGPT, γ -GT und SGOT bei 50 und 150 ppm). Es wurde ein chronischer NOAEC für nichtneoplastische Effekte von 10 ppm abgeleitet.

Demgegenüber zeigten sich in einer anderen Inhalationsstudie mit BDF1 Mäusen und F344 Ratten eine erhöhte Inzidenz an Tumoren (Nagano et al. 1998, 2006). Die Ergebnisse beider Studien sind in folgenden Tabellen 3 und 4 getrennt nach Spezies zusammengefasst.

Die F344 Ratten (je 50 pro Geschlecht und Dosis-Gruppe) wurden gegenüber Konzentrationen von 0, 10, 40, 160 ppm an 6h/d, 5d/w über 104 Wochen exponiert. Die Überlebensraten waren bei beiden Geschlechtern hoch (>64%). Bei Exposition gegenüber 10 ppm wurden bei beiden Geschlechtern keine Effekte beobachtet. Tumore der Haut (Subcutis, Fibrome) lagen bei Männchen ab 40 ppm und bei Weibchen bei 160 ppm (signifikant) oberhalb der historischen Kontrollwerte und zeigten einen positiven Trend. Tumore der Brustdrüse waren in beiden Geschlechtern bei 160 ppm signifikant erhöht. Kombinierte Adenome, Fibroadenoma, Adenokarzinome lagen bei den Weibchen ab 40 ppm oberhalb der historischen Kontrollwerte. In der Studie wurden auch eine Urinanalyse sowie biochemische Untersuchungen des Blutes und hämatologische Untersuchungen (nicht weiter spezifiziert) durchgeführt. In der Publikation wird ohne weitere Detailangaben berichtet, dass in diesen Untersuchungen keine behandlungsbedingten Effekte zu beobachten waren.

Tabelle 3: Tumorinzidenz bei F344 Ratten nach zweijähriger inhalativer Aufnahme von 1,2-Dichlorethan (Nagano et al. 1998, 2006)

		1,2-Dichlorethan [ppm]				Hist. Kontrollen
		Kontrolle	10	40	160	
Subcutis, Fibrome	m	6/50	9/50	12/50	15/50	55/749 (1/50-10/50)
	w	0/50	0/50	1/50	5/50	8/747 (0/50-4/50)
Brustdrüse, Adenome	m	1/50	2/50	0/50	2/50	7/749 (0/50-2/50)
	w	3/50	5/50	5/50	11/50*	27/747 (0/50-9/50)
Brustdrüse, Fibroadenome	m	0/50	0/50	1/50	5/50*	13/749 (0/50-3/50)
	w	4/50	1/50	6/50	13/50*	76/747 (0/50-8/50)
Brustdrüse, kombinierte Adenome und Fibroadenome	m	1/50	2/50	1/50	7/50*	19/749 (0/50-4/50)
	w	7/50	6/50	11/50	22/50*	103/747 (2/50-10/50)
Brustdrüse, Adenokarzinome	w	1/50	2/50	0/50	5/50	5/747 (0/50-2/50)
Brustdrüse, kombinierte Adenome, Fibroadenoma, Adenokarzinome	w	8/50	8/50	11/50	25/50* *	104/747 (2/50-10/50)
Peritonum, mesothelioma	m	1/50	1/50	1/50	5/50	16/749 (0/50-4/50)

*, ** signifikant verschieden zur Kontrolle $p \leq 0,05$ bzw. $\leq 0,01$ Fishers Exact Test

Die BDF1 Mäuse (je 50 pro Geschlecht und Dosis-Gruppe) wurden gegenüber Konzentrationen von 0, 10, 30, 90 ppm an 6h/d, 5d/w über 104 Wochen exponiert. Die Überlebensraten waren bei Männchen hoch (> 65%), bei Weibchen jedoch reduziert (Kontrolle: 69%, 10 ppm: 56%, 30 ppm: 38% und 90 ppm: 52%). Bei Männchen war bei 30 und 90 ppm die Inzidenz an hepatischen Hämangiosarkomen signifikant erhöht. Bei Weibchen waren für einige Tumoren in der Lunge, dem Uterus, der Brustdrüse und der Leber die Inzidenzen oberhalb der historischen Kontrollen und zeigten einen signifikanten Trend. Gegenüber der Kontrolle waren die Befunde nicht statistisch signifikant. In der Studie wurden auch eine Urinanalyse sowie biochemische Untersuchungen des Blutes und hämatologische Untersuchungen (nicht weiter spezifiziert) durchgeführt. In der Publikation wird ohne weitere Detailangaben berichtet, dass in diesen Untersuchungen keine behandlungsbedingten Effekte zu beobachten waren.

Tabelle 4: Tumorinzidenz bei BDF1 Mäusen nach zweijähriger inhalativer Aufnahme von 1,2-Dichlorethan (Nagano et al. 1998, 2006)

		1,2-Dichlorethan [ppm]				Hist. Kontrollen
		Kontrolle	10	30	90	
Leber, Hämangiosarkom	m	0/49	4/49	6/50*	5/50*	27/748 (0/50-5/50)
Leber, Leberzelladenom	w	1/49	1/49	1/50	6/50	33/749 (1/50-4/50)
Leber, Leberzellkarzinom	w	1/49	0/49	1/50	0/50	23/749 (0/50-4/50)
Leber, kombinierte Leberzelladenom und Leberzellkarzinom	w	2/49	1/49	2/50	6/50	54/749 (1/50-6/50)
Brustdrüse, Adenokarzinom	w	1/49	2/49	1/50	6/50	20/749 (0/50-4/50)
Uterus, Stromapolyphen des Endometriums	w	2/49	0/49	1/50	6/50	26/748 (0/50-4/50)
Lunge, bronchioloalveoläre Adenome	w	4/49	1/49	3/50	8/50	29/749 (0/50-5/50)
Lunge, bronchioloalveoläre Karzinome	w	1/49	0/49	1/50	3/50	21/749 (0/50-3/50)
Lunge, kombinierte bronchioloalveoläre Adenome und bronchioloalveoläre Karzinome	w	5/49	1/49	4/50	11/50	49/749 (0/50-4/50)
Lymphknoten, maligne Lymphome	w	6/49	17/49	22/50	12/50	214/749 (7/50-23/50)

*, ** signifikant verschieden zur Kontrolle $p \leq 0,05$ bzw. $\leq 0,01$ Fishers Exact Test

In einer weiteren Studie wurden je 50 männliche und weibliche Sprague-Dawley Ratten gegenüber einer Konzentration von 50 ppm 1,2-Dichlorethan für 7h/d, und ab 5d/w über 2 Jahre exponiert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei nichtkanzerogenen Effekten im Vergleich zur Kontrolle festgestellt (NOAEC). Die Inzidenzen der Tumore in der Haut (30 vs. 21) und der Brustdrüse (3 vs. 2) war bei Weibchen leicht erhöht, jedoch nicht bei Männchen und auch nicht statistisch signifikant (Cheever et al. 1990). In derselben Studie wurde in einer weiteren Gruppe neben 50 ppm 1,2-Dichlorethan auch 0,05% Disulphiram (0,05%) verabreicht. Disulphiram inhibiert die Aldehyddehydrogenase und die mikrosomale MFO. In dieser Gruppe waren die Inzidenzen der Tumore der Brustdrüse der Weibchen statistisch signifikant erhöht, sowie bei beiden Geschlechtern intrahepatische Gallengangstumore (Cholangioma, Zysten). Tumoren der Haut und in Testes waren bei Männchen signifikant erhöht. Der Blutspiegel an unmetabolisiertem 1,2-Dichlorethan war in der Kombination mit Disulphiram um den Faktor 5 höher, die Gesamtausscheidung von Metaboliten im Urin war geringer und bei der Menge an hepatischen DNA-Addukten gab es keine Unterschiede.

Für die Ableitung der ERB wurden die Tumore der Brustdrüse der Ratten ausgewählt, da sich bei diesen Effekten eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung und Werte oberhalb der historischen Kontrollen zeigten. Dieser Tumortyp trat auch in den anderen Studien nach inhalativer und oraler Exposition bei Ratten und Mäusen auf. Alternativ wurde geprüft, ob Hämangiosarkome der Leber bei männlichen Mäusen zu einer abweichenden Bewertung führen würden.

Orale Exposition

Untersuchungen zur Kanzerogenität nach oraler Gabe mittels Schlundsonde wurden an Mäusen und Ratten durchgeführt (NCI 1978).

In der Studie mit B6C3F1 Mäusen (NCI 1978) wurde je 50 männlichen und weiblichen Tieren 1,2-Dichlorethan an 5d/w über 2 Jahre mittels Schlundsonde in Maiskeimöl verabreicht. Die zeitlich gewichtete durchschnittliche Dosis betrug bei Weibchen 0, 149, 299 mg/kg KG/d und bei Männchen 0, 97, 195 mg/kg KG/d. In der Studie wurden keine Urinanalyse oder biochemische Untersuchungen des Blutes oder hämatologische Untersuchungen durchgeführt.

Die Überlebensrate bei Weibchen nahm dosisabhängig ab (Kontrollen: je 55%, niedrige Dosis 68% und hohe Dosis 28%). Bei Männchen lag sie im Bereich um 50% (Kontrollen: je 80%, niedrige Dosis 52% und hohe Dosis 50%). Angaben im Bericht für z.T. unterschiedliche Zeiten, aber alle >72 Wochen.

Die Inzidenz an bronchioloalveolären Adenomen war bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht (siehe Tabelle 5 und 6). Bei Weibchen traten zusätzlich Adenokarzinome der Brustdrüse und Stromapolyphen des Endometriums oder Sarkome der Stromazellen des Endometriums auf. Bei den Männchen traten auch Leberzellkarzinome auf. In den Tabellen sind weiterhin alle Tumoren aufgeführt, die in Inzidenzen größer 5% bei einem Geschlecht auftraten. Die gepoolte Vehikelkontrolle enthält zusätzlich die Kontrolltiere aus zwei anderen Studien.

Tabelle 5: Tumorzinzidenz bei männlichen B6C3F1 Mäusen nach oraler Exposition von 1,2-Dichlorethan über 78 Wochen (NCI 1978)

	1,2-Dichlorethan [mg/kg KG/d]			
	Gepoolte Vehikelkontrolle	Vehikelkontrolle	97	195
Subcutis, Fibrosarcoma	1/59	0/19	0/47	4/48
Lunge, bronchioloalveoläre Adenome**	0/59	0/19	1/47	15/48*
Blutbildendes System, maligne Lymphome	4/59	2/19	8/47	5/48
Leber, Leberzellkarzinom	4/59	1/19	6/47	12/48*
Magen, Plattenepithelkarzinomen	1/59	1/19	1/46	2/46

* signifikant verschieden zur Kontrolle $p \leq 0,05$

** chronische Pneumonie: 0/19 (Vehikelkontrolle), 4/47 und 11/48

Tabelle 6: Tumorzinzidenz bei weiblichen B6C3F1 Mäusen nach oraler Exposition von 1,2-Dichlorethan über 78 Wochen (NCI 1978)

	1,2-Dichlorethan [mg/kg KG/d]			
	Gepoolte Vehikelkontrolle	Vehikelkontrolle	149	299
Lunge, bronchioloalveoläre Adenome	2/60	1/20	7/50*	15/48*
Blutbildendes System, maligne Lymphome	8/60	4/20	10/50	2/48
Magen, Plattenepithelkarzinomen	1/60	1/20	2/50	5/48
Brustdrüse, Adenokarzinom	0/60	0/20	9/50*	7/48*
Endometrium/Uterus: Adenokarzinom	1/60	0/20	3/49	4/47
Uterus, Stromapolyphen des Endometriums	0/60	0/20	3/49	2/47
Uterus, Sarkome der Stromazellen des Endometriums	0/60	0/20	2/49	3/47
Uterus, Stromapolyphen des Endometriums oder Sarkome der Stromazellen des Endometriums	0/60	0/20	5/59*	5/47*

* signifikant verschieden zur Kontrolle $p \leq 0,05$

In der Studie mit Osborne-Mendel-Ratten (NCI 1978) wurden je 50 männlichen und weiblichen Tieren 1,2-Dichlorethan an 5d/w über 78 Wochen mittels Schlundsonde in Maiskeimöl verabreicht. Die zeitlich gewichtete durchschnittliche Dosis betrug 0, 47, 95 mg/kg KG/d. In der Studie wurden keine Urinanalyse oder biochemische Untersuchungen des Blutes oder hämatologische Untersuchungen durchgeführt.

Die Überlebensrate bei Weibchen nahm dosisabhängig ab (Kontrollen: 50 und 65%, niedrige Dosis 50%, hohe Dosis 20%). Bei Männchen nahm sie ebenfalls dosisabhängig ab (Kontrollen: je 50%, niedrige Dosis 52% und hohe Dosis 16%). Angaben im Bericht für z.T. unterschiedliche Zeiten, aber alle >72 Wochen.

Die Inzidenz an Tumoren der Haut (Subcutis, Fibrosarkome) und des Blutgefäßsystem (Hämangiosarkome) waren bei Männchen signifikant in allen Dosisgruppen erhöht (siehe Tabelle 7). Bei Weibchen traten Adenokarzinome oder Fibroadenoma der Brustdrüse auf (siehe Tabelle 8). In den Tabellen sind weiterhin alle Tumoren aufgeführt, die in Inzidenzen größer 5% bei einem Geschlecht auftraten. Die gepoolte Vehikelkontrolle enthält zusätzlich die Kontrolltiere aus zwei anderen Studien.

Tabelle 7: Tumorinzidenz bei männlichen Osborne-Mendel Ratten nach oraler Exposition von 1,2-Dichlorethan über 78 Wochen (NCI 1978)

	1,2-Dichlorethan [mg/kg KG/d]			
	Gepoolte Vehikelkontrolle	Vehikelkontrolle	47	95
Subcutis, Fibrosarcoma	0/60	0/20	5/50*	6/50*
Scheidenhaut des Hodens (<i>Tunica vaginalis</i>), Mesotheliome	0/60	0/20	3/50	0/50
Magen, Plattenepithelkarzinomen	0/60	0/20	3/50	9/50*
Blutgefäßsystem, Hämangiosarkom**	1/60	0/20	9/50*	7/50*
Hypophyse, chromophobe Adenome	30/60	2/20	1/50	4/49

* signifikant verschieden zur Kontrolle $p \leq 0,05$

** Hämatopoese in der Milz: 1/20 (Vehikelkontrolle), 5/50 und 2/50

Tabelle 8: Tumorzinzidenz bei weiblichen Osborne-Mendel Ratten nach oraler Exposition von 1,2-Dichlorethan über 78 Wochen (NCI 1978)

	1,2-Dichlorethan [mg/kg KG/d]			
	Gepoolte Vehikelkontrolle	Vehikelkontrolle	47	95
Brustdrüse, Adenokarzinom	1/59	0/20	1/50	18/50
Brustdrüse, Fibroadenoma	5/59	0/20	14/50	8/50
Brustdrüse, Adenokarzinom oder Fibroadenoma	6/59	0/20	15/50*	24/50*
Blutgefäßsystem (<i>Circulatory system</i>): Hämangiosarkom**	0/59	0/20	4/50	4/50
Hypophyse, chromophobe Adenome	13/59	7/20	7/50	5/49*
Schilddrüse, Follikelzelladenome	0/58	0/20	3/50	0/50

* signifikant verschieden zur Kontrolle $p \leq 0,05$

** Hämatopoese in der Milz: 1/20 (Vehikelkontrolle), 0/50 und 16/50

In einer weiteren Studie erhielten je 18 weibliche und männliche Ratten (Stamm unbekannt) Futter mit Konzentrationen von 0, 250 und 500 ppm über einen Zeitraum von 2 Jahren (Alumot et al., 1976). Im Vergleich zur Kontrolle zeigten sich bei Überlebensrate, Reproduktion und verschiedenen Blutserumparametern keine Effekte. Weitere Ergebnisse wurden nicht berichtet.

Dermal

Nach dermalen Applikation von 0, 42 und 126 mg/Tier 3mal pro Woche bei ICR Mäusen (30 Weibchen pro Dosisgruppe) bis zum Tag 576 traten in der höchsten Dosisgruppe signifikant vermehrt Lungentumoren (26 benigne Papillome) und Tumoren des Vormagens (1 Papillom, 2 Plattenepithelkarzinome) auf (van Duuren et al. 1979).

sonstige

Männliche A/St. Mäuse (20 pro Dosisgruppe) erhielten 3 Injektionen i.p. pro Woche (maximal 24 Injektionen) und wurden 24 Wochen nach der ersten Injektion auf Tumoren in der Lunge untersucht (Theiss et al. 1977). Injektionen mit Konzentrationen von 80 und 200 mg/kg KG zeigten keinen Effekt. Bei 400 mg/kg KG starben bereits nach 2 Injektionen 11 von 20 Tieren und die Behandlung wurde eingestellt.

7.2 Humandaten

Neben einigen Fallstudien gibt es nur wenige epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition von 1,2-Dichlorethan und Krebsinzidenzen

untersuchen. Bei diesen Studien lagen Mischexpositionen vor. Die Ergebnisse zeigen zum Teil erhöhte Risiken für Tumoren im Gehirn, der Bauchspeicheldrüse, im Magen und des lymphatischen und blutbildenden Systems. Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Die Studien sind bei IARC (1999), ATSDR (2001) und Health Canada (2013) aufgeführt. Sie eignen sich nicht für die Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung, weil eine Quantifizierung des Risikos nicht möglich ist und neben 1,2-Dichlorethan weitere Expositionen vorlagen.

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

1,2-Dichlorethan führt im Versuchstier zu Brustdrüsentumoren, subkutanen Fibromen, bronchioalveolaren, hepatozellulären und vaskulären Tumoren (Hämangiosarkomen) in bei mehreren Spezies, Geschlechtern und Expositionspfaden, wobei die Häufigkeit und Konsistenz der Beobachtungen variiert. Nach Kapitel 6 (Genotoxizität) ist beim Wirkprinzip die Relevanz genotoxischer Ereignisse bei der Kanzerogenese zu diskutieren. Es wäre ferner zu prüfen, ob für die in mehreren experimentellen Studien belegten Tumoren der Brustdrüse spezifische Angaben zum Wirkprinzip möglich sind. Auch finden sich in einigen Studien gehäuft Hämangiosarkome, für die Aussagen zum „mode of action“ wünschenswert wären.

Genotoxizität

1,2-DCE ist ein In-vitro Mutagen.

1,2-DCE induziert in vivo keine mutagenen Effekte in Somazellen.

1,2-DCE induziert weder Genmutationen noch chromosomale Effekte in Keimzellen.

1,2-DCE induziert genotoxische Effekte in Zellen verschiedener Organe von Ratten und Mäusen (s. Tabelle 27).

- Die Induktion von genotoxischen Effekten wird durch verschiedene Indikatortests nachgewiesen (Comet assay; Nachweis von DNA-Addukten und DNA-Strangbrüchen; Nachweis von Schwesterchromatidaustausch (SCE)).
- Genotoxische Effekte werden in Mäusen und Ratten nach Exposition über unterschiedliche Routen (oral, inhalativ, i.p.) induziert.
- Die Induktion genotoxischer Effekte scheint von Höhe und Dauer der Exposition abzuhängen.
- Nach oraler oder inhalativer Exposition wurden beim jeweiligen Expositionsweg keine quantitativen Unterschiede bei der Induktion von DNA-Addukten in verschiedenen Organen von Ratten nachgewiesen (Reitz et al. 1982).
- Für ähnlichen Dosierungen wurde beobachtet, dass die Intensität der Induktion von genotoxischen Effekten sowohl nach oraler Exposition (Reitz et al. 1982, Strorer et al. 1984) als auch nach i.p. Injektion (Strorer et al. 1984) höher war als nach inhalativer Exposition.
- Eine inhalative Exposition gegenüber höheren Dosen in kurzer Zeit scheint mit größerer Intensität zu genotoxischen Effekten zu führen als niedrige Dosen über einen längeren Zeitraum (Baertsch et al. 1991).

In einer „weight of evidence“ Bewertung wird 1,2-Dichlorethan als genotoxisches Kanzerogen mit schwachem genotoxischem Potenzial eingeordnet. Geringe Konzentrationen von 1,2-Dichlorethan werden über den Weg der mikrosomalen Oxidation über Cyp450 metabolisiert. Hohe Konzentrationsspitzen bzw. Boluseffekte nach oraler Applikation (mit Schlundsonde) können zur Sättigung dieses Weges führen und es entstehen durch Bindung mit GST Episulfonium-Ionen, die an die DNA binden. Aber auch die Metabolite nach mikrosomaler Oxidation führen zu reaktiven Metaboliten, die jedoch eher mit Proteinen reagieren.

Nach chronischer Exposition sind Tumoren auch in Organen aufgetreten, die entfernt von den möglichen Bildungsorten der Episulfonium-Ionen liegen. Daher wird diskutiert, ob hierfür nicht die Metabolite der Glutathionkonjugation im Zytosol, sondern die Ausgangssubstanz oder die Metabolite der mikrosomalen Oxidation verantwortlich sind. Da die letztgenannten Verbindungen weniger genotoxisch sind, werden auch andere Wirkmechanismen diskutiert (Health Canada 2013).

Bronchioalveolartumoren und Lebertumoren

Diese Tumoren traten eher in Mäusen als in Ratten auf und in Geweben mit hohem GST Metabolismus, was in diesem Fall die Relevanz eines genotoxischen Mechanismus stützen würde. Es gibt jedoch auch Hinweise auf Lipidperoxidation in der Lunge in Verbindung mit Zytotoxizität. Die Koexposition von 1,2-DCE mit Disulphiram erhöhte die Anzahl hepatischer neoplastischer Nodulen in männlichen Ratten, in Verbindung mit einem Anstieg der Muttersubstanz, Reduzierung von Metaboliten und keiner Veränderung der kovalenten Bindung in der Leber (Health Canada 2013). Es ist bekannt, dass Mäuse (B6C3F1) häufig eine besondere Empfindlichkeit für Tumoren an Leber und Lunge aufweisen.

Brustdrüsentumoren

Verschiedene halogenierte Alkane haben uterine Tumoren in Mäusen erzeugt (Chlorethan, Bromethan, 1,1-Dichlorethan, 1,2,3-Trichlorpropan, 1,2-DCE). Weitere führten zu Brustdrüsentumoren in Nagern (Dibromchlorpropan, 1,2-Dibromethan, 1,2-DCE und 1,2,3-Trichlorpropan).

Eine neuere Studie hatte zum Ziel, Hinweise für einen möglichen Wirkmechanismus der Entstehung von Brustdrüsentumoren zu finden, die in Langzeitstudien in einer erhöhten Inzidenz nach Inhalation von 1,2-Dichlorethan in weiblichen Fischer 344 Ratten und weiblichen BDF1 Mäusen beobachtet wurden (Nagano et al., 1998).

Gruppen von 28 weiblichen F344/DuCrI Ratten wurden über einen Zeitraum von 28-31 Tagen (6h/d, 7d/Woche) gegenüber 0 und 200 ppm 1,2-Dichlorethan als Dampf in Ganzkörperexpositions-kammern ausgesetzt. Diese Konzentration ist etwa 20% höher als die Konzentration, die in der chronischen Nagano (2006)-Studie Brustdrüsentumore induzierte. Eine weitere Gruppe von drei Tieren erhielt 100 mg/kg KG N-Nitroso-N-Methylharnstoff mit der Schlundsonde als Positivkontrolle für einen Comet-Assay. Diethylmaleat wurde 6 Ratten intraperitoneal injiziert als Positivkontrolle für die Untersuchung einer Glutathiondepletion. In den 1,2-Dichlorethan exponierten Tieren wurden neben Anzeichen von klinischer Toxizität, Futterverbrauch und Körpergewicht, auch der Östruszyklus, Prolactinwerte im Plasma und die Zellproliferation in Epithelzellen der Brustdrüse (immunhistochemische Detektion des nukleären Antigens Ki-67) untersucht, sowie eine Histopathologie der

Brustdrüse durchgeführt. Weitere Studienparameter umfassten die Bestimmung von DNA-Schäden in Epithelzellen der Brustdrüse mit Hilfe eines Comet-Assays, die Analyse von reduziertem und oxidiertem Glutathion (GSH und GSSG), sowie die Konjugatbildung mit Glutathion (S-(2-Hydroxyethyl)glutathion und S,S'-Ethylene-bis-glutathion). Weiterhin wurden das DNA-Addukt 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (als Maß für eine durch oxidativen Stress-vermittelte DNA-Schädigung) und S-(2-Guanylethyl)glutathion (ein cross-link Addukt zwischen Guanin und einem GSH-Konjugat) in Leber und Brustdrüsengewebe bestimmt.

Die wiederholte Inhalation von 1,2-Dichlorethan hatte in diesem Versuch keinen Einfluss auf das Körpergewicht der Tiere, ebenso waren die klinischen Beobachtungen unauffällig. Die Auswertung des Comet Assays lieferte keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung in der Brustdrüse; auch die Zellproliferation und die Histopathologie in diesem Gewebe war unverändert. Die biochemischen Analysen (Prolactingehalt im Plasma, reduziertes und oxidiertes Glutathion, Glutathionkonjugate) zeigten keine Veränderungen. GSH und GSSG waren nur im Nicht-Zielgewebe Leber um 72% bzw. 62% reduziert. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin war in der Leber um 65% reduziert und für das DNA-Addukt S-(2-Guanylethyl)glutathion wurden in Leber und Brustdrüse zwei bzw. vierfach höhere Werte gefunden. Dieses DNA-Addukt wurde von den Autoren aber nicht als Hinweis für Genotoxizität, sondern als ein Biomarker für die stattgefundenene 1,2-Dichlorethan-Exposition angesehen.

Zusammenfassend kann man schließen, dass die Resultate dieser subakuten Inhalationsstudie mit erweiterten Untersuchungsparametern nicht auf einen spezifischen Wirkmechanismus für die Entstehung der Brustdrüsentumore bei Fischer 344 Ratten weist. Ein Hinweis für eine genotoxische/mutagene Wirkung von 1,2-Dichlorethan in diesem Gewebe wurde ebenfalls nicht gefunden (Hotchkiss et al., 2014).

Hämangiosarkome

Hämangiosarkome wurden in verschiedener Lokalisation (vor allem Leber, Milz) bei verschiedenen halogenierten Alkanen gefunden (insbesondere auch bei 1,2-Dibromethan wie bei 1,2-DCE). Der Wirkungsmechanismus für Hämangiosarkome ist in einigen Fällen unzureichend verstanden. Nach Ausführungen von Cohen et al. (2009) werden mehrere „mode of action“ für nichtgenotoxisch bedingte Hämangiosarkome diskutiert. Initiierendes Ereignis kann z.B. Hämolyse sein (Hinweis bei 2-Butoxyethanol, Elmiron, p-Chloranilin, p-Nitroanilin), mit nachfolgender gestörter Angiogenese (Troglitazon) und/oder gestörter Erythropoese. Peroxisomenproliferation (PPAR) kann ebenfalls ein Mechanismus sein (Beispiel: 4-Hydroxyphenylretinamid). Keiner dieser Mechanismen konnte für 1,2-DCE gezeigt werden. Die bei Busch et al. (2012) diskutierte Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens als Wirkmechanismus bei hepatischen Hämangiosarkomen wurde für 1,2-DCE bisher nicht demonstriert. Der Einfluss von 1,2-DCE auf hämatopoetische Stammzellen wurde ebenfalls bisher nicht gezeigt, der als „mode of action“ für Hämangiosarkome bei Mäusen diskutiert wird (Kakiuchi-Kiyota et al. 2013; Liu et al. 2013). Angesichts der genotoxischen Wirkung von 1,2-DCE ist ein ähnlicher Mechanismus wie bei Vinylchlorid (VC) zu prüfen. Interessanterweise wird für VC neben der Genotoxizität eine Steatohepatitis als möglicher

bei der Kanzerogenese relevanter Faktor diskutiert (Cave et al., 2008), der auch bei Mäusen nach 1,2-DCE-Exposition erwähnt wird (Storer et al. 1984) und der auch von Wahlang et al. (2013) grundsätzlich für möglich gehalten wird. Allerdings liegen keine Hinweise auf nichtneoplastische Lebereffekte in der Studie von Nagano et al. (2006) zu 1,2-DCE vor, so dass dieser mögliche Zusammenhang hier nicht gestützt wird. Es kann demnach für diese Tumoren mit 1,2-DCE bisher kein dominierender nichtgenotoxischer Mechanismus gezeigt und quantitativ eingegrenzt werden.

9. Ableitung der ERB

9.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

a) Ableitung aus Inhalations-Studien:

Es stehen alternativ zur Verfügung: 1) Nagano et al., 2006; 2) Spreafico et al., 1980; 3) Cheever et al., 1990

Nach chronischer inhalativer Exposition (24 Mo) gegenüber 10 ppm (6h/d, 5d/w) wurden bei F344/DuCrj Ratten und Crj:BDF1 Mäusen keine Effekte beobachtet (Nagano et al. 1998, Nagano et al. 2006). Bei höheren Konzentrationen (Ratte 40, 160 ppm, Maus: 30, 90 ppm) traten bereits eine erhöhte Mortalität bzw. Tumoren auf; weitere Parameter wie Organgewichte und Daten zur Hämatologie bzw. Klinischen Chemie werden nicht berichtet.

Bei Exposition von 14 Mo alten Ratten über einen Zeitraum von 12 Mo wurde eine NOAEC von 10 ppm bestimmt (Spreafico et al. 1980). Endpunkt waren hier Änderungen der chemischen Zusammensetzung des Blutserums (ALT reduziert, LDH und AST reduziert, aber nicht konzentrationsabhängig).

Bei Sprague-Dawley Ratten wurde bei einer Exposition gegenüber 50 ppm (7h/d, 5d/w) über einen Zeitraum von 24 Mo keine Unterschiede bezüglich abs. und rel. Lebergewicht, Makropathologie (gross pathology) und Histopathologie von Leber, Testis und Brustdrüse gefunden (Cheever et al., 1990).

Berechnung eines AGW oder eines AGW-analogen Wertes:

Die NOAEC nach chronischer Exposition liegt bei zwischen 10 und 50 ppm. Für die Ableitung wird ein Wert von 10 ppm verwendet, da in der Studie von Nagano et al. bei 30 bzw. 40 ppm bereits adverse Effekte auftraten.

Ausgangspunkt: Chronische 24 Mo Studie, Ratte, Inhalation, NOAEC 10 ppm

Zeitextrapolation: kein Faktor (chronisch)

Interspeziesextrapolation: kein Faktor (Inhalation)

Variabilitätsfaktor: Faktor 5

Gesamtextrapulationsfaktor: 5

= 10 ppm / 5 = 2 ppm

Anpassung Expositionsdauer:

Tierstudie 6h, Exposition auf Arbeitsplatz, 8h (erhöhte Aktivität): Faktor 2 (nach Leitfaden)

- Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung - BAuA - www.baua.de/ags -

$$= 2 \text{ ppm} / 2 = 1 \text{ ppm} = 4 \text{ mg/m}^3$$

Es ergäbe sich ein AGW-analoger Wert von 4 mg/m³.

b) Ableitung aus Studien mit oraler Exposition:

Als sensitivster nichtkanzerogener Endpunkt wurden Effekte auf die Niere mit einem NOAEL von 37,5 mg/kg KG/d ermittelt (Daniel et al., 1994), der auch durch den etwas niedrigeren NOAEL in einer zweiten Studie unterstützt wird (siehe Van Esch et al. 1977).

Berechnung eines AGW oder eines AGW-anaologen Wertes:

Dieser NOAEL wurde als Ausgangspunkt für die Ableitung ausgewählt. Die Ableitung erfolgte nach den Vorgaben in AGS (2010)

Ausgangspunkt: Subchronische 90 d Studie, Ratte, oral, NOAEL 37,5 mg/kg KG/d

Zeitextrapolation: Faktor 2 subchronisch-chronisch

Interspeziesextrapolation: Faktor 4 Ratte-Mensch (allometrisches Scaling)

Variabilitätsfaktor: Faktor 5

Gesamtextrapulationsfaktor: 40

$$= 37,5 \text{ mg/kg KG/d} / 40 = 0,94 \text{ mg/kg KG/ d}$$

Pfad-zu-Pfad-Extrapolation:

Körpergewicht: 70 kg

Atemvolumen: 10 m³/d

$$= 0,94 \text{ mg/kg KG/ d} \times 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3/\text{d} = 6,6 \text{ mg/m}^3$$

Anpassung Expositionsdauer:

Tierstudie 7d, Exposition auf Arbeitsplatz 5d

$$= 6,6 \text{ mg/m}^3 \times 7\text{d}/5\text{d} = 9,24 \text{ mg/m}^3$$

Es ergäbe sich ein AGW-analoger Wert (nichtkanzerogene Effekte) von 9,24 mg/m³

c) Schlussfolgerung

Die beiden pfadspezifischen Ableitungen sind in guter Übereinstimmung (9,24 mg/m³ nach oraler Exposition gegenüber 4 mg/m³ bei inhalativer Exposition). Es wird bevorzugt, die Ableitung ohne Pfad-zu-Pfad-Extrapolation heranzuziehen, auch da weniger Extrapolationsschritte erforderlich sind, da pfadspezifische Resorptionsunterschiede nicht ausreichend abgebildet wurden und da aktuellere Daten aus einer qualifizierten Langzeitstudie auf diese Weise gewählt werden können.

Es ergibt sich ein AGW-analoger Wert von 4 mg/m³ (1 ppm)

Internationale Arbeitsplatzgrenzwerte (ohne Berücksichtigung der Kanzerogenität) für 1,2-DCE liegen zwischen 1 und 50 ppm (IFA 2015). OEL von DFG, TRGS 900 oder SCOEL liegen uns nicht vor.

9.2 Exposition–Risiko–Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

9.2.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

In einem ersten Schritt wurden für alle in der Tabelle 9 aufgeführten Tumoren verschiedene Modelle angepasst (siehe Anhang). Dargestellt sind jeweils der BMD10-Wert mit BMDL10, sowie scaled residues und AIC als Maß für die Güte der Anpassung.

Tabelle 9: Benchmarkdosis-Berechnung mit dem Programm BMDs 2.40 für weibliche Ratten (Nagano et al. 2006)

	[ppm]			
	BMD10	BMDL10	scaled residues	AIC
Subcutis, Fibrome*	158,31	99,62	-0,04	46,69
Brustdrüse, Adenome*	101,71	52,39	0,01	146,78
Brustdrüse, Fibroadenome*	63,19	29,61	0,49	152,07
Brustdrüse, kombinierte Adenome und Fibroadenome*	41,73	24,95	0,20	204,90
Brustdrüse, kombinierte Adenome, Fibroadenoma, Adenokarzinome**	49,74	18,12	0,024	215,95

* Multistage Modell mit 2 Parametern, ** log-logistisches Modell

9.2.2 Risikoquantifizierung für Brustdrüsentumore

Als Ausgangspunkt (POD) wurde der BMD10-Wert für die kombinierten Adenome und Fibroadenome und Adenokarzinome der Brustdrüse von 49,74 ppm ausgewählt (vgl. Tabelle 9) und nach Umrechnung auf die Situation am Arbeitsplatz linear extrapoliert.

POD: Brustdrüse, kombinierte Adenome und Fibroadenome und Adenokarzinome, BMD10 = 49,74 ppm = 205 mg/m³

Umrechnung auf Arbeitsplatzsituation:

205 mg/m³ (BMD10) x 0,5 x 52/48 x 75/40 = 208 mg/m³

Lineare Extrapolation auf Konzentrationen von

8,32 mg/m³ für ein Risiko von 4: 1.000

0,8 mg/m³ für ein Risiko von 4: 10.000

0,08 mg/m³ für ein Risiko von 4: 100.000

Diskussion:

Die Relevanz genotoxischer Effekte im Zielgewebe ist nicht gezeigt. Ein entsprechender Comet-Assay erbrachte keine entsprechenden Hinweise. Das Wirkprinzip ist nicht verstanden; möglicherweise ist eine lineare Extrapolation somit in Frage zu stellen. Die Risikoquantifizierung stellt somit einen konservativen Ansatz dar. Für Berücksichtigung einer „Knickfunktion“ (als Approximation einer sublinearen Expositions-Risiko-Beziehung) fehlen jedoch quantifizierbare Eckpunkte.

9.2.3 Risikoquantifizierung für Hämangiosarkome

Für 1,2-DCE wurden zwei Risikoquantifizierungen für Hämangiosarkome durchgeführt. Zunächst auf Basis der Studie mit Osborne Mendel Ratten (Schlundsondenapplikation) (NCI, 1978) und dann bei BDF1 Mäusen (Inhalationsstudie) ohne Unterstellung eines Hintergrundrisikos (Nagano et al., 2006). Die schlechte Dosis-Wirkungsbeziehung erlaubte jeweils keine Modellierung nach dem Benchmarkkonzept. Stattdessen wurde die T25-Methode verwendet.

a) Osborne Mendel Ratten

Bei NCI (1978) traten Hämangiosarkome (vor allem Milz) bei 9/50 Tieren (18%) bei 47 mg/kg KG x d auf. Es wird ein allometrisches Scaling durchgeführt und eine Pfad-Extrapolation:

47 mg/kg x d → scaling: 12 mg/kg x d

12 x 70 kg/ 10 m³ → 84 mg/m³ entspricht 18%

Bei linearer Extrapolation und der Unterstellung einer Null-Inzidenz in der Kontrolle ergibt sich ein Risiko 4:1000 bei **1,9 mg/m³**

b) BDF1 Mäuse

Bei Nagano et al. (2006) war bei BDF1-Mäusen bei 30 ppm (123,4 mg/m³) eine signifikante Erhöhung der Anzahl tumortragender Mäuse festzustellen, für Hämangiosarkome (Leber) wiesen 6/50 Tieren diesen Tumor auf. Es wird eine lineare Umrechnung (Faktor 2) auf eine Arbeitsplatzexpositionsdauer von 8 Stunden (unter Aktivität; gegenüber 6h/d bei der experimentellen Studie) durchgeführt. Damit wird als POD 12% Inzidenz mit einer Exposition gegenüber 61,7 mg/m³ gleichgesetzt.

Bei linearer Extrapolation und der Unterstellung einer Null-Inzidenz in der Kontrolle ergibt sich ein Risiko 4:1000 bei **2 mg/m³**.

Diskussion:

1,2-DCE führt in mehreren Studien zu Hämangiosarkomen. Hämangiosarkome wurden vorwiegend in der Milz bei männlichen Osborne Mendel Ratten in der Studie von NCI (1978) gefunden, sowie auch bei weiblichen Tieren, jedoch dort nicht signifikant erhöht. Auch bei der Inhalationsstudie von Nagano et al. (2006) war bei männlichen BDF1-Mäusen die Häufigkeit von Hämangiosarkomen in der Leber signifikant erhöht. Entsprechende Hämangiosarkome wurden auch bei 1,2-Dibromethan gefunden. Diese Tumorlokalisation wird von den Autoren der chronischen Inhalationsstudie als wahrscheinlich nicht expositionsbedingt eingeordnet, da kein signifikanter Anstieg mit der Dosis gefunden wurde und da in der historischen Kontrolle für BDF1-Mäuse bis zu 10% der Tiere (Maximalwert) ebenfalls Hämangiosarkome aufwiesen (Nagano et al., 2006).

Da jedoch der Anstieg der Tumore in beiden Expositionsgruppen der Studie von Nagano et al. signifikant war, weil ferner eine ähnliche Plateaubildung auch bei der oralen Applikation

(Osborne Mendel Ratten) beobachtet wurde und weil nach Cohen et al. (2008) die entsprechenden Effekte auch bei anderen Studien nicht stark mit der Dosis ansteigen, wird ein expositionsbedingter Effekt als plausibel eingeordnet. Auch WHO (2000) und FoBiG (Schneider et al. 2002) nehmen Risikoquantifizierungen für 1,2-DCE auf Basis der Hämangiosarkome vor. Allerdings ist die Berechnung eines POD (T25) mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, da tatsächlich bei BDF1-Mäusen in geringem Umfang ebenfalls Hämangiosarkome spontan auftreten können. Im Vergleich zu anderen Mäusestämmen scheint die BDF1-Maus eine größere Empfindlichkeit für diesen Tumortyp zu besitzen. Nach Cohen et al. (2009) tritt dieser Tumor in Ratten seltener als bei Mäusen spontan auf, die Inzidenz in der historischen Kontrolle liegt bei 1,5% (Ratten, Stamm nicht genannt). Eine Berechnung der T25 unter Einbeziehen einer erhöhten Inzidenz in der Kontrolle wird willkürlich, da dadurch die Signifikanz in den Expositionsgruppen verloren gehen würde.

Vor diesem Hintergrund wird der beobachtete Effekt zwar als expositionsbedingt angesehen, jedoch in der Quantifizierung unsicher. Die gute Übereinstimmung der Quantifizierung über den Inhalationspfad und über den Schlundsondenpfad (bei verschiedenen Spezies) stützt jedoch die Größenordnung der Risikoquantifizierung. Die Informationen zum „mode of action“ reichen nicht aus, um eine nichtlineare Extrapolation durchzuführen.

9.2.4 Schlussfolgerung zur Abschätzung des Exzessrisikos für 1,2-DCE

Die Risikoquantifizierung erfolgt auf Basis der Brustdrüsentumoren, wobei die Berechnung durch die Hämangiosarkome gestützt wird. Beide Extrapolationen beinhalten relevante Unsicherheiten.

9.2.5 Risikoquantifizierungen anderer Organisationen

NL:

Aus den Niederlanden liegt eine Risikoquantifizierung in etwa gleicher Höhe vor mit einem Exzessrisiko von 4×10^{-3} : 7 mg/m^3 (GR 1997, zitiert nach van Kesteren, 2012), die Ableitung ist uns nicht bekannt.

Allgemeinbevölkerung: RIVM (2001) basierten ein unit risk (inhalativ) auf einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation nach einer älteren Analyse (Besemer et al. 1984; Vermeire et al. 1991) und erhielten für die Allgemeinbevölkerung einen Wert von $2 \times 10^{-6} / \mu\text{g/m}^3$, dies entspräche für den Arbeitsplatz einem Risiko von $1,1 \times 10^{-5} / \mu\text{g/m}^3$ bzw. einem Risiko von 4:1000 von $0,36 \text{ mg/m}^3$. Diese Risikoeinschätzung wird jedoch wegen der Pfad-zu-Pfad-Übertragung als schlecht abgesichert eingeordnet und kann auf Grund der oben dargestellten Bewertung (van Kesteren, 2012) als überholt gelten.

EU/REACH:

Im Registrierungsdossier wurde einen nahezu identischer DMEL abgeleitet (ECHA 2012a), und zwar einen Wert von $6,6 \text{ mg/m}^3$. ECHA (2012b) merkt hierzu an, dass der DMEL für Arbeitnehmer auf einem Risiko von 4×10^{-3} basiert und nicht, wie in den Richtlinien vorgegeben, auf einem Risiko von 1×10^{-5} . Es handelt sich daher evtl. um den gleichen Wert, der 1997 von den Niederlanden abgeleitet wurde.

Health Canada (2013)

Für diese Ableitung wurden die kombinierten Tumore der Brustdrüse bei weiblichen Ratten aus der Inhalationsstudie (Nagano et al. 2006) verwendet. Die externe Konzentration wurde mit dem PBPK-Modell von Sweeney et al. (2008) in interne Konzentrationen umgerechnet. Ein Multistage-Modell wurde angepasst (BMDS Version 2.2) und es wurden folgende Konzentrationen für das Risiko von 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} ermittelt: 0,0032, 0,00032 und 0,000032 mg/L pro Tag (Angegeben als „*internal dose metrics*“, daher bezogen auf Blut, jedoch nicht explizit ausgewiesen). Diese internen Konzentrationen wurden dann in tägliche Human-Dosen mittels allometrischer Skalierung (0,05; 0,005 und 0,0005 mg/kg KG/d) sowie mittels PBPK-Modellierung (0,03; 0,003 und 0,0003 mg/kg KG/d) umgerechnet. Die Umrechnung mittels PBPK-Modell lieferte konservativere Werte und wurde verwendet, um die Trinkwassergrenzwerte abzuleiten.

[Hinweis: Das berichtete PBPK-Modell und das in Health Canada angegebene Zitat ist nicht verfügbar bzw. nicht publiziert; es wird nur das Ergebnis berichtet]

WHO (2003)

Die WHO leitet auf Basis der Hämangiosarkome in männlichen Ratten aus der Trinkwasserstudie (NCI, 1978) mit einem linearisierten Multistage Modell Trinkwasser-Konzentrationen von 300, 30 und 3 µg/L ab, die einem „oberen Limit“ des Zusatzkrebsrisiko von 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} entsprechen (*upper-bound excess cancer risks*). Es wird festgestellt, dass der Wert von 30 µg/L konsistent ist mit dem von IPCS (1998) abgeleiteten Risiko von 10^{-5} .

9.3 Schlussfolgerung

9.3.1 Ergebnistafel

Danach lauten die Ergebnisse für die zusätzlichen nominellen Risiken bei inhalativer Exposition über Dauer des Arbeitslebens, an Krebs zu erkranken:

Risiko	Konzentration
“Point of departure”: <i>hBMD10</i> (Nagano et al., 2006)	205 mg/m ³ ; 49,74 ppm
4:1.000	8,32 mg/m ³ (gerundet 8 mg/m ³); 2 ppm
4:10.000	0,8 mg/m ³ ; 0,2 ppm
4:100.000	0,08 mg/m ³ ; 0,02 ppm
AGW-analoger Wert (Nagano et al., 2006)	4 mg/m³ (1 ppm)

9.3.2 Diskussion, Unsicherheiten in der Ableitung

Es liegen chronische Studien nach oraler und inhalativer Exposition gegenüber Mäusen und Ratten vor. Auch nach inhalativer Exposition wurden Tumore beobachtet, die nicht durch Sättigung des oxidativen Metabolismusweges erklärt werden können, wie sie noch für Tumoren nach oraler Gabe (Bolus-Effekt) diskutiert wurden. Daher kann eine Wirkschwelle nicht sicher belegt werden. Die ERB-Ableitung erfolgt durch lineare Extrapolation aus den BMD10 der Tumore nach inhalativer Exposition. Für beide für den Metabolismus verantwortlichen Enzyme (Cyp2E1 und GSTT1) sind Polymorphismen beim Menschen bekannt (Bolt et al. 2003, El Masri et al. 1999, Neafsey et al. 2009, Thier et al. 2001, Trafalis et al. 2010). Es kann nur schwer abgeschätzt werden, ob und inwieweit diese Enzym polymorphismen einen Einfluss auf die Risiken bei 1,2-DCE Exposition im Niedrigdosisbereich haben.

Für Brustdrüsentumoren und andere Tumorlokalisationen (Hämangiosarkome, Tumoren des Respirationstrakts und der Leber) werden auch nichtgentoxische Wirkprinzipien diskutiert, die jedoch derzeit noch nicht ausreichend verstanden sind und quantifiziert werden könnten, um diese für die Risikoquantifizierung heranzuziehen, so dass der Defaultansatz gewählt wurde.

9.3.3 Kurzzeitwerte bei einzuhaltendem Tagesmittelwert

[Überschreitungsfaktor 8]

Akute Effekte sind erst bei weit höheren Konzentrationen zu erwarten. In einer akuten Inhalationsstudie (8 h) wurde eine NOAEC von 50 ppm in F344-Ratten für den Endpunkt

Degeneration/Nekrose des olfaktorischen Epithels ermittelt mit einer LOAEC von 100 ppm. Die LOAEC bei 4 stündiger Exposition lag bei 200 ppm, jedoch wurden für diesen kürzeren Zeitraum keine Untersuchungen zur Exposition gegenüber 100 ppm vorgenommen. Die NOAEC lag auch nach 4 Stunden bei 50 ppm. In der gleichen Studie wurden auch neurologische Veränderungen untersucht mit einer LOAEC > 200 ppm (Hotchkiss et al. 2010). Lokale Effekte scheinen bei der Kanzerogenese quantitativ nicht bedeutend. Auch subchronische oder chronische Expositionen von Versuchstieren führten bei Exposition von 14 Mo alten Ratten über einen Zeitraum von 12 Mo zu einem NOAEC von 10 ppm (Spreafico et al. 1980). Entsprechend ist ein Überschreitungsfaktor von 8 vertretbar.

9.3.4 Andere Endpunkte

Sensibilisierung: Es gibt keine Hinweise auf eine (Haut-)sensibilisierende Wirkung.

Haut- und Augenreizung: 1,2-Dichlorethan zeigt keine bis leichte Reizwirkungen auf der Haut und leichte bis moderate Reizungen der Augen (OECD SIDS 2002)

Reproduktion: In einer 1-Generationen-Studie mit Sprague-Dawley Ratten zeigten sich nach inhalativer Exposition (25-150 ppm, 60 d vor der Verpaarung bis GD 20) keine adversen Effekte auf die Fertilität bzw. die Reproduktionsindices (inkl. Überleben) der Nachkommen (Rao et al. 1980). In einer Mehrgenerationen-Studie mit ICR Swiss Mäusen zeigten sich nach Exposition über das Trinkwasser (Dosis 5-50 mg/kg KG/d) keine Effekte auf Trächtigkeit, Fruchtbarkeit, Überleben oder Laktation (Lane et al. 1982). In der F1c und F2 Generation wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.

Entwicklung: Die täglich 7-stündige Inhalation von 300 ml/m³ vom 6. bis 15. Tag der Tragezeit war für Ratten letal, während 100 ml/m³ symptomlos vertragen wurden. Bei dieser Dosis ließ sich kein embryotoxischer Effekt nachweisen (Rao et al. 1980). Bei Kaninchen kam es bei 7-stündiger Inhalation von 100 und 300 ml/m³ vom 6. bis 18. Tag der Tragezeit zu vereinzelt Todesfällen, die nicht dosisabhängig waren. Es wurde kein embryotoxischer Effekt am Tag 29 der Trächtigkeit festgestellt (Rao et al. 1980).

9.3.5 Perkutane Aufnahme

Zur Aufnahme von 1,2-Dichlorethan über die Haut liegen experimentelle Daten vor, die auf eine hohe dermale Penetration hindeuten. Der Stoff wurde von MAK (Greim 2003) mit „H“ markiert.

9.3.6 Biomonitoring

Blutkonzentrationen der Muttersubstanz werden für das Biomonitoring vorgeschlagen und basieren auf tierexperimentellen Befunden (Aylward et al., 2010).

10. Literatur

- ACGIH (2014) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2014 TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents. Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH.
- AGS (2010) Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerte. Bekanntmachung zu Gefahrstoffen BekGS 910, Ausgabe April 2010. Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBI) 2010 Nr. 32 S., 691-696
- Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Food and cosmetics toxicology* 14, 105-110.
- Armstrong MJ and Galloway SM (1993) Micronuclei induced on peripheral blood E μ -PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutation Res.* 302, 61-70.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2001) Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane. Update, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.
- Aylward, L.L.; Kirman, C.R.; Blount, B.C.; Hays, S.M. (2010) Chemical-specific screening criteria for interpretation of biomonitoring data for volatile organic compounds (VOCs) – Application of steady-state PBPK model solutions *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58, 33-44
- Baertsch A, Lutz WK, Schlatter C (1991) Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. *Arch. Toxicol.* 65, 169-176.
- Besemer, A.C., van Esch, G.J., Hollander, J.C.T., Huldy, H.J., Laurier, M.B.H.M. and Maas, R.J.M. (1984) Criteriadocument over 1,2-dichloorethaan, RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene Bilthoven Netherlands.
- Bolt HM, Roos PH, Thier R (2003) The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health.* 76(3), 174-185.
- Busch, S.E., Gurley, K.E., Moser, R.D. and Kemp, C.J. (2012) ARF suppresses hepatic vascular neoplasia in a carcinogen-exposed murine model. *J. Pathol.* 227, 298-305.
- Cave, M., Falkner, K.C., Ray, M., Joshi-Barve, S., Brock, G., Khan, R., Bon Homme, M. and McClain, C.J. (2010) Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. *Hepatology* 51, 474-481.
- Cheever KL, Cholakis JM, el Hawari AM, Kovatch RM, Weisburger EK (1990) Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 14(2), 243-261.
- Cheng T-J, Chou P-Y, Huang M-L, Du C-L, Wong R-H and Chen P-C (2000) Increased lymphocyte sister chromatid exchange frequency in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutation Res.* 470, 109-114.
- Chroust K, Pavlová M, Prokop Z, Mendel J, Božková K, Kubát Z, Zajícková V, Damborský J (2007) Quantitative structure-activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: Wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Chemosphere* 67(1), 152-159.
- Cohen, S.M., Storer, R.D., Criswell, K.A., Doerrner, N.G., Dellarco, V.L., Pegg, D.G., Wojcinski, Z.W., Malarkey, D.E., Jacobs, A.C., Klaunig, J.E., Swenberg, J.A. and Cook, J.C. (2009) Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. *Toxicol. Sci.* 111, 4-18.

Colacci A, Mazzullo M, Arfellini G, Prodi G, Grilli S (1985) In vitro microsome- and cytosol-mediated binding of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane with DNA. *Cell Biol. Toxicol.* 1, 45-55.

Crebelli R, Carere A (1988) Genotoxic activity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*. *J. Occup. Toxicol.* 8, 437-442.

Crebelli R, Benigni R, Franekic J, Conti G, Conti L, Carere A (1988) Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism? *Mutat Res.* 201(2), 401-411.

Crebelli R, Carere A, Leopardi P, Conti L, Fassio F, Raiteri F, Barone D, Ciliutti P, Cinelli S and Vericat JA (1999) Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis* 14 (2), 207-215.

Crespi CL, Seixas GM, Turner TR, Ryan CG, Penman BW (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.* 142, 133-140.

Daniel FB, Robinson M, Olson GR, York RG, Condie LW (1994) Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.* 17(4), 463-477.

Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11, 247-274.

ECHA (2012a): 1,2-dichloroethane. ECHA's dissemination website on registered substances.
http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d8264f2-839d-4628-e044-00144f67d249/DISS-9d8264f2-839d-4628-e044-00144f67d249_DISS-9d8264f2-839d-4628-e044-00144f67d249.html

ECHA (2012b) Responses to Comments Document (RCOM) on ECHA's Draft 4th Recommendation for 1,2-Dichloroethane (EC number: 203-458-1), 29 NOVEMBER 2012, 37p,
<http://echa.europa.eu/documents/10162/73030491-bb95-43c9-a81e-28246cf4f5db>

El Masri HA, Bell DA, Portier CJ (1999) Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 158, 221-230

Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME (1986). Metabolism of inhaled dihalomethane in vivo: Differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82, 211-223.

Giri AK, Que Hee SS (1988) In vivo sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells of mice, *Environ. Mol. Mutagen.* 12, 331-334. Armstrong MJ, Galloway SM (1993) Micronuclei induced in peripheral blood of E mu-PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.* 302 61-70.

Gocke E, Wild D, Eckhardt K, King MT (1983) Mutagenicity studies with the mouse spot test. *Mutat. Res.* 117 201-212.

GR (1997) 1,2-Dichloroethane. Health-based calculated occupational cancer risk values. Health Council of the Netherlands (GR), the Hague Report No. 1997/01 WGD.

Greim (1981) 1,2-Dichlorethan: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Weinheim, abgeschlossen am 4.12.1981.

Greim (1986) 1,2-Dichlorethan in Sammelkapitel MAK-Werte und Schwangerschaft der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Weinheim, abgeschlossen am 1.10.1986.

Greim (1989) Nachtrag 1989 zu 1,2-Dichlorethan: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Weinheim, abgeschlossen 13.03.1989.

Greim (2003) Nachtrag 2002 zu 1,2-Dichlorethan: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Verlag Chemie, Weinheim, abgeschlossen 19.02.2003.

Guengerich FP, Crawford WM Jr, Domoradzki JY, Macdonald TL, Watanabe PG (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 303-317.

Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.* 4(2), 168-179.

Gwinn MR, Johns DO, Bateson TF, Guyton KZ (2011) A review of the genotoxicity of 1,2-dichloroethane (EDC). *Mutat Res.* 727(1-2), 42-53

Hachiya N and Motohashi Y (2000) Examination of lacZ mutant induction in the liver and testis of MutaTM Mouse following injection of halogenated aliphatic hydrocarbons classified as human carcinogens. *Ind. Health* 38, 213-220.

Health Canada (2013) 1,2-Dichloroethane in Drinking Water. Document for public comment, prepared by the Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water, 69p., http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/pdf/consult/_2013/dichloroethane/draft-ebauche-eng.pdf

Hellman B, Brandt I (1986) Effects of carcinogenic halogenated aliphatic hydrocarbons on [3H]thymidine incorporation into various organs of the mouse A comparison between 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.* 163, 193-199.

Hissink AM, Wormhoud LW, Sherratt PJ, Hayes JD, Commandeur JN, Vermeulen NP, van Bladeren PJ (2000) A physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) model for ethylene dibromide: relevance of extrahepatic metabolism. *Food Chem Toxicol* 38: 707-716

Hofmann HT, Birnsteil H, Jobst P (1971) Zur Inhalationstoxizität von 1,1- und 1,2-Dichloräthan. *Arch Toxikol* 27(3), 248-265.

Hotchkiss JA, Andrus AK, Johnson KA, Krieger SM, Woolhiser MR, Maurissen JP (2010) Acute toxicologic and neurotoxic effects of inhaled 1,2-dichloroethane in adult Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol.* 48(2), 470-481.

Hotchkiss JA, Marshall VA, Luna L, Sura R and Visconti N (2014) Investigation of the mode of action for 1,2-dichloroethane-induced tumors in female F344/DuCrI rats. The Dow Chemical Company, Study ID: 121180 (not published).

HSE (2011) EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended) <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>

IARC, International Agency for Research on Cancer. (1999) 1,2-Dichloroethane. In: IARC, International Agency for Research on Cancer (Ed), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71. Re-Evaluation of some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part 1-3), WHO, World Health Organization, Geneva, pp. 501-529.

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. (2015) GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>.

INRS (2012) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" [Occupational exposure limit values for occupational exposure to chemical agents in France], ED 984, Institut National de Recherche et de Sécurité INRS, Paris, France, 2012

IPCS (1998) 1,2-Dichloroethane. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 1).

Jenessen D, Ramel C (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mutation Res.* 75, 191-202.

Kakiuchi-Kiyota, S., Crabbs, T.A., Arnold, L.L., Pennington, K.L., Cook, J.C., Malarkey, D.E. and Cohen, S.M. (2013) Evaluation of expression profiles of hematopoietic stem cell, endothelial cell, and myeloid cell antigens in spontaneous and chemically induced hemangiosarcomas and hemangiomas in mice. *Toxicol. Pathol.* 41, 709-721.

Kramers PGN, Mout HCA, Bissumbhar B and Mulder CR (1991) Inhalation exposure in *Drosophila* mutagenesis assay: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic activity profile of 1,2-dichlorethane. *Mutation Res.* 252, 17-33.

Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 63:409-421.

Liu, J.R., Fang, S., Ding, M.P., Chen, Z.C., Zhou, J.J., Sun, F., Jiang, B. and Huang, J. (2010) Toxic encephalopathy caused by occupational exposure to 1,2-dichloroethane. *J. Neurol. Sci.* 292, 111-113.

Liu, L., Kakiuchi-Kiyota, S., Arnold, L.L., Johansson, S.L., Wert, D. and Cohen, S.M. (2013) Pathogenesis of human hemangiosarcomas and hemangiomas. *Hum. Pathol.* 44, 2302-2311.

Maltoni C, Valgimigli L, Scarnato C (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation by rats and mice. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report No. 5, Cold Spring Harbor Laboratory, 3-33.

Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki Yu F, Sato Sei-ichi, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T and Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B), *Mutation Res.* 389, 3-122.

Munson AE, Sanders VM, Douglas KA, Sain LE, Kauffmann BM, White KL Jr. (1982). In vivo assessment of immunotoxicity. *Environ Health Perspect* 43, 41-52.

Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S, Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Elsevier Science Amsterdam, 741-746.

Nagano K, Umeda Y, Senoh H, Gotoh K, Arito H, Yamamoto S, Matsushima T (2006) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years, *J. Occup. Health* 48, 424-436.

Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B (2009) Genetic polymorphism in CYP2E1: Population distribution of CYP2E1 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 12(5-6), 362-388

NCI (1978) Bioassay of 1,2-Dichloroethane for Possible Carcinogenicity. National Cancer Institute (NCI) Techn. Rep. Ser. No. 55, DHEW Publ. No. (NIH) 78-1361, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield, Va., USA

NIOSH (2011) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards Ethylene dichloride. Last reviewed: April 4, 2011, <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0271.html>

NTP, National Toxicology Program. (1991) Toxicity Studies of 1,2-Dichloroethane in F344/N Rats, Sprague Dawley Rats, Osborne-Mendel Rats, and B6C3F1 Mice (Drinking Water and Gavage Studies). Toxicity Report Series 4, U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service.

OECD, Organisation for Economic Co-Operation and Development. (2002) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 14 (Paris, France, 26-28 March 2002). 1,2-Dichloroethane, <http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=3ad962f9-8d0d-497c-a7b6-bef38cb867ae>

OEHHA (1999) Public Health Goal for 1,2-Dichloroethane In Drinking Water. February 1999, 68p., www.oehha.org/water/phg/pdf/12dca_f.pdf

OEHHA (2000) Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels, Chronic toxicity summary ethylene dichloride (1,2-dichloroethane), CAS Registry Number: 107-06-2, December 2000, www.oehha.org/air/chronic_rels/pdf/107062.pdf

Prodi G, Arfellini G, Colacci A, Grilli S., Mazzullo M (1986) Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Toxicol. Pathol.* 14, 438-444.

Rannug U, Beije B (1979) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. II. Activation by the isolated perfused rat liver. *Chem. Biol. Interact.* 24, 265-285.

Rannug U, Sundvall A, Ramel C (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. I. Activation through conjugation with glutathion in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 20, 1-16.

Rannug U (1980), The use of different metabolizing systems in the elucidation of the mutagenic effects of ethylene dichloride in *Salmonella*. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report No. 5, Cold Spring Harbor Laboratory, 83-95.

Rannug U, Ramel C (1977) Mutagenicity of waste products from vinyl chloride industries. *J. Toxicol. Environ. Health* 2 1019-1029.

Rao KS, Murray JS, Deacon MM, John JA, Calhoun LL, Young JT (1980) Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report No. 5, Cold Spring Harbor Laboratory, 149-166.

Reitz RH, Fox TR, Ramsey JC, Quast JF, Langvardt PW, Watanabe PG (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 62(2), 190-204.

Rodriguez-Arnaiz R (1998) Biotransformation of several structurally related 2B compounds to reactive metabolites in the somatic w/w+ assay of *Drosophila melanogaster*. *Environ. Mol. Mutagen.* 31 390-401.

Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S (1998) Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutation Research* 419(1-3):13-20.

Schneider, K., Schuhmacher-Wolz, U., Oltmanns, J. and Hassauer, M. (2002) Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02, Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin.

SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,2-dibromoethane (ethylene dibromide). SCOEL/SUM/166, March 2011, 19p.

Simmon VF (1980) Review of non-bacterial tests of the genotoxic activity of ethylene dichloride. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report No. 5, Cold Spring Harbor Laboratory, 97-103.

Spencer HC, Rowe VK, Adams EM, McCollister DD, Irish RD (1951) Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 4(5), 482-493.

Spreafico F, Zuccato E, Marucci F, Sironi M, Paglialunga S, Madonna R, Mussini E (1980) Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: A potential health risk? Banbury report No. 5, Cold Spring Harbor Laboratory, 107-133.

Storer, R.D., Jackson, N.M. and Conolly, R.B. (1984) In vivo genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposure. *Cancer Res.* 44, 4267-4271.

Svensson K, Osterman-Golkar S (1986) Covalent binding of reactive intermediates to hemoglobin in the mouse as an approach to studying the metabolic pathways of 1,2-dichloroethane. *IARC Sci. Publ.* 70, 269-279.

Sweeney LM, Saghir SA, Gargas ML (2008) Physiologically based pharmacokinetic model development and simulations for ethylene dichloride (1,2-dichloroethane) in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 51(3), 311-323.

Tafazoli M, Baeten A, Geerlings P, Kirsch-Volders M (1998) In vitro mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis* 13, 115-126.

Tan EL, Hsie AW (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.* 90, 183-191.

Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisberger EK (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer research* 37, 2717-2720.

Thier R, Balkenhol H, Lewalter J, Selinski S, Dommermuth A, Bolt HM (2001) Influence of polymorphisms of the human glutathione transferases and cytochrome P450 2E1 enzyme on the metabolism and toxicity of ethylene oxide and acrylonitrile. *Mutat Res* 482, 41-46.

Trafalis DT, Panteli ES, Grivas A, Tsigris C, Karamanakos PN (2010) CYP2E1 and risk of chemically mediated cancers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 6(3), 307-319.

Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seldman I, Roth D (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst.* 63(6), 1433-1439.

Van Esch GJ, Kroes R, van Logten MJ, den Tonkelaar EM (1977) Ninety-day toxicity study with 1,2-dichloroethane (DCE) in rats. National Institute of Public Health and Environmental Hygiene, Bilthoven, Report 195/77 Al. Tox, zitiert nach Health Canada 2013.

Van Kesteren PCE, Palmen NGM, Dekkers S (2012) Occupational Exposure Limits and classification of 25 carcinogens. RIVM Letter Report 320002001/2012, 49 p, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320002001.pdf>

Vermeire, T.G., van Apeldoorn, M.E. and De Fouw, J.C. (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. Rapportnr. 725201005, RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene Bilthoven Netherlands.

Vogel EW, Nivard MJ (1993) Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8 57-81.

Wahlang, B., Beier, J.I., Clair, H.B., Bellis-Jones, H.J., Falkner, K.C., McClain, C.J. and Cave, M.C. (2013) Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicol. Pathol.* 41, 343-360.

Watanabe K, Liberman RG, Skipper PL, Tannenbaum SR, Guengerich FP (2007) Analysis of DNA adducts formed in vivo in rats and mice from 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dibromomethane, and dichloromethane using HPLC/accelerator mass spectrometry and relevance to risk estimates. *Chem Res Toxicol.* 20(11), 1594-600.

WHO (2003) 1,2-Dichloroethane in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/67, 18p.

http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/12-Dichloroethane.pdf

Zamora PO, Benson JM, Li AP and Brooks AL (1983) Evaluation of an exposure system using cells grown on collagen gels for detecting highly volatile mutagens in the CHO/HGPRT mutation assay, *Environ. Mutagen* 5, 795-801.

11. Anhang: Detailberechnungen und Detailtabellen

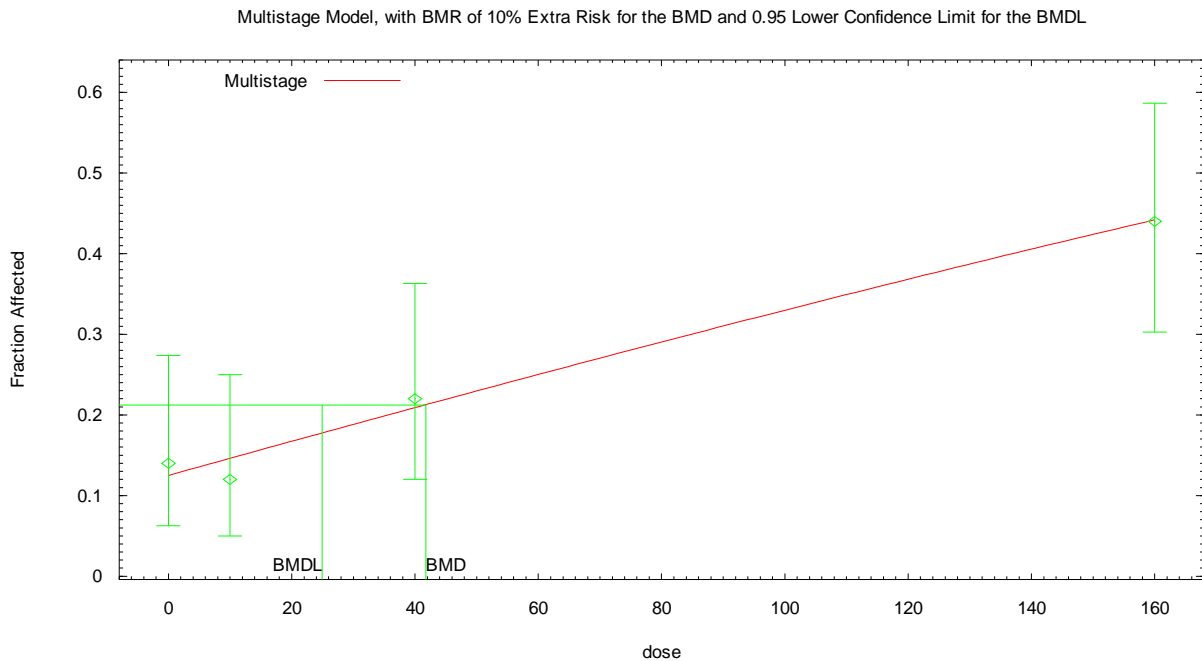


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Bench-Mark-Dose Berechnung für 1,2-Dichlorethan für den Endpunkt Brustdrüse, kombinierte Adenome, Fibroadenome

Tabelle 10: Detaillierte Darstellung der Modellanpassungen für den Endpunkt Brustdrüse, kombinierte Adenome, Fibroadenome

```

=====
Multistage Model. (Version: 3.3; Date: 02/28/2013)
Input Data File: C:/US-EPA/BMDS240/Data/mst_DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrüse_kom_Ade-
Fibroade_Mst2-BMR10-Restrict.(d)
Gnuplot Plotting File: C:/US-EPA/BMDS240/Data/mst_DCE_Data_rat-f-
inhal_Brustdrüse_kom_Ade-Fibroade_Mst2-BMR10-Restrict.plt
Mon Mar 10 14:36:17 2014
=====

```

BMDS_Model_Run

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1 - \text{background}) * [1 - \text{EXP}(-\text{beta1} * \text{dose}^{\text{beta2}})]$$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = Effect
Independent variable = Dose

Total number of observations = 4
Total number of records with missing values = 0
Total number of parameters in model = 3
Total number of specified parameters = 0
Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 500
Relative Function Convergence has been set to: 1e-008
Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial Parameter Values
Background = 0.122043
Beta(1) = 0.00269956
Beta(2) = 7.10587e-007

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

	Background	Beta(1)	Beta(2)
Background	1	-0.68	0.59
Beta(1)	-0.68	1	-0.98
Beta(2)	0.59	-0.98	1

Parameter Estimates

Variable	Estimate	Std. Err.	95.0% Wald Confidence Interval	
			Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0.124543	*	*	*
Beta(1)	0.00242513	*	*	*
Beta(2)	2.38142e-006	*	*	*

* - Indicates that this value is not calculated.

Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance	Test d.f.	P-value
Full model	-99.2363	4			
Fitted model	-99.4492	3	0.425787	1	0.5141
Reduced model	-107.855	1	17.2379	3	0.0006314

AIC: 204.898

Goodness of Fit

Dose	Est._Prob.	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0.0000	0.1245	6.227	7.000	50	0.331
10.0000	0.1457	7.286	6.000	50	-0.515
40.0000	0.2085	10.425	11.000	50	0.200
160.0000	0.4412	22.061	22.000	50	-0.017

Chi² = 0.42 d.f. = 1 P-value = 0.5191

Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.1
 Risk Type = Extra risk
 Confidence level = 0.95
 BMD = 41.7349
 BMDL = 24.9475
 BMDU = 102.089

Taken together, (24.9475, 102.089) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD

Tabelle 11: Übersicht der Endpunkte, für die eine Bench-Mark-Dose berechnet wurde

Subcutis, Fibrome
 Brustdrüse, Adenome
 Brustdrüse, Fibroadenome
 Brustdrüse, kombinierte Adenome und Fibroadenome
 Brustdrüse, kombinierte Adenome, Fibroadenoma, Adenokarzinome

Tabelle 12: Vergleich der Modellanpassungen für den Endpunkt Subcutis, Fibrome

Model Name	Gamma	Logistic	LogLogistic	LogProbit	Multistage	Multistage	Probit	Weibull	Quantal-Linear
Data File Name	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis	DCE_Data_rat-f-inhal_Subcutis
Option File Name	Gam-BMR10-Restrict.opt	Log-BMR10.opt	LnI-BMR10-Restrict.opt	Lnp-BMR10-Restrict.opt	Mst2-BMR10-Restrict.opt	Mst3-BMR10-Restrict.opt	Pro-BMR10.opt	Wei-BMR10-Restrict.opt	QIn-BMR10.opt
AIC	46.591	47.6896	46.5931	47.6927	46.6949	46.6949	47.5482	46.602	44.9853
Goodness of Fit	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array
Chi-square	0.18	1.13	0.18	1.75	0.23	0.23	1.01	0.18	0.38
P-value	0.9151	0.5689	0.9158	0.4175	0.8898	0.8898	0.6027	0.9129	0.9451
Specified Effect	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Risk Type	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk
Confidence Level	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
BMD	157.153	160.508	157.299	147.978	158.313	158.313	159.759	157.444	176.893
BMDL	99.2185	131.601	98.1039	101.562	99.6248	99.6248	126.075	99.553	96.663
Scaled residual for dose group	-0.055	-0.058	-0.051	-0.349	-0.037	-0.037	-0.078	-0.05	0.224

Tabelle 13: Vergleich der Modellanpassungen für den Endpunkt Brustdrüse, Adenome

Model Name	Gamma	Logistic	LogLogistic	LogProbit	Multistage	Multistage	Probit	Weibull	Quantal-Linear
Data File Name	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü
Option File Name	Gam-BMR10-Restrict.opt	Log-BMR10.opt	LnI-BMR10-Restrict.opt	LnP-BMR10-Restrict.opt	Mst2-BMR10-Restrict.opt	Mst3-BMR10-Restrict.opt	Pro-BMR10.opt	Wei-BMR10-Restrict.opt	QIn-BMR10.opt
AIC	144.784	144.812	144.791	145.02	146.781	146.776	144.803	144.784	144.784
Goodness of Fit	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array
Chi-square	0.39	0.41	0.4	0.59	0.39	0.38	0.4	0.39	0.39
P-value	0.8229	0.8158	0.8201	0.7448	0.5345	0.5377	0.8185	0.8229	0.8229
Specified Effect	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Risk Type	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk
Confidence Level	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
BMD	97.6233	116.577	94.5336	124.906	101.707	105.935	113.753	97.6231	97.6233
BMDL	52.3744	81.669	47.3381	81.4493	52.3905	52.4162	77.3034	52.3744	52.3744
Scaled residual for dose group	-0.229	-0.015	-0.265	-0.03	0.014	0.003	-0.013	-0.229	-0.229

Tabelle 14: Vergleich der Modellanpassungen für den Endpunkt Brustdrüse, Fibroadenome

Model Name	Gamma	Logistic	LogLogistic	LogProbit	Multistage	Multistage	Probit	Weibull	Quantal-Linear
Data File Name	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü
Option File Name	Gam-BMR10-Restrict.opt	Log-BMR10.opt	LnI-BMR10-Restrict.opt	LnP-BMR10-Restrict.opt	Mst2-BMR10-Restrict.opt	Mst3-BMR10-Restrict.opt	Pro-BMR10.opt	Wei-BMR10-Restrict.opt	QIn-BMR10.opt
AIC	151.796	150.263	151.797	149.561	152.07	152.07	150.243	151.884	152.367
Goodness of Fit	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array
Chi-square	2.14	2.45	2.14	1.97	2.32	2.32	2.48	2.2	4.51
P-value	0.1439	0.294	0.1432	0.3728	0.128	0.128	0.289	0.1382	0.1047
Specified Effect	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Risk Type	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk
Confidence Level	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
BMD	55.9296	65.9913	54.8532	52.1045	63.1877	63.1878	60.4451	57.4468	33.9676
BMDL	30.5661	54.0427	29.83	39.3272	29.6111	29.6111	49.4436	30.2683	24.2865
Scaled residual for dose group	0.305	0.449	0.276	0.233	0.49	0.49	0.328	0.326	-0.682

Tabelle 15: Vergleich der Modellanpassungen für den Endpunkt Brustdrüse, kombinierte Adenome und Fibroadenome

Model Name	Gamma	Logistic	LogLogistic	LogProbit	Multistage	Multistage	Probit	Weibull	Quantal-Linear
Data File Name	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü
Option File Name	Gam-BMR10-Restrict.opt	Log-BMR10.opt	LnI-BMR10-Restrict.opt	LnP-BMR10-Restrict.opt	Mst2-BMR10-Restrict.opt	Mst3-BMR10-Restrict.opt	Pro-BMR10.opt	Wei-BMR10-Restrict.opt	QIn-BMR10.opt
AIC	204.849	203.08	204.814	203.317	204.898	204.898	203.03	204.859	202.916
Goodness of Fit	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array
Chi-square	0.37	0.6	0.33	0.86	0.42	0.42	0.55	0.38	0.43
P-value	0.544	0.7411	0.563	0.6499	0.5191	0.5191	0.7601	0.5389	0.8047
Specified Effect	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Risk Type	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk
Confidence Level	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
BMD	44.4045	58.6224	42.9598	62.7689	41.7349	41.735	55.6434	44.0331	37.7946
BMDL	25.0323	45.6657	19.904	43.6965	24.9475	24.9475	43.0114	25.0152	24.9178
Scaled residual for dose group	0.26	0.523	0.22	0.753	0.2	0.2	0.479	0.252	0.094

Tabelle 16: Vergleich der Modellanpassungen für den Endpunkt Brustdrüse, kombinierte Adenome, Fibroadenoma, Adenokarzinome

Model Name	Gamma	Logistic	LogLogistic	LogProbit	Multistage	Multistage	Probit	Weibull	Quantal-Linear
Data File Name	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü	DCE_Data_rat-f-inhal_Brustdrü
Option File Name	Gam-BMR10-Restrict.opt	Log-BMR10.opt	LnI-BMR10-Restrict.opt	LnP-BMR10-Restrict.opt	Mst2-BMR10-Restrict.opt	Mst3-BMR10-Restrict.opt	Pro-BMR10.opt	Wei-BMR10-Restrict.opt	QIn-BMR10.opt
AIC	215.953	213.98	215.951	214.002	215.975	215.975	213.985	215.957	214.312
Goodness of Fit	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array	Array
Chi-square	0.01	0.04	0.01	0.06	0.04	0.04	0.05	0.02	0.37
P-value	0.9078	0.9801	0.9145	0.9688	0.8504	0.8504	0.9776	0.8948	0.8301
Specified Effect	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Risk Type	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk
Confidence Level	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
BMD	50.2954	51.0174	49.7396	55.9992	51.7051	51.7051	48.5312	50.5968	32.9089
BMDL	22.6238	40.0805	18.1209	39.5014	22.5879	22.5879	37.9569	22.6172	22.0752
Scaled residual for dose group	0.032	0.037	0.024	0.215	0.055	0.055	-0.009	0.035	-0.413

12. Anhang: Detailinformationen zur Genotoxizität

Tabelle 17: Genotoxizitätstests in vitro (Bakterien, Pilze, Hefen)

Testsystem	Organismen	Ergebnis/Anmerkungen	Autoren
Bakterieller Genmutationstest	Salmonella typhimurium	+ (überwiegend)	z.B.: Rannug 1980 Rannug und Beije 1979 Rannug et al. 1978 Rannug und Ramel 1977 Guengerich et al. 1980
Punktmutationen und genetic cross over	Aspergillus nidulans	-	Crebelli und Carere 1988
Aneuploidien	Aspergillus nidulans	+	Crebelli et al. 1988
genetic cross over	Saccharomyces cerevisiae	+ (schwach)	Simmon 1980

Tabelle 18: Genotoxizitätstests in vitro (Säugerzellkulturen)

Testsystem	Zellen/DNA	Ergebnis/Anmerkungen	Autoren
Genmutationstest (HPRT-Locus)	CHO Zellen	+	Tan und Hsie, 1981
Genmutationstest (HPRT-Locus)	CHO Zellen	+	Zamora et al. 1983
Genmutationstest (HPRT-Locus)	humane Lymphozyten	+	Crespi et al. 1985
Mikrokerntest (incl. Aneuploidien)	lymphoblastoide Zelllinie	+ (positiv für beide Endpunkte)	Doherty et al. 1996
Mikrokerntest	humane Lymphozyten	+ (statistisch signifikant erhöhte Mikrokernrate; schwacher Effekt ohne klare Dosisabhängigkeit)	Tafazoli et al. 1998
Comet assay	humane Lymphozyten	+ (starker Effekt)	Tafazoli et al. 1998
Induktion von DNA-Addukten	Kalbsthymus-DNA	+ Bei Untersuchungen zur DNA-Adduktbildung unter Einsatz von mikrosomalen und cytosolischen Enzymfraktionen aus Zellen verschiedener Organe (Leber, Lunge, Niere, Magen) von Mäusen und Ratten wurde in allen Versuchsvarianten eine	Colacci et al. 1985

		Enzym- induzierte Adduktbildung nachgewiesen. Enzymfraktionen aus Organen der Ratte sind effektiver.	
Induktion von DNA-Addukten	Kalbsthymus-DNA	+	Prodi et al. 1986
		Bei Untersuchungen zur DNA-Adduktbildung unter Einsatz von PB-induzierten Microsomen bzw. PB-induzierten cytosolischen Enzymfraktionen aus Zellen verschiedener Organe (Leber, Lunge, Niere und Magen) von Mäuse und Rattenwurde in allen Versuchsvarianten eine Adduktbildung nachgewiesen.	

Tabelle 19: Mutagenitätstests in vivo (Somazellen)

Testsystem	Tier/Zielzellen	Details	Ergebnis/Anmerkungen	Autoren
Mikrokerntest	Maus Zielzellen: ?	<u>Gabe:</u> ? <u>Dosierung:</u> 100 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> NegKo	- Infolge der mangelhaften Dokumentation ist das Ergebnis nicht belastbar.	Jenssen und Ramel 1980
Mikrokerntest	Maus periphere Blutzellen	<u>Gabe:</u> gavage 1 x/Tag für 7 Tage/Woche über 13 Wochen <u>Dosierungen:</u> M: 100 und 200 mg/kg KG W: 150 und 300 mg/kg KG Die höchsten Dosierungen wurden ab Woche 6 auf 100 mg/kg KG (M) und 150 mg/kg KG (W) infolge Mortalität und fehlender Gewichtszunahme reduziert. <u>Kontrollen:</u> NegKo	- <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: ? - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: s. unter Details	Armstrong und Galloway 1993
Mikrokerntest	Maus periphere Retikulozyten	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierungen:</u> 45, 90, 180 und 360 mg/kg KG	- <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Morita et al. 1997

		<u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo <u>Vorprüfung:</u> 360 mg/kg KG (LD ₅₀)		
Mikrokerntest	Maus Knochenmarkzellen	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierungen:</u> 188 und 376 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo <u>Vorprüfung:</u> 376 mg/kg KG (80% der LD ₅₀)	- <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: Hypoaktivität, gekrümmte Haltung, gestäubtes Fell bei beiden Dosierungen in unterschiedlicher Intensität - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: ?	Crebelli et al. 1999
Fellfleckentest (Genmutationstest)	Maus Haarzellen	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierung:</u> 300 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo	- <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Gocke et al. 1983
Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assay	Muta TM Mouse Leberzellen	<u>Gabe:</u> 1 x p.o. i.p.: (1) 1x/Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (2) 1x/Tag an 10 aufeinanderfolgenden Tagen <u>Dosierungen:</u> p.o.: 75 und 150 mg/kg KG i.p.: (1) 5 x 40 mg/kg KG (total 200 mg/kg KG) (2) 6 x 20 mg/kg KG gefolgt von 4 x 40 mg/kg KG (total 280 mg/kg KG) <u>Kontrollen:</u> LMKo	- Weder nach oraler Gabe noch nach i.p. Injektionen wurden relevant erhöhte Genmutationsraten induziert. <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Hachiya und Motohashi 2000

Tabelle 20: Genotoxizitätstests in vivo (Indikatortests in Somazellen)

Testsystem	Tier/Zielorgan	Details	Ergebnis	Autoren
Comet assay	Maus Magen Leber Niere Blase Lunge Gehirn Knochenmark	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierung:</u> 200 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo und NegKo	+ Statistisch signifikanter Effekt nach Expositionszeiten von 3 h und 24h in Magen, Leber, Niere, Blase, Lunge und Gehirn. + Knochenmark: Der positive Effekt nach einer Expositionszeit von 3 h ist statistisch signifikant, wohingegen nach einer Expositionszeit von 24 h ein um das 2,7-fache erhöhte Effekte als statistisch nicht signifikant bewertet wird. <u>Toxizität</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein	Sasaki et al. 1998
Comet assay	Ratte Mamma, Epithelzellen	<u>Gabe:</u> inhalativ 28 Tage: 6 h/Tag; 7 Tage/Woche <u>Dosierung:</u> 200 ppm <u>Kontrollen:</u> NegKo und PoKo	- <u>Toxizität</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein	Hotchkiss et al. 2014
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Leber Niere Milz Magen	<u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (gavage) (2) inhalativ (6 h) <u>Dosierungen:</u> p.o.: 150 mg/kg KG inhalativ: 150 ppm <u>Kontrollen:</u> ?	+ Sowohl nach oraler als auch nach inhalativer Exposition wurde ein sehr geringer Alkylierungsgrad in allen Organen beobachtet. Nach oraler Gabe war der Alkylierungsgrad um das 2-5 fache höher als nach inhalativer Exposition. Beim jeweiligen Expositionswege gab es keine deutlichen Unterschiede bezüglich des Alkylierungsgrades der untersuchten Organe.	Reitz et al. 1982

			<u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein	
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Leber Lunge	<u>Gabe:</u> inhalativ (1) 4 h (2) weinige Minuten <u>Dosierungen:</u> (1) geringe konstante Dosis von 0,3 mg/l (80 ppm) (2) Spitzenkonzentration bis 18 mg/l (bis 4400 ppm) metabolisierte Dosierungen nach 12 h: (1) 34 mg/kg KG (2) 140 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> ?	+ In beiden Organen wurden positive Effekte induziert (Effekt bei Dosierungsvariante (2) > (1)). . <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Baertsch et al. 1991
Induktion von DNA-Addukten	Maus Leber Lunge Niere Hoden Nasenschleimhaut Vormagen Drüsenmagen Dünndarm Knochenmark Milz Thymus	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierung:</u> 29 mg/kg KG (239 µmoles/kg KG; entspricht 25% der LD ₅₀) <u>Kontrollen:</u> LMKo	+ In der Niere und im Vormagen wurden signifikant erhöhte DNA-Adduktraten ermittelt. <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: ? - letale Effekte: nein	Hellman und Brandt 1986
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Maus Zielorgane für beide Spezies: Leber Niere Lunge Magen	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierung:</u> 200 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> ?	+ Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurden in allen untersuchten Organen positive Effekte induziert. Die Intensität der Effekte war in den untersuchten Organen sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen ähnlich. <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Prodi et al. 1986
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Maus Zielorgane für	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierung:</u> 5000 mg/kg bw KG	+ Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurden	Watanabe et al. 2007

	beide Spezies: Leber Niere	<u>Kontrollen:</u> nein	in den untersuchten Organen positive Effekte induziert. <u>Intensität der Adduktbildung bei Mäusen in Abhängigkeit vom Geschlecht:</u> W (Leber/Niere) > M (Leber/Niere) <u>Intensität der Adduktbildung Ratte (M)/Maus (M):</u> Ratte (M) > Maus (M) <u>Intensität der Adduktbildung Ratte (M) / Maus (W) ist ähnlich</u> <u>Toxizität:</u> Keine Information.	
DNA-Strangbrüche	Maus Leber	<u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (2) 1 x i.p. (3) inhalativ (4 h) <u>Dosierungen</u> (1) 100 mg/kg KG (2) 150 mg/kg KG (3) 150 ppm <u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo	+ 1,2-DCE ist genotoxisch nach oraler Gabe und i.p. Injektion. - Nach inhalativer Exposition ist 1,2-DCE nicht genotoxisch. (Eine ‚necrogenic‘ Dosis von 500 ppm war ebenfalls nicht genotoxisch. 1000 und 2000 ppm induzierten genotoxische Effekte aber auch hohe Mortalitätsraten.) <u>Toxizität:</u> Für jede Expositionsroute wurde die in einem Vortest ermittelte ‚necrogenic‘ Dosis geprüft.	Storer et al. 1984
Schwesterchromatidaustausch (SCE-Test)	Maus Knochenmark	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierungen:</u> 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 und 16 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo	+ Dosisabhängiger positiver Effekt ab 1,0 mg/kg KG. <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Giri und Que Hee 1988

Tabelle 21: Mutagenitätstests in Keimzellen

Testsystem	Tier/Zielorgan	Details	Ergebnis	Autoren
Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assay	Muta TM Mouse seminiferous tubules from testis	<p><u>Gabe:</u> i.p.</p> <p>(1) 1 x/Tag an 5 Folgetagen (2) 1x/Tag an 10 Folgetagen</p> <p><u>Dosierungen:</u> (1) 5 x 40 mg/kg KG (total: 200 mg/kg KG) (2) 6 x 20 mg/kg KG gefolgt von 4 x 40 mg/kg KG (total: 280 mg/kg KG)</p> <p><u>Kontrollen:</u> LMKo</p>	<p>-</p> <p>Keine relevante Erhöhung der Genmutationsraten in nach kontinuierlicher i.p. Injektion von Dosierungen bis 280 mg/kg KG.</p> <p><u>Toxizität:</u> Keine Information.</p>	Hachiya und Motohashi 2000
Dominant-Letal-Test (Screening im Rahmen einer Mehrgenerationsstudie zur Ermittlung reproduktionstoxischer Effekte)	Maus	<p><u>Gabe:</u> oral (Trinkwasser)</p> <p><u>Dosierungen:</u> 0,03; 0,09 und 0,29 mg/ml</p> <p>Die Dosierungen entsprechen einer täglichen Aufnahme von: 5,0; 15 und 50 mg/kg KG.</p> <p>Für die Wahl der Dosierungen wurde der akute orale LD₅₀ herangezogen. Die höchste geprüfte Dosis entspricht 1/10 der LD₅₀.</p> <p><u>Kontrollen:</u> LMKo</p>	<p>-</p> <p>Kein relevanter Nachweis von strukturellen Chromosomenschäden (strukturelle und numerische Anomalien).</p> <p><u>Toxizität:</u> Keine Information.</p>	Lane et al. 1982

Tabelle 22: Tests mit Drosophila (Beispiele)

Mutagenitäts- und Rekombinationstest in Somazellen (SMART: Somatic mutation and recombination test; somatic wing spots; gene mutation)	D. melanogaster	<u>Gabe:</u> inhalativ <u>Dosierung:</u> 5.8 µg/l (LC ₅₀) <u>Kontrollen:</u> NegKo und PoKo	+	Chroust et al. 2007
Mutagenitäts- und Rekombinationstest in Somazellen (SMART: Somatic mutation and recombination test; eye mosaic assay; interchromosomal mitotic recombination in soma cells)	D. melanogaster	<u>Gabe:</u> ? <u>Dosierungen:</u> 8.26 und 16.53 mmol (äquivalent: 200 und 400 ppm; 818 und 1636 mg/m ³) <u>Kontrollen:</u> ?	+	Vogel und Nivard 1993
Mutagenitäts- und Rekombinationstest in Somazellen (SMART: Somatic mutation and recombination test; eye mosaic assay; interchromosomal mitotic recombination in soma cells)	D. melanogaster	<u>Gabe:</u> inhalativ <u>Dosierungen:</u> 100 mmol/ml (9.897 g/ml) <u>Kontrollen:</u> ?	+	Rodriguez-Arnaiz 1988
Erfassung geschlechtsgebundener rezessiver Letalmutationen (SLRLT: Sex linked recessive lethal assay)	D. melanogaster	<u>Gabe:</u> inhalativ <u>Dosierungen:</u> bis 800 mg/m ³ <u>Kontrollen:</u> ?	+	Kramers et al. 1991

Tabelle 23: Humandaten

Test	Zielzellen	Details	Ergebnis	Autoren
Schwesterchromatidaustausch (SCE-Test)	Lymphozyten	Untersuchung an exponierten Arbeitern (N=51) und Kontrollprobanden (N=20) Inhalative Exposition gegenüber Konzentrationen von 0.2 – 1.31 ppm	+	Cheng et al. 2000

Tabelle 24: Genotoxizitätsprüfungen in vivo (inhalative Expositionsroute)

Testsystem	Tier/Zielzellen	Details	Ergebnis/Anmerkungen	Autoren
Mutagenitätsprüfung in Somazellen (keine)				
Mutagenitätsprüfung in Keimzellen (keine)				
Indikatortests in Somazellen				
Comet assay	Ratte Mamma Epithelzellen	<u>Gabe:</u> inhalativ 28 Tage: 6 h/Tag; 7 Tage/Woche <u>Dosierung:</u> 200 ppm <u>Kontrollen:</u> Neg und PoKo	- <u>Toxizität</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein	Hotchkiss et al. 2014
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Leber Niere Milz Magen	<u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (gavage) (2) inhalativ (6 h) <u>Dosierungen:</u> p.o.: 150 mg/kg KG inhalativ: 150 ppm <u>Kontrollen:</u> ?	+ Sowohl nach oraler als auch nach inhalativer Exposition wurde ein sehr geringer Alkylierungsgrad in allen Organen beobachtet. Nach oraler Gabe war der Alkylierungsgrad um das 2- 5 fache höher als nach inhalativer Exposition. Beim jeweiligen Expositionsweg gab es keine deutlichen Unterschiede bezüglich des Alkylierungsgrades der unterschiedlichen Organe. <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein	Reitz et al. 1982
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Leber Lunge	<u>Gabe:</u> inhalativ (1) 4 h (2) wenige Minuten <u>Dosierungen:</u> (1) geringe konstante Dosis von 0,3 mg/l (80 ppm) (2) Spitzenkonzentration bis 18 mg/l (bis 4400 ppm)	+ In beiden Organen wurden positive Effekt induziert (Effekt bei Dosierungs- variante (2) > (1)). <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Baertsch et al. 1991

		<p>metabolisierte Dosierungen nach 12 h: (1) 34 mg/kg KG (2) 140 mg/kg KG</p> <p>Kontrollen: ?</p>		
DNA-Strangbrüche	Maus Leber	<p><u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (2) 1 x i.p. (3) inhalativ (4 h)</p> <p><u>Dosierungen:</u> (1) 100 mg/kg KG (2) 150 mg/kg KG (3) 150 ppm</p> <p><u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo</p>	<p>+</p> <p>1,2-DCE ist genotoxisch nach oraler Gabe und i.p Injektion.</p> <p>-</p> <p>Nach inhalativer Exposition ist 1,2-DCE nicht genotoxisch.</p> <p>(Eine ‚necrogenic‘ Dosis von 500 ppm war ebenfalls nicht genotoxisch.</p> <p>(1000 und 2000 ppm induzierten genotoxische Effekte aber auch hohe Mortalitätsraten.)</p> <p><u>Toxizität:</u> Für jede Expositionsroute wurde die in einem Vortest ermittelte ‚necrogenic‘ Dosis geprüft.</p>	Storer et al. 1984
Humane Daten				
Schwesterchromatidaustausch (SCE-Test)	Lymphozyten	<p>Untersuchung an exponierten Arbeitern (N=51) und Kontrollprobanden (N=20)</p> <p>Inhalative Exposition gegenüber Konzentrationen von 0.2 – 1.31 ppm</p>	<p>+</p> <p>Eine (relative geringe Konzentration) von ca. 1 ppm führt zu einer signifikant erhöhten SCE-Frequenz.</p>	Cheng et al. 2000

Tabelle 25: Genotoxizitätsprüfungen in vivo (orale Expositionsroute)

Testsystem	Tier/Zielzellen	Details	Ergebnis/Anmerkungen	Autoren
Mutagenitätsprüfung in Somazellen				
Mikrokerntest	Maus periphere Blutzellen	<u>Gabe:</u> gavage 1 x/Tag für 7 Tage/Woche über 13 Wochen <u>Dosierungen:</u> M: 100 und 200 mg/kg KG W: 150 und 300 mg/kg KG Die höchsten Dosierungen wurden ab Woche 6 auf 100 mg/kg KG (M) und 150 mg/kg KG (W) infolge Mortalität und fehlender Gewichtszunahme reduziert. <u>Kontrollen:</u> NegKo	- <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: ? - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: s. unter Details	Armstrong und Galloway 1993
Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assay	Muta TM Mouse Leberzellen	<u>Gabe:</u> 1 x p.o. i.p.: (1) 1x/Tag an 5 Folgetagen (2) 1x/Tag an 10 Folgetagen <u>Dosierungen:</u> p.o.: 75 und 150 mg/kg KG i.p.: (1) 5 x 40 mg/kg KG (total 200 mg/kg KG) (2) 6 x 20 mg/kg KG gefolgt von 4 x 40 mg/kg KG (total 280 mg/kg KG) <u>Kontrollen:</u> LMKo	- Weder nach oraler Gabe noch nach i.p. Injektionen wurden relevant erhöhte Gen- mutationsraten induziert. <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Hachiya und Motohashi 2000
Mutagenitätsprüfung in Keimzellen				
Dominant- Letal-Test (Screening im	Maus	<u>Gabe:</u> oral (Trinkwasser) <u>Dosierungen:</u>	- Kein relevanter Nachweis von	Lane et al. 1982

Rahmen einer Mehrgenerationsstudie zur Ermittlung reproduktionstoxischer Effekte)		0,03; 0,09 und 0,29 mg/ml Die Dosierungen entsprechen einer täglichen Aufnahme von: 5,0; 15 und 50 mg/kg KG. Für die Wahl der Dosierungen wurde der akute orale LD ₅₀ herangezogen. Die höchste geprüfte Dosis entspricht 1/10 der LD ₅₀ . <u>Kontrollen:</u> LMKo	strukturellen Chromosomenschäden (strukturelle und numerische Anomalien). <u>Toxizität:</u> Keine Information.	
Indikatortests in Somazellen				
Induktion von DNA-Addukten	Ratte Leber Niere Milz Magen	<u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (gavage) (2) inhalativ (6 h) <u>Dosierungen:</u> p.o.: 150 mg/kg KG inhalativ: 150 ppm <u>Kontrollen:</u> ?	+	Reitz et al. 1982
			Sowohl nach oraler als auch nach inhalativer Exposition wurde ein sehr geringer Alkylierungsgrad in allen Organen beobachtet. Nach oraler Gabe war der Alkylierungsgrad um das 2-5 fache höher als nach inhalativer Exposition. Beim jeweiligen Expositionsweg gab es keine deutlichen Unterschiede bezüglich des Alkylierungsgrades der unterschiedlichen Organe. <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein	
DNA-Strangbrüche	Maus Leber	<u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (2) 1 x i.p. (3) inhalativ <u>Dosierungen</u> (1) 100 mg/kg KG (2) 150 mg/kg KG (3) 150 ppm <u>Kontrollen:</u>	+	Storer et al. 1984
			1,2-DCE ist genotoxisch nach oraler Gabe und i.p. Injektion. -	
			Nach inhalativer Exposition ist 1,2-DCE nicht genotoxisch.	

		LMKo und PoKo	<p>(Eine ‚necrogenic‘ Dosis von 500 ppm war ebenfalls nicht genotoxisch.</p> <p>1000 und 2000 ppm induzierten genotoxische Effekte aber auch hohe Mortalitätsraten.)</p> <p><u>Toxizität:</u> Für jede Expositionsroute wurde die in einem Vortest ermittelte ‚necrogenic‘ Dosis geprüft.</p>	
Humane Daten (keine)				

Tabelle 26: Genotoxizitätsprüfungen in vivo (i.p. Expositionsroute)

Testsystem	Tier/Zielzellen	Details	Ergebnis/Anmerkungen	Autoren
Mutagenitätsprüfung in Somazellen				
Mikrokerntest	Maus periphere Retikulozyten	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierungen:</u> 45, 90, 180 und 360 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo <u>Vorprüfung:</u> 360 mg/kg KG (LD ₅₀)	- <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Morita et al. 1997
Mikrokerntest	Maus Knochenmark- zellen	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierungen:</u> 188 und 376 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo <u>Vorprüfung:</u> 376 mg/kg KG (80% der LD ₅₀)	- <u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: Hypoaktivität, gekrümmte Haltung, gesträubtes Fell bei beiden Dosierungen in unterschiedlicher Intensität - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: ?	Crebelli et al. 1999
Fellfleckentest (Genmutationstest)	Maus Haarzellen	<u>Gabe:</u> 1 x i.p. <u>Dosierung:</u> 300 mg/kg KG <u>Kontrollen:</u> LMKo	uneindeutig <u>Toxizität:</u> Keine Information.	Gocke et al. 1983
Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation	Muta TM Mouse Leberzellen	<u>Gabe:</u> 1 x p.o.	- Weder nach oraler Gabe	Hachiya und Motohashi 2000

assay		<p>i.p.:</p> <p>(1) 1x/Tag an 5 Folgetagen</p> <p>(2) 1x/Tag an 10 Folgetagen</p> <p><u>Dosierungen:</u></p> <p>p.o.:</p> <p>75 und 150 mg/kg KG</p> <p>i.p.:</p> <p>(1) 5 x 40 mg/kg KG (total 200 mg/kg KG)</p> <p>(2) 6 x 20 mg/kg KG gefolgt von 4 x 40 mg/kg KG (total 280 mg/kg KG)</p> <p><u>Kontrollen:</u></p> <p>LMKo</p>	<p>noch nach i.p. Injektionen wurden relevant erhöhte Genmutationsraten induziert.</p> <p><u>Toxizität:</u></p> <p>Keine Information.</p>	
Mutagenitätsprüfung in Keimzellen				
Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assay	Muta TM Mouse seminiferous tubules from testis	<p><u>Gabe:</u></p> <p>i.p.</p> <p>(1) 1 x/Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p>(2) 1x/Tag an 10 aufeinanderfolgenden Tagen</p> <p><u>Dosierungen:</u></p> <p>(1) 5 x 40 mg/kg KG (total: 200 mg/kg KG)</p> <p>(2) 6 x 20 mg/kg KG gefolgt von 4 x 40 mg/kg KG (total: 280 mg/kg KG)</p> <p><u>Kontrollen:</u></p> <p>LMKo</p>	<p style="text-align: center;">-</p> <p>Keine relevante Erhöhung der Genmutationsraten nach kontinuierlicher i.p. Injektion von Dosierungen bis 280 mg/kg KG.</p> <p><u>Toxizität:</u></p> <p>Keine Information.</p>	Hachiya und Motohashi 2000
Indikatortests in Somazellen				
Comet assay	Maus Magen Leber Niere Blase Lunge Gehirn Knochenmark	<p><u>Gabe:</u></p> <p>1 x i.p.</p> <p><u>Dosierung:</u></p> <p>200 mg/kg KG</p> <p><u>Kontrollen:</u></p> <p>LMKo und NegKo</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Statistisch signifikanter Effekte nach Expositionszeiten von 3 h und 24h in Magen, Leber, Niere, Blase, Lunge und Gehirn.</p> <p style="text-align: center;">+</p>	Sasaki et al. 1998

			<p>Knochenmark: Der positive Effekt nach einer Expositionszeit von 3 h ist statistisch signifikant, wohingegen nach einer Expositionszeit von 24 h ein um das 2,7-fache erhöhter Effekt als statistisch nicht signifikant bewertet wird.</p> <p><u>Toxizität</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: nein - letale Effekte: nein</p>	
Induktion von DNA-Addukten	<p>Maus</p> <p>Leber Lunge Niere Hoden Nasenschleimhaut Vormagen Drüsenmagen Dünndarm Knochenmark Milz Thymus</p>	<p><u>Gabe:</u> 1 x i.p.</p> <p><u>Dosierung:</u> 29 mg/kg KG (239 µmoles/kg KG; entspricht 25% der LD₅₀)</p> <p><u>Kontrollen:</u> LMKo</p>	<p>+</p> <p>In der Niere und im Vormagen wurden signifikant erhöhte DNA-Adduktraten ermittelt.</p> <p><u>Toxizität:</u> - klinische Zeichen: nein - Zytotoxizität: ? - letale Effekte: nein</p>	Hellman und Brandt 1986
Induktion von DNA-Addukten	<p>Ratte Maus</p> <p>Zielorgane für beide Spezies: Leber Niere Lunge Magen</p>	<p><u>Gabe:</u> 1 x i.p.</p> <p><u>Dosierung:</u> 200 mg/kg KG</p> <p><u>Kontrollen:</u> ?</p>	<p>+</p> <p>Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurden in allen untersuchten Organen positive Effekte induziert.</p> <p>Die Intensität der Effekte war in den untersuchten Organen sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen ähnlich.</p> <p><u>Toxizität:</u> Keine Information.</p>	Prodi et al. 1986
Induktion von DNA-Addukten	<p>Ratte Maus</p> <p>Zielorgane für beide Spezies: Leber Niere</p>	<p><u>Gabe:</u> 1 x i.p.</p> <p><u>Dosierung:</u> 5000 mg/kg bw KG</p> <p><u>Kontrollen:</u> nein</p>	<p>+</p> <p>Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurden in den untersuchten Organen positive Effekte induziert.</p> <p><u>Intensität der Adduktbildung bei Mäusen in Abhängigkeit vom Geschlecht:</u> W > M</p> <p><u>Intensität der Adduktbildung Ratte (M)/Maus (M):</u></p>	Watanabe et al. 2007

			Ratte (M) > Maus (M) Intensität der Adduktbildung Ratte (M)/Maus (W) ist ähnlich <u>Toxizität:</u> Keine Information.	
DNA-Strangbrüche	Maus Leber	<u>Gabe:</u> (1) 1 x p.o. (2) 1 x i.p. (3) inhalativ (4 h) <u>Dosierungen</u> (1) 100 mg/kg KG (2) 150 mg/kg KG (3) 150 ppm <u>Kontrollen:</u> LMKo und PoKo	+ 1,2-DCE ist genotoxisch nach oraler Gabe und i.p. Injektion. - Nach inhalativer Exposition ist 1,2-DCE nicht genotoxisch. (Eine ‚necrogenic‘ Dosis von 500 ppm war eben- falls nicht genotoxisch. 1000 und 2000 ppm induzierten genotoxische Effekte aber auch hohe Mortalitätsraten.) <u>Toxizität:</u> Für jede Expositions- route wurde die in einem Vortest ermittelte ‚necrogenic‘ Dosis geprüft.	Storer et al. 1984
Humane Daten (keine)				

Tabelle 27: Übersicht zu den in vivo Indikatortests

Zellen/Organ	Expositionsroute		
	oral	inhalativ	i.p.
Leber	+ (R), + (M)	+ (R), + (M)	+ (R), + (M)
Niere	+ (R)	+ (R)	+ (R), + (M)
Milz	+ (R)	+ (R)	
Magen	+ (R)	+ (R)	+ (R), + (M)
Lunge		+ (R)	+ (M)
Niere			+ (R), + (M)
Blase			+ (M)
Mamma, Epithelzellen		- (R)	
Gehirn			+ (M)
Knochenmark			+ (M)
Lymphozyten		+ (HD)	

(R: Ratte; M: Maus; +/-: positives/negatives Ergebnis)