

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## 1,1,1-Trichlorethan

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** 1,1,1-Trichlorethan; Neurotoxizität; zentrales Nervensystem; akute Toxizität; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; pränarkotische Effekte; Spitzenbegrenzung; Toxikokinetik

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. 1,1,1-Trichlorethan. MAK Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):870–898]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb7155d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb7155d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7155d0067>

**Addendum abgeschlossen:** 21 Mrz 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 25 Apr 2019

*Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.*



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# 1,1,1-Trichloroethane

## [1,1,1-Trichlorethan]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb7155d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of 1,1,1-trichloroethane [71-55-6].

Critical are pre-narcotic effects observed in male volunteers exposed at rest to 350 ml/m<sup>3</sup>. The MAK value has now been lowered to 100 ml/m<sup>3</sup> taking into account the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of 1,1,1-trichloroethane is > 5 (see List of MAK and BAT Values, Section I b and I c). As a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. To avoid short-term pre-narcotic effects, the excursion factor of 1 is also retained.

The differences between the MAK value and the NOAECs for developmental toxicity in rats, rabbits and mice are sufficient even taking into account the increased respiratory volume at the workplace. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and 1,1,1-trichloroethane remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

1,1,1-Trichloroethane is neither carcinogenic in rats or mice nor a germ cell mutagen. The designation with "H" (for substances that can be absorbed via the skin in toxicologically relevant amounts) is retained. There are no data on the sensitizing potential in humans. 1,1,1-Trichloroethane is not a skin sensitizer in guinea pigs.

#### Keywords

1,1,1-Trichlorethan; Methylchloroform; Chloroethene; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# 1,1,1-Trichlorethan

[71-55-6]

## Nachtrag 2019

<b>MAK-Wert (2018)</b>	<b>100 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 550 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2001)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Hautresorption (2001)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (1986)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert (2018)</b>	<b>275 µg/l Blut</b>
Dampfdruck bei 20 °C	133 hPa (NL Health Council 2012)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 5,536 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,181 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Zu 1,1,1-Trichlorethan liegt eine Begründung von 1972 und Nachträge zur fruchtschädigenden Wirkung 1987 und zur Neubewertung 2001 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher als unter diesen experimentellen Bedingungen ist. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient  $< 5$  ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1,1,1-Trichlorethan ist nach Messungen 6 (Dills et al. 1994), berechnet wurde ein Wert von 5 (Nachtrag 2001). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von 1,1,1-Trichlorethan geändert werden müssen.

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf der Evaluation des NL Health Council (2012) und dem BUA-Stoffbericht (BUA 1995).

1,1,1-Trichlorethan wird als ozonabbauend eingestuft und der Einsatz ist seit 1996 verboten.

## Toxikokinetik und Metabolismus

Von Probanden wurden nach Inhalation etwa 90 % des resorbierten 1,1,1-Trichlorethan und von Maus und Ratte etwa 95 % unverändert abgeatmet. Die perkutane Resorption von gasförmigem 1,1,1-Trichlorethan trägt beim Menschen weniger als 1 % im Vergleich zur inhalativen Aufnahme bei. Der flüssige Stoff wird gut durch die Haut aufgenommen und trägt zur inneren Belastung bei (Nachtrag 2001; BUA 1995).

Bei 12 Probanden war nach Exposition gegen 175 ml/m<sup>3</sup> das Fließgleichgewicht der 1,1,1-Trichlorethan-Konzentration im Blut nach 60–120 Minuten erreicht. Die Blutkonzentration betrug 20 Minuten nach Expositionsbeginn mit 5–6 µmol/l Blut etwa die Hälfte des Maximalwertes von 12 µmol/l bzw. ca. 1,6 mg/l Blut (Mackay et al. 1987; Nachtrag 2001).

Eine dreistündige Exposition gegen 200 ml/m<sup>3</sup> mit einer 10-minütigen Fahrrad-Ergometerbelastung von 100 W zu Beginn der Exposition führte bei Probanden 15 Minuten nach Beginn der Exposition zu einer Konzentration von 19,9 µmol 1,1,1-Trichlorethan/l Blut. Wurde in einem weiteren Versuch zu Beginn einer dreistündigen Exposition gegen 135 ml/m<sup>3</sup> die Konzentration 10 Minuten lang auf 400 ml/m<sup>3</sup> erhöht, betrug die Konzentration von 1,1,1-Trichlorethan im Blut 34 µmol/l 15 Minuten nach Beginn der Exposition und lag damit fast doppelt so hoch wie nach der 200-ml/m<sup>3</sup>-Exposition. In diesem Versuch begann der Verlauf der 400-ml/m<sup>3</sup>-Exposition mit einer initialen 5-minütigen Steigerung von 135 auf 400 ml/m<sup>3</sup>, gefolgt von einer 10-minütigen Exposition gegen 400 ml/m<sup>3</sup> mit Fahrradergometer-Belastung und einem 5-minütigen Absenken der Expositionskonzentration von 400 auf 135 ml/m<sup>3</sup>. Nach einer Pause von 40 Minuten wurde die Exposition nach obigem Schema erneut durchgeführt. Hier war bei der Expositionsspitze (400 ml/m<sup>3</sup>) die Konzentration im Blut mit 49,1 µmol/l im Vergleich zu 21,5 µmol/l (bei 200 ml/m<sup>3</sup>) mehr als doppelt so hoch (Laine et al. 1996).

Bei einer Fahrradergometer-Belastung von 100 W war das Atemminutenvolumen etwa dreimal so hoch (30 l/min) und die Lungen-Clearance bei Exposition gegen 142 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> etwa 2,3-mal so hoch wie in Ruhe (Monster et al. 1979). Am Arbeitsplatz ist im Vergleich zu Ruhebedingungen das Atemminutenvolumen verdoppelt und die Aufnahme damit etwa 1,5-mal so hoch.

Bei Mäusen stellte sich das Gleichgewicht der Konzentration von 1,1,1-Trichlorethan in Blut und Gehirn während der Exposition gegen 500–14 000 ml/m<sup>3</sup> sehr schnell ein (Warren et al. 2000), so dass auch eine schnelle Elimination aus dem Gehirn wahrscheinlich ist.

Nach 6-stündiger Exposition gegen 35 oder 350 ml/m<sup>3</sup> in Ruhe nahm bei sechs Probanden die Blutkonzentration von 1,1,1-Trichlorethan tri-exponentiell mit Halbwertszeiten von 44 Minuten, 5,7 Stunden und 53 Stunden ab. Etwa 5–6 % der aufgenommenen Menge an 1,1,1-Trichlorethan wurden mit dem Urin hauptsächlich als 2,2,2-Trichlorethanolglucuronid und Trichloressigsäure ausgeschieden (Nachtrag 2001).

1,1,1-Trichlorethan wird in vivo und in vitro durch Cytochrom-P-450 zu Trichlorethanol metabolisiert. Nach parenteraler oder inhalativer Gabe von <sup>14</sup>C-1,1,1-Trichlorethan wurde in der Ausatemluft <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> identifiziert (ACGIH 2001).

Eine intraperitoneale Gabe an Mäuse führte zu einer verstärkten Expression der Cytochrom-P450-2B1-Isoform in Lebermikrosomen, während die Cytochrom-P450-Gesamtaktivität abnahm (Paolini et al. 1992).

## Erfahrungen beim Menschen

### Einmalige Exposition

In einer Probandenstudie im Messwiederholungsdesign („cross-over“) wurden zwölf männliche Studenten (Nichtraucher, keine Medikation) vier Stunden gegen 20 (Kontrolle) oder 200 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> in Ruhe exponiert. Im nasalen Sekret fanden sich bei einer Konzentration von 200 ml/m<sup>3</sup> signifikant erhöhte Interleukin-Gehalte von IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8. Prostaglandin E<sub>2</sub>-Gehalte waren nicht erhöht. Es wurde kein Effekt auf den mukoziliären Transport (Transportdauer von Saccharin) und die Schlagfrequenz der Zilien in Nasenepithelzellen beobachtet. Die Probanden gaben an, keine Reizung der Mucosa oder Atemschwierigkeiten gespürt zu haben. Ebenfalls berichteten sie nicht von einer prä-narkotischen Wirkung (Muttray et al. 1999). In dieser Studie lösten 200 ml/m<sup>3</sup> keine sensorische Irritation aus. Das Freisetzen von IL-1 $\beta$  sollte NF- $\kappa$ B-vermittelt zu einer verstärkten Bildung von Prostaglandin E<sub>2</sub> führen, was aber nicht beobachtet wurde. Es fand zudem nur eine einmalige Messung nach der Exposition statt, so dass ein prä-post-Vergleich nicht möglich ist.

Die neurophysiologischen Effekte dieser Studie wurden mithilfe der Elektroenzephalografie (EEG) vor (als Basislinien-Referenz) und am Ende der jeweiligen Exposition mit offenen bzw. geschlossenen Augen sowie während der Durchführung eines Farb-Wort-Stresstests untersucht. Die spektrale Leistung wurde mit Hilfe der schnellen Fourier-Transformation berechnet. Subjektive Symptome wurden mit einem Fragebogen ermittelt. Während und nach der Exposition gegen 200 ml/m<sup>3</sup> war der Müdigkeits-Index leicht erhöht. Die signifikanten Unterschiede im EEG, die einzeln beschrieben wurden ( $\delta$ -Band: 3 signifikante Differenzen,  $\alpha_1$ -Band: 1 signifikante Differenz,  $\alpha_2$ -Band: 2 signifikante Differenzen), waren nicht für Mehrfachvergleiche adjustiert, und daher kann nur der Gesamteindruck interpretiert werden. Die Veränderungen im EEG und die verstärkte Müdigkeit könnten auf einen leichten sedativen Effekt bei einer Exposition gegen 200 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> hinweisen (Muttray et al. 2000). Es fehlen weitere Indikatoren neurotoxischer Effekte bei 200 ml/m<sup>3</sup>. Somit gibt es auch keine Hinweise, dass bei Exposition gegen 200 ml/m<sup>3</sup> mit akuten neurotoxischen Effekten zu rechnen ist.

Die Überprüfung des Riechvermögens mit „Sniffin' Sticks“ ergab in dieser Studie nach einer Stunde keine Beeinflussung der olfaktorischen Funktion und nach vier Stunden eine leichte Erhöhung des olfaktorischen Schwellenwertes von n-Butanol ( $p = 0,04$ ) (Muttray et al. 2004).

In einer Studie im Messwiederholungsdesign („cross-over“) führte eine vierstündige Exposition von neun männlichen Probanden gegen 0, 200 oder 135 mit Spitzen von 400 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> (10 Minuten, aber an- und absteigend über 20 Minuten am Beginn und am Ende der Expositionszeit) zu keinen Veränderungen

in den  $\alpha$ -,  $\theta$ - und  $\delta$ -Bändern im EEG, der visuell evozierten Potentiale oder im Body-Sway-Test. Einzig die Aktivitäten im  $\beta$ 2-Band waren signifikant höher nach der 10-minütigen Exposition gegen  $400 \text{ ml/m}^3$  am Beginn, aber nicht am Ende der Exposition. Diese erhöhte Aktivität korrelierte jedoch nicht mit den 1,1,1-Trichloroethan-Gehalten im Blut, die mit andauernder Exposition anstiegen. Der Effekt ist damit nicht konsistent. Bei konstanter Exposition gegen  $200 \text{ ml/m}^3$  wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet. In dieser Studie waren die Probanden am Beginn der Exposition und nach drei Stunden je 10 Minuten unter körperlicher Belastung mittels Fahrradergometrie (100 Watt) (Laine et al. 1996; Nachtrag 2001).

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse der verschiedenen Probandenstudien aufgelistet (Nachtrag 2001; Muttray et al. 1999, 2000).

### **Fazit:**

Es tritt eine prä-narkotische Wirkung nach einmaliger Exposition gegen 1,1,1-Trichloroethan auf, die sich durch eine Verlängerung der Reaktionszeiten im Bereich von 10 % zeigt. Diese wurde bei Konzentrationen von  $175 \text{ ml/m}^3$  (Mackay et al. 1987) und  $450 \text{ ml/m}^3$  (Gamberale und Hultengren 1973) beobachtet.

### **Wiederholte Exposition**

Hierzu liegen keine neuen Untersuchungen vor.

In der Tabelle 2 sind Studien nach wiederholter Exposition gegen 1,1,1-Trichloroethan dargestellt (Nachtrag 2001; BUA 1995; Stewart et al. 1975).

In diesen Studien sind auch bei Exposition gegen vergleichsweise hohe Konzentrationen kaum Effekte beobachtet worden.

Die prä-narkotische Wirkung ist nur in der Studie mit der geringsten Exposition ( $1\text{--}46 \text{ ml/m}^3$ ) untersucht worden. Die Verlängerung der Reaktionszeit wurde bei Schichtbeginn und bei Schichtende geprüft. Sie war in der Frühschicht am Beginn und am Ende der Schicht signifikant erhöht gegenüber den Kontrollen, aber nicht in der Spät- und Nachtschicht (Cherry et al. 1983).

### **Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

Bei Probanden wurde nach 30-minütiger Exposition gegen  $450 \text{ ml/m}^3$  1,1,1-Trichloroethan/m<sup>3</sup> Augenreizung festgestellt. Ab  $2000 \text{ ml/m}^3$  trat bei Probanden nach 75-minütiger Exposition Rachenreizung auf (Nachtrag 2001).

In einem In-Vitro-Testsystem mit rekonstituierter Humanhaut nach OECD-Prüfrichtlinie 431 zeigte sich eine Abnahme der Viabilität, verstärkte Freisetzung von IL-1 $\alpha$  und deutliche Nekrose (Tornier et al. 2006).

In einem In-Vitro-Humanhautmodell mit Keratinozyten (EpiDerm) zeigte die Substanz eine reizende Wirkung, während in einem Humanhautmodell mit einem funktionalen Stratum corneum (EPISKIN) keine reizende Wirkung beobachtet wurde (Fentem et al. 2001).

**Tab. 1** Probandenstudien mit 1,1,1-Trichlorethan-Exposition (Nachtrag 2001)

Probanden	Exposition	Effekt	Literatur
12	20 (Kontrolle), 200 ml/m <sup>3</sup> , 4 h	200 ml/m <sup>3</sup> : <b>LOEC</b> leichte sedative Effekte, Interleukine im nasalen Sekret erhöht	Muttray et al. 1999, 2000
6	400–500 ml/m <sup>3</sup> , 2 × 4 h	leichte Benommenheit in den ersten 20 Min., keine verzögerte Reaktionszeit	Salvini et al. 1971
12	0, 250, 350, 450, 550 ml/m <sup>3</sup> , jeweils 30 Min. gegen ansteigende Konz.	250 ml/m <sup>3</sup> : <b>NOEC</b> ab 350 ml/m <sup>3</sup> : Wahrnehmungsgeschwindigkeit verringert 450 ml/m <sup>3</sup> : einfache u. Wahl-Reakti- onszeit verlängert	Gamberale und Hultengren 1973
9	0, 200, 400 ml/m <sup>3</sup> , 4 h	200 ml/m <sup>3</sup> : <b>NOAEC</b> 400 ml/m <sup>3</sup> : kumulative Reaktionszeit verlängert	Savolainen et al. 1981
12	0, 175, 350 ml/m <sup>3</sup> , 3,5 h	175 ml/m <sup>3</sup> : <b>LOEC</b> einfache Reaktionszeit verlängert, Wahlreaktionszeit verlängert, schwache Effekte	Mackay et al. 1987
9	0, 200 ml/m <sup>3</sup> oder 135 ml/m <sup>3</sup> mit Expositionsspitzen von 20 Min. 400 ml/m <sup>3</sup> am Beginn u. am Ende d. Exp., 3 h & 40 Min. mit Pause von 40 Min., 2 × 10 Min. Fahrradergo- meter bei 100 W	400 ml/m <sup>3</sup> : <b>NOAEC</b> erhöhte Aktivität im $\beta$ 2-Band im EEG nur am Beginn d. Exp., nicht am Ende der Exp., Effekt inkonsistent	Laine et al. 1996

Exp.: Exposition; Min.: Minuten

**Tab. 2** Studien nach wiederholter Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan (Nachtrag 2001; BUA 1995; Stewart et al. 1975)

Teilnehmer	Exposition Dauer	Effekt
10 ♂ Probanden	0, 100, 350, 500 ml/m <sup>3</sup> , 5 Tage, 1, 3 oder 7,5 h/Tag	350 ml/m <sup>3</sup> : NOAEC 500 ml/m <sup>3</sup> : EEG-Veränderungen, keine weiteren Effekte (neurologische u. kognitive Tests, Lungenfunktionstests, Blut- u. Urinanalysen)
10 ♀ Probanden	0, 350 ml/m <sup>3</sup> , 5 Tage, 1, 3 oder 7,5 h/Tag	350 ml/m <sup>3</sup> : NOAEC (neurologische u. kognitive Tests, Lungenfunktionstests, Blut- u. Urinanalysen)
15 Arbeiter	1–46 ml/m <sup>3</sup> , 8 h Schicht	Schichtbeginn u. Schichtende: Verlängerung der Reaktionszeit (nur Frühschicht)
151 Arbeiter	100–350 ml/m <sup>3</sup> , k. A.	kein Effekt (nur kardiovaskuläres System u. Leber-, Nierenfunktion untersucht)
22 Arbeiterinnen	110–990 ml/m <sup>3</sup> , k. A.	Verhaltenstests negativ, keine Reaktionszeit gemessen
196 Arbeiter	22–294 mg/m <sup>3</sup> , ca. 4–53 ml/m <sup>3</sup> , 5 Jahre, 8 h, 5½ Tage/Woche	kein Effekt (Test auf Wahrnehmungsfähigkeit von Vibrationen, Differentialblutbild, Urobilinogen- u. Proteinspiegel)

### Reproduktionstoxizität

Es liegen keine neuen Daten hierzu vor.

Die Studien zum Zusammenhang zwischen der Aufnahme von 1,1,1-Trichlorethan und Spontanaborten oder Fruchtschädigungen lassen keine Aussage zu einem möglichen reproduktionstoxischen Effekt des Stoffes zu, da in den Studien wichtige Angaben fehlen oder Mischexpositionen vorlagen (Nachtrag 2001).

### Kanzerogenität

Die Tabelle 3 listet Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien auf, die Fallzahlen von Tumorerkrankungen von Beschäftigten oder der Allgemeinbevölkerung in Assoziation mit der abgeschätzten Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan betrachten (NL Health Council 2012).

**Tab. 3** Humandaten zur Kanzerogenität von 1,1,1-Trichlorethan (NL Health Council 2012)

Personengruppe	Exp.-Konzentration	Exp.-Dauer (Jahre)	Follow-up	Tumortyp	Literatur
<u>Fall-Kontroll-Studien</u>					
181 Fälle 481 Kontrollen	bis 60 000 ml/ m <sup>3</sup> × Jahr	bis 45	–	Multiple Myelome OR 1,8 <sup>a</sup> (95-%-KI 1,1–2,9) OR 2,2 <sup>b</sup> (95-%-KI 1,1–4,4)	Gold et al. 2011
300 Fälle 300 Kontrollen	„low to high exposure combined“	2–20	–	Astrozytome OR 1,8 (95-%-KI 1,0–3,3), keine Konzentrations- abhängigkeit	NL Health Council 2012
5866 Fälle 252 386 Kontrollen	–	–	–	Bauchspeicheldrüsen- krebs Mortalität bei Afroamerikanern, wahrscheinlich hoch exponiert (n = 8) OR 2,9 (95-%-KI 1,2–7,5)	NL Health Council 2012
438 Fälle 687 Kontrollen	–	–	–	Nierenzellkrebs (n=13) OR 1,26 (95-%-KI 0,6–2,8)	Dosemeci et al. 1999
3730 Fälle 533 Kontrollen	–	–	–	Lungenkrebs bei Frankokanadiern (n=7) OR 3,5 (95-%-KI 1,0–12,0)	NL Health Council 2012
790 Fälle 790 Kontrollen	maternale Belastung 2 Jahre vor d. Schwanger- schaft u. während d. Schwanger- schaft, k. w. A.	–	–	akute lymphatische Leukämie d. Nachkom- men OR 7,55 (95-%-KI 0,92–61,97)	Infante- Rivard et al. 2005
14 067 Beschäftigte USA	–	–	–	Speiseröhrenkrebs: kein erhöhtes Risiko	NL Health Council 2012
14 Fälle Speiseröhren- krebs 56 Kontrollen; 8 Fälle Magen- krebs 32 Kontrollen	–	–	–	Speiseröhrenkrebs und Magenkrebs: kein erhöhtes Risiko	NL Health Council 2012

**Tab. 3** (Fortsetzung)

Personengruppe	Exp.-Konzentration	Exp.-Dauer (Jahre)	Follow-up	Tumortyp	Literatur
<u>Kohortenstudien</u>					
140 männliche u. 131 weibliche Beschäftigte, Finnland	–	0–8	8–17	Tumoren des Nervensystems (n = 3) SIR 6,1 (95%-KI 1,25–17,7), Multiple Myelome (n = 2) SIR 16 (95%-KI 1,9–57,7)	NL Health Council 2012
14 457 Beschäftigte, USA (Hill Air Force Base)	–	> 1	> 1	Multiple Myelome Mortalität (n = 2) SMR 56,6 (95%-KI 6,9–204,5)	NL Health Council 2012

<sup>a</sup> primäre Analyse; <sup>b</sup> Re-Analyse;

KI: Konfidenzintervall; Exp.: Exposition; SIR: standardisiertes Inzidenzratio; SMR: standardisiertes Mortalitätsratio

### Fall-Kontroll-Studien

Die aktuellste Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten Multipler Myelome und der Exposition gegen verschiedene chlorierte Lösungsmittel. Es wurden bei 181 Fällen anhand der Aussagen zu beruflichen Belastungen in persönlichen Interviews die Expositionsbelastungen ermittelt und mit den Expositionsbedingungen von 481 Kontrollen aus der Bevölkerung verglichen. Eine Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan führte zu einem OR von 1,8 (95 %-KI: 1,1–2,9). Ein Informations-Bias kann in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden. Zudem trat kein Trend zwischen der Inzidenz und einer kumulativen Exposition auf (Gold et al. 2011; NL Health Council 2012).

Das Risiko, nach beruflicher Exposition gegen chlorierte Kohlenwasserstoffe an Nierenkarzinomen zu erkranken, wurde vergleichend an einer Gruppe Erkrankter (n = 438) und einer Kontrollgruppe (n = 687) untersucht. Bei neun Substanzen wurden mit Hilfe der Job-Exposure-Matrix (JEM) die Exposition gegen die Einzelsubstanz auf eine erhöhte Tumorinzidenz geprüft. Die Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan zeigte hier kein signifikant erhöhtes Risiko für Nierenkarzinome (Dosemeci et al. 1999; NL Health Council 2012).

In einer populationsbasierten Studie ergab die Assoziation zwischen einer maternalen Exposition gegen Lösungsmittel und dem Auftreten von akuter lymphatischer Leukämie der Nachkommen für 1,1,1-Trichlorethan eine OR von 7,55 (95 %-KI: 0,92–61,97). Der Anstieg war nicht statistisch signifikant. In die Studie wurden 790 Fälle und 790 Kontrollen eingeschlossen und die Expositionskonzentrationen aus den in Fragebögen angegebenen Arbeitsstätten der Mütter ermittelt. Die Gruppe der Exponierten war siebenmal höher gegen 1,1,1-Trichlorethan exponiert als die

Kontrollen. Es wurde eine Expositionszeit von zwei Jahren vor dem Eintreten der Schwangerschaft berücksichtigt (Infante-Rivard et al. 2005; NL Health Council 2012).

Die weiteren in der Tabelle 3 dargestellten Fall-Kontrollstudien lassen keine eindeutige Aussage zu 1,1,1-Trichlorethan zu. In den meisten Studien fehlen Angaben zur Dauer der Exposition, Dauer der Beschäftigung, Rauchverhalten und sozioökonomischem Status. In einigen Studien waren die Beschäftigten gegen weitere Lösungsmittel exponiert (NL Health Council 2012).

## **Kohortenstudien**

In den zwei Kohortenstudien traten statistisch signifikant erhöhte Tumoren des Nervensystems (3 Fälle) und Multiple Myelome (je 2 Fälle) auf. Die meisten Beschäftigten waren jedoch gegen verschiedene Lösungsmittel exponiert und daher kann für 1,1,1-Trichlorethan keine Aussage getroffen werden (NL Health Council 2012).

Es liegen somit aus den epidemiologischen Studien keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung beim Menschen nach Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan vor.

## **Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **Akute Toxizität**

#### **Orale Aufnahme**

In einer Schlundsondenstudie zeigte die Untersuchung der Lebertoxizität nach einer einmaligen Gabe von 0, 500, 1000, 2000 oder 4000 mg 1,1,1-Trichlorethan/kg KG an Sprague-Dawley-Ratten keine Effekte (Bruckner et al. 2001).

### **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

#### **Inhalative Aufnahme**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

In vier Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen, die über einen Zeitraum von 90 Tagen bis zu 24 Monaten durchgeführt wurden, zeigten sich keine Effekte im Konzentrationsbereich von 150–1750 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup>. In einer weiteren 2-Jahre-Studie traten signifikant reduzierte Körpergewichte bei Exposition gegen 1500 ml/m<sup>3</sup> bei den weiblichen Ratten auf. Minimale Effekte am olfaktorischen Epithel, an der Leber und verminderte Griffstärke wurden erst bei 2000 ml/m<sup>3</sup> beobachtet (Nachtrag 2001).

## **Orale Aufnahme**

Eine tägliche Gabe an neun Tagen von 0, 500, 5000 oder 10 000 mg/kg KG führte nicht zu einer Erhöhung der Serumenzyme oder zu histopathologischen Veränderungen in der Leber. In den beiden hohen Dosisgruppen trat erhöhte Mortalität auf. Eine Gabe von 0 oder 500 mg/kg KG und Tag an fünf Tagen in der Woche 13 Wochen lang führte weder zu einer apparenten Wirkung auf das ZNS noch zu Körper- und Organgewichtsveränderungen, Modifikationen der Leberhistopathologie oder veränderten klinischen und biochemischen Parametern. Nach einer zehnwöchigen Gabe von 2500 oder 5000 mg/kg KG und Tag (5 Tage/Woche) verendeten viele Tiere aufgrund einer ZNS-Depression (Bruckner et al. 2001; NTP 2000). Der NOAEL für Ratten liegt bei dieser oralen 13-Wochen-Studie bei 500 mg/kg KG und Tag.

In einer 13-Wochen-Fütterungsstudie mit Mäusen lag der NOAEL bei 10 000 mg/kg Futter (ca. 3500 mg/kg KG und Tag) für Mäuse. Bei höheren Dosen war die Körpergewichtszunahme verringert (Nachtrag 2001; NTP 2000).

## **Allergene Wirkung**

Ein Maximierungstest mit nicht stabilisiertem 1,1,1-Trichlorethan (Reinheit 99,99 %) an jeweils 10 weiblichen und männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen lieferte ein negatives Ergebnis. Die intradermale Induktion erfolgte mit einer 10%igen Zubereitung in Maiskeimöl und die topische Induktion mit der unverdünnten Substanz. Da sich die unverdünnte Substanz in Vorversuchen als irritativ erwiesen hatte, erfolgte vor der topischen Induktionsbehandlung keine Applikation von Natriumdodecylsulfat. Auf die Auslösebehandlung mit einer 50%igen Zubereitung reagierten zwei von 20 Tieren nach 24 Stunden mit einem schwach ausgeprägten Erythem und zwei sowie eines von 20 Tieren nach 48 Stunden mit einem schwach bzw. mäßig ausgeprägten Erythem, aber jeweils keines von 10 Kontrolltieren. Es ist aus der Dokumentation nicht eindeutig ersichtlich, ob für die Auslösebehandlung Maiskeimöl oder Aceton als Vehikel verwendet wurde (ECHA 2018).

## **Reproduktionstoxizität**

### **Fertilität**

Eine Mehrgenerationenstudie an ICR-Swiss-Mäusen, die Trinkwasser mit 0, 580, 1750 oder 5800 mg 1,1,1-Trichlorethan/l erhielten (Reinheit 97 %; 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag), ergab keine Effekte auf Fertilität, Gestation, Überlebensfähigkeit der Jungtiere und Laktationsindex (siehe Tabelle 4; BUA 1995; Lane et al. 1982). Möglicherweise waren wegen der Flüchtigkeit von 1,1,1-Trichlorethan die tatsächlichen Dosen jedoch geringer (siehe Nachtrag 2001).

80 000 mg mikroverkapseltes 1,1,1-Trichlorethan/kg Futter, 13 Wochen lang verabreicht, verringerte die Spermienkonzentrationen im Nebenhoden von Mäusen und Ratten bei gleichzeitiger Allgemeintoxizität (siehe Abschnitt Subakute Toxizität, orale Aufnahme; NTP 2000).

## Entwicklungstoxizität

In der Tabelle 4 sind die Studien mit prä-, peri- und postnataler Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan aufgeführt.

### Pränatale Entwicklungstoxizität

Die Inhalation von 875 mg 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag für sieben Stunden pro Tag führte bei Sprague-Dawley-Ratten zu keinen entwicklungstoxischen und maternaltoxischen Effekten (Schwetz et al. 1975).

Bei Long-Evans-Ratten zeigte sich nach Inhalation von 2100 mg 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> im Zeitraum vom 6. bis zum 20. Trächtigkeitstag oder zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum 20. Trächtigkeitstag für sieben Tage pro Woche, sechs Stunden pro Tag, ein reduziertes Körpergewicht von weniger als 5 % bei den Nachkommen und nur bei der Behandlung zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum 20. Trächtigkeitstag eine verzögerte Ossifikation (York et al. 1982). Für die Behandlung während der Trächtigkeit ergibt sich somit ein NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität bei der Ratte von 2100 mg/m<sup>3</sup>.

In einer Inhalationsstudie mit 0, 1000, 3000 oder 6000 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> an Sprague-Dawley-Ratten vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 10. Postnataltag wiesen die Nachkommen bei 6000 ml/m<sup>3</sup> ein reduziertes Körpergewicht und eine erhöhte Zahl an skelettalen Variationen und nichtossifizierten 6. Zervikalzentren auf. Maternaltoxizität trat ab 1000 ml/m<sup>3</sup> in Form von erniedrigtem Körpergewicht auf, ab 3000 ml/m<sup>3</sup> war der Futterkonsum vermindert und bei 6000 ml/m<sup>3</sup> nahm der Wasserkonsum und die Hyperaktivität bei den Muttertieren zu (Halogenated Solvents Industry Alliance 1987 a).

In einer Studie mit Gabe von 1,1,1-Trichlorethan über das Trinkwasser in Dosierungen von 0, 3, 10 oder 30 mg/l an Sprague-Dawley-Ratten wurden keine entwicklungstoxischen und maternaltoxischen Effekte bis 30 mg/l Trinkwasser festgestellt. Das Herz wurde besonders intensiv untersucht. Es wurden keine Abnormalitäten des Ductus arteriosus oder der Vorhöfe gefunden (NTP 1987 b; US EPA 2007). Die gemessenen Dosierungen bei NTP (1987 b) waren im Mittel mit 2,7; 8,5 bzw. 27,1 mg/l Trinkwasser höher als die Expositionskonzentrationen bei Dapson et al. (1984), die zu Effekten am Herzen führten (siehe Abschnitt Peri- und postnatale Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität).

In einer Inhalationsstudie mit 0, 1000, 3000 oder 6000 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> an Weißen-Neuseeländer-Kaninchen vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag wiesen die Nachkommen bei 6000 ml/m<sup>3</sup> eine erniedrigte Anzahl von Implantationen pro Wurf und eine erhöhte Inzidenz skelettaler Variationen (13. Rippe) auf. Die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität bei Kaninchen beträgt 3000 ml/m<sup>3</sup>. Maternaltoxizität in Form von erniedrigtem Körpergewicht trat ab 3000 ml/m<sup>3</sup> auf (Halogenated Solvents Industry Alliance 1987 b).

Die Inhalation von 875 mg 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag an sieben Stunden pro Tag führte bei Swiss-Webster-Mäusen zu keinen entwicklungstoxischen und maternaltoxischen Effekten (Schwetz et al. 1975).

**Tab. 4** Studien zur Entwicklungs- und Verhaltensneurotoxizität bei Exposition gegen 1,1,1-Trichlorethan

Spezies, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>pränatal</b>			
<b>Ratte</b>			
Sprague Dawley, 20–35 ♀	<b>GD 6–15</b> , 0, 875 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 7 h/d, Reinheit: 94,5 %, 5,5 % Inhibitoren u. Verunreinigungen, Untersuchung: GD 20	<b>875 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität</b> <b>875 ml/m<sup>3</sup>: Muttertiere:</b> abs. Lebergew. ↓ (gering), aber nicht rel. Lebergew.	Schwetz et al. 1975
Long-Evans, 13 ♀	<b>GD 6–20</b> , 0, 2100 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 6 h/d, 7 d/w, Reinheit: 95 %, 5 % Inhibitoren und Verunreinigungen, eine Hälfte der Muttertiere: Untersuchung: GD 20, (die andere Hälfte Aufzucht der Jungtiere, postnatale Untersuchung des Verhaltens, siehe unten)	<b>2100 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität</b> <b>2100 ml/m<sup>3</sup>: Feten:</b> Körpergewicht ↓ (< 5 %)	York et al. 1982
Long-Evans, 20 ♀	<b>2 Wochen vor der Verpaarung bis GD 20</b> , 0, 2100 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 6 h/d, 7 d/w, Reinheit: 95 %, 5 % Inhibitoren u. Verunreinigungen, eine Hälfte der Muttertiere: Untersuchung an GD 20, (die andere Hälfte Aufzucht der Jungtiere, postnatale Untersuchung des Verhaltens, siehe unten)	<b>2100 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL Maternaltoxizität</b> <b>2100 ml/m<sup>3</sup>: Feten:</b> Körpergewicht ↓ (< 5 %), skelettale u. Weichteil-Variationen, als Zeichen verzögerter Ossifikation/Entwicklung interpretiert	York et al. 1982

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Sprague-Dawley, 24 ♀	<b>GD 6–PND 10</b> , 0, 1000, 3000, 6000 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 6 h/d, 7 d/w, Reinheit: 99,9 %, Untersuchung an GD 21	<b>1000 ml/m<sup>3</sup>: Muttertiere:</b> KG-Zunahme ↓ (GD 18 u. 21, 0–21); <b>3000 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL</b> <b>Entwicklungstoxizität,</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓ (GD 6–9, 0–21), Futterkonsum ↓; <b>6000 ml/m<sup>3</sup>: Muttertiere:</b> KG-Zunahme ↓ (GD 6–9, 15–18, 15–21, 18 u. 21, 0–21), Wasserkonsum ↑, Hyperaktivität, <u>Feten:</u> Körpergew. ↓ (um 6 % bei ♀, um 4 % bei ♂ u. insgesamt); skeletale Variationen ↑ (auf Wurfbasis; nichtossifiziertes 6. Zervikalzentrum)	Halogenated Solvents Industry Alliance 1987 a
Sprague Dawley, 20 ♀	<b>2 Wochen vor der Verpaarung bis GD 20</b> , 0,3; 10; 30 ml/l im Trinkwasser (♀: 0; 0,3; 0,9; 2,4 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: 99 % in 0,05 % Tween 80; 0,9 mg/l 1,4-Dioxan, Untersuchung: GD 20	<b>2,4 mg/kg KG: NOAEL</b> <b>Entwicklungs- u. Maternaltoxizität,</b> insbesondere keine Effekte auf das Herz	NTP 1987 b
<b>Kaninchen</b>			
Weißer Neuseeländer, 20–24 ♀	<b>GD 6–18</b> , 0, 1000, 3000, 6000 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 6 h/d, 7 d/w, Reinheit: 99,9 %, Untersuchung: GD 29	<b>1000 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL</b> <b>Maternaltoxizität;</b> <b>3000 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL</b> <b>Entwicklungstoxizität,</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓; <b>6000 ml/m<sup>3</sup>: Muttertiere:</b> KG-Zunahme ↓, <u>Feten:</u> Zahl der Implantationen/ Wurf ↓, skeletale Variationen ↑ (auf Wurfbasis; 13. Rippe)	Halogenated Solvents Industry Alliance 1987 b
<b>Maus</b>			
Swiss-Webster, 30–40 ♀	<b>GD 6–15</b> , 0, 875 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 7 h/d, Reinheit: 94,5 %, 5,5 % Inhibitoren u. Verunreinigungen, Untersuchung: GD 20	<b>875 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL</b> <b>Entwicklungs- u. Maternaltoxizität</b>	Schwetzel et al. 1975

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>peri- u. postnatal</b>			
<b>Ratte</b>			
Long-Evans, 13 ♀	<b>GD 6–20</b> , 0, 2100 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 6 h/d, 7 d/w, Reinheit: 95 %, 5 % Inhibitoren u. Verunreinigungen, (eine Hälfte der Muttertiere: Untersuchung an GD 20, siehe oben), die andere Hälfte Aufzucht der Jungtiere (8 Jungtiere/Wurf), postnatale Untersuchung des Verhaltens (2 Jungtiere/Geschlecht u. Wurf, 21 d, 40–110 d), grobstrukturelle Veränderungen im Alter von 12 Monaten untersucht	<b>2100 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL postnatale Entwicklungs-, Verhaltensneurotoxizität u. Maternaltoxizität</b> , keine Effekte auf Körpergew. ab PND 4, Überlebensfähigkeit, Verhaltensneurotoxizität (Laufрад, Open-Field u. Amphetamin-Test), grobstrukturelle Veränderungen	York et al. 1982
Long-Evans, 20 ♀	<b>2 Wochen vor der Verpaarung bis GD 20</b> , 0, 2100 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 6 h/d, 7 d/w, Reinheit: techn. Produkt, (eine Hälfte der Muttertiere: Untersuchung an GD 20, siehe oben), die andere Hälfte Aufzucht der Jungtiere (8 Jungtiere/Wurf), postnatale Untersuchung des Verhaltens (2 Jungtiere/Geschlecht u. Wurf, 21 d, 40–110 d), grobstrukturelle Veränderungen im Alter von 12 Monaten untersucht	<b>2100 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL postnatale Entwicklungs-, Verhaltens- u. Maternaltoxizität</b> , keine Effekte auf Körpergew. ab PND 4, Überlebensfähigkeit, Verhaltensneurotoxizität (Laufрад, Open-Field u. Amphetamin-Test), grobstrukturelle Veränderungen	York et al. 1982

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Sprague-Dawley, 9–10 ♀ Kontrolle: 19 ♀	<b>GD 13–19,</b> 0, 7000 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 3 × 1 h/d, Reinheit: 99 % Untersuchung: PND 1–21 postnatale Entwicklungsschritte, Neurotox./Verhaltenstox.	<b>7000 ml/m<sup>3</sup>: LOAEC,</b> <b>Muttertiere:</b> KG ↓ (während der Exposition), Speichelfluss, Tränenfluss u. unsicherer Gang, neurotox. Zeichen an den Hinterbeinen, Ataxie, Tremor, 2 Totalresorptionen; verlängerte Gestation, <b>Nachkommen:</b> Resorptionen/Wurf ↑, Mortalität ↑, Zahl der lebenden Feten/Wurf ↓, Wurfgew. ↓, Körpergew. ↓ (PND 2–14); Gehirngew. ↓ (abs. um 31 % und rel. um 25 %) zusammen mit reduziertem Körpergew. (um 13 %), Cerebellumgew. um 25 % ↓, Defizite in der Koordination (negative Geotaxis u. „inverted screen tests“), reduzierte Muskelstärke, reduzierte spontane Bewegungsaktivität, keine Effekte auf die postnatalen Entwicklungsschritte (PND 14–21: Aufrichtereflex, Schneidezahndurchbruch, Ohrentwicklung u. Augenöffnung)	Coleman et al. 1999
F344	<b>GD 6–PND 10,</b> 0, 75, 250, 750 mg/kg KG u. Tag, Gavage	<b>750 mg/kg KG: NOAEL</b> <b>Entwicklungs-, Verhaltensneurotoxizität u. Maternaltoxizität,</b> keine Effekte auf postnatale Entwicklungsschritte, „Functional Observational Battery“, Lernen u. Verhalten, Gehirngew. u. -größe sowie Neuropathologie (PND 28 u. 68)	SCOEL 1995; k. w. A.

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Sprague Dawley, 3 ♂, 9 ♀	<b>2 Wochen vor der Verpaarung bis PND 21</b> , 0, 10 mg/l Trinkwasser (allometrische Umrechnung von Wasser- u. Futterkonsum: 1,4 mg/kg KG u. Tag, US EPA 2007), Reinheit: 97 % in 3 % 1,4-Dioxan u. 0,05 % Tween 80	<b>1,4 mg/kg KG: Elterntiere:</b> mittlere Dauer bis zur Trächtigkeit ↑ (20,4 Tage (7–27 Tage) zu 14,7 Tage (8–30 Tage) in der Kontrolle), aber laut US EPA nicht von biologischer Relevanz, <b>Nachkommen:</b> mittleres abs. Herzgew. ↑ um 9 % (nicht stat. sign.), Inzidenz an Herzanomalien auf Fetenbasis ↑ (62 % zu 4 % in der Kontrolle, nur persistierender Ductus arteriosus: 29 % zu 0 % in der Kontrolle, am PND 21–23 untersucht), auf Wurfbasis nicht ausgewertet	Dapson et al. 1984; k. w. A. (Zusammenfassung)
Sprague Dawley, je > 30 ♀, je > 30 ♂	<b>2 Wochen vor der Verpaarung bis PND 21</b> , 0, 3, 10, 30 mg/l Trinkwasser (♂: 0; 0,3; 0,9; 2,6 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0; 0,3; 1,0; 3,0 mg/kg KG u. Tag (vor der Verpaarung bis zur Trächtigkeit); 0; 0,3; 1,2; 3,5 mg/kg KG u. Tag (Trächtigkeit); 0; 0,6; 2,0; 5,9 mg/kg KG u. Tag (Laktation)), Reinheit: 99 % in 0,05 % Tween 80, 0,9 mg/l 1,4-Dioxan, Untersuchung: PND 21, Studie zur Überprüfung der Ergebnisse von Dapson et al. 1984	<b>0,3 mg/kg KG: Nachkommen:</b> PND 1: von den gestorbenen Tieren: Ductus arteriosus: 6 aus 4 Würfen zu keinem in der Kontrolle; <b>0,9 mg/kg KG: Nachkommen:</b> persistierender Ductus arteriosus: 1 aus 1 Wurf; <b>2,6 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, inkl. Herz,</b> <b>Nachkommen:</b> Mortalität erhöht (auf einen Wurf zurückgeführt), persistierender Ductus arteriosus: 3 aus 2 Würfen, keine Effekte auf das Herz oder andere Missbildungen am GD 20 (s. o. NTP 1987 b) bzw. PND 21 feststellbar (im Gegensatz zu Dapson et al. (1984))	George et al. 1989; NTP 1987 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus</b>			
CD-1, 10 ♀	<b>GD 12–17</b> , 0, 2000 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation 17 h/d, Kreuzaufzucht, Reinheit: 99 %, Untersuchung Nachkommen: PND 1–14; u. spontane motorische Aktivität, nur ♂: PND 23–25	<b>2000 ml/m<sup>3</sup>: Muttertiere:</b> KG-Zunahme u. Futterkonsum ↓, unsicherer Gang, neurotox. Zeichen an den Hinterbeinen, <b>Nachkommen:</b> keine Auffällig- keiten in der Entwicklung (PND 14: Reflexe, Griffstärke, Koordination, Geotaxis)	Jones et al. 1996
CD-1, 10 ♀	<b>GD 12–17</b> , 0, 8000 ml/m <sup>3</sup> , Inhalation, 3 × 1 h/d, Kreuzaufzucht, Reinheit: 99 %, Untersuchung Nachkommen: PND 1–14; u. spontane motorische Aktivität, nur ♂: PND 23–25	<b>8000 ml/m<sup>3</sup>: NOAEL</b> <b>postnatale Entwicklungs-</b> <b>toxizität,</b> <b>Muttertiere:</b> unsicherer Gang, neurotox. Zeichen an den Hinterbeinen, Ataxie, Tremor, <b>Nachkommen:</b> keine Auffällig- keiten in der Entwicklung (PND 21: Reflexe, Griffstärke, Koordination, Geotaxis, PND 85: Lernen u. Gedächtnis)	Jones et al. 1996
ICR-Swiss, k. w. A.	<b>Multi-Generationen-Studie,</b> <b>5 Wochen vor Verpaarung bis</b> <b>PND 21,</b> 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser, Reinheit: 97 % in 3 % p-Dioxan, Kontrollen: a) destilliertes Wasser, b) 0,17 mg/ml 1,4-Dioxan in 1 % Emulphor in destilliertem Wasser, teratologische Untersuchung: 2/3 der Feten skelettal untersucht; zusätzlich Dominant-Letal-Test	<b>1000 mg/kg KG: NOAEL</b> <b>Entwicklungs- u. Maternalto-</b> <b>xizität</b>	Lane et al. 1982

abs.: absolutes; GD: Gestationstag; Gew.: Gewicht; PND: Postnataltag; rel. relatives

### Peri- und postnatale Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität

Nach Inhalation gegen 2100 ml/m<sup>3</sup> waren bei Ratten keine Effekte auf die postnatale Entwicklung, in den durchgeführten Verhaltensneurotoxizitätstests (Laufrad, „Open-Field“ und Amphetamin-Test) sowie keine grobstrukturellen Veränderungen zu beobachten (siehe Abschnitt pränatale Entwicklungstoxizität; York et al. 1982).

Erste Effekte auf die Entwicklungs- und Verhaltensneurotoxizität zeigten sich bei Ratten bei Inhalation von 7000 ml/m<sup>3</sup> in Form einer Abnahme der Überlebensfähigkeit, des Wurf- und Körpergewichts und der Gehirngewichte sowie in Defiziten in der Koordinierung, der Muskelstärke und der Bewegungsaktivität der Nachkommen. Die postnatalen Entwicklungsschritte (Aufrichtereflex, Schneidezahndurchbruch, Ohrentwicklung und Augenöffnung) waren nicht beeinflusst. Gleichzeitig wiesen die Muttertiere neurotoxische Zeichen und reduzierte Körpergewichte auf (Coleman et al. 1999).

Bis zur höchsten getesteten Dosis von 750 mg/kg KG und Tag ergaben sich bei F344-Ratten keine Effekte auf die postnatalen Entwicklungsfortschritte, die Functional Observational Battery, auf Lernen und Verhalten, auf das Gehirngewicht und -größe sowie auf die Neuropathologie (28. und 68. Postnataltag) (k. w. A; SCOEL et al. 1995).

Die in einer Zusammenfassung von Dapson et al. (1984) berichteten Effekte auf das Herz (persistierender Ductus arteriosus, rechte oder linke Vorhofhyperplasie oder -verlagerung) nach Trinkwassergabe von 10 mg/l wurden in einer Studie mit Dosierungen im Trinkwasser von 0, 3, 10 oder 30 mg/l von NTP (1987 a) bzw. George et al. (1989) überprüft. Allerdings konnte die Konzentration im Blut nicht analysiert werden, da die verwendeten Dosierungen zu Konzentrationen unterhalb der verwendeten Nachweisgrenze von 0,05 µg/ml führten (falsche Angabe von 0,2 µg/ml in der Zusammenfassung von Dapson et al. (1984), am Ende der NTP-Studie von Dapson auf 0,03 µg/ml korrigiert). Die Studien des NTP weisen bei diesen verwendeten Dosierungen (bis 30 mg/l im Trinkwasser) keine erhöhten Herzmissbildungen auf, mit Ausnahme einiger Fälle von persistierendem Ductus arteriosus (3 in 2 Würfen siehe Tabelle 4). Dazu bemerkt NTP, dass der Schluss des Ductus arteriosus bei der Ratte in der ersten bis dritten Stunde nach der Geburt erfolgt und diese Konstriktion reversibel ist. Der Verschluss des Ductus entsteht zu diesem Zeitpunkt vermutlich über Prostaglandine oder erhöhten Sauerstoffdruck in den Blutgefäßen und stellt kein Anzeichen einer abnormalen Entwicklung dar. Der zweite Schluss erfolgt bis zum fünften Postnataltag (George et al. 1989; NTP 1987 a). Die erreichten Dosierungen bei George et al. (1989) und NTP (1987 a) waren im Mittel mit 2,5; 6,5 bzw. 18,6 mg/l Trinkwasser höher als die bei Dapson et al. (1984). Dennoch wurden keine Abnormalitäten des Ductus arteriosus oder der Vorhöfe nachgewiesen (US EPA 2007).

Bei Inhalation vom 12. bis zum 17. Trächtigkeitstag entweder von 2000 ml/m<sup>3</sup> 17 Stunden pro Tag oder von 8000 ml/m<sup>3</sup> drei Stunden pro Tag und anschließender Kreuzaufzucht wurden bei den Nachkommen der behandelten CD-Mäuse keine Auffälligkeiten in der Entwicklung (14. Postnataltag: Reflexe, Griffstärke, Koordination, Geotaxis) festgestellt. Bei den Muttertieren zeigten sich eine Abnahme des Körpergewichts und des Futterkonsums sowie neurotoxische Zeichen (Jones et al. 1996).

In einer Multigenerationenstudie mit zusätzlicher Untersuchung der Entwicklungstoxizität führte die Gabe von 1000 mg/kg KG und Tag im Trinkwasser bei Swiss-Webster-Mäusen zu keinen entwicklungsstoxischen Effekten und zu keiner Maternaltoxizität (Lane et al. 1982).

## **Genotoxizität**

### **In vitro**

In mehreren bakteriellen Mutagenitätstests mit den *Salmonella-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 und *E.coli* wurden negative Ergebnisse erhalten. Im geschlossenen System wurden dagegen schwach positive Ergebnisse bei TA1535, TA100, TA104, TA98 und TA97 beobachtet (Falck et al. 1985; NL Health Council 2012; Strobel und Grummt 1987). Es gibt Hinweise darauf, dass die positiven Resultate, die mit technischen Produkten erhalten wurden, auf deren genotoxische Stabilisatoren zurückzuführen sind (BUA 1995). Studien zur Mutagenität an Hefen erbrachten negative Resultate. DNA-Reparaturtests an Prokaryonten und Hefen sowie Tests auf Chromosomenschädigung bei Hefen verliefen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung mit negativem Ergebnis, bis auf eine Ausnahme (NL Health Council 2012; Norpoth et al. 1980). Ein Test auf Induktion der SOS-Antwort in *E. coli* (SOS-Chromo-Test) war negativ. Mit primären Mäusehepatozyten wurde in einem Test erhöhte DNA-Reparatur (UDS-Test) beobachtet, nicht jedoch in vier Tests mit Rattenhepatozyten sowie in einem mit HeLa-Zellen (Nachtrag 2001; Legault et al. 1994).

Ein UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten verlief negativ ohne metabolische Aktivierung (Galloway et al. 1987; NL Health Council 2012).

Mit metabolischer Aktivierung war eine sehr schwache („very low“) Bindung an DNA, RNA und Proteine aufgetreten (Turina et al. 1986).

Zwei SCE-Tests an CHO-Zellen und einer an Humanlymphozyten waren negativ. Ein weiterer SCE-Test ergab nach metabolischer Aktivierung ein fraglich positives Ergebnis (Nachtrag 2001; Galloway et al. 1987).

Ein Chromosomenaberrationstest mit CHO-Zellen zeigte ohne metabolische Aktivierung ein positives Ergebnis, jedoch nicht nach metabolischer Aktivierung (Galloway et al. 1987; NL Health Council 2012).

In den Cytochrom-P450 hoch-exprimierenden Zelllinien MCL-5 und h2E1 und in der Cytochrom-P450 basal-exprimierenden Zelllinie AHH-1 traten ab 0,5 mM 1,1,1-Trichlorethan Mikronuklei auf. Eine zytotoxische Konzentration wurde bei 2,5 mM 1,1,1-Trichlorethan erreicht (Doherty et al. 1996).

Zwei TK<sup>+/+</sup>-Mutationstests mit Mauslymphomzellen erbrachten ein negatives, einer ein fraglich positives Ergebnis bei Zusatz metabolischer Aktivierung (Nachtrag 2001).

**In vivo**

Ein Drosophila-Test auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen (SLRL-Test) zeigte keine mutagene Wirkung (Nachtrag 2001).

Nach i.p. Gabe an männliche Ratten und Mäuse war nach metabolischer Aktivierung eine schwache Bindung an DNA, RNA und Proteine in Lunge, Leber, Magen und Nieren zu verzeichnen. Im Vergleich zu 1,1-Dichlorethan und 1,1,2-Trichlorethan war die Bindung an DNA und RNA in vivo gering (Turina et al. 1986).

Keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark wurden nach 52-wöchiger Exposition von Ratten (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 0, 875 oder 1750 ml 1,1,1-Trichlorethan/m<sup>3</sup> festgestellt. In vier Mikronukleus-Tests an polychromatischen Erythrozyten mit Dosen bis 2000 mg/kg KG wurden keine klastogenen oder aneugenen Effekte beobachtet (Nachtrag 2001; Gocke et al. 1981; NL Health Council 2012). Im Anschluss an eine 13-Wochen-Fütterungsstudie wurde an den peripheren Blutzellen der Mäuse ein Mikronukleustest durchgeführt. Für männliche Tiere ergab sich ein dosisabhängiger Anstieg der Mikronukleusrate in normochromatischen Erythrozyten bis auf das Doppelte der Kontrollrate. Bei weiblichen Tieren war das Ergebnis negativ. Die Autoren bewerteten das Ergebnis bei männlichen Mäusen als zweifelhaft, da zwar ein Dosis-Trendtest positiv war, aber die Werte in den einzelnen Dosisgruppen nicht signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe (Nachtrag 2001; NTP 2000).

Ein Dominant-Letal-Test an Mäusen mit bis zu 1000 mg/kg KG im Trinkwasser ergab keine dosisabhängigen Befunde. Bei i.p. Gabe von bis zu 2680 mg/kg KG an Mäuse wurden keine Spermienkopfanomalien beobachtet (Nachtrag 2001). Veränderungen der Spermienmorphologie sind jedoch keine zuverlässigen Indikatoren von Mutationen, die Relevanz der Effekte bezüglich der Keimzellmutagenität ist zweifelhaft (ICPEMC 1983; Salamone 1988; Wild 1984).

**Fazit:**

Aus den vorliegenden, zumeist negativen und nur in Einzelfällen positiven In-vitro-Daten ergibt sich zwar ein Verdacht auf eine klastogene Wirkung. Dieser wird aber durch die negativen In-vivo-Daten im Chromosomenaberrations-, Mikronukleus- und Dominant-Letal-Tests nicht bestätigt. 1,1,1-Trichlorethan ist weiterhin als nicht genotoxisch anzusehen.

**Kanzerogenität****Kurzzeittests****In vitro**

In drei Zelltransformationstests ohne metabolische Aktivierung traten in BALB/c-3T3-Embryonalzellen ab einer Konzentration von 20 µg 1,1,1-Trichlorethan/ml und in Fischer-Ratten-Embryonalzellen ab einer Konzentration von 13,4 µg 1,1,1-Trichlorethan/ml (Reinheit 99,9 %) eine statistisch signifikante Erhöhung der Transformationsrate auf (NL Health Council 2012; Price et al. 1978; Tu et al. 1985). Da in

den Transformationstests mit BALB/c-3T3-Embryonalzellen ein technisches Produkt verwendet wurde (Reinheit 97–99 %, k. w. A.), sind vermutlich die zugesetzten Stabilisatoren Butylenoxid und Diethyldioxid mitverantwortlich für den Effekt (ATSDR 2006; Tu et al. 1985). In SA7/Syrian Hamster-Embryonalzellen war nur ein geringer Anstieg (maximal 2,5-fach) zu beobachten (Hatch et al. 1983).

In Transformationstests mit Nierenzellen von neugeborenen Hamstern wurde einmal ein positives (6050 µg/ml, im Bereich der LC<sub>50</sub>) Ergebnis erhalten, das von den Autoren den zytotoxischen Effekten zugeschrieben wurde. Mit dem gleichen Testsystem wurde von einer anderen Arbeitsgruppe ein negatives Ergebnis bei 100 µg/ml erhalten. In dieser Studie lag auch die LC<sub>50</sub> bei 100 µg/ml (Nachtrag 2001; BUA 1995).

### **In vivo**

Ein Initiations-Experiment ergab nach einmaliger Gabe von 9,9 mmol 1,1,1-Trichlorethan/kg KG (MTD) an männliche Osborne-Mendel-Ratten 24 Stunden nach der partiellen Hepatektomie und anschließender siebenwöchiger Phenobarbital-Gabe im Futter in einer Konzentration von 0,05 % (w/w) keinen Anstieg der Inzidenzen an  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase-positiven (GGT<sup>+</sup>) Leberfoci (BUA 1995; Milman et al. 1988; Story et al. 1986).

Männliche Osborne-Mendel-Ratten (10 Tiere pro Gruppe) zeigten in einem Promotions-Experiment mit partieller Hepatektomie nach einer siebenwöchigen Schlundsondengabe von 7,4 mmol 1,1,1-Trichlorethan/kg KG (3/4 der MTD) an fünf Tagen in der Woche sowohl nach Initiation durch eine einmalige i.p. Gabe von 30 mg Diethylnitrosamin/kg KG als auch ohne Zugabe des Initiators keine erhöhte Anzahl an GGT<sup>+</sup>-Foci in der Leber ( $p < 0,05$ ) (BUA 1995; Milman et al. 1988; Story et al. 1986).

Damit erbrachte der Initiations-Promotionsversuch keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential.

### **Langzeitstudien**

In einer inhalativen Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen wurden bis zu einer Konzentration von 1500 ml/m<sup>3</sup> keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet. Das verwendete 1,1,1-Trichlorethan war ein technisches Produkt, das 5 % Stabilisatoren (u. a. Butylenoxid, Nitromethan, Nitroethan) enthielt. Allerdings wurde bei den Mäusen und den männlichen Ratten die MTD nicht erreicht (Nachtrag 2001; Quast et al. 1988).

Eine Studie mit oralen Gaben von 0, 750 oder 1500 mg/kg KG an Ratten und von 0, 2000 oder 4000 mg/kg KG an Mäuse wird aufgrund der aufgetretenen erhöhten Sterblichkeit, die mehr als 50 % betrug, als nicht valide eingestuft. Die beobachteten Tumorinzidenzen lagen im Bereich der Kontrollen (Nachtrag 2001; NCI 1977). In einer weiteren Kanzerogenitätsstudie mit oraler Gabe von 500 mg/kg KG und Tag an SD-Ratten waren die aufgetretenen malignen Tumore (Leukämien, lymphoblastische Lymphosarkome und immunoblastische Lymphosarkome in der Lunge) nicht eindeutig dem 1,1,1-Trichlorethan zuzuordnen, da ein technisches Produkt verwendet wurde, dass u. a. 0,47 % Butylenoxid zur Stabilisierung enthielt (Nachtrag 2001; Maltoni et al. 1986).

## Bewertung

Der kritische Effekt von 1,1,1-Trichlorethan ist die präanarkotische Wirkung, die beim Menschen nachgewiesen wurde.

**MAK-Wert.** Im Nachtrag 2001 wurden 200 ml/m<sup>3</sup> als NOAEC für präanarkotische Effekte beim Menschen angesehen.

In der Studie von Mackay et al. (1987), in der die Probanden 3,5 Stunden lang in Ruhe exponiert wurden, wurde anhand der Konzentrationen von 1,1,1-Trichlorethan im Blut gezeigt, dass das Fließgleichgewicht nach zwei bis drei Stunden Exposition praktisch erreicht ist. Deshalb wäre bei einer 8-stündigen Exposition nicht mit einer Effektzunahme zu rechnen. Verglichen mit einer Exposition in Ruhe war bei einer Belastung von 100 W (Fahrradergometer) die Lungen-Clearance von 1,1,1-Trichlorethan 2,3-mal und das Atemvolumen 3-mal so hoch (Monster et al. 1979). Daraus lässt sich eine Erhöhung der Aufnahme auf das 1,5-Fache bei einer Belastung von 50 W ableiten, die dem am Arbeitsplatz angenommenen Atemvolumen von 10 m<sup>3</sup> in acht Stunden (20 l/min) entspricht. Da der bisherige MAK-Wert von Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, wird der MAK-Wert aufgrund des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz auf 100 ml/m<sup>3</sup> abgesenkt.

**Spitzenbegrenzung.** Da eine systemische Wirkung als kritisch angesehen wird, wird die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungskategorie II beibehalten.

Der Überschreitungsfaktor von 1 wird ebenfalls beibehalten, da die Halbwertszeit im Blut in der initialen Phase mit 44 Minuten kurz ist und sich die bei kurzen Halbwertszeiten ausgeprägten Konzentrationsspitzen im Blut aufgrund des leichten Übergangs von 1,1,1-Trichlorethan ins Gehirn auch dort entsprechend abbilden.

In der Studie von Laine et al. (1996) war bei 10-minütigen Konzentrationsspitzen von 400 ml/m<sup>3</sup> nach 15 Minuten die Konzentration von 1,1,1-Trichlorethan im Blut fast doppelt so hoch wie bei kontinuierlicher Exposition gegen 200 ml/m<sup>3</sup> ohne Konzentrationsspitze.

Ausgehend von einem MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup> und einem Überschreitungsfaktor 2 entspräche die Spitzenkonzentration einer Konzentration im Blut, die von 300 ml/m<sup>3</sup> bei in Ruhe exponierten Probanden erreicht wird (MAK-Wert 100 ml/m<sup>3</sup> × 2 für den Überschreitungsfaktor × 1,5 für das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz bei einer Belastung von 50 W). In zwei Studien treten jedoch bereits Effekte bei 350 ml/m<sup>3</sup> mit verlängerter Wahlreaktionszeit (Mackay et al. 1987) bzw. verringerter Wahrnehmungsgeschwindigkeit (Gamberale und Hultengren 1973) auf.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Die Studien zum Zusammenhang zwischen der Aufnahme von 1,1,1-Trichlorethan und Spontanaborten oder Fruchtschädigungen beim Menschen lassen keine Aussage zu einer möglichen reproduktionstoxischen Wirkung des Stoffes zu, da in den Studien wichtige Angaben fehlen oder Mischexpositionen vorlagen.

Beim Tier liegen Studien zur Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität nach Inhalation und Trinkwassergabe vor.

Die bewertungsrelevanten NOAEC bzw. NOAEL, die toxikokinetische Umrechnung oder die Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens und die sich daraus ergebenden Abstände zum MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup> sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die Abstände der NOAEC für prä-, peri- und postnatale Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität sind ausreichend groß, und 1,1,1-Trichlorethan bleibt weiterhin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** Die seit der letzten Begründung veröffentlichten Daten erfordern weiterhin keine Einstufung von 1,1,1-Trichlorethan in eine der Kategorien für Kanzerogene.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Da sich aus den neuen Daten zur Genotoxizität in vitro und in vivo kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung ergibt, erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** 1,1,1-Trichlorethan ist seit 2001 mit „H“ anhand von Human- daten, die eine Aufnahme von flüssigem 1,1,1-Trichlorethan über die Haut in toxiko- logisch relevanten Mengen belegen, markiert (Nachtrag 2001). Die Markierung mit „H“ wird daher beibehalten.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von 1,1,1-Tri- chlorethan liegen keine Befunde beim Menschen, aber ein negativer Maximierungs- test an Meerschweinchen vor. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen gibt es nicht. 1,1,1-Trichlorethan wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

**Tab. 5** Bewertungsrelevante NOAEC/NOAEL von Ratte und Maus, toxikokinetische Umrechnung der NOAEL in eine Luftkonzentration und die sich daraus ergebenden Abstände zum MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup>

Literatur	Spezies, Exposition	NOAEC/NOAEL: Endpunkt	Toxikokinetische Umrechnung <sup>a)</sup> (in ml/m <sup>3</sup> ) oder erhöhtes Atemvolumen (1:2) <sup>b)</sup> bei Inhalation	Abstand zum MAK-Wert von 100 ml/m <sup>3</sup>
<b>Ratte</b>				
Halogenated Solvents Industry Alliance 1987 a	pränatal, Inhalation	3000 ml/m <sup>3</sup> : Entwicklungs- toxizität LOAEC 6000 ml/m <sup>3</sup>	1500 <sup>b)</sup>	<b>15</b>
York et al. 1982	pränatal, Inhalation	2100 ml/m <sup>3</sup> : postnatale Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität	1050 <sup>b)</sup>	<b>11</b>
Coleman et al. 1999	pränatal, Inhalation	7000 ml/m <sup>3</sup> postnatale Entwicklungstoxizität, LOAEC 7000 ml/m <sup>3</sup> für Verhaltensneurotoxizität	3500 <sup>b)</sup>	<b>35</b>

**Tab. 5** (Fortsetzung)

Literatur	Spezies, Exposition	NOAEC/NOAEL: Endpunkt	Toxikokinetische Umrechnung <sup>a)</sup> (in ml/m <sup>3</sup> ) oder erhöhtes Atemvolumen (1:2) <sup>b)</sup> bei Inhalation	Abstand zum MAK-Wert von 100 ml/m <sup>3</sup>
SCOEL 1995	prä- u. postnatal, Trinkwasser	750 mg/kg KG u. Tag: postnatale Entwicklungs- und Verhaltensneurotoxizität, (höchste getestete Dosis)	1313 <sup>a)</sup>	<b>13</b>
<b>Kaninchen</b>				
Halogenated Solvents Industry Alliance 1987 b	pränatal, Inhalation	3000 ml/m <sup>3</sup> : Entwicklungs- toxizität LOAEC 6000 ml/m <sup>3</sup>	1500 <sup>b)</sup>	<b>15</b>
<b>Maus</b>				
Schwetz et al. 1975	pränatal, Inhalation	875 ml/m <sup>3</sup> : Entwicklungs- toxizität (einzig getestete Konzentration)	438 <sup>b)</sup>	<b>4</b>
Jones et al. 1996	pränatal, Inhalation	2000 ml/m <sup>3</sup> : postnatale Entwicklungstoxizität und Verhaltensneurotoxizität	1000 <sup>b)</sup>	<b>10</b>
Lane et al. 1982	Generationsstudie, prä- u. postnatal, Trinkwasser	1000 mg/kg KG u. Tag: prä-, peri- u. postnatale Entwicklungstoxizität (höchste getestete Dosis)	1400 <sup>a,c)</sup>	<b>14</b>

<sup>a)</sup> toxikokinetische Umrechnung von oral auf inhalativ: (1:4; 1:7) × 1,0 (orale Resorption Tier)/1,0 (inhalative Resorption Mensch)

<sup>b)</sup> Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) bei Inhalation

<sup>c)</sup> zusätzliche Umrechnung von 7 Tagen Behandlung beim Tier auf 5-tägige Exposition am Arbeitsplatz

## Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Methyl chloroform. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2006) Toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA
- Bruckner JV, Kyle GM, Luthra R, Acosta D, Mehta SM, Sethuraman S (2001) Acute, short-term, and subchronic oral toxicity of 1,1,1-trichloroethane in rats. *Toxicol Sci* 60: 363–372
- BUA (Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1995) 1,1,1-Trichloroethan, BUA-Stoffbericht 156, Hirzel, Stuttgart
- Cherry N, Venables H, Waldron HA (1983) The acute behavioural effects of solvent exposure. *J Soc Occup Med* 33: 13–18
- Coleman CN, Mason T, Hooker EP, Robinson SE (1999) Developmental effects of intermittent prenatal exposure to 1,1,1-trichloroethane in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 21: 699–708
- Dapson SC, Hutcheon DE, Lehr D (1984) Effect of methyl chloroform on cardiovascular development in rats (Abstract). *Teratology* 29: 25A
- Dills RL, Ackerlund WS, Kalman DA, Morgan MS (1994) Inter-individual variability in blood/air partitioning of volatile organic compounds and correlation with blood chemistry. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 4: 229–245
- Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry M (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11: 247–274
- Dosemeci M, Cocco P, Chow W-H (1999) Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 36: 54–59
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on 1,1,1-trichloroethane (CAS Number 71-55-6), joint submission, first publication 18.04.2011, last modification 26.04.2017, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H (1985) Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutat Res* 150: 119–125
- Fentem JH, Briggs D, Chesne C, Elliot GR, Harbell JW, Heylings JR, Portes P, Roguet R, van de Sandt JJM, Botham PA (2001) A prevalidation study on in vitro tests for acute skin irritation: results and evaluation by the management team. *Toxicol In Vitro* 15: 57–93
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10: 1–175
- Gamberale F, Hultengren M (1973) Methylchloroform exposure. II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health* 10: 82–92
- George JD, Price CJ, Marr MC, Sadler BM, Schwetz BA, Birnbaum LS, Morrissey RE (1989) Developmental toxicity of 1,1,1-trichloroethane in CD rats. *Fundam Appl Toxicol* 13: 641–651
- Gocke E, King M-T, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. *Mutat Res* 90: 91–109
- Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, Hartge P, Davis S, De Roos AJ (2011) The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med* 68: 391–399

- Halogenated Solvents Industry Alliance (1987a) Developmental toxicity study of inhaled 1,1,1-trichloroethane in CD (Sprague-Dawley) rats. NTIS No. OTS0526509, EPA Document No. 40-8724497, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Halogenated Solvents Industry Alliance (1987b) Developmental toxicity study of inhaled 1,1,1-trichloroethane in New Zealand white rabbits. NTIS No. OTS0526509, EPA Document No. 40-8724497, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Castro BC, Nesnow S (1983) Chemical enhancement of viral transformation in syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res* 43: 1945–1950
- ICPEMC (International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens) (1983) Committee 1 Final Report: Screening strategy for chemicals that are potential germ-cell mutagens in mammals. *Mutat Res* 114: 117–177
- Infante-Rivard C, Siemiatycki J, Lakhani R, Nadon L (2005) Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 113: 787–792
- Jones HE, Kunko PM, Robinson SE, Balster RL (1996) Developmental consequences of intermittent and continuous prenatal exposure to 1,1,1-trichloroethane in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 55: 635–646
- Laine A, Seppäläinen AM, Savolainen K, Riihimäki V (1996) Acute effects of 1,1,1-trichloroethane inhalation on the human central nervous system. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 53–61
- 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
- Legault R, Blaise C, Rokosh D, Chong-Kit R (1994) Comparative assessment of the SOS chromotest kit and the mutatox test with the Salmonella plate incorporation (Ames test) and fluctuation tests for screening genotoxic agents. *Environ Toxicol Water Qual* 9: 45–57
- Mackay CJ, Campbell L, Samuel AM, Alderman KJ, Idzikowski C, Wilson HK, Gompertz D (1987) Behavioral changes during exposure to 1,1,1-trichloroethane: time-course and relationship to blood solvent levels. *Am J Ind Med* 11: 223–239
- Maltoni C, Cotti G, Patella V (1986) Results of long-term carcinogenicity bioassays on Sprague-Dawley rats of methyl chloroform, administered by ingestion. *Acta Oncol* 7: 101–117
- Milman HA, Story DL, Riccio ES, Sivak A, Tu AS, Williams GM, Tong C, Tyson CA (1988) Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann N Y Acad Sci* 534: 521–530
- Monster AC, Boersma G, Steenweg H (1979) Kinetics of 1,1,1-trichloroethane in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 42: 293–301
- Muttray A, Klimek L, Faas M, Schäfer D, Mann W, Konietzko J (1999) The exposure of healthy volunteers to 200 ppm 1,1,1-trichloroethane increases the concentration of proinflammatory cytokines in nasal secretions. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 485–488
- Muttray A, Kürten R, Jung D, Schicketanz KH, Mayer-Popken O, Konietzko J (2000) Acute effects of 200 ppm 1,1,1-trichloroethane on the human EEG. *Eur J Med Res* 5: 375–384
- Muttray A, Moll B, Faas M, Klimek L, Mann W, Konietzko J (2004) Acute effects of 1,1,1-trichloroethane on human olfactory functioning. *Am J Rhinol* 18: 113–117
- NL Health Council (2012) 1,1,1-Trichloroethane. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. No 2012/12, The Hague: Health Council of the Netherlands, Den Haag
- NCI (National Cancer Institute) (1977) Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-3, NCI, Bethesda, MD, USA, [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr003.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr003.pdf)

- Norpoth K, Reisch A, Heinecke A (1980) Biostatistics of Ames-test data. In: Norpoth KH, Garner RC (Hrsg) Short-Term Test Systems for Detecting Carcinogens, New York, Springer-Verlag, 312–322
- NTP (National Toxicology Program) (1987 a) Developmental toxicity evaluation of 1,1,1-trichloroethane (CAS No. 71-55-6) administered to CD rats [final report part 1]. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; NTP Study T0151. Available from the National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, and the National Technical Information Service, Springfield, VA; PB88-131321
- NTP (1987 b) Developmental toxicity evaluation of 1,1,1-trichloroethane (CAS No. 71-55-6) administered in drinking water to CD rats [final report part 2]. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; NTP Study T0179. Available from the National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, and the National Technical Information Service, Springfield, VA; PB88-134101
- NTP (2000) Technical report on the toxicity studies of 1,1,1-trichloroethane (CAS No 71-55-6) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicity report series number 41, US Department of Health and Human Services, NIH Publication No 00-4402, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st\\_rpts/tox041.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox041.pdf)
- Paolini M, Mesirca R, Pozzetti L, Biagi GL, Cantelli-Forti G (1992) Selective induction of murine liver cytochrome P450 IIB1 by halogenated hydrocarbons. *Toxicol Environ Chem* 36: 235–249
- Price PJ, Hassett CM, Mansfield JI (1978) Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro* 14: 290–293
- Quast J, Calhoun L, Frauson LE (1988) 1,1,1-Trichloroethane formulation: a chronic inhalation toxicity and oncogenicity study in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 11: 611–625.
- Salamone MF (1988) Summary report on the performance of the sperm assays. In: Ashby J, de Serres FJ, Shelby MD et al. (Hrsg) Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vivo assays, Cambridge University Press, Vol. 2, 2.229–2.234
- Salvini M, Binaschi S, Riva M (1971) Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to the threshold limit value of 1,1,1-trichloroethane. *Br J Ind Med* 28: 286–292
- Savolainen K, Riihimäki V, Laine A, Kekoni J (1981) Short-term exposure of human subjects to m-xylene and 1,1,1-trichloroethane. *Int Arch Occup Environ Health* 49: 89–98
- Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ (1975) The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 32: 84–96
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (1995) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,1,1-trichloroethane, SEG/SUM/26D, 1995
- Stewart RD, Hake CL, Wu A, Graff SA, Forster HV, Lebrun AJ, Newton PE, Soto RJ (1975) 1,1,1-Trichloroethane: development of a biological standard for the industrial worker by breath analysis. NIOSH Publication HSM-99-72-84, NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA
- Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2: 351–362
- Strobel K, Grummt T (1987) Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicol Environ Chem* 15: 101–128

- Tornier C, Rosdy M, Maibach HI (2006) In vitro skin irritation testing on reconstituted human epidermis: Reproducibility for 50 chemicals tested with two protocols. *Toxicol In Vitro* 20: 401–416
- Tu AS, Murray TA, Hatch KM, Sivak A, Milman HA (1985) In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett* 28: 85–92
- Turina MP, Collaci A, Grilli S, Mazzullo M, Prodi G, Lattanzi G (1986) Short-term tests of genotoxicity for 1,1,1-trichloroethane. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 52: 305–320
- US EPA (Environmental Protection Agency) (2007) Toxicological Review of 1,1,1-Trichloromethane (CAS No. 71-55-6) EPA/635/r-03/013, US EPA, Washington, DC, USA
- Warren DA, Bowen SE, Jennings WB, Dallas CE, Balster RL (2000) Biphasic effects of 1,1,1-trichloroethane on the locomotor activity of mice: relationship to blood and brain solvent concentrations. *Toxicol Sci* 56: 365–373
- Wild D (1984) The sperm morphology test, a rapid in vivo test for germinal mutations. In: Baß R, Glocklin V, Grosdanoff P, Henschler D, Kilbey B, Müller D, Neubert D (Hrsg) Critical evaluation of mutagenicity tests, bga-Schriften 3/84, MMV Medizin Verlag München, 299–306
- York RG, Sowrey B, Hastings L (1982) Evaluation of teratogenicity and neurotoxicity with maternal inhalation exposure to methyl chloroform. *J Toxicol Environ Health* 9: 251–266

abgeschlossen am 21.03.2018