

Ausgabe: Oktober 2011

Stand: Mai 2011

Chloralkane, C₁₄₋₁₇ (Chlorierte Paraffine C₁₄₋₁₇)
(CAS-Nr.: 85535-85-9)

1. AGW

AGW-Vorschlag: 6 mg/m³

Spitzenbegrenzung II; Überschreitungsfaktor 8

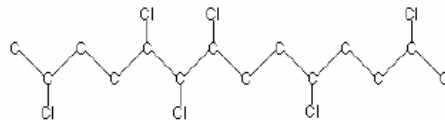
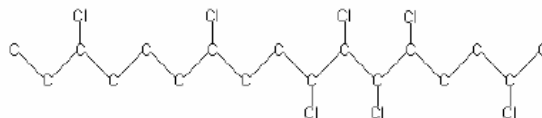
Hinweis auf mögliche Fruchtschädigung: Y

Hinweis auf perkutane Aufnahme: H

2. Stoffcharakterisierung

Summenformel: $C_x H_{(2x-y+2)} Cl_y$, wobei $x = 14 - 17$ and $y = 1 - 17$

Exemplarische Strukturformel:

C₁₄H₂₄Cl₆C₁₇H₂₉Cl₇

Molekulargewicht:	233 – 827 g/Mol
CAS-Nr.:	85535-85-9
Synonyme:	Chlorparaffine, C ₁₄₋₁₇ ; Chloralkane, C ₁₄₋₁₇ ; Chlorparaffin; mittelkettige chlorierte Paraffine
Tropfpunkt:	-45 – 25°C
Siedepunkt:	> 200°C
Dampfdruck (bei 20 °C):	2,7*10 ⁻⁷ kPa (Chlorierungsgrad 52%)
Wasserlöslichkeit:	5 – 27 µg/l
Verteilungskoeffizient (log P _{OW}):	5,5 – 8 (Chlorierungsgrad 45%)
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 18,9 mg/m ³
(Annahme MW 450 g/Mol)	1 mg/m ³ = 0,053 ppm

Einstufung (EU; Verordnung 1272/2008 EC):

H362 Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen
EUH066 Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen
H400, H410 Sehr giftig für Wasserorganismen/ mit langfristiger Wirkung

Mittelkettige Chlorparaffine (MCCPs) sind gesättigte, unverzweigte Kohlenwasserstoffe mit 14-17 Kohlenstoffatomen und einem durchschnittlichen Chlorierungsgrad von 40-70% (w/w) (Minimum von 20% (w/w) möglich). Ihr Dampfdruck ist gering. Inhalative Exposition ist vor allem gegenüber dem Aerosol möglich. (Canadian Environmental Protection Act, 2008; ECB, 2008).

Ausführliche Beschreibungen der verfügbaren toxikologischen Studien und Humandaten finden sich im vorläufigen Bericht zur Risikoabschätzung von MCCPs der Europäischen Union (ECB, 2008), sowie in den Übersichten zur Gefährdungsabschätzung am Arbeitsplatz durch Chlorparaffine der MAK-Kommission (Greim, 1993; 2002; Henschler, 1990). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien.

Übertragbarkeit von Daten anderer Substanzen (read-across Betrachtung):

Kurzkettige Chlorparaffine („short-chain chlorinated paraffins“; SCCPs, CAS-Nr.: 85535-84-8) unterscheiden sich durch ihr um wenige Atome kürzeres Kohlenstoffrückgrat (C₁₀₋₁₃; durchschnittlicher Chlorierungsgrad 40-70% (w/w)). Die vorhandenen Daten für kurzkettigen Chlorparaffine wurden in der Risikobewertung der Europäischen Union (ECB, 2000) zusammengefasst. Es ist ersichtlich, dass die physikalisch-chemischen Eigenschaften beider Substanzklassen, bis auf den etwas niedrigeren Dampfdruck der MCCPs, vergleichbar sind. Die Wirkung auf verschiedene toxikologische Endpunkte, zu denen für beide Gruppen Daten vorliegen, ist vergleichbar (akute, orale Toxizität, Haut- und Augenreizung, Sensibilisierungspotenzial, Zielorgane nach wiederholter Applikation, genotoxisches Potenzial, Fertilitätsminderung und Fruchtschädigung; siehe auch ECB, 2008). Bei mangelhafter Datenlage zu MCCPs werden daher in Einzelfällen Befunde zu SCCPs für Plausibilitätsbetrachtungen herangezogen.

3. Toxikokinetik/Metabolismus

Erfahrungen am Menschen

Humandaten zur inhalativen und oralen Exposition liegen nicht vor. Eine Studie zeigt unter Verwendung eines validierten *in vitro* Hautabsorptionsmodells eine dermale Aufnahme von 0,7% des getesteten MCCP (C₁₅; Chlorierungsgrad 52%) nach 24 h bei humanen Proben. MCCPs wurden in Proben von Muttermilch nachgewiesen (ECB, 2008; Thomas et al., 2006). Dies deutet darauf hin, dass die Exkretion der Substanzen beim Menschen auf diesem Weg möglich ist.

Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine *in vivo* Studien mit inhalativer oder dermaler Exposition und Resorption von MCCPs vor. Mindestens 50% der oral applizierten Dosis im Tierversuch wurde in den Organismus aufgenommen, die orale Absorption von Chlorparaffinen ist demnach gut (ECB, 2008).

Es finden sich keine Hinweise auf einen ausgeprägten First-Pass Effekt. In Metabolismusstudien fand man, dass MCCPs teilweise dechloriert werden und dem oxidativen Abbau unterliegen (beta-Oxidation; Henschler und Lehnert, 1990). Die MCCPs werden zunächst in schnell proliferierenden Geweben mit hoher Stoffwechselaktivität eingelagert (Leber und Schilddrüse) und finden sich erst nach einer Umverteilung vermehrt im Fettgewebe. Eine neuere Studie in Ratten (Fütterung der Tiere über 14 Wochen mit 3000 ppm MCCP, Nachbeobachtungszeitraum: 38 Wochen Kontrolldiät) besagt, dass im Fettgewebe nach ca. 13 Wochen ein Gleichgewichtszustand erreicht wird (♀: 3110 µg MCCPs/g Gewebe; ♂: 1731 µg MCCPs/g Gewebe) und beschreibt die anschließende Elimination aus dem Fettgewebe als biphasisch. Initial beträgt die Halbwertszeit (HWZ) ca. 4 Wochen, in der zweiten Eliminationsphase steigt die HWZ auf 43 Wochen an (CXR Biosciences Ltd und Elcombe, 2005b). Diese Ergebnisse weisen auf ein Akkumulationspotential in diesem Gewebe hin.

MCCPs werden hauptsächlich über den Faeces (GSH-Konjugation) und die Abatmung von CO₂ (v. a. bei niedrig chlorierten Spezies; z.B. Chlorierungsgrad 34%) aus dem Organismus ausgeschieden und nur zu einem sehr geringen Anteil über den Urin. Zusätzlich findet eine Übertragung der Substanzen von den Muttertieren auf die Nachkommen *in utero* sowie über die Laktation statt (ECB, 2008). Generell gilt, dass die Resorption, sowie die *in utero* Weitergabe umgekehrt proportional zum Chlorierungsgrad der MCCPs sind (Henschler, 1990).

4. Akute Toxizität

Erfahrungen am Menschen

Es liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine Studien mit inhalativer oder dermaler Applikation von MCCPs vor.

Im Tierexperiment konnten nach einmaliger inhalativer Exposition gegenüber SCCPs (C₁₁₋₁₃; Chlorierungsgrad 59%; 1 h, Dampf- oder Aerosolexposition, 3300 mg/m³) keine Anzeichen einer lokalen oder systemischen Toxizität festgestellt werden.

Die dermale LD50 liegt für SCCPs (Chlorierungsgrad 59%) circa bei 13000 mg/kg KG in Kaninchen. In Ratten ist die dermale akute Toxizität der SCCPs ebenfalls sehr gering (keine Effekte bei Applikation von 2800 mg/kg KG; Chlorierungsgrad 52%).

Zur akuten oralen Toxizität der MCCPs liegen nur wenige Daten, teils mit geringer Aussagekraft vor. Nach oraler Applikation von sehr hohen Dosen (bis zu 15000 mg/kg KG; Chlorierungsgrad 40-60%) wurde keine Mortalität beobachtet; es wurden nur unspezifische klinische und histopathologische Effekte gefunden (z.B. Piloerektion, Inkontinenz; Vakuolenbildung in Hepatozyten, Nekrosen der Leber, trübe Schwellung von Nierenzellen; ECB, 2008).

5. Reizwirkung/Ätzwirkung

Erfahrungen am Menschen

Es liegen keine Studien vor.

Tierexperimentelle Daten

Zwei Studien, die gemäß den OECD-Richtlinien für die Testung der Reizwirkung von Chemikalien auf die Haut durchgeführt wurden, belegen nur ein sehr geringes reizendes Potential der MCCPs auf die Kaninchenhaut (4 h, okklusive Expositionsbedingungen, 0,5 ml C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad: 40% bzw. 52%, Lösung enthielt 1% Epoxystabilisator; Auswertung Erytheme: 1,5 bzw. 1,3; Ödeme: 0,6 bzw. 0,3). Weitere Studien, welche unter leicht variierenden Bedingungen mit MCCPs verschiedener Chlorierungsgrade (40-60%) in Kaninchen und Ratten durchgeführt wurden, stützen dieses Bild. Nach mehrmaliger Applikation auf die Rattenhaut waren die Effekte leicht verstärkt und eine Tendenz der Haut zum Einreißen wurde festgestellt. Dies ist wahrscheinlich auf die Entfettung der Haut durch die MCCPs zurückzuführen (ECB, 2008).

Ähnlich der Effekte auf die Haut besitzen MCCPs auch nur ein sehr geringes augenreizendes Potential. Dies zeigen mehrere Versuche am Kaninchenauge. Die Testung von 0.1 ml unverdünnter MCCPs (OECD 405; C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad: 40% bzw. 52%, Lösung enthielt 1% Epoxystabilisator), verlief ohne Effekte auf Iris oder Hornhaut. Die Bindehaut der Tiere war leicht gerötet (Auswertung entsprechend der Skala nach Draize: 1; reversibel) und bei zwei Tieren kam es zu leichtem Tränenfluss circa 1-48 h nach Einträufelung der Testlösung. Weitere Tests mit leicht unterschiedlichen Versuchsbedingungen und MCCPs verschiedener Chlorierungsgrade (40-60%) am Kaninchenauge zeigten ebenfalls nur sehr wenig ausgeprägte und zudem reversible Effekte nach Substanzbehandlung (ECB, 2008).

Es liegen keine Berichte vor, welche eine Aussage bezüglich atemwegsreizenden Effekten macht (ECB, 2008).

6. Sensibilisierung

Erfahrungen am Menschen

Es liegen keine Berichte vor.

Tierexperimentelle Daten

Verschiedene Tests an Meerschweinchen belegen, dass MCCPs kein hautsensibilisierendes Potential besitzen (Maximierungstests mit 20% Lösung in Maisöl, C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad: 40-52%, Lösung enthielt 0,2-1% Epoxystabilisator). Es liegen keine Studien zur Atemwegssensibilisierung vor (ECB, 2008).

7. Toxizität nach wiederholter Belastung

Erfahrungen am Menschen

Es liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine Studien zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Belastung vor. Dies gilt ebenfalls für die SCCPs.

Es sind keine qualifizierten Berichte zur Wirkung nach dermalen Exposition vorhanden. Nur eine unzureichend berichtete Studie zur Untersuchung des hautreizenden Potentials der MCCPs an Ratten beinhaltet eine wiederholte dermale Exposition (bis zu 6 Verabreichungen, intermittierende Exposition: 24 h okklusiv, 24 h behandlungsfrei; C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad:51-60%). Es wurde keine systemische Toxizität berichtet (ECB, 2008).

In verschiedenen Studien wurden nach wiederholter oraler Exposition in Ratten systemische Effekte auf Leber, Niere und Schilddrüse gefunden. Drei zentrale Studien sind hervorzuheben:

Eine gut beschriebene 90 Tage Fütterungsstudie wurde gemäß GLP Standards durchgeführt (CXR Biosciences Ltd und Elcombe, 2005a). Männlichen und weiblichen F344-Ratten wurden in diesem Zeitraum täglich 0, 30, 100, 300 oder 3000 ppm MCCPs über die Nahrung verabreicht (C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad: 52%; Dosis ♂: 0, 2,38, 9,34, 23 oder 222 mg/(kg KG x d); Dosis ♀: 0, 2,51, 9,70, 24,6, oder 242 mg/(kg KG x d); Tierzahl pro Gruppe und Geschlecht: n=10, Kontrolle: n=20). Es wurde keine Substanz-induzierte Mortalität, klinische Anzeichen systemischer Toxizität oder Effekte auf Körpergewichtsentwicklung und Fressverhalten der Tiere beobachtet. In der Hochdosisgruppe (3000 ppm) fand sich eine signifikant Erhöhung der Leber- und Nierengewichte. Im Vergleich zur Kontrolle war die Gewichtszunahme der Leber um 13-31% und der Niere um 9-13% erhöht. Zudem konnte eine geringe, jedoch signifikante Abnahme der Triacylglycerin- und Cholesterinspiegel im Blutplasma nachgewiesen werden (28-39% bzw. 14-23%). Weiterhin fanden sich Effekte auf Schilddrüsen-regulierte Hormone (T3, T4, TSH). Bei den männlichen Ratten der Gruppen, die mit 300 und 3000 ppm behandelt worden waren, fand man eine geringe, jedoch signifikante Abnahme des in der Peripherie frei vorliegenden T3-Hormons (26 bzw. 22%). Die Gesamtheit an T3 im Serum (frei und Serumprotein-gebunden) war konstant und auch die T4 Spiegel blieben unbeeinflusst. In der Hochdosisgruppe war zusätzlich ein leichter Anstieg des hypophysären Hormons (TSH) zu sehen (17%). Bei den weiblichen Ratten wurde ein Anstieg des freien T4-Spiegels in der höchsten Dosis berichtet (41%). Die Gesamtmenge an T3 und T4 blieb konstant und es wurden keine behandlungs-bedingten Änderungen des freien T3-Hormonspiegels gefunden. Sowohl bei den Weibchen, die mit 300 als auch 3000 ppm behandelt waren, ergab sich ein dosisabhängiger Anstieg des TSH (20 bzw. 39%). Die Aktivität der hepatische T4-UDP-Glucuronyltransferase war in männlichen Ratten in der Hochdosisgruppe signifikant erhöht. Dieser Effekt war bei den Weibchen bereits ab einer Dosis 9,7 mg/(kg KG x d) (100 ppm) zu sehen. Man fand keine Effekte der MCCPs auf die Proliferation der Peroxisomen in der Leber und die α₂-Globulinspiegel in Leber und Niere. Die histopathologischen Untersuchungen fanden keine Veränderung der Schilddrüse, jedoch in 9 der 10 männlichen Tiere, welche mit

3000 ppm behandelt wurden, fand man eine geringfügige zentrilobuläre Hepatozytenhypertrophie. Angesichts der fraglichen Adversität der bei 100 ppm beobachteten Effekte (T4-UDPGA-Glucoronyltransferaseaktivität) können 300 ppm als NOAEC gewertet werden. Dies entspricht einem NOAEL von 23 mg/(kg KG x d) (bei Weibchen 24,6 mg/(kg KG x d)), zugeführte Dosis. Dem zugrunde liegen die beobachteten Effekte auf Leber und Niere, sowie die veränderten Triglycerid- und Cholesterinspiegel.

In einer weiteren Studie (Poon et al., 1995) wurden MCCPs (C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad 52%) ebenfalls für 90 Tage über die Nahrung an Sprague-Dawley Ratten verabreicht (0, 5, 50, 500 oder 5000 ppm; 10 Ratten pro Gruppe und Geschlecht). Dies entsprach laut den Autoren Dosen von 0; 0,4; 3,6; 36 oder 262 mg/(kg KG x d) bei männlichen bzw. 0; 0,4; 4,2; 42 und 419 mg/(kg KG x d) bei weiblichen Ratten. Innerhalb der Studie wurden weder Mortalität, noch klinische Anzeichen einer Substanz-induzierten Toxizität beobachtet. Von der Substanzexposition unbeeinflusst blieben die Gewichtszunahme und das Fressverhalten der Tiere. Die Cholesterinspiegel im Blut waren bei weiblichen Tieren ab einer Konzentration von 50 ppm (4,2 mg/(kg KG x d)) signifikant erhöht. Anzeichen für eine leichte leber- bzw. nierentoxische Wirkung der MCCPs geben die leicht erhöhte Aktivität der Aspartataminotransferase (ASAT) bzw. leicht erhöhte Spiegel an anorganischem Phosphat bei männlichen Ratten in der höchsten Expositionsgruppe. Ebenfalls in der Gruppe mit der höchsten Exposition, jedoch bei beiden Geschlechtern, waren ein Anstieg des relativen Lebergewichts sowie eine Gewichtszunahme (relativ und absolut) der Niere festzustellen. Bei der histopathologischen Untersuchung der Leber fanden sich in männlichen als auch weiblichen Ratten bereits ab 500 ppm leichte Effekte (z.B. Anisokaryose, Bläschenbildung innerhalb der Nuklei). Zentrilobuläre Hypertrophie der Leber bei weiblichen Ratten wurde bei 5000 ppm beobachtet. Durch die MCCP-Behandlung ergab sich bei männlichen Ratten eine Veränderung der Schilddrüsenmorphologie. Die Effekte (z.B. Größenreduktion, Verlust der Festigkeit, Zunahme der Epithelzellhöhe, Bläschenbildung im Zytoplasma und Nuklei der Epithelzellen) waren gering ausgeprägt und man fand sie bei männlichen Ratten ab einer Konzentration von 500 ppm, bei weiblichen Ratten bereits ab 50 ppm. Bei männlichen Ratten war in allen Dosisbereichen eine Zunahme von tröpfchenartige Einschlüssen in Zellen der Niere zu finden (vgl. α 2u-Globulin Mechanismus). Bei Weibchen beobachtete man dosis-abhängige Effekte auf das Nierenmark (Tubulidilatation). Die geringste Effektkonzentration war 50 ppm (bei 1 von 10 Tieren; bei 500 ppm: 4/10; bei 5000 ppm: 8/10). Dieser Effekt fand sich nicht bei männlichen Ratten. Ausgehend von den beobachteten Effekten (Morphologieveränderung der Schilddrüse bei weiblichen und männlichen Ratten, nierentoxische Effekte bei Weibchen) wird ein NOAEC von 5 ppm (= 0,4 mg/(kg KG x d), zugeführte Dosis) in der Studie ausgewiesen.

Eine weitere 90 Tage Fütterungsstudie in F344-Ratten (IRDC, 1984) (C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad 52%; 0, 10, 100 oder 625 mg/(kg KG x d); 15 Ratten pro Gruppe und Geschlecht) kam zu dem Schluss, dass als kritischer Effekt die renale Toxizität der MCCPs anzusehen ist. Bei den männlichen Tieren fand man sehr leichte Veränderungen der Niere bereits ab 10 mg/(kg KG x d) (3/15 Tieren), dies steigert sich auf 10 von 15 Tieren in der Hochdosisgruppe (vs. Kontrollgruppe 1/15). In weiblichen Tieren sieht man erst ab einer Dosis von 625 mg/(kg KG x d) eine Veränderung der Niere (zytoplasmatische Pigmentierung von Epithelzellen der Nierentubuli). Daneben wird eine leichte Hypertrophie der Leber (♂: bei 100 mg/(kg KG x d) 1/15; bei 625 mg/(kg KG x d) 13/15; ♀ bei 625 mg/(kg KG x d) 13/15) beobachtet. Eine gering ausgeprägte Schilddrüsenhypertrophie trat unabhängig von der Exposition in fast allen männli-

chen Tieren der Behandlungs- sowie der Kontrollgruppe auf. Aus dieser Studie ergibt sich auf Basis der Beobachtungen an den weiblichen Tieren ein NOAEL von 100 mg/(kg KG x d), zugeführte Dosis. Die bei den männlichen Tieren bereits bei 10 mg/kg x d beobachteten nephrotoxischen Effekte werden als Folge des α_2 -Globulin Mechanismus interpretiert und daher von den Autoren nicht für die Festlegung eines humanrelevanten NOAEL herangezogen.

Weitere Fütterungsstudien an Ratten und eine Studie mit Hunden (ausführlicher siehe Abschnitt 14 Tabelle 1 und in ECB, 2008) bestärken die Resultate aus den beschriebenen Untersuchungen.

8. Fertilitätsminderung

Erfahrungen am Menschen

Es liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Daten

Eine Sichtungsstudie (CXR Biosciences Ltd und Stamp, 2006) zu reproduktions- und entwicklungstoxischen Effekten gemäß OECD 421 wurde mit gegenüber der Richtlinie leicht verlängerten Behandlungszeiträumen an Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Die Tiere (12-17 pro Gruppe und Geschlecht) wurden mit 0, 300, 600 oder 1200 ppm MCCPs im Futter behandelt (C_{14-17} ; Chlorierungsgrad 52%). Dies entspricht Körperdosen von 0, 21, 44 oder 84 mg/(kg KG x d) bei männlichen Tieren und 0, 23, 47 oder 99 mg/(kg KG x d) bei den Weibchen. Die Behandlung begann 4 Wochen vor der Verpaarung und wurde bei männlichen Ratten bis zum PND 4 durchgeführt, weibliche Tiere wurden in der Studie durchgängig bis PND 21 behandelt (jeweils Terminierung). In der F_0 -Generation wurden keine substanz-induzierten klinischen Effekte oder ein negativer Einfluss auf Fressverhalten und Körpergewichtsentwicklung gefunden. Es kam zu keinen Veränderungen im Paarungsverhalten. Die Weibchen der Hochdosisgruppe (1200 ppm) hatten marginal erhöhte relative und absolute Lebergewichte. Die Zahl der Implantationen, die daraus resultierenden Nachkommen, die Geschlechterverteilung und auch die Überlebensrate der F_1 -Generation blieben unbeeinflusst (NOAEL maternal (systemische Effekte: Lebergewicht, absolut und relativ, leicht erhöht) = 47 mg/(kg KG x d) (600 ppm)).

In einer Dosisfindungsstudie (IRDC, 1985) wurden männlichen und weiblichen Wistar-Ratten (F_0 -Generation; 5♂/10♀ pro Gruppe) MCCPs über das Futter verabreicht (C_{14-17} ; Chlorierungsgrad 52%). Die Konzentration lag bei 0, 100, 1000 und 6250 ppm (♂: 0, 6, 62, 384 mg/(kg KG x d); ♀: 0, 8, 74, 463 mg/(kg KG x d)). Die Behandlung wurde 28 Tage vor der Verpaarung begonnen, während der Verpaarung fortgeführt und bei Weibchen erst an PND 21 beendet. Fünf ♂ und 10 ♀ Nachkommen wurden willkürlich gewählt und nach oben genanntem Schema bis Tag 70 behandelt. An Tag 6 und 7 wurde jeweils ein Tier pro Gruppe (nur Hochdosis und Kontrolle) der F_1 -Generation getötet. Die übrigen Tiere der F_1 -Generation wurden an PND 21 getötet, ebenso wie die laktierenden Muttertiere. In der F_0 -Generation wurden weder Mortalität, noch histopathologische Veränderungen beobachtet. Die histopathologische Untersuchung erfolgte jedoch nur an behandelten Weibchen und umfasste die Niere, Lunge, Harnleiter und Harnblase (keine Hinweise auf Untersuchung

der Leber oder Schilddrüse). Einzig der Futtermittelverzehr war in der elterlichen Hochdosisgruppe signifikant vermindert. Es wurden keine Substanz-bezogenen Effekte auf die Fertilität gefunden. Die Geburtsrate war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

In einer 14-Tages Studie (Spicer, 1981), in der wiederholt MCCPs über die Nahrung an Ratten verabreicht wurden, waren bei den Weibchen die relative Ovariengewichte in der Hochdosisgruppe (1290 mg/(kg KG x d)) signifikant reduziert (38%). Es fanden sich aber keine histopathologischen Befunde innerhalb der Ovarien (ECB, 2008).

9. Fruchtschädigung

Erfahrungen am Menschen

MCCPs wurden in Muttermilch gefunden (z. B. mittlere gefundene Konzentration: 21 ng/g Fett; Maximum: 320 ng/ g Fett), was in Verbindung mit den Beobachtungen im Versuchstier (siehe unten) Anlass für die Einstufung mit H362 („Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“) war. (ECB, 2008; Thomas et al., 2003; Thomas et al., 2006; Thomas und Jones, 2002).

Tierexperimentelle Daten

Die Weitergabe von MCCPs *in utero* von Muttertieren an die Nachkommen ist experimentell belegt und auch MCCP vermittelte Effekte auf die Nachkommen via Laktation werden beschrieben (ECB, 2008).

Die in Kapitel 8 ausführlich beschriebene Studie (IRDC, 1985) zeigt, dass die Überlebensrate der F₁-Generation der Wistar-Ratten während der Laktation ab 1000 ppm deutlich abgesenkt war (Reduktion der Überlebensrate in der 1000 ppm-Gruppe: 11%, kein Jungtier überlebte die Laktationsperiode bei 6000 ppm). Einige Nachkommen (1-2 Tiere; bei 1000 oder 6250 ppm) zeigten eine verminderte Aktivität und geschwollene dunkle Augen. Bei einem Tier der Hochdosisgruppe wurden hämatologische Effekte gefunden. Bei der histopathologischen Untersuchung der Nachkommen wurde ab 1000 ppm eine allgemeine Blässe der Tiere notiert. Man fand Effekte auf Leber, Niere, Lunge und Milz (jeweils Blässe) und die verstärkte Bildung von Hämatomen, sowie die Ansammlung von Blut um Körperöffnungen, im Gehirn und der Schädelhöhle. Die Schwere der Effekte war dosisabhängig (NOAEL 6-8 mg/kg x d, zugeführte Dosis).

Auf Basis dieser Effekte wurde eine weitere Studie (jedoch mit Sprague-Dawley-Ratten) ausgeführt, um die Effekte auf die F₁-Generation zu bestätigen und die (maternale) Effektkonzentration genauer zu bestimmen. Aus diese Studie (CXR Biosciences Ltd und Stamp, 2006), welche ebenfalls bereits in Kapitel 8 beschrieben wurde, geht hervor, dass die Jungtiere substanz-behandelter Ratten keine klinischen Anzeichen für eine toxische Wirkung der Substanz im getesteten Dosisbereich zeigten (0, 300, 600 und 1200 ppm; NOAEL: 99 mg/ kg x d, zugeführte Dosis)

Eine weitere Studie mit Wistar-Ratten, durchgeführt von Hart und Kollegen (1985), sollte Klarheit über den Mechanismus, welcher zu den beobachteten Hämorrhagien bei den Nachkommen führt, schaffen. Dazu wurden 5 Behandlungsgruppen gebildet, die entweder mit 6250 ppm (MCCPs C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad 52%; ab 4 Wochen vor der Verpaarung) gefüttert wurden oder als Kontrollgruppen dienten. In der Studie wird keine Körperdosis berechnet. Es wird jedoch in Orientierung an die Studie von

IRDC (1985) von einer maternalen Dosis von ca. 400 mg/kg x d (zugeführt) ausgegangen. Das Schema der Verabreichung war wie folgt:

Gruppe 1) 16 Weibchen, Kontrolldiät, ziehen ihre eigenen Nachkommen auf,

Gruppe 2) 26 Weibchen, Behandlungsgruppe, ziehen Nachkommen der Kontrollgruppe 3 auf,

Gruppe 3) 26 Weibchen, Kontrolldiät, ziehen Nachkommen der Substanz-behandelten Weibchen aus Gruppe 2 auf

Gruppe 4) 16 Weibchen, Behandlungsgruppe, ziehen ihre eigenen Nachkommen auf

Gruppe 5) 16 Weibchen, nur bis Trächtigkeitstag 10 mit Substanz behandelt, ziehen ihre eigenen Nachkommen auf (Futterzufuhr ohne Substanz-Behandlung)

Es gab keine Anzeichen für maternale Toxizität. Die Nachkommen der Gruppe 2 und 4 zeigten eine stark erhöhte Mortalität ab PND 12 – 22. Die tot aufgefundenen Tiere zeigten vermehrt Hämorrhagien im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die Jungtiere der Gruppe 2 zeigten zudem ein vermindertes Körpergewicht. Nachkommen, die von Substanz-behandelten Muttertieren gesäugt wurden, zeigten Auswirkungen auf die Blutgerinnung (z. B. Menge des Gerinnungsfaktors X reduziert, Prothrombinzeit verlängert). Das Ausbleiben toxischer Effekte bei den Jungtieren in Gruppe 3 macht deutlich, dass die Auswirkungen auf die Nachkommen erst durch die Übertragung der MCCPs über die Muttermilch stattfindet. Die Beobachtungen aus Gruppe 5 (Ausbleiben toxischer Effekte abweichend von Gruppe 2 und 4) legen nahe, dass dabei eine bestimmte Dosis überschritten werden muss (mobilisierte MCCPs aus dem Fettgewebe scheinen nicht ausreichend).

Konventionelle Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen (C₁₄₋₁₇; Chlorierungsgrad 52%; Gavage; Ratten: Gabe an Trächtigkeitstag 6-19, Terminierung an d 20; 0, 500, 2000 oder 5000 mg/kg x d (Ratten), 0, 10, 30 oder 100 mg/(kg KG x d) (Kaninchen); Kaninchen: Gabe an Trächtigkeitstag 6-27, Terminierung an d 28) fanden keine Veränderungen der Feten (d.h. keine makroskopischen, visceralen oder skelettalen Missbildungen) (IRDC, 1983; 1984).

10. Mutagenität

Ein mutagenes Potential der MCCPs wurde in verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Testungen nicht gefunden (z.B.: Rückmutationstest mit Bakterien (AMES-Test); *in vivo* Chromosomenaberrationstest (Ratte, oral), *in vivo* Mikrokerntest (Maus, oral); Zusammenfassung siehe ECB, 2008; Henschler, 1990).

11. Kanzerogenität

Erfahrungen am Menschen

Es liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung des kanzerogenen Potentials der MCCPs vor. Verschiedene Untersuchungen zum kanzerogenen Potential von SCCPs zeigten eine erhöhte Inzidenz von Tumoren der Leber in Ratten beiderlei Geschlechts, sowie männlichen Mäusen, zudem Nierentumoren in männlichen Ratten und Tumore in der Schilddrüse von weiblichen Ratten und Mäusen (Canadian Environmental Protection Act, 2008; ECB, 2008; Henschler, 1990). Eine ausführliche Darstellung der vermuteten mechanistischen Hintergründe finden sich in den anfangs erwähnten Übersichtsarbeiten (ECB, 2008; Greim, 1993; 2002; Henschler, 1990).

12. Sonstige Daten

Im Rahmen der „European Strategy on Endocrine Disrupting Chemicals“ wurden die MCCPs 2002 erstmals als hormonell wirksame Stoffe Kategorie 1 eingestuft (RPS BKH, 2002). Hintergrund, diese Substanzklasse zu bewerten, war deren Produktionsvolumen (HPV-Stoffe). Die Einstufung erfolgte anhand der in mehrere Studien beschriebenen Auswirkungen der MCCPs auf den Plasmaspiegel des Schilddrüsenhormons T4 (verringert) und des Hypophysenhormons TSH (erhöht), sowie der histopathologischen Veränderungen der Schilddrüse und eine Abnahme von Vitamin A in der Leber (LOAEL 43-1000 mg/(kg KG x d); DHI, 2007; EC, 1999; RPS BKH, 2002)¹.

Die hormonelle Wirksamkeit von Chemikalien ist bislang kein Gefährlichkeitsmerkmal nach RL 67/548/EWG bzw. Verordnung 1272/2008 EC, es gibt dementsprechend auch keine Einstufung und Kennzeichnung dieser Eigenschaft in Anhang der Richtlinie.

13. Ableitung des Grenzwertes

Toxizität nach wiederholter Belastung:

Aus den vorangegangenen Beschreibungen der beobachteten Toxizität nach wiederholter MCCP Exposition wurden als kritische Effekte für mittelkettige Chlorparaffine die systemischen Effekte auf Leber, Niere und Schilddrüse gefunden.

Für die Ableitung des AGWs muss wegen fehlender Inhalationsstudien eine Studie mit oraler Substanzverabreichung gewählt werden. Dieses Vorgehen scheint gerechtfertigt, da keine relevanten first-pass-Effekte bekannt sind und da die lokale Toxizität (Reizwirkung bei Inhalation) bei MCCP nicht ausschlaggebend sind.

Die drei maßgeblichen Studien mit oraler Verabreichung sind in Kapitel 7 ausführlich dargestellt.

Der jeweilige NOAEL in den drei Studien (CXR, 2005a; Poon et al., 1995; IRDC, 1984) unterscheidet sich relevant (23 mg/kg x d vs. 0,4 mg/kg x d vs. 100 mg/kg x d). Teilweise basieren diese Differenzen auf nicht humanrelevanten Endpunkten und müssen deshalb nicht ausgeräumt werden, teilweise sind beim ausgewiesenen NOAEL noch marginale Effekte erkennbar, so dass die nähere Analyse ein homogenes Bild für die humanrelevanten Daten ergibt:

¹ Diese Studie und weitere Informationen zur europäischen Strategie für hormonell wirksame Stoffe sind auf der folgenden Internet-Seite der EU-Kommission zusammengestellt: http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/substances_en.htm.

- Die in der Ratte beschriebenen Effekte auf die Schilddrüse und deren Hormone sind nicht quantitativ für die Risikobewertung anwendbar (Atterwill et al., 1992; Capen, 1994; Lewandowski et al., 2004; McClain, 1995). Bei der CXR, 2005a Studie gefundene Induktion der Leberenzymaktivität (nur T4-UDP-Glucuronyltransferase) weist darauf hin, dass die Effekte mit einer veränderten Schilddrüsenhormonregulation zusammenhängen. Deshalb können auch diese Effekte nicht auf den Menschen übertragen werden.
- Die Studie von Poon und Kollegen (1995) berichtet nierentoxische Effekte bei Weibchen mit einem NOAEC von 5 ppm (NOAEL 0,4 mg/(kg KG x d)). Die gefundene Nierentoxizität bei den weiblichen Tieren deutet daraufhin, dass der Effekt nicht allein auf dem α 2u-Globulin-Mechanismus beruhen kann und ist deshalb potenziell human-relevant. Allerdings werden die angewandten Kriterien zur Einteilung der Effekte in anderen Übersichtsarbeiten (ECB, 2008) als wenig verlässlich erachtet. Somit wird die niedrige Effektkonzentration als nicht anwendbar für die Risikobewertung angesehen.
- IRDC (1984) gibt zwar einen NOAEL von 100 mg/kg x d an. Bei dieser Dosis wurde jedoch noch eine Leberhypertrophie bei 1/15 männlichen Tieren vorgefunden. Nach Einbeziehung dieses Effekts deckt sich der anzunehmende NOAEL größenordnungsmäßig mit dem der Studie CXR, 2005a.
- Die in der Studie von Poon et al. (1995) vorgefundene Erhöhung des Cholesterinspiegels bei 4,2 mg/kg x d (nur weibliche Tiere) steht im Widerspruch zur Absenkung des Cholesterinspiegels in der Studie von CXR (2005a) bei ca. 220 mg/kg x d. Zugleich zeigte sich in der Studie von CXR (2005a) bei ca. 220 mg/kg x d eine Hepatozytenhypertrophie. Dieser Wert ist konsistent mit der Studie von Poon et al. (1995), wo bei männlichen Tieren bei einer Dosis von ca. 260 mg/kg x d eine entsprechende Hypertrophie zu sehen war. Da die Veränderung in den Cholesterinspiegeln in der Studie von Poon et al. (1995) nur bei weiblichen Tieren beobachtet wurde, da zudem von einer hohen Variabilität im Cholesterinspiegel bei den Tieren (bis zu 50% gegenüber Gruppenmittelwert) berichtet wird (ECB, 2008), werden diese Befunde bei der Ableitung eines NOAEL nicht berücksichtigt.

Insgesamt ist die genannte Studie (CXR Biosciences Ltd und Elcombe, 2005a) gut durchgeführt und kommt zu einer NOAEC von 300 ppm (NOAEL 23 mg/kg x d; zugeführte Dosis). SCHER (2008) unterstützt die Auswahl dieses NOAEL als maßgebliche Dosis für eine Risikoabschätzung. Die adversen Effekte, welche bei 3000 ppm beschrieben werden, sind

- die Senkung des Triacylglycerin- und Cholesterinspiegels, sowie
- eine Gewichtszunahme von Leber und Niere bei beiden Geschlechtern und
- (nur bei Männchen) eine zentrilobuläre Hepatozytenhypertrophie.

Ausgehend von diesem NOAEL von 23 mg/ kg KG x d und unter Verwendung der Standardfaktoren wird ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) ermittelt. Dabei wird ausgehend von den experimentell ermittelten Daten zur Aufnahme der MCCPs nach oralen und dermalen Applikation (50% orale Resorption (*in vivo*); 1% dermale Absorption (*in vitro*)), sowie ihrem sehr hohen $\log P_{OW}$ und der geringen Wasserlöslichkeit nicht von einem höheren Wert für die inhalative Resorption auszugehen als er bei oraler

Applikation bestimmt wurde. Man geht also von einer 50%igen inhalativen Resorption aus (ECB, 2008).

Resorption: 0,5

Allometriefaktor (Ratte-Mensch): 1/4

Zeitextrapolationsfaktor (subchronisch- chronisch): 1/2

Variabilitätsfaktor (Interspezies- und Intraspeziesvariabilität): 1/5

Körpergewicht: 70 kg

Atemvolumen: 10 m³/Tag

Expositionsszenario Arbeitsplatz (5d/Woche): 7/5

Externe Belastung als Luftkonzentration: 2

Resultierender AGW: 6 mg/m³ (gerundet von 5,6 mg/m³)

Die vorliegenden Daten liefern keinen Hinweis, der ein Abweichen von den Defaultfaktoren rechtfertigen würde. Ein Zeitextrapolationsfaktor scheint auch deshalb erforderlich, weil die lange biologische Halbwertszeit auf eine relevante Akkumulation der MCCP schließen lässt.

Kurzzeitwert:

Bei Stoffen mit einer langen Halbwertszeit ist der Beitrag von Expositionsspitzen zur Konzentration im Körper sehr gering. Bei einem Überschreitungsfaktor 8 ergibt sich eine daraus resultierende Konzentration von 48 mg/m³. Dies scheint auf Basis der vorliegenden Informationen zur lokalen Reizung bei akuter Exposition von Ratten gegenüber SCCP vertretbar (keine Anzeichen lokaler oder systemischer Toxizität bei 3300 mg/m³). MCCPs werden demnach der Kategorie II zugeordnet mit einem Überschreitungsfaktor von 8.

Kanzerogenität:

MCCPs sind in der EU nicht als krebserzeugend eingestuft, jedoch auch nicht in einer Langzeitstudie getestet. Für SCCP liegt jedoch eine Einstufung in die Verdachtskategorie (Cat.2; CLP-Verordnung) vor und eine entsprechende Bewertung durch die WHO als „possibly carcinogenic to humans“ für C₁₂ bei einem durchschnittlichen Chlorierungsgrad von 60% (Group 2B; IARC, 1990). Auch für langkettige CCP wurden Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten durchgeführt, die in einer zusammenfassenden Bewertung der WHO (IARC, 1990) als „begrenzter Hinweis“ auf eine krebserzeugende Wirkung gewertet werden. Die dort beschriebenen Inzidenzen und Dosierungen für krebserzeugende Effekte beinhalten eine schwächere Wirkstärke als bei SCCP, sofern sich der grundsätzliche Krebsverdacht bestätigen würde. Wenn also auch keine Langzeitstudie für MCCPs vorliegt, muss erwartet werden, dass sich ebenfalls ein Krebsverdacht ergeben könnte, wobei eine mögliche krebserzeugende Wirkstärke vermutlich unter derjenigen für SCCP liegt. Dies kann auch aus einer Bewertung der Deutschen Forschungsgemeinschaft geschlossen werden: auf Grundlage der Ergebnisse der Lebenszeitstudien für kurz- und langkettige Chlorparaffine wurden diese ohne Differenzierung von der Arbeitsplatzkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft in die Kategorie 3B (Verdachtskategorie) eingeordnet, jedoch angemerkt: „Das kanzerogene Potenzial steigt mit abnehmender Ketten-

länge der Paraffine einerseits, mit steigendem Chlorgehalt andererseits“ (Henschler, 1990). Auf dieser Basis wurde von der MAK-Kommission auf die Ableitung einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration verzichtet (Henschler, 1990). Diese Einschätzung wurde 1993 und 2002 durch mechanistischen Hintergrunddaten bestärkt und so beibehalten (Greim, 1993; 2002).

Gegenstand der folgenden Überlegungen ist nicht die Frage einer Einstufung von MCCP in Hinblick auf eine mögliche krebserzeugende Wirkung, stattdessen soll abgeschätzt werden, ob bei Vorliegen einer Krebseinstufung eine ggf. abgeleitete Expositionsrisikobeziehung (ERB) den oben abgeleiteten AGW (nicht krebserzeugende Wirkung) in Frage stellen würde.

Im Rahmen der vorliegenden AGW-Ableitung wurde zur Orientierung das Auftreten von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen nach Exposition gegenüber 0, 312 oder 625 mg/kg x d SCCP bei Ratten für eine Quantifizierung der kanzerogenen Wirkstärke herangezogen. Es ergibt sich eine T25 von ca. 300 mg/kg x d. Bei linearer Umrechnung auf ein Risikoniveau von 4 Promille für krebserzeugende Wirkung (Toleranzrisiko) ergibt sich eine korrespondierende zugeführte Dosis von 4,8 mg/ kg x d für SCCP. Nach Umrechnung in eine humanrelevante äquivalente Dosis (allometrisches scaling) würde dies zu einer Dosis von 1,2 mg/ kg x d für SCCP führen.

Für eine Plausibilitätsüberlegung vergleichen wir diese Dosis mit der AGW-analogen Dosis für MCCP. Diese liegt bei:

$23 \text{ mg/kg x d (NOAEL)} / 4 \text{ (Scaling)} / 2 \text{ (Zeitextrapolationsfaktor)} / 5 \text{ (Variabilitätsfaktor)} = 0,575 \text{ mg/kg x d}$ (ebenfalls als zugeführte Dosis vor Umrechnung in einer arbeitsplatzäquivalente Arbeitsplatzkonzentration).

Aus dem Vergleich: Dosis für erwartetes Toleranzrisiko für SCCP (1,2 mg/kg x d) und der AGW-analogen Körperdosis für MCCP (0,575 mg/kg x d) ergibt sich, dass vermutlich beim hier abgeleiteten AGW nicht mit einem nicht tolerierbaren Krebsrisiko gerechnet werden muss. Da angesichts der fehlenden Genotoxizität mit einer sublinearen Expositionsrisikobeziehung oder mit einem Schwellenwert für krebserzeugende Wirkung bei SCCP gerechnet werden kann, liegt das Toleranzrisiko für SCCP vermutlich über der zum Vergleich herangezogenen Dosis (> 1,2 mg/kg x d). Außerdem sollte das Krebsrisiko für MCCP tendenziell geringer sein als für SCCP, so dass sich die Spanne zwischen den Vergleichswerten (AGW MCCP zu ERB MCCP bei Toleranzrisiko) vergrößern dürfte.

Diese Berechnung muss zweifellos sehr ungenau und spekulativ bleiben, zeigt jedoch, dass wir mit einer AGW-Ableitung ohne Berücksichtigung der nicht geprüften Kanzerogenität vermutlich keine Vernachlässigung eines grundsätzlich nicht auszuschließenden Krebsrisikos vornehmen.

Dermale Exposition und Hautaufnahme:

Es liegen keine angemessenen Studien zur Hautresorption nach wiederholter dermaler Applikation von MCCP vor. Eine unzureichend berichtete Studie schildert keine systemische Toxizität nach mehrmaliger dermaler Exposition gegenüber MCCPs. Für kurzkettige Chlorparaffine (SCCPs) wurde eine geringe akute dermale Toxizität (LD50 > 2800 mg/kg) gefunden und Versuche mit *in vitro* Hautabsorptionsmodellen (human) zeigten zudem keine ausgeprägte dermale Resorption der MCCPs. Die MCCPs sind visköse Flüssigkeiten mit einem hohen Molekulargewicht, was ebenfalls für eine geringe perkutane Aufnahme spricht. Auf Basis von *in vitro*-Daten wurde ei-

ne perkutane Resorption von ca. 1% für MCCP abgeschätzt, die jedoch mit hohen Unsicherheiten verknüpft ist (Cherrie und Semple, 2010).

Diese grundsätzlich niedrige perkutane Aufnahme würde im Regelfall nicht zur Vergabe eines Hinweises auf relevante Hautaufnahme (Kennzeichnung „H“) führen. Im vorliegenden Fall werden MCCP jedoch häufig in Kühlschmierstoffen angewendet, bei denen die dermale Exposition eine zentrale Rolle spielt. Deshalb wurde im Folgenden geprüft, ob die perkutane Aufnahme im Vergleich zur inhalativen Aufnahme bei Kühlschmierstoff-Expositionsszenarien zu beachten ist.

Cherrie und Semple (2010) berechneten die dermale Exposition gegenüber MCCP bei Exposition gegenüber wassermischbaren (wg) und nichtwassermischbaren (nwm) Kühlschmierstoffen (KSS) und fanden eine tägliche Dosis von 520 mg MCCP /Tag im typischen Fall und von 25000 mg MCCP/Tag in einem noch vorstellbaren, jedoch ungünstigen Fall („reasonable worst case“, RWC), die bei nwm KSS auf die Haut gelangen. Die Exposition gegenüber MCCP aus wg KSS war deutlich geringer. Hier lag der RWC bei 520 mg MCCP/Tag. Bei einer unterstellten perkutanen Resorption von 1% ergibt sich eine innere Dosis von

nwm KSS: typisch: 5,2 mg MCCP/d; RWC: 250 mg/d

wg KSS: typisch: 0,3 mg MCCP/d; RWC: 5,2 mg/d

Bei dieser Berechnung wurde zugrunde gelegt, dass ein wassermischbare KSS typischerweise 8% MCCP enthalten kann (nach Mischung mit Wasser als wg KSS ca. 0,5%) bzw. 20% in RWC und ein nwm KSS typischerweise 10% MCCP, jedoch im RWC 70% MCCP enthält.

Eine typische Konzentration für KSS-Expositionen nach dem Stand der Technik für den Luftpfad liegt bei 10 mg/m³ (ehemaliger MAK-Wert für KSS, sowohl nwm KSS wie wg KSS). Unterstellt man demnach eine Aerosolkonzentration von 10 mg KSS/m³ in der Raumluft am Arbeitsplatz, ein Atemvolumen von 10m³/d (bei einem 8h-Arbeitstag) und eine Resorption von 50%, so resultiert eine innere Belastung von 50 mg KSS/Tag. Bei Annahme einer Konzentration von MCCP im Aerosol wie in der Flüssigkeit von 10% (nwm KSS) bzw. 0,5% (wg KSS) bzw. 70% (nwm KSS) und 1,2% (wg KSS) im RWC führt dies zu 5 mg MCCP/Tag (nwm KSS) bzw. 0,25 mg MCCP/Tag aus wg KSS (innere Belastung) bzw. 35 mg/d (nwm KSS) und 0,6 mg/d (wg KSS) im RWC.

Innere Belastung mit MCCP bei Anwendung von MCCP in Kühlschmierstoffen				
	Wassergemischte KSS		Nichtwassermischbare KSS	
	Inhalative Aufnahme	Perkutane Aufnahme	Inhalative Aufnahme	Perkutane Aufnahme
Typical case	0,25 mg/d	0,3 mg/d	5 mg/d	5,2 mg/d
Reasonable worst case	0,6 mg/d	5,2 mg/d	35 mg/d	250 mg/d

Der Vergleich der berechneten täglichen Dosen (MCC über Hautpfad / MCC über Inhalationspfad) zeigt, dass die innere Belastung mit MCCP in relevantem Ausmaß über den Hautpfad erfolgt. Aus diesem Grunde wird trotz der wahrscheinlich geringen prozentualen perkutanen Aufnahme von MCCP ein Hinweis „H“ in Verbindung mit dem AGW vergeben, der über ein bedeutendes Expositionsszenario (Kühlschmierstoffanwendung am Arbeitsplatz) begründet ist.

Reizwirkung:

Die lokale Reizwirkung auf Haut und Augen wird, ausgehend von tierexperimentellen Ergebnissen, als sehr gering eingeschätzt. Die beobachtete Tendenz der Haut zu Sprödhheit und Rissigkeit nach mehrmaliger dermaler Exposition ist wahrscheinlich auf die entfettende Eigenschaft der MCCPs zurückzuführen.

Bezüglich des atemwegsreizenden Potenzials liegen keine Berichte vor. Ausgehend von dem geringen Potenzial zur Haut- und Augenreizung, sowie dem Fehlen von Fallberichten nach beruflicher Exposition bezüglich dieses Endpunkts und der allgemeinen Wirkcharakteristik der MCCP wird allerdings davon ausgegangen, dass die Substanzgruppe nicht atemwegsreizend wirkt.

Sensibilisierung:

Mehrere Tests an Meerschweinchen zeigen, dass MCCPs kein hautsensibilisierendes Potenzial besitzen. Untersuchungen zur atemwegssensibilisierender Wirkung liegen nicht vor. Es erfolgt keine Einstufung in Kategorien der Sensibilisierung.

Fruchtschädigung/ frühe postnatale Effekte:

Vom Wirkpotenzial her betrachtet (Auftreten in der Muttermilch, adverse Effekte in der F1-Generation im Tierexperiment) ist die Vergabe des H362 bei der derzeitigen Einstufung durch die EU begründet. Möglicherweise stehen die beschriebenen Effekte mit einem Mangel an Vitamin K in der frühen postnatalen Phase bei Ratten in Verbindung. Es ist davon auszugehen, dass während der Trächtigkeit bzw. Schwangerschaft sowohl der Ratte wie des Menschen eine ausreichende Vitamin K-Versorgung stattfindet, so dass in dieser Zeit keine entwicklungstoxischen Effekte zu erwarten sind. Möglicherweise sind die in der Postnatalphase bei der Ratte beschriebenen Effekte jedoch auch für die Postnatalphase beim Menschen relevant, obwohl einige postnatale Entwicklungsphasen bei der Ratte beim Menschen in die pränatale Phase fallen (SCHER, 2008).

In Dosisbereichen, die von den Muttertieren ohne Schaden toleriert werden, wirken MCCPs weder embryotoxisch, noch teratogen noch nachteilig auf die Entwicklung der Nachkommen. Der berichtete NOAEL für fruchtschädigende Wirkung aus der Studie von IRDC (1985) erscheint deutlich zu niedrig und ist durch die Dosisstufung der genannten Studie bedingt. Der LOAEL in dieser Studie liegt bei einer 10fach höheren Dosierung. Andere Untersuchungen (Hart et al., 1985; CXR, 2006) führen zu deutlich höheren NOAEL. Wir gehen davon aus, dass der NOAEL für maternale Effekte aus der Studie von CXR (2006) in Höhe von 47 mg/kg x d zugleich einen NOAEL für fetale oder frühe postnatale Effekte darstellt. In der Studie von CXR (2006) wurde sogar ein NOAEL für entwicklungstoxische Effekte von 99 mg/kg x d (maternale zugeführte Dosis) gefunden. Dieser NOAEL ist jedoch nicht heranzuziehen, weil er höher ist als der LOAEL in der Studie von IRDC (1985). Die Unterschiede im LOAEL können durch Speziesdifferenzen bedingt sein.

Bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwerts ist angesichts eines maternalen NOAEL für fruchtschädigende Wirkung von 47 mg/kg x d (inkl. postnataler Effekte über Lak-

tation, maternale zugeführte Dosis CXR, 2006) davon auszugehen, dass bei Einhaltung des AGW keine pränatalen Effekte zu befürchten sind (Kennzeichnung: Y) und keine Effekte für das neugeborene Kind bei Exposition über die Muttermilch auftreten. In der Studie von IRDC (1985) wurden noch bei 62-75 mg/kg x d (maternale Dosis; zugeführt) Effekte auf die Nachkommen (vermutlich über den Laktationspfad) gefunden. Die beschriebenen Effekte in der Studie von Hart et al., 1985 wurden bei einer (nur ungefähr abgeschätzten) Dosis von 400 mg/kg x d beobachtet.

14. Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1: Toxische Effekte bei wiederholter Belastung

Spezies	Applikation/ Testsubstanz	Dosis [ppm]	Zeit	NOAEL [mg/(kg KG x d)] (NOAEC) [ppm]	Effekte oberhalb NOAEL	Weitere Effekte (bei höherer Dosis oder als nicht advers gewertet)	Untersuchungstiefe	Referenz
Subchronische Toxizität								
Ratte, Fischer F344	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	30, 100, 300, 3000	90 d	23 (300)	Erhöhtes Gewicht von Leber und Niere, Abnahme der Triacylglycerin- und Cholesterinplasmaspiegel	- 100 ppm: ♀: Aktivität der T4-UDPGA-Glucuronyltransferase ↑ - 300 ppm: ♂: freies T3 ↓; ♀: TSH ↑, Aktivität der T4-UDPGA-Glucuronyltransferase ↑ - 3000 ppm: ♂: freies T3 ↓, zentrilobuläre Hepatozytenhypertrophie; ♀: freies T4 im Plasma ↑; ♀ und ♂: TSH ↑, Aktivität der T4-UDPGA-Glucuronyltransferase ↑	Klinische U., Körpergewichtsentwicklung, Klinische Chemie (auch Parameter für Leber-, Nieren- oder Schilddrüsentoxizität), Histopathologische U.	(CXR Biosciences Ltd und Elcombe, 2005a)
Ratte, Sprague- Dawley	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	5, 50, 500, 5000	90 d	0,4 (5)	Dosisabhängige morphologische Veränderungen der Schilddrüsen (Follikelgröße ↓, Epithelzellhöhe ↑, Bläschenbildung im Zytoplasma und Nuklei der Epithelzellen → bei ♀ ab 50 ppm und ♂ ab 500 ppm)	- 50 ppm: ♀: Cholesterinserumspiegel ↑, Niere: Tubulidilatation im Nierenmark (1/10) - 500 ppm: ♀: Cholesterinserumspiegel ↑, Leber: Homogenitätsverschiebung perivenöser Areale, Niere: Tubulidilatation im Nierenmark (4/10); ♀ und ♂: Leber: Bläschenbildung innerhalb Nuclei und Anisokaryose - 5000 ppm: ♂: ASAT ↑, P _i ↑; ♀: Cholesterinserumspiegel ↑, Niere: Tubulidilatation im Nierenmark (8/10); ♀ und ♂: abs. und rel. Gewicht von Leber und Niere ↑, Leber: Homogenitäts-	Klinische U., Körpergewichtsentwicklung, Analyses des Urins, Hämatologie und Biochemie (Blut), Histopathologische U.	(Poon et al., 1995)

Spezies	Applikation/ Testsubstanz	Dosis [ppm]	Zeit	NOAEL [mg/(kg KG x d)] (NOAEC) [ppm]	Effekte oberhalb NOAEL	Weitere Effekte (bei höherer Dosis oder als nicht advers gewertet)	Untersuchungstiefe	Referenz
						verschiebung perivenöser Areale, Bläschenbildung innerhalb Nuclei und Anisokaryose, einzelne nekrotische Zellen - bei ♂ in allen Dosisbereichen ↑ von hyalinen Tröpfchen in der Niere		
Ratte, Fischer F344	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	10, 100, 625 ¹	90 d	100	Morphologische Veränderungen der Niere (♀: Pigmentierung der Nierentubuluszellen; ♂: „chron. Nephritis), sowie Harneiweiß, Ketonkörper, Bilirubin und Urobilinogen ↑ bei ♀ und ♂ und Wasserzufuhr ↓ bei ♀	- 100: ♀ und ♂: abs. und rel. Gewicht der Leber ↑ - 625: ♂: abs. Gewicht Schilddrüse ↑, „chron. Nephritis“ (bereits Spuren bei 10 (3/15) und 100 (4/15)), Schilddrüse: Hypertrophie, Hyperplasie; ♀: Serumcholesterinspiegel ↑; ♀ und ♂: Futterzufuhr und Körpergewichtszunahme ↓, Plasmaproteinspiegel gesamt ↑, Urinvolumen in Woche 5, 8 und 13 ↓, abs. und rel. Gewicht von Leber und Niere ↑, abs. Gewicht der Nebenniere ↑, hepatozelluläre Hypertrophie	Klinische U., Körpergewichtsentwicklung, Analyses des Urins, Hämatologie und Biochemie (Blut), Ophthalmologische U., Histopathologische U.	(IRDC, 1984)
Ratte, Wistar	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	500, 2500 , 5000	90 d	- ²	-	- 500 ppm: ♀: rel. Gewicht der Leber ↑ - 2500 ppm und 5000 ppm: ♂: Körpergewichtszunahme ↓; ♀ und ♂: rel. Gewicht von Leber und Niere (nur bei 5000 ppm) ↑, Proliferation des glatten ER in Leberzellen - ♀ und ♂: dosisabhängige Nierenkongestion (mikroskopisch o. B.), histochemisch o. B.	Klinische U., Körpergewichtsentwicklung, Hämatologie und klinische Chemie, Histopathologische U.	(Birtley et al., 1980)

Spezies	Applikation/ Testsubstanz	Dosis [ppm]	Zeit	NOAEL [mg/(kg KG x d)] (NOAEC) [ppm]	Effekte oberhalb NOAEL	Weitere Effekte (bei höherer Dosis oder als nicht advers gewertet)	Untersuchungstiefe	Referenz
Ratte, Fischer F344	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	150, 500, 1500 , 5000 , 1500 0	14 d	170 (1500)	Effekte auf die Leber	- 5000 ppm: ♀ und ♂: abs. und rel. Gewicht der Leber ↑, Hypertrophie von Leberzellen - 15000 ppm: ♀: abs. und rel. Gewicht der Ovarien ↓ (aber histopathologisch o. B.); ♀ und ♂: Futterzufuhr ↓, abs. und rel. Gewicht der Leber ↑, Hypertrophie von Leberzellen	Klinische U., Körpergewichtsentwicklung, Untersuchung der Leberenzyme (Proteinmenge, Aminopyrindemethylase, Cytochrom P450 Oxidasen), Histopathologische U. beschränkt auf Leber, Niere, Milz und Ovarien	(Spicer, 1981)
Ratte, -	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	1000 , 2500 , 5000	5 d	-	-	o. B.	Klinische U., Makroskopische U. von Abdomen, Thorax und Schädel	(IRDC, 1982)
Hund, Beagle	Oral (Futter)/ C ₁₄₋₁₇ ; 52% Chlor	10, 30, 100 ¹	90 d	-	-	- ab 30: ♀ und ♂: Anzahl der Leberzellen ↑, Hepatozyten: unscharf, blass, vergrößert, Proliferation des glatten ER - 100: ♂: rel. Gewicht der Leber ↑; ♀ und ♂: Serumphosphataseaktivität ↑	Klinische U., Analyses des Urins, Hämatologie und Klinische Biochemie, Histopathologische U.	(Birtley et al., 1980)

♂ = männliche Tiere, ♀ = weibliche Tiere, U. = Untersuchung, ASAT = Aspartataminotransferase, P_i = anorganisches Phosphat im Blut, abs. = absolutes, rel. = relatives, chron. = chronische, o. B. = ohne Befund, ER = endoplasmatisches Reticulum

¹ Die Dosis ist als mg/(kg KG x d) angegeben.

² Keine kritische Dosis bestimmbar, aufgrund mangelhafter Tiefe der Beschreibung der Beobachtungen

15. Literatur

Atterwill, C.K.; Jones, C.; Brown, C.G. (1992)

Mechanisms of species-dependent thyroid toxicity, hyperplasia, and neoplasia induced by xenobiotics

In: Atterwill, S.K.; Flack, J.D., *Endocrine Toxicology*, Cambridge University Press Cambridge, 137-182

Birtley, R.D.; Conning, D.M.; Daniel, J.W.; Ferguson, D.M.; Longstaff, E.; Swan, A.A. (1980)

The toxicological effects of chlorinated paraffins in mammals

Toxicology and Applied Pharmacology, 54, 514-525

Canadian Environmental Protection Act (2008)

Follow-up Report on a PSL1 Assessment for Which Data Were Insufficient to Conclude Whether the Substances Were "Toxic" to the Environment and to the Human Health. Chlorinated Paraffins

http://www.ec.gc.ca/ceparegistry/documents/subs_list/ChlorinatedParaffins/CPs_followup.pdf

Capen, C.C. (1994)

Mechanisms of chemical injury of thyroid gland

Progress in Clinical and Biological Research, 387, 173-191

Cherrie, J.W.; Semple, S. (2010)

Dermal exposure to metalworking fluids and medium-chain chlorinated paraffin (MCCP)

Annals of Occupational Hygiene, 54, 228-235

CXR Biosciences Ltd; Elcombe, B.M. (2005a)

A dietary study to determine the 90 day NOAEL of medium chain chlorinated paraffins (Cereclor S52) in male and female Fisher 344 rats. CXR0273

CXR Biosciences Ltd, Dundee, UK. Unpublished report

CXR Biosciences Ltd; Elcombe, B.M. (2005b)

A dietary study to investigate the toxicokinetics of medium chain chlorinated paraffins (Cereclor S52) in male and female Fisher 344 rats. CXR0282.

Biosciences Ltd, Dundee, UK. Unpublished interim report

CXR Biosciences Ltd; Stamp, S.L. (2006)

C14-17 n-alkane, 52% chlorinated study of post-natal offspring mortality following dietary administration to CD rats. DAR0001/062390

Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, UK. Unpublished report

DHI (2007)

Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals

http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf

DHI Water & Environment, Denmark, May 2007

EC, European Commission (1999)

Community Strategy for Endocrine Disrupters. COM (99) 706

<http://ec.europa.eu/environment/docum/99706sm.htm>

ECB, European Chemicals Bureau (2000)

European Union Risk Assessment Report: Alkanes, C₁₀₋₁₃, chloro. 1st Priority List, Vol. 4

EUR 19010 EN. European Commission Joint Research Centre

ECB, European Chemicals Bureau (2008)

Risk Assessment of Alkanes, C₁₄₋₁₇, Chloro. Draft of February 2008

Greim, H. (1993)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 19. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2002)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 34. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Hart, D.; Wickramaratne, G.; De, S.; Banham, P.; Chart, I.; Gaskell, B. (1985)

Chlorinated paraffin (52% chlorination of intermediate chain length n-paraffins): Investigation into the possible mechanism of haemorrhage in offspring rats. Report Number CTL/P/1293

ICI Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Cheshire, UK

Henschler, D. (1990)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 16. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim

Henschler, D.; Lehnert, G. (1990)

Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen

5. Lfg., DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim

IARC, International Agency for Research on Cancer (1990)

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 48. Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry

WHO World Health Organization Geneva

IRDC (1982)

Chlorinated paraffin: Second range-finding teratology study in rabbits. IRDC Report No. 438/036

International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, USA 49071

IRDC (1983)

Chlorinated paraffin: Teratology study in rabbits. IRDC Report No. 438/032

International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, USA 49071

IRDC (1984)

Chlorinated paraffin: Teratology study in rats. IRDC Report No. 438/017

International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, USA 49071

IRDC (1985)

Chlorinated paraffin: Reproduction range-finding study in rats. IRDC Report No. 438/049

International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, USA 49071

Lewandowski, T.A.; Seeley, M.R.; Beck, B.D. (2004)

Interspecies differences in susceptibility to perurbation of thyroid homeostasis: a case study with perchlorate

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 39, 348-362

McClain, R.M. (1995)

Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment

Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 333, 131-142

Poon, R.; Lecavalier, P.; Chan, P.; Viau, C.; Hakansson, H.; Chu, I.; Valli, V.E. (1995)

Subchronic toxicity of a medium-chain chlorinated paraffin in the rat

Journal of Applied Toxicology, 15, 455-463

RPS BKH (2002)

Endocrine disrupters: study on gathering information on 435 substances with insufficient data. Final report

SCHER, Scientific Committee on Health and Environmental Risks (2008)

Risk Assessment Report on Alkanes, C₁₄₋₁₇, Chloro MCCP. Human Health Part available at:

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/o4_scher/docs/scher_o_078.pdf

Accessed 20 Nov. 2009

Brussels, Belgium, European Commission

Spicer, E. (1981)

14-day dietary administration to rats. Report No. 438-003

International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, USA 49071

Thomas, G.O.; Braekevelt, E.; Stern, G.; Martin, F.L.; Jones, K.C. (2003)

Further Work on Chlorinated Paraffins in Human Milk-Fat. A report on a research project funded by the Eurochlor Chlorinated Paraffin Sector Group

Department of Environmental Sciences, Lancaster University, 10th November 2003

Thomas, G.O.; Farrar, D.; Braekevelt, E.; Stern, G.; Kalantzi, O.I.; Martin, F.L.; Jones, K.C. (2006)

Short and medium chain length chlorinated paraffins in UK human milk fat

Environment International, 32, 34-40

Thomas, G.O.; Jones, K.C. (2002)

Chlorinated paraffins in human and bovine milk-fat. Unpublished report. Unpublished Report (1971). Report Number CLT/T/831

ICI Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Cheshire, UK