

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## 2-Chlorethanol

### 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:** 2-Chlorethanol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Toxizität; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Reizwirkung

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. 2-Chlorethanol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):559-612]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb10707d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb10707d0067_w)

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

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10707d0067>

**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.

# 2-Chloroethanol

## [2-Chlorethanol]

### MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb10707d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 2-chloroethanol [107-07-3], considering all toxicological endpoints. Available publications are described in detail. The critical effect is high systemic toxicity with a steep dose-response relationship. The NOAELs are 45, 15, and 45 mg/kg body weight and day in rats, dogs, and monkeys, respectively, after oral administration, and 100 and about 200 mg/kg body weight and day in rats and mice, respectively, after dermal administration. Taking both oral and dermal studies in animals into consideration, a MAK value of 2 ml/m<sup>3</sup> is derived, which also protects from irritation. As the critical effect is systemic, Peak Limitation Category II is confirmed. The excursion factor of 1 is retained because of the steep dose-response relationship. The NOAELs for developmental toxicity are 50 and 227 mg/kg body weight and day for mice after gavage or drinking water administration, respectively, and 60 and 36 mg/kg body weight and day for mice and rabbits, respectively, after intravenous administration. The margins between the calculated concentrations at the workplace without effects and the MAK value are sufficiently high. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and the classification of 2-chloroethanol in Pregnancy Risk Group C is retained. 2-Chloroethanol is not regarded as genotoxic *in vivo*. The substance was not carcinogenic in dermal carcinogenicity studies in mice and rats. The substance is not a contact sensitizer in humans and mice. The low dermal LD<sub>50</sub> values, the estimated dermal absorption of 25% and the reports of poisoning incidents at the workplace after dermal exposure point to a significant contribution of skin contact to systemic toxicity. Therefore, the designation with an "H" is retained.

#### Keywords

2-Chloroethanol; beta-Chlorethylalkohol; Ethenchlorhydrin; Glykolchlorhydrin; Wirkungsmechanismus; 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)

# 2-Chlorethanol

[107-07-3]

## Nachtrag 2019

<b>MAK-Wert (2018)</b>	<b>2 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 6,7 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2002)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungs- faktor 1</b>
<b>Hautresorption (1961)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (1989)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Dampfdruck bei 25 °C	9,57 hPa (SRC 2017)
log K <sub>OW</sub>	0,03 (SRC 2017)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 3,345 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,298 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Zu 2-Chlorethanol liegen eine Begründung aus dem Jahr 1983 (Begründung 1983) und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung von 2002 vor (Nachtrag 2002).

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 ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient  $< 5$  ist (siehe Hinweis auf MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitte I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 2-Chlorethanol beträgt nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet 2788. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von 2-Chlorethanol geändert werden muss. Darüber hinaus wird die Keimzellmutagenität bewertet.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Kaninchen führt 2-Chlorethanol zu leichten Hautreizungen und zu schweren, irreversiblen Augenreizungen. Eine atemwegsreizende Wirkung ist daher anzunehmen.

Nach einmaliger inhalativer, oraler und dermaler Aufnahme hat sich 2-Chlorethanol als sehr toxisch herausgestellt. Zielorgane bei Ratten und Mäusen sind Leber, Niere und Pankreas sowie bei Ratten zusätzlich Schilddrüse, Herz und Lunge. Bei Ratten kommt es nach oraler Gabe bei 67,5 mg/kg KG zu stark ausgeprägter systemischer Toxizität, einhergehend mit einer erhöhten Anzahl moribunder Tiere, und nach 13-wöchiger dermaler Applikation ab 125 mg/kg KG und Tag zu ersten Effekten auf das Pankreas und ab 250 mg/kg KG und Tag zu erhöhter Mortalität. Männliche und weibliche Mäuse zeigen in einer 2-Jahre-Studie mit dermaler Applikation ab 15 mg/Tier (630 mg/kg KG und Tag für die 1. Woche, 411 mg/kg KG und Tag für die 100. Woche) erhöhte Mortalität sowie Stauungen, Entzündungen und Hämorrhagien in der Lunge. Für den Stoff ist, insbesondere nach Schlundsondengabe, eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung zu beobachten.

In einer pränatalen Toxizitätsstudie an CD-1-Mäusen hat 2-Chlorethanol ab 100 mg/kg KG und Tag gegeben per Schlundsonde vom 6. bis zum 16. Gestationstag erniedrigte Fetengewichte bei verminderter maternaler Körpergewichtszunahme zur Folge. Nach intravenöser Gabe hat sich bei CD-1-Mäusen der Zeitraum vom 8. bis zum 10. Gestationstag als am empfindlichsten für die entwicklungstoxische Wirkung von 2-Chlorethanol herausgestellt. Dabei kommt es bei 120 mg/kg KG zu einer erhöhten Anzahl an Resorptionen pro Wurf sowie zu einem erhöhten Prozentsatz missgebildeter Feten bei erheblicher Maternaltoxizität in Form von erhöhter Mortalität.

2-Chlorethanol wirkt unter Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems mutagen in Bakterien, ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems deutlich weniger mutagen. In Säugetierzellen im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen ist 2-Chlorethanol ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht und mit metabolischer Aktivierung sehr schwach mutagen. In vivo ist 2-Chlorethanol als nicht genotoxisch anzusehen.

In Kanzerogenitätsstudien mit dermaler Applikation an F344-Ratten und Swiss-CD1-Mäusen hat sich 2-Chlorethanol als nicht kanzerogen erwiesen; bei Ratten ist jedoch die Maximal Tolerable Dosis (MTD) nicht erreicht worden.

Bei Mäusen wirkt 2-Chlorethanol nicht hautsensibilisierend.

## 2 Wirkungsmechanismus

2-Chlorethanol führt beim Menschen zu kardiovaskulären Effekten wie Herzstillstand und Vasorelaxation. An einem Modell isolierter Herzvorhöfe von Ratten zeigte sich, dass nicht 2-Chlorethanol, sondern der Metabolit 2-Chloracetaldehyd über die Überexpression der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase in den Herzvorhöfen für diese Effekte verantwortlich ist (Chen et al. 2011).

Die Glutathionkonjugation stellt eine Entgiftungsfunktion für 2-Chlorethanol dar. Solange Glutathion (GSH) in der Leber verfügbar ist, wird die durch GSH-S-Transferasen katalysierte Konjugation von 2-Chloracetaldehyd und 2-Chloressigsäure stattfinden. Die einmalige Gabe von 0,68 mmol 2-Chlorethanol/kg KG (55 mg/kg KG) per Schlundsonde hatte bei Ratten nach zwei Stunden im Vergleich zu den Kontrolltieren eine Glutathiondepletion auf etwa 18 % zur Folge (Johnson 1965).

Die Depletion von Glutathion auf 30 % des Ausgangswertes durch Diethylmaleat vor der intraperitonealen Gabe von 0,9 mmol 2-Chlorethanol/kg KG (72 mg/kg KG) führte bei Mäusen zu einer Verstärkung der akuten Lebertoxizität, wobei zwei von vier Tieren verendeten. Ohne die Glutathiondepletion verendete bei dieser Dosis keines der drei Tiere und auch keines von fünf Tieren bei einmaliger intraperitonealer Gabe von 1,2 mmol 2-Chlorethanol/kg KG (97 mg/kg KG) (Storer und Conolly 1985). Bei einmaliger intraperitonealer Gabe von 72 mg 2-Chlorethanol/kg KG unter Glutathiondepletion tritt verstärkte Lebertoxizität mit Mortalität auf. Bis zu einer Dosis von mehr als der Hälfte des intraperitonealen LD<sub>50</sub>-Wertes von 98 bis 134 mg 2-Chlorethanol/kg KG ist eine effiziente Entgiftung durch Glutathionkonjugation anzunehmen.

### **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

#### **3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

Bei männlichen Wistar-Ratten führte die einmalige Schlundsondengabe von <sup>14</sup>C-2-Chlorethanol in Dosierungen von 5 oder 50 mg/kg KG zu einer schnellen Elimination der Radioaktivität, hauptsächlich mit dem Urin. Innerhalb von 24 Stunden wurden nach der Gabe von 5 mg/kg KG 77,2 % mit dem Urin; 1,7 % mit den Faeces und 1,0 % als Kohlendioxid in der Atemluft ausgeschieden, in den folgenden drei Tagen waren es über diese Wege insgesamt 2,8 %, wobei die gesamte Radioaktivität im Urin bis zum 4. Tag nach der Exposition bei 79,6 % lag. Bei der höheren Dosis betrug die prozentualen Anteile an der Ausscheidung innerhalb von 24 Stunden 79,5 % mit dem Urin; 3,8 % mit den Faeces und 1,7 % als Kohlendioxid in der Atemluft. Die höchsten Radioaktivitätswerte wurden ein bis zwei Stunden nach der Applikation in Leber, Nieren und Blut gemessen. Nach vier Stunden reduzierten sich diese Konzentrationen um die Hälfte. In der Leber verblieben nach vier Tagen 0,4 % der Dosis und im Restkörper 3 %. Bei der applizierten Dosis von 5 mg/kg KG bestand die Radioaktivität im Urin zu je 45 % aus Thiodiessigsäure und aus 2-(Carboxymethylsulfinyl)essigsäure. Bei der höheren Dosis betrug die entsprechenden Werte 70 % und 20 %. Im Urin wurden weder unverändertes 2-Chlorethanol noch 2-Chloressigsäure, S-Carboxymethylcystein oder Sulfonyldiessigsäure gefunden. Es konnten auch keine beta-Hydroxyethylderivate detektiert werden. Dagegen tritt mit 2-Chloracetaldehyd und mit Vinylchlorid N-Acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cystein auf (Begründung 1983; Grunow und Altmann 1982). Die Untersuchung endete am 4. Tag nach der Exposition. Da nur etwa 2 % der niedrigen Dosis und 3,8 % der hohen Dosis mit den Faeces ausgeschieden wurden, ist die orale Resorption fast vollständig.

Zur Aufnahme von 2-Chlorethanol über die Haut liegen keine quantitativen In-vivo- oder In-vitro-Daten vor.

Die dermale Resorption kann jedoch aus den subchronischen LOAEL für Mortalität nach oraler und dermaler Gabe abgeschätzt werden. Aus dem Vergleich der Mortalität nach einmaliger dermaler ( $LD_{50}$  ca. 400 mg/kg KG; NTP 1985) und 14-tägiger dermaler Applikation ( $LD_{50}$  > 400 mg/kg KG; NTP 1985) kann geschlossen werden, dass die Mortalität stärker von der Höhe der täglichen Dosis als von der Expositionsdauer abhängt. Aus den subchronischen LOAEL für Mortalität bei Ratten von 67,5 mg/kg KG nach oraler (7 Tage/Woche; Oser et al. 1975) und 250 mg/kg KG bei dermaler (5 Tage/Woche; NTP 1985) Applikation, kann eine dermale Resorption von etwa 25 % abgeleitet werden, wenn die experimentelle 100%ige orale Resorption zum Vergleich genommen wird.

Nach intravenöser Gabe von 46 mg 2-Chlorethanol/kg KG betrug die Eliminationshalbwertszeit im Blut bei Beagle-Hunden 40,8 Minuten. Der Ganzkörper-Clearance-Wert wurde mit 10,3 ml/kg KG und Minute angegeben (ECB 2000).

### **3.2 Metabolismus**

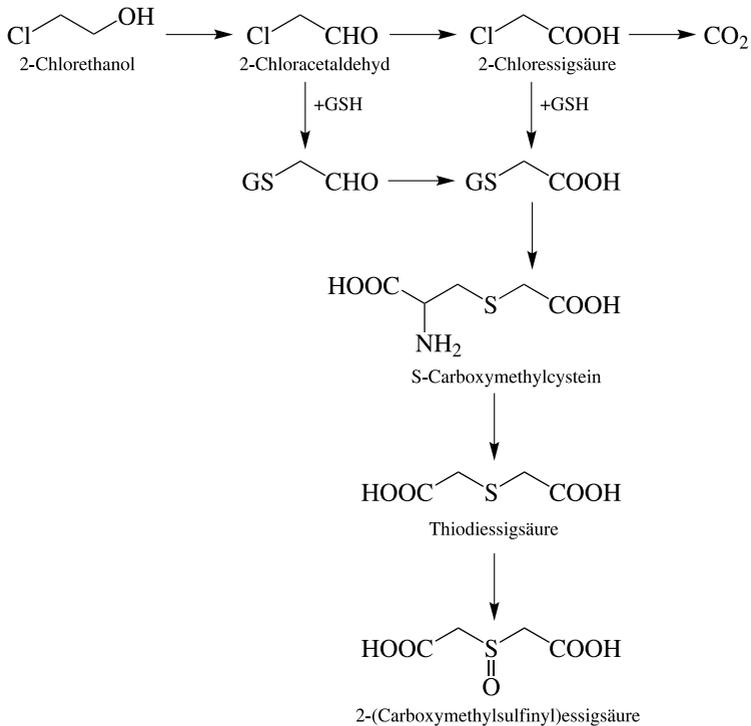
Abbildung 1 zeigt den postulierten Metabolismus von 2-Chlorethanol bei Ratten (Grunow und Altmann 1982).

2-Chlorethanol wird bei Ratten in der Leber mittels der Alkohol-Dehydrogenase zu 2-Chloracetaldehyd und anschließend mittels der Aldehyd-Dehydrogenase zu 2-Chloressigsäure oxidiert. 2-Chloracetaldehyd und 2-Chloressigsäure können Glutathionkonjugate bilden. 2-Chlorethanol selbst reagiert in vitro nicht mit Glutathion, auch nicht bei Anwesenheit der GSH-S-Transferase. Aus 2-Chloressigsäure kann Kohlendioxid gebildet werden. Ausgehend von den Glutathionkonjugaten kann über das Zwischenprodukt S-Carboxymethylcystein, das hydrolysiert und anschließend desaminiert und decarboxyliert wird, Thiodiessigsäure entstehen. 2-(Carboxymethylsulfanyl)essigsäure, der andere Metabolit, wird durch Oxidation von Thiodiessigsäure gebildet (Grunow und Altmann 1982).

## **4 Erfahrungen beim Menschen**

### **4.1 Einmalige Exposition**

Vergiftungserscheinungen ließen sich beim Menschen nach oraler, dermaler und inhalativer Aufnahme beobachten (Begründung 1983). Sie traten teilweise in Kombination mit anderen Lösungsmitteln auf und verliefen z. T. tödlich. Expositionen über etwa zwei Stunden bei Raumkonzentrationen von 300 bis 500 ml/m<sup>3</sup> führten innerhalb von 24 Stunden zum Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen und Lungenödem. Erste Vergiftungserscheinungen waren Kopfschmerzen, Schwindel, Augenbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Taubheit der Finger und Hände, später kam es zu Verwirrtheit, Dyspnoe, Bewusstlosigkeit und Kreislaufkollaps. Die Sektionen ergaben allgemeine Hyperämie der Organe, Hirnödeme, Lungenödem, fettige Infiltration



**Abb. 1:** Metabolismus von 2-Chlorethanol bei Ratten (Grunow und Altmann 1982)

der Leber, fettige Degeneration des Myokards und trübe Schwellung der Nieren. Die bei perkutaner Aufnahme für den Menschen tödliche Dosis wird auf weniger als 5 ml geschätzt (ECB 2000).

In einem landwirtschaftlichen Betrieb in Kalifornien, USA, waren sechs männliche Beschäftigte für die Behandlung von leeren Kartoffelsäcken mit 2-Chlorethanol zur Beschleunigung der Keimung von Kartoffeln zuständig. Alle waren inhalativ und dermal der Substanz ausgesetzt. Es kam zu Übelkeit, Erbrechen und Schwindel, Brennen in der Nase, Augenreizungen, verringertem Sehvermögen, Taubheit der Hände und Finger und zu erniedrigtem Blutdruck. Ein Beschäftigter verstarb und bei den anderen trat innerhalb von Stunden oder Tagen eine Erholung auf. Zur Ermittlung der Expositionskonzentration wurden Experimente im Labor mit ähnlichen Expositionsbedingungen durchgeführt. Diese ergaben maximale Konzentrationen von 3300 ml/m<sup>3</sup>, die innerhalb von 30 Minuten auf etwa 400 bis 500 ml/m<sup>3</sup> abfielen und anschließend 140 Stunden lang konstant blieben. Feldversuche in Lagerräumen zeigten Konzentrationen von etwa 50 bis 1000 ml/m<sup>3</sup>. Regelmäßige Belüftungen erniedrigten die Konzentrationen von etwa 200 auf etwa 10 ml/m<sup>3</sup>. Die

Bestimmung der 2-Chlorethanol-Konzentrationen in der Luft erfolgte mittels Volhard-Titration. Die höchsten Konzentrationen, die einen Tag nach der Behandlung der leeren Kartoffelsäcke zu erwarten waren, liegen bei etwa 400 oder 500 ml/m<sup>3</sup>. Dies entspricht der Konzentration, der die sechs Beschäftigten vermutlich ausgesetzt waren (Bush et al. 1949; Begründung 1983).

## 4.2 Wiederholte Exposition

In einer Fabrik in England waren die Beschäftigten (k. A. zur Anzahl der exponierten Personen) aufgrund einer technischen Störung über einen unbekanntem Zeitraum gegen eine dampfförmige Mischung aus durchschnittlich 18 ml 2-Chlorethanol/m<sup>3</sup> und 1,2-Dichlorethan (k. A. zur Konzentration) ausgesetzt. Neun Personen (vier Männer, fünf Frauen) berichteten über Symptome des Verdauungssystems (Übelkeit, Bauchschmerzen, wiederholtes Erbrechen), des Nervensystems (Kopfschmerz, Schwindel, Koordinationsprobleme, Verwirrung, leichte narkotische Effekte), des kardio-vaskulären Systems (erniedrigter Blutdruck), des Harnwegssystems (leichte reversible Albuminurie, Polyurie), des Respirationssystems (Husten) und der Haut (Rötungen an den Armen und in schweren Fällen am Rumpf). Todesfälle traten nicht auf. Die Erholung verlief vollständig und trat bei allen Exponierten bis auf einen Fall sehr schnell ein (k. w. A.). Die Autoren sind der Ansicht, dass die nur sehr geringen narkotischen Effekte (1,2-Dichlorethan wirkt narkotisierend) den Verdacht aufkommen lassen, dass hauptsächlich 2-Chlorethanol für die Symptomatik verantwortlich ist. Reizeffekte an Haut, Augen oder Schleimhäuten wurden nicht beobachtet, nur ein männlicher Beschäftigter wies einen Reizhusten auf. Nachfolgende Bestimmungen der 2-Chlorethanol-Konzentrationen an vier verschiedenen Zeitpunkten mit jeweils sieben Probenahmen in dieser Fabrik zwischen November 1941 und Juli 1942 ergaben 2 bis 49 ml/m<sup>3</sup> (Durchschnitt: 21 ml/m<sup>3</sup>), 5 bis 25 ml/m<sup>3</sup> (14 ml/m<sup>3</sup>), 5 bis 20 ml/m<sup>3</sup> (11 ml/m<sup>3</sup>) und 0 bis 5 ml/m<sup>3</sup> (4 ml/m<sup>3</sup>) während die 1,2-Dichlorethan-Konzentrationen bei 2 bis 152 ml/m<sup>3</sup> (70 ml/m<sup>3</sup>), 12 bis 143 ml/m<sup>3</sup> (63 ml/m<sup>3</sup>), 12 bis 84 ml/m<sup>3</sup> (55 ml/m<sup>3</sup>) und 12 bis 48 ml/m<sup>3</sup> (36 ml/m<sup>3</sup>) lagen (Goldblatt und Chiesman 1944; Begründung 1983). Es werden keine Angaben zur Analytik gemacht. Da von den neun betroffenen Beschäftigten nur einer Reizhusten hatte und sonst keine weiteren Reizeffekte bei 18 ml 2-Chlorethanol/m<sup>3</sup> festgestellt wurden, ist diese Beobachtung als Hinweis auf eine sehr geringe bis fehlende Reizwirkung bei bis zu 18 ml 2-Chlorethanol/m<sup>3</sup> zu werten.

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie an 61 Beschäftigten eines 2-Chlorethanol-Betriebes und als Kontrolle an 60 Beschäftigten ohne Kontakt zu toxischen Substanzen durchgeführt. Die durchschnittliche Expositionskonzentration lag bei 4 mg/m<sup>3</sup> und die durchschnittliche Expositionsdauer bei 11 Jahren. Bei den 2-Chlorethanol-exponierten Beschäftigten war im Vergleich zu den Kontrollen die Inzidenz von Neurasthenie und Anorexie signifikant höher sowie die Cholesterinkonzentrationen im Blut signifikant erhöht (ECHA 2017). Die Effekte sind auf die Expositionsspitzen oder eine mögliche Mischexposition zurückzuführen. Die im Original vorliegende Studie ist in chinesischer Sprache abgefasst (Yu et al. 1997).

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

Es wurde über visuelle Beeinträchtigungen und Hämorrhagien der Konjunktiven bei gegen 2-Chlorethanol exponierten Beschäftigten berichtet (k. w. A.; NLM 2016).

In einer Probandenstudie wiesen 11 von 12 Testpersonen nach ein- bis achtstündigen semiokklusiven Applikationen wässriger 0,05- bis 1,1%iger 2-Chlorethanollösungen keine Reizeffekte auf der Haut auf. Ein Proband zeigte ab 0,05 % Rötung sowie leichte Ödembildung (ECB 2000).

### **4.4 Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### **4.5 Reproduktionstoxizität**

Hierzu liegen keine Daten vor.

### **4.6 Genotoxizität**

Hierzu liegen keine Daten vor.

### **4.7 Kanzerogenität**

#### **4.7.1 Fall-Kontroll-Studien**

In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurden bei 29 139 Beschäftigten in zwei Chemikalien-produzierenden Fabriken und einem Forschungs- und Entwicklungszentrum in den Vereinigten Staaten von Amerika in den Jahren 1940 bis 1978 52 Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen, 20 Fälle von multiplen Myelomen, 39 Fälle von nicht-lymphatischen Leukämien und 18 Fälle von lymphatischen Leukämien beobachtet. Die Kontrollpersonen wurden aus der gesamten Beschäftigtenkohorte gemäß einem „Group-Matched Incidence Density Sampling Design“ ausgewählt. Es wurden Expositions-Odds-Ratios (OR) in Bezug auf 111 Arbeitsbereiche, 21 spezifische Chemikalien und Chemikaliengruppen, die mit Non-Hodgkin-Lymphomen, multiplen Myelomen, nicht-lymphatischen und lymphatischen Leukämien assoziiert wurden, berechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Trend zwischen der Beschäftigungsdauer und dem Auftreten von nicht-lymphatischen Leukämien bei drei von vier Fällen in der Gruppe mit einer Beschäftigungsdauer von fünf und mehr Jahren in der Chlorhydrin-Einheit (nicht näher erläutert, gegen welche Chemikalien die Beschäftigten exponiert waren) (OR = 3,1; 95 %-KI: 0,9–11,1). Jedoch beinhaltete die Untersuchung keine Vorgeschichte der Beschäftigten. Die Analyse für 2-Chlorethanol war dadurch erschwert, dass die fünf Fälle mit nicht-lymphatischen Leukämien neben 2-Chlorethanol auch Kontakt mit Ethylenoxid und Dichlorethyl-ether hatten. Vier davon waren darüber hinaus einer Exposition gegen Ethylen-

dichlorid ausgesetzt. Zwischen der Expositionsdauer mit den einzelnen Substanzen und dem Auftreten der nicht-lymphatischen Leukämie gab es auch positive Assoziationen (s. unten), jedoch waren diese nur bei den Beschäftigten aus der Chlorhydrin-Einheit höher, bei weniger als fünf Jahren Beschäftigungsdauer 0,9 (1 Fall) und bei mehr als fünf Jahren 16,1 (3 Fälle). Die OR für die nicht-lymphatische Leukämie für eine Expositionsdauer von weniger als fünf Jahren lagen für 2-Chlorethanol bei 2,2 (2 Fälle), für Ethylenoxid bei 2,1 (3 Fälle), für Dichlorethylether bei 1,3 (2 Fälle) und für Ethylendichlorid bei 0,5 (1 Fall). Die entsprechenden Werte für eine länger als fünf Jahre andauernde Exposition betragen 3,3 (3 Fälle); 2,5 (4 Fälle); 4,0 (3 Fälle); 7,1 (4 Fälle) (keine Konfidenzintervalle angegeben). Die Erkrankungsunterkategorien für andere Tumoren als nicht-lymphatische Leukämie sind in der Tabelle nicht angegeben (Ott et al. 1989). Messungen der Expositionskonzentration wurden nicht vorgenommen.

Aufgrund der fehlenden Angaben zu Expositionskonzentration, Mischexposition und der niedrigen Fallzahl ist die kanzerogene Wirkung von 2-Chlorethanol beim Menschen anhand dieser Studie nicht bewertbar.

#### 4.7.2 Kohortenstudien

An Beschäftigten einer Firma in West Virginia, in der 2-Chlorethanol hergestellt wurde, wurden von 1940 bis zum Ende des Jahres 1988 Folgeuntersuchungen zur Mortalität vorgenommen. Diese Folgeuntersuchungen wurden durchgeführt, um das vermehrte Auftreten von Krebs bei der aus 278 männlichen Beschäftigten bestehenden Kohorte dieser Abteilung, in der zwischen 1925 und 1957 vorwiegend 2-Chlorethanol produzierte wurde, zu verifizieren. Beim Herstellungsprozess von 2-Chlorethanol entstanden als Nebenprodukte Ethylendichlorid (1,2-Dichlorethan) und Bis(2-chlorethyl)ether. Die mittlere Beschäftigungsdauer betrug 5,9 Jahre und die mittlere Dauer bis zur Nachfolgeuntersuchung 36,5 Jahre. Standardisierte Mortalitätsquotienten (SMRs) wurden basierend auf dem Vergleich zur Population weißer US-amerikanischer Männer errechnet. Die SMR für Pankreaskrebs lag bei 492 (95 %-KI: 158–1140), basierend auf acht beobachteten Todesfällen (1,6 erwartet). Zusätzliche Todesfälle durch Leukämien gab es nicht, aber das erhöhte Risiko für lymphatische Tumoren blieb um das Drei- bis Vierfache erhöht, da neue Fälle des Non-Hodgkin-Lymphoms (k. w. A.) sowie ein Todesfall wegen eines multiplen Myeloms auftraten. Die SMR für lymphatische und hämatopoetische Tumoren betrug 294 (95 %-KI: 127–580; 8 beobachtete; 2,7 erwartete Fälle). Mit steigender Beschäftigungsdauer in dieser Abteilung kam es zu einem erhöhten Risiko für die Gesamtzahl an Krebsfällen, aller lymphatischen und hämatopoetischen Tumoren und von Leukämien. Die meisten Krebsfälle jedoch traten bei denjenigen auf, die bereits in den 1930er Jahren beschäftigt waren, als die Expositionen noch weniger kontrolliert wurden. Basierend auf den vermuteten Expositionen, der bekannten Toxizität der Chemikalien und Daten aus Tierversuchen nehmen die Autoren an, dass hohe Expositionen gegen 1,2-Dichlorethan, vielleicht in Kombination mit anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen, die wahrscheinlichste Ursache sind (Benson und Teta 1993). Aufgrund der Mischexposition ist es nicht möglich, einen kausalen Zusam-

menhang zwischen dem Auftreten der Tumoren und der Exposition gegen 2-Chlorethanol zu belegen.

Eine weitere Kohortenstudie wurde an 1361 männlichen Beschäftigten an drei verschiedenen Standorten einer Firma (Texas, Louisiana, Michigan) durchgeführt, an denen 2-Chlorethanol oder Propylenchlorhydrin hergestellt wurde. Die Personen hatten im Zeitraum vom 1940 bis 1992 mindestens 30 Tage lang im Bereich der 2-Chlorethanol- und Propylenchlorhydrin-Herstellung gearbeitet. Diese Produktionseinheiten befanden sich innerhalb der Fabriken, in denen auch Ethylenoxid und Propylenoxid hergestellt wurden. Bis zum 31.12.1992 gab es insgesamt 300 Todesfälle. Die SMR für maligne Neoplasmen betrug 94 (95 %-KI: 74–118). Es gab einen Todesfall aufgrund von Pankreaskrebs; erwartet wären 4,0 gewesen (SMR 25; 95 %-KI: 1–140). Aufgrund lymphatischer und hämatopoetischer Tumoren traten zehn Todesfälle auf; 7,7 erwartet (SMR 129; 95 %-KI: 62–238). Zusätzliche Analysen, die den Standort, den Produktionsprozess, die Dauer der Beschäftigung und die 25-jährige Latenzzeit mit einbezogen, erbrachten keine signifikanten Ergebnisse. Die Autoren weisen darauf hin, dass erst eine Nachfolgeuntersuchung in fünf bis zehn Jahren eine ähnliche lange Latenzzeit ergäbe wie in der Studie von Benson und Teta (1993) (Olsen et al. 1997).

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

### **5.1 Akute Toxizität**

#### **5.1.1 Inhalative Aufnahme**

Ratten wurden in einer Atmosphäre exponiert, die mit wässrigen 12,5; 25 oder 50%igen 2-Chlorethanol-Lösungen bei 40 °C angereichert wurde. Nach 150 Minuten waren alle Tiere tot. In einer weiteren Untersuchung war für Ratten eine einmalige einstündige Exposition gegen 7,5 ml/m<sup>3</sup> bereits tödlich, 2 ml/m<sup>3</sup> führte bei einigen Ratten zu Paralyse (k. w. A.; Ambrose 1950; Begründung 1983). Die Konzentrationen wurden nicht gemessen, sondern nur berechnet. Die Ergebnisse der Studie stehen im Widerspruch zu denen aller anderen akuten Inhalationsstudien an Tier (s. unten) und Mensch, daher sind die Konzentrationen vermutlich falsch berechnet.

In einer Studie, die ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 403 durchgeführt wurde, ergab sich bei männlichen und weiblichen Sherman-Ratten ein Vier-Stunden-LC<sub>50</sub>-Wert im Bereich von 16 bis 62 ml/m<sup>3</sup> (Carpenter et al. 1949 in Begründung 1983).

Für Mäuse und Meerschweinchen werden LC<sub>50</sub>-Werte von 117 bzw. 918 ml/m<sup>3</sup> angegeben (k. w. A.; NTP 1985).

Die Ganzkörperexposition mit gesättigtem 2-Chlorethanol-Dampf führte bei Ratten nach zehn Minuten zum Tod. Bei Mäusen trat der Tod bei fast gesättigtem 2-Chlorethanol-Dampf nach 6,5 Minuten ein (k. w. A.; ECHA 2017).

### 5.1.2 Orale Aufnahme

Für Ratten, Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen lagen orale LD<sub>50</sub>-Werte zwischen 60 und 150 mg/kg KG (Begründung 1983).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Je zwei bis neun männlichen und weiblichen F344/N-Ratten wurden 38 bis 2957 (männliche Tiere) bzw. 55 bis 3713 mg/kg KG (weibliche Tiere) einmalig dermal (in 80 % Ethanol/Wasser) auf die rasierte Haut aufgetragen. Die Kontrollen wurden nur mit dem Vehikel behandelt. Ab 473 mg/kg KG verendeten alle männlichen Tiere und ab 1853 mg/kg KG alle weiblichen Tiere innerhalb von vier Stunden. Für weibliche Ratten wurde ein dermaler LD<sub>50</sub>-Wert von etwa 416 mg/kg KG errechnet. Für männliche Ratten wurde abgeschätzt, dass der LD<sub>50</sub>-Wert zwischen 331 und 473 mg/kg KG liegt. Angaben zu Effekten liegen nicht vor (NTP 1985).

Je fünf männliche und weibliche Swiss-CD-1-Mäuse erhielten einmalig ab 92 und bis zu mehr als 1411 mg/kg KG (männliche Tiere) bzw. ab 109 und bis zu mehr als 1875 mg/kg KG (weibliche Tiere) auf die Haut aufgetragen. Die Kontrollen wurden nur mit dem Vehikel behandelt. Bei 1411 mg/kg KG verendeten drei von fünf männlichen Tieren und bei 1875 mg/kg KG zwei von fünf weiblichen Tieren. Bei mehr als 1411 mg/kg KG (k. w. A.) verendeten alle männlichen bzw. bei mehr als 1875 mg/kg KG alle weiblichen Tiere. Alle Todesfälle traten innerhalb von zwei Tagen nach der Exposition auf. Bei der Nekropsie ergaben sich keine Auffälligkeiten. Ein dermaler LD<sub>50</sub>-Wert wurde nicht angegeben (NTP 1985).

Es werden dermale LD<sub>50</sub>-Werte für Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen von 68 mg/kg KG (Lawrence et al. 1971 in Begründung 1983) bis 470 mg/kg KG berichtet (Smyth et al. 1945 in Begründung 1983).

Meerschweinchen wurde 2-Chlorethanol in verschiedenen Konzentrationen auf die Haut gegeben. Dabei führten 100 µl der konzentrierten Substanz (ca. 320 mg/kg KG) zum Tod aller 20 eingesetzten Tiere, 250 µl einer 35 %-igen Lösung (ca. 280 mg/kg KG) wirkten bei 50 % der Tiere letal und 250 µl einer 10 %-igen Lösung (ca. 80 mg/kg KG) nur bei einem von 20 Tieren. Es wurde ein dermaler LD<sub>50</sub>-Wert von 260 mg/kg KG abgeschätzt (k. w. A.; ECHA 2017).

### 5.1.4 Subkutane und intraperitoneale Aufnahme

Für Ratten wird ein subkutaner LD<sub>50</sub>-Wert von 72 mg/kg KG angegeben (Mason et al. 1971 in Begründung 1983).

Nach einmaliger intraperitonealer Gabe von bis zu 1,2 mmol/kg KG (97 mg/kg KG) verwendete keine von fünf B6C3F1-Mäusen. Die Aktivitäten der Alaninaminotransferase und der L-Iditol-Dehydrogenase (Iditol: (2S,3R,4R,5S)-Hexan-1,2,3,4,5,6-hexol) im Serum sowie das relative Lebergewicht waren bei dieser Dosis im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Die einmalige intraperitoneale Vorbehandlung mit 3,0 mmol Diethylmaleat/kg KG zur Glutathiondepletion vor der Gabe von 0,9 mmol 2-Chlorethanol/kg KG (72 mg/kg KG) hatte den Tod von zwei von vier

Tieren zur Folge, während ohne die Vorbehandlung keines von drei Tieren verendete (Storer und Conolly 1985).

Berichtete LD<sub>50</sub>-Werte für Mäuse nach intraperitonealer Gabe liegen bei 120 mg/kg KG für männliche und weibliche Tiere (k. A. zum Stamm), bei 98 mg/kg KG für männliche Swiss-Webster-Mäuse und bei 134 mg/kg KG für männliche ICR-Mäuse (ECHA 2017).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Studien zur Wirkung von 2-Chlorethanol nach wiederholter inhalativer Verabreichung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle vorliegenden Studien sind nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt worden. Die Angabe des NOAEL ist nicht möglich.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien zur wiederholten oralen Verabreichung von 2-Chlorethanol sind in Tabelle 2 dargestellt.

#### Ratte

In einer 60-tägigen Trinkwasser-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit der einzigen getesteten Dosis von 50 mg/kg KG und Tag traten verminderte Körpergewichtszunahme, reduzierte Aktivität der Alkohol-Dehydrogenase sowie lymphozytische Infiltrationen in der Lunge auf. Möglicherweise hatten die Tiere eine Infektion (Kaphalia et al. 1996), was jedoch nicht untersucht wurde. Eine weitere Trinkwasserstudie an Ratten wurde ebenfalls mit nur einer Dosis durchgeführt. Zudem hatten die Tiere eine Infektion (ECHA 2017). Beide Studien werden deshalb nicht zur Bewertung herangezogen.

Die 12-wöchige Gabe von 67,5 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde an FDRL-Ratten führte innerhalb der ersten drei Wochen zu erhöhter Mortalität (17 männliche und 19 weibliche Tiere waren moribund und wurden daher getötet) sowie verminderter Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme. Die Tiere erhielten vorher sechs Wochen lang 2-Chlorethanol mit dem Futter. Die Testsubstanz war jedoch nicht stabil, so dass anschließend die Testsubstanz per Gavage verabreicht wurde. Die verendeten männlichen und weiblichen Tiere wiesen eine hohe Inzidenz von subakuter Myokarditis auf. Zudem gab es bei den verendeten Tieren wenige Fälle von Abnahme des Hormonkolloids, Stauungen in der Schilddrüse, von fettigen Veränderungen in der Leber sowie eine hohe Inzidenz von kongestiven Veränderungen in der Lunge. Auffällige oder dosisabhängige Befunde traten bei den beiden niedrigeren Dosierungen von 30 und 45 mg/kg KG und Tag sowie den nicht verendeten Tieren der höchsten Dosis nicht auf (Carson und Oser 1969; Oser et al. 1975; Begründung 1983). Es ergibt sich ein NOAEL für systemische Toxizität von 45 mg/kg KG und Tag (Carson und Oser 1969). Die Studie von Oser et al. (1975) weist einen ausreichenden Untersuchungsumfang auf, präsentiert jedoch lediglich eine be-

**Tab. 1** Studien zur Wirkung von 2-Chlorethanol nach wiederholter inhalativer Verabreichung an Ratte, Meerschweinchen und Katze

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> 3, k. w. A.	<b>3 od. 11 Tage,</b> 770 ml/m <sup>3</sup> (230 mg/m <sup>3</sup> ), 15 min/Tag, k. w. A.	bis zum Versuchsende alle Tiere verendet	Goldblatt 1944 in Begründung 1983
<b>Ratte,</b> k. w. A.	<b>4 Monate,</b> 1, 10 mg/m <sup>3</sup> (3,35; 33,5 ml/m <sup>3</sup> ), 2 Wochen Erholungszeit, k. w. A.	<b>ab 3,35 ml/m<sup>3</sup>:</b> Blut: Lecithin u. Cholesterin ↑ (Hinweis auf Störung des Leber-Lipid-Metabolismus); nach 2 Wochen Erholung: Effekte bei 1 mg/m <sup>3</sup> reversibel; k. w. A.; kurze Originalstudie auf Russisch	ECB 2000
<b>Ratte,</b> 15 ♀, k. w. A.	<b>4 Monate,</b> 0, 1, 10 mg/m <sup>3</sup> (3,35; 33,5 ml/m <sup>3</sup> ), 5 Tage/Woche, 2 Wochen Erholungszeit, k. w. A.	<b>ohne Angabe zur Dosis:</b> KG-Zunahme ↓, zentralnervöse Symptome, Serum: beta-Globuline ↓, Albumin-Globulin-Koeffizient ↑, rel. Lebergew. ↑, Urin: Exkretion der Hippursäure unter Natriumbenzoatbelastung ↓; <b>33,5 ml/m<sup>3</sup>:</b> dystrophische Veränderungen von parenchymatösen Organen einschließlich der Leber; k. w. A.; kurze dreiseitige Originalstudie auf Russisch	ECB 2000
<b>Meerschweinchen,</b> 4, k. w. A.	<b>4 Tage,</b> 670 mg/m <sup>3</sup> (2241 ml/m <sup>3</sup> ), 3 od. 4 h/Tag, k. w. A.	alle Tiere verendet	Koelsch 1949 in Begründung 1983
<b>Katze,</b> 1, k. w. A.	<b>2 od. 4 Tage,</b> 750 (4 × 3 h), 1370 (2 × 5,5 h) ml/m <sup>3</sup> (224, 408 mg/m <sup>3</sup> ), k. w. A.	Tier verendet	Koelsch 1949 in Begründung 1983

**Tab. 2** Wirkung von 2-Chlorethanol nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten, Hunde und Affen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 5 ♂	<b>60 Tage,</b> 0, 500 mg/l Trinkwasser (0, 45 mg/kg KG u. Tag <sup>1)</sup> ), Reinheit: 99 %	<b>45 mg/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, Serum: Aktivität der LDH, AST, ALT, Konzentrationen von IgA, IgG ↑; <b>Leber:</b> zytosolische Fraktion: Aktivität der ADH ↓, <b>Lunge:</b> lymphozytische Infiltrationen um schmale Vene herum u. bestehend aus polymorphen Populationen von Lymphozyten (4/5, möglicherweise Infektion); rel. Gew. Niere, Gehirn, Testes ↑; histopathologische Untersuchung ohne auffällige Befunde: Leber, Herz, Milz, Gehirn, Niere, Pankreas, Thymus, Testes, Darm, Skelettmuskel, Lymphknoten, Speicheldrüsen; k. A. zu klinischen Auffälligkeiten	Kaphalia et al. 1996
<b>Ratte,</b> k. A. zum Stamm, 6-7 ♂	<b>53 Tage;</b> od. <b>93 Tage,</b> dann 43 Tage ohne Exposition, dann <b>136 Tage</b> Exposition, 0, 240 mg/l Trinkwasser (24 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: k. A.	<b>24 mg/kg KG:</b> kein Effekt auf KG-Zunahme; Infektion der Tiere während der Studie	ECHA 2017

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> FDRL, je 25 ♂ u. ♀	<b>12 Wochen,</b> 0; 30; 45; 67,5 mg/kg KG u. Tag, Gavage, 7 Tage/Woche, zuerst 6 Wochen Futter: da Substanz nicht stabil im Futter Verabreichung per Gavage 12 Wochen lang, 7 Tage/Woche, Reinheit: kommerzielles Produkt von Eastman Kodak Company, Rochester, NY	<b>45 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte;</b> <b>67,5 mg/kg KG:</b> Futteraufnahme ↓, erschwerte Atmung, Mortalität ↑ (innerhalb der ersten 3 Wochen: Tiere moribund, daher getötet, 17 ♂ u. 19 ♀), KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, moribunde Tiere: histologische Veränderungen Herz (Myokarditis bei ♂ u. ♀, k. w. A.), Schilddrüse (Abnahme des Hormonkolloids bei 1 ♂ u. 4 ♀, Stauungen bei 4 ♂), Leber (fettige Veränderungen bei 1 ♂ u. 5 ♀), Lunge (kongestive Veränderungen bei ♂ u. ♀, k. w. A.); keine auffälligen Befunde bei: Verhalten; Organgew., makro- u. mikro- skopischen Untersuchungen (nicht verendete Tiere) sowie bei den restlichen Untersuchungen; während Futtergabe keine klinischen Befunde;	Carson und Oser 1969; Oser et al. 1975; Begründung 1983
<b>Ratte,</b> k. A. zum Stamm, 5 ♂	<b>220 Tage,</b> 0; 0,01; 0,02; 0,04; 0,08; 0,12; 0,16; 0,24; 0,32; 0,64; 1,28 % im Futter (ca. 0, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 120, 160, 320, 640 mg/kg KG u. Tag <sup>1)</sup> ); Reinheit: k. A.	durchgeführte Untersuchungen: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozy- tenzahl, Prothrombinzeit, Blut: Harnstoffstickstoff, Glucose, Serum: AST, AP, Urinanalysen (k. w. A.); Organgew. von Leber, Niere, Herz, Gonaden, Nebennieren, Schilddrüse, Hypophyse; histologische Untersuchungen von 26 Organen/Geweben von je 10 Tieren der höchsten Dosisgruppe u. der Kontrollgruppe sowie der verende- ten/moribunden Tiere u. von Leber u. Nieren von repräsentativen Tieren der niedrigsten Dosisgruppe <b>ca. 40 mg/kg KG:</b> keine Effekte; <b>ab ca. 80 mg/kg KG:</b> KG ↓; <b>ab ca. 80 mg/kg KG:</b> Futteraufnahme ↓; <b>ab ca. 120 mg/kg KG:</b> Mortalität ↑; <b>ab ca. 160 mg/kg KG:</b> alle Tiere verendet; histopathologische Untersuchung der Überlebenden ohne auffällige Befunde	Ambrose 1950 in Begründung 1983

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Hund,</b> Beagle, je 4 ♂ u. ♀	<b>15 Wochen,</b> 0, 600, 900, 1350 mg/kg Futter (0, 15; 22,5; 33,8 mg/kg KG u. Tag), aufgrund Erbrechen: Dosisreduktion auf höchstens 18–20 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: kommerzielles Produkt (s. oben)	<b>15 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte;</b> <b>ab 22,5 mg/kg KG:</b> Erbrechen, Hockposition; keine Todesfälle; dosisunabhängige Schwankungen von Hämoglobin- u. Hämatokrit- Werten; keine auffälligen Befunde bei: Organgew., makro- u. mikroskopischen Untersuchungen; Mucosa des Magens ohne auffällige Befunde trotz Erbrechens; durchgeführte Untersuchungen: s. Studie an Ratten, diese Tabelle	Carson und Oser 1969; Oser et al. 1975; Begründung 1983
<b>Affe,</b> Macaca mulatta, je 2 ♂ u. ♀	<b>12 Wochen,</b> 0; 30; 45; 62,5 mg/kg KG u. Tag, oral per Spritze, 7 Tage/Woche, Reinheit: kommerzielles Produkt (s. oben)	<b>45 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte;</b> <b>62,5 mg/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, keine Todesfälle; keine auffälligen Befunde bei: Verhalten; keine dosisabhängigen Befunde bei Organgew., makro- u. mikroskopischen Untersuchungen; durchgeführte Untersuchungen: s. Studie an Ratten, diese Tabelle	Carson und Oser 1969; Oser et al. 1975; Begründung 1983

<sup>1)</sup> Umrechnungsfaktor 0,09 subchronisch und 0,05 chronisch nach EFSA (2012)

ADH: Alkohol-Dehydrogenase; ALT: Alaninaminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; Ig: Immunglobulin;  
LDH: Laktat-Dehydrogenase

grenzte Methoden- und Ergebnisbeschreibung, und erweist sich damit als nur eingeschränkt zur Bewertung heranziehbar.

In einer weiteren Studie an Ratten, die einen beschränkten Untersuchungsumfang und eine ungenügende Dokumentation aufweist, kam es ab ca. 60 mg/kg KG und Tag zu erniedrigter Körpergewichtszunahme. Die Dosis von 40 mg/kg KG und Tag blieb ohne Effekte (Ambrose 1950 in Begründung 1983).

### **Hund**

Da es in einer Studie an Beagle-Hunden ab 22,5 mg/kg KG und Tag, verabreicht über das Futter, zu Erbrechen kam, wurden die Dosierungen erniedrigt. Die höchste Dosis betrug dann 18 bis 20 mg/kg KG und Tag. Weitere auffällige Befunde wurden nicht erhoben. Todesfälle traten nicht auf (Carson und Oser 1969; Oser et al. 1975; Begründung 1983). Der NOAEL für systemische Effekte liegt bei 15 mg/kg KG und Tag.

### **Affe**

In einer Studie an Macaca-mulatta-Affen mit der Gabe von 0; 30; 45 oder 62,5 mg/kg KG und Tag trat bei der höchsten Dosis eine erniedrigte Körpergewichtszunahme auf. Zu Todesfällen kam es nicht. Auch in dieser Studie wurden keine weiteren auffälligen Befunde beobachtet (Carson und Oser 1969; Oser et al. 1975; Begründung 1983). Der NOAEL für systemische Effekte beträgt 45 mg/kg KG und Tag (Carson und Oser 1969).

## **5.2.3 Dermale Aufnahme**

Die Studien zur wiederholten dermalen Gabe von 2-Chlorethanol sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

### **Ratte**

Bei männlichen und weiblichen F344/N-Ratten führte die 14-tägige dermale Verabreichung von 2-Chlorethanol bis zur höchsten Dosis von 442 bzw. 611 mg/kg KG und Tag nicht zu Hautreizungen an der Applikationsstelle. Bei 442 mg/kg KG und Tag verendete ein männliches, bei 451 mg/kg KG und Tag ein weibliches Tier. Histopathologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen (NTP 1985).

Nach 13-wöchiger dermalen Verabreichung von 2-Chlorethanol traten ab 125 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen F344/N-Ratten vermehrt vakuoläre Veränderungen der azinären Zellen des Pankreas auf. Die männlichen Tiere wiesen ab 250 mg/kg KG die gleichen Veränderungen im Pankreas sowie Stauungen der Lunge und erhöhte Mortalität auf. Der NOAEL für systemische Effekte lag bei 62 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere und bei 125 mg/kg KG und Tag für männliche Tiere. Hautreizungen wurden bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag nicht beobachtet (NTP 1985).

In einer 103-wöchigen Kanzerogenitätsstudie mit dermalen Gabe kam es bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag zu keinen auffälligen systemischen oder lokalen Befunden. Die MTD wurde nicht erreicht. Der NOAEL für systemische Effekte liegt bei 100 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (NTP 1985; s. Abschnitt Kanzerogenität).

**Tab. 3** Wirkung von 2-Chlorethanol nach wiederholter dermaler Verabreichung an Ratten und Mäuse

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> F344/N, je 5 ♂ u. ♀	<b>14 Tage,</b> 0, 20, 30, 40, 60, 80 mg/Tier u. Tag, ♂: 0, 114, 172, 226, 339, 442 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0, 147, 222, 313, 451, 611 mg/kg KG u. Tag, dermal auf die rasierte Haut, 7 Tage/Woche, Vehikel: 80 % Ethanol in Wasser, Reinheit: 99 %	<b>442 mg/kg KG:</b> ♂: 1/5 verendet; <b>451 mg/kg KG:</b> ♀: 2/5 verendet; <b>611 mg/kg KG:</b> ♀: keine Todesfälle; keine auffälligen Veränderungen: KG, KG-Zunahme, Nekropsie; keine Hautreizungen; keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt	NTP 1985
<b>Ratte,</b> F344/N, je 10 ♂ u. ♀	<b>13 Wochen,</b> ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 411; 0, 62, 125, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, dermal auf die rasierte Haut, 5 Tage/Woche, Vehikel: 80 % Ethanol in Wasser, Reinheit: 99 %	<b>62 mg/kg KG:</b> ♀: <b>NOAEL für systemische Effekte;</b> <b>ab 125 mg/kg KG:</b> ♀: Pankreas: vakuoläre Veränderungen der azinären Zellen; <b>125 mg/kg KG:</b> ♂: <b>NOAEL für systemische Effekte;</b> <b>250 mg/kg KG:</b> ♂: 1/10 verendet, ♀: 3/10 verendet; <b>ab 250 mg/kg KG:</b> ♂/♀: <u>L</u> unge: Kongestionen; ♂: Pankreas: vakuoläre Veränderungen der azinären Zellen; <b>500 mg/kg KG:</b> ♂: 8/10 verendet, ♀: 8/10 verendet; <b>1000 mg/kg KG:</b> alle Tiere verendet; keine auffälligen Veränderungen: KG, KG-Zunahme; keine Hautreizungen	NTP 1985
<b>Ratte,</b> F344/N, je 50 ♂ u. ♀	<b>103 Wochen,</b> 0, 50, 100 mg/kg KG u. Tag, dermal auf die rasierte Haut, 5 Tage/Woche, Vehikel: 70 % Ethanol in Wasser, Reinheit: 99 %	<b>100 mg/kg KG:</b> <b>NOAEL für systemische Effekte;</b> keine auffälligen Veränderungen: KG, Überleben, Nekropsie, histopathologische Untersuchung von ca. 43 Organen/Geweben; keine Hautreizungen	NTP 1985; s. Abschnitt Kancerogenität

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> Swiss Webster; je 5 ♂ u. ♀	<b>14 Tage,</b> 0; 2,5; 5; 10; 20; 30; 45; 60 mg/Tier u. Tag, ♂: 0, 92, 174, 377, 741, 1095, 1411, 2182 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0, 109, 225, 435, 847, 1376, 1875, 2703 mg/kg KG u. Tag, dermal auf die rasierte Haut, 7 Tage/Woche, Vehikel: 80 % Ethanol in Wasser, Reinheit: 99 %	<b>1411 mg/kg KG:</b> ♂: 3/5 verendet; KG ↓; <b>1875 mg/kg KG:</b> ♀: 3/5 verendet; <b>2182 mg/kg KG:</b> ♂: alle verendet; <b>2703 mg/kg KG:</b> ♀: alle verendet; keine auffälligen Veränderungen bei der Nekropsie; keine Hautreizungen; keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt	NTP 1985
<b>Maus,</b> Swiss CD-1, je 10 ♂ u. ♀	<b>13 Wochen,</b> ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 411; 0, 5, 10, 20, 30, 45 mg/Tier u. Tag, ♂: 0, 192, 385, 769, 1154, 1731 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0, 227, 455, 909, 1304, 1957 mg/kg KG u. Tag, dermal auf die rasierte Haut, 5 Tage/Woche, Vehikel: 80 % Ethanol in Wasser, Reinheit: 99 %	<b>385 mg/kg KG:</b> ♂: <b>NOAEL für systemische Effekte</b> ; <b>455 mg/kg KG:</b> ♀: <b>NOAEL für systemische Effekte</b> ; <b>769 mg/kg KG:</b> ♂: 1/10 verendet; <u>Niere</u> : akute Nephrose (1/9); <b>909 mg/kg KG:</b> ♀: 3/10 verendet; <b>1154 mg/kg KG:</b> ♂: alle Tiere verendet; <u>Niere</u> : akute Nephrose (1/1); <u>Leber</u> : Verfettung der hepatozellulären Zellen (1/1); <b>1304 mg/kg KG:</b> ♀: 9/10 verendet, <u>Niere</u> : akute Nephrose (1/3), <u>Pankreas</u> : Nekrose der azinären Zellen (2/3), <u>Leber</u> : Verfettung der hepatozellulären Zellen (2/3); <b>1731 mg/kg KG:</b> ♂: alle Tiere verendet; <b>1957 mg/kg KG:</b> ♀: 9/10 verendet; keine auffälligen Veränderungen; KG, KG-Zunahme; keine Hautreizungen	NTP 1985

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> Swiss CD-1, je 50 ♂ u. ♀	<b>104 Wochen,</b> 0; 7,5; 15 mg/Tier u. Tag, 0, 253, 630 mg/kg KG u. Tag für die 1. Woche, 0, 188, 411 mg/kg KG u. Tag für die 100. Woche, 2 Kontrollgruppen: Vehikelkontrolle u. unbehandelt; 1 mal/Tag, dermal auf die rasierte Haut, 5 Tage/Woche, Vehikel: 70 % Ethanol in Wasser, Reinheit: 99 %	<b>253/188 mg/kg KG: NOAEL für systemische Effekte; bei 630/411 mg/kg KG: Mortalität ↑; ♂: 7/50 verendet innerhalb der ersten 3 Tage, alle mit Entzündungen an Behandlungsstelle, 5 davon: Ulzerationen an Behandlungsstelle, 5 davon: Lunge: Stauungen, Entzündungen, Hämorrhagien</b>	NTP 1985; s. Abschnitt Kanzeroge- nität

**Maus**

Die 14-tägige dermale Verabreichung von 2-Chlorethanol hatte ab 1095 bzw. 1376 mg/kg KG und Tag bei männlichen bzw. weiblichen Swiss-Webster-Mäusen erhöhte Mortalität zur Folge. Hautreizungen traten bis zur höchsten Dosis von 1411 oder 1875 mg/kg KG und Tag weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Tieren auf. Histopathologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt (NTP 1985).

In einer 13-wöchigen dermalen Studie an Swiss-CD-1-Mäusen war ab 769 oder 909 mg/kg KG und Tag bei den männlichen und den weiblichen Tieren erhöhte Mortalität zu beobachten. Zudem wurden bei 769 und 1154 mg/kg KG und Tag Effekte auf die Nieren und bei 1154 mg/kg KG und Tag Effekte auf die Leber der männlichen Tiere festgestellt. Bei 1304 mg/kg KG und Tag traten Nieren-, Leber- und Pankreas-effekte bei den weiblichen Tieren auf. Es ergab sich ein NOAEL für systemische Effekte von 385 mg/kg KG und Tag für männliche und von 455 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere. Es wurden ebenfalls keine Hautreizungen berichtet (NTP 1985).

Eine 104-wöchige Kanzerogenitätsstudie mit dermalen Gabe an Swiss-CD-1-Mäusen zeigte bei der höchsten Dosis von 630/411 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Mortalität bei den männlichen Tieren. Bei den verendeten Tieren ließen sich an der Behandlungsstelle Entzündungen (7/7 Tiere) und Ulzerationen (5/7 Tiere) sowie in der Lunge (5/7 Tiere) Stauungen, Entzündungen und Hämorrhagien erkennen. Der NOAEL für systemische Effekte betrug 253/188 mg/kg KG und Tag (NTP 1985; s. Abschnitt Kanzerogenität).

**Kaninchen**

Bei Kaninchen führte die wiederholte dermale Applikation von 0,5 ml 2-Chlorethanol an vier aufeinanderfolgenden Tagen bei einem Teil der Versuchstiere zum Tod (k. w. A.; Ambrose 1950 in Begründung 1983).

**5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute****5.3.1 Haut**

In einer Studie, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404, wurden abweichend von der Prüfrichtlinie weder über das Lösemittel von 2-Chlorethanol noch über das applizierte Volumen Informationen gegeben. Zwei männlichen Weißen Wiener-Kaninchen wurden semiokklusiv mit der Testsubstanz beladene Pflaster (2,5 mal 2,5 cm) eine, fünf oder 15 Minuten lang auf die rasierte Haut gegeben. Die Tiere verendeten innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation. Fünfzehn Minuten nach der Applikation trat der maximale lokale Effekt, eine leichte Hautrötung auf. Zusätzliche Experimente ergaben, dass Kaninchen eine 20-stündige dermale Applikation nicht überleben (ECHA 2017).

Es wurde eine Studie, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404, mit folgenden Abweichungen von der Prüfrichtlinie durchgeführt: okklusive Applikation, Auftragungsvolumen nur 0,2 ml, Expositionszeit zwei Stunden, keine Ablesung nach einer

Stunde, keine Daten zu Ödemen, Angaben zu Ergebnissen nur nach 24 und 72 Stunden. In der Studie wurde die rasierte Haut von sechs Neuseeländer-Kaninchen pro Gruppe (k. A. zum Geschlecht) gegen die unverdünnte Substanz sowie Konzentrationen von 1, 10 oder 20 % exponiert. Die Auswertung erfolgte nach 24 und 72 Stunden mittels der Draize-Methode. Nach 24 Stunden wurden für die unverdünnte Substanz leichte Erytheme beschrieben, was reversibel war. Bei Anwendung der verdünnten Substanz wurden keine Effekte beobachtet (ECHA 2017).

In einer weiteren Studie, ebenfalls ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404, gab es folgende Abweichungen von der Prüfrichtlinie: Expositionszeiten von 24 und 48 Stunden, okklusive Applikation, Ablesungen nur am Ende der Exposition und das Auftragungsvolumen von nur 0,2 ml. Zudem war die Dokumentation limitiert. Nach 24- und 48-stündiger Applikation der unverdünnten Testsubstanz wurden bei Neuseeländer-Kaninchen keine Reizeffekte beobachtet (ECHA 2017).

### Fazit

2-Chlorethanol führt bei Kaninchen zu leichten Hautreizungen.

### 5.3.2 Auge

Im Rahmen einer Studie zur Augenreizung aus dem Jahr 1973, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 405, wurde zwei männlichen Weißen Wiener-Kaninchen in den Bindehautsack des rechten Auges 60 mg unverdünntes 2-Chlorethanol gegeben. Das andere Auge erhielt nur Kochsalzlösung. Nach 24, 48 und 72 Stunden wurden die Augen untersucht. Die Reizwerte für Konjunktiven, Chemosis und Cornea betragen für die beiden Tiere je 1 (Konjunktiven, Maximum 3), je 2,33 (Chemosis, Maximum 4) bzw. 2,33 und 2,67 (Cornea, Maximum 4). Innerhalb von acht Tagen waren bis auf die Chemosis bei einem Tier keiner der Effekte reversibel. Als Einschränkung kommt dazu, dass abweichend von der Prüfrichtlinie 405 statt 100 µl nur 50 µl verwendet wurde. Auch die Dokumentation ist limitiert, und es wurde ein anderes Bewertungssystem verwendet (ECHA 2017).

In einer weiteren Studie ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 405 an sechs Kaninchen (k. A. zum Stamm) mit unverdünntem 2-Chlorethanol wurde die Auswertung nach Draize durchgeführt. Diese ergab nach 24, 48 und 72 Stunden von 1,8; 2,0 und 1,8 (Maximum 2) durchschnittliche Reizwerte für Iriseffekte. Die Effekte auf die Cornea waren nur leicht, der Reizwert lag bei 0,8 (Maximum 4) nach 24 Stunden und ging anschließend auf 0 zurück. Die Reizwerte für Effekte auf die Konjunktiven lagen nach 24, 48 und 72 Stunden bei 1,1; 2 und 2 (Maximum 3), die für Chemosis bei 2,1; 2,3 und 1,6 (Maximum 4). In einer Verdünnung von 1:2 führte die Testsubstanz nicht mehr zu Opazität der Cornea. Bei der Verdünnung 1:5 wurden noch leichte Reizungen festgestellt, und die Verdünnung 1:10 blieb ohne Effekte. Damit erwies sich 2-Chlorethanol als stark augenreizend, wobei Effekte auf die Iris im Vordergrund standen. Abweichend von der OECD-Prüfrichtlinie wurden keine Details zu den Methoden genannt, jedoch ist die Studie nach dem Federal Register Sektion 191.12 durchgeführt worden. Auch fehlen Angaben zur Reversibilität der Effekte, außer der Rötung der Konjunktiven (ECHA 2017).

Auch drei weitere Studien, die im ECHA-Dossier als unterstützend bewertet werden, zeigten die irritierenden Effekte am Kaninchenauge (ECHA 2017).

### **Fazit**

2-Chlorethanol führt bei Kaninchen zu schweren, irreversiblen Augenreizungen.

## **5.4 Allergene Wirkung**

### **Hautsensibilisierende Wirkung**

Ein Local Lymph Node Assay ergab mit 2,5 %; 5 % und 10 % 2-Chlorethanol in Aceton/Olivenöl (4:1) Stimationsindices in Höhe von 1,2; 1,0 bzw. 1,6 und somit bei diesen Konzentrationen ein negatives Ergebnis (Ashby et al. 1995).

Ein modifizierter Maximierungstest mit zwei Gruppen zu lediglich fünf Hartley-Meerschweinchen lieferte ebenfalls ein negatives Ergebnis (k. w. A.), das wegen der methodischen Abweichungen und der sehr unvollständigen Dokumentation aber nicht für die Bewertung herangezogen werden kann. Die Induktion erfolgte durch intradermale Injektion von 5 % oder 10 % 2-Chlorethanol, und die topische Induktion sowie die Auslösebehandlung wurden offenbar mit der gleichen Konzentration vorgenommen. Als Vehikel diente wahrscheinlich Baumwollsamöl. Es ist nicht angegeben, ob vor der topischen Induktion eine Behandlung der Tiere mit Natriumdodecylsulfat erfolgte (Lawrence et al. 1971 in Begründung 1983).

### **Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

### **5.5.1 Fertilität**

Studien zur Fertilität nach gültigen Prüfrichtlinien liegen nicht vor.

Intraperitoneale Injektionen von 2-Chlorethanol an männliche T-Stock-Mäuse führten bis zur höchsten Dosis von 60 mg/kg KG und Tag zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität (Sheu et al. 1983).

Drei männlichen Ratten wurde acht Tage lang 30 mg 2-Chlorethanol per Gavage verabreicht. Nach der Verpaarung mit jeweils einem unbehandelten weiblichen Tier wurden am 9. oder 10. Gestationstag bei einem trächtigen Tier 13 Implantationen festgestellt. Eine Verpaarung war nicht erfolgreich, und Daten zum dritten männlichen Tier fehlen. Nach Meinung der Autoren zeigt die Substanz keine fertilitätsmindernden Eigenschaften (Ericsson und Youngdale 1970). Aufgrund der ungenügenden Informationen kann die Studie nicht zur Bewertung der Fertilität herangezogen werden.

In den dermalen Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nach 103-wöchiger Exposition von F344/N-Ratten bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag

und nach 104-wöchiger Exposition von Swiss-CD-1-Mäusen bis zur höchsten Dosis von 630/411 mg/kg KG und Tag keine Effekte an den Reproduktionsorganen festgestellt (NTP 1985; s. Abschnitt 5.2.3).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität von 2-Chlorethanol sind in Tabelle 4 aufgeführt.

#### Orale Aufnahme

In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität an **CD-1-Mäusen** mit Applikation per Schlundsonde vom 6. bis zum 16. Gestationstag war ab 100 mg/kg KG und Tag die maternale Körpergewichtszunahme vermindert und gleichzeitig war das Körpergewicht sowie das absolute und relative Lebergewicht der Feten reduziert (Courtney et al. 1982). Es ergab sich ein NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von 50 mg/kg KG und Tag. Die Tierzahl war mit 10 bis 12 Tieren jedoch gering.

Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte an **CD-1-Mäusen** auch die Gabe per Trinkwasser vom 6. bis zum 16. Gestationstag. Bis zur höchsten Dosis von 227 mg/kg KG und Tag wurden weder bei den Muttertieren noch bei den Feten toxische Effekte beobachtet (Courtney et al. 1982). Die Tierzahl war niedrig.

In einer nur als Zusammenfassung vorliegenden Studie an **Long-Evans-Ratten** mit der Verabreichung von 0,02 bis 24 % der oralen LD<sub>50</sub> per Schlundsonde zeigten sich dosisabhängig erhöhte Inzidenzen von Missbildungen und Embryoletalität (k. w. A., Mankes et al. 1985). Die Studie kann aufgrund der mangelhaften Beschreibung nicht zur Bewertung herangezogen werden.

#### Intravenöse Aufnahme

In einer Vorstudie zur Entwicklungstoxizitätsstudie an **CD-1-Mäusen**, denen vom 6. bis zum 8. Gestationstag 2-Chlorethanol intravenös verabreicht wurde, trat ab 120 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Mortalität von 16 % und mehr bei den Muttertieren auf. Ab der nächsthöheren Dosierung von 130 mg/kg KG und Tag kam es zu einem erniedrigten Prozentsatz lebender Feten pro Wurf (NIEHS 1983 a).

In der Hauptstudie an **CD-1-Mäusen** mit intravenöser Verabreichung in verschiedenen Gestationsabschnitten erwies sich der Zeitraum vom 8. bis zum 10. Gestationstag als der empfindlichste für die entwicklungstoxische Wirkung von 2-Chlorethanol. Dabei traten bei 60 mg/kg KG und Tag um 5 % erniedrigte Fetengewichte pro Wurf ohne Maternaltoxizität auf, wobei die Anzahl der lebenden Feten pro Wurf in dieser Dosisgruppe bei 12 und die in der Kontrolle bei 11,5 lag, was auch die Körpergewichtserniedrigung erklären könnte. Bei der höchsten Dosis von 120 mg/kg KG und Tag verendeten sieben von 57 Muttertieren (12,3 %), und die Körpergewichtszunahme war verringert sowie die Anzahl der Resorptionen pro Wurf erhöht. Bei dieser Dosis war der Prozentsatz missgebildeter Feten mit 2,3 % im Vergleich zur Kontrolle mit 0,2 % statistisch signifikant erhöht. Bei 120 mg/kg KG und Tag wiesen zwei von 408 untersuchten Feten (zwei von 36 untersuchten Würfen) äußere Missbildungen auf, einer von 362 (einer von 32 untersuchten Würfen) vis-

Tab. 4 Studien mit pränataler Exposition gegen 2-Chlorethanol

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>orale Aufnahme</b>			
<b>Maus,</b> CD-1, 10–12 ♀	<b>GD 6–16,</b> 0, 50, 100, 150 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Vehikel: Wasser, Reinheit: 99 %, Untersuchung: GD 17	<b>50 mg/kg KG: NOAEL Entwicklung- u. Maternaltoxizität;</b> <b>50 mg/kg KG:</b> Fetten: rel. Lebergew. ↓ (um 6,2 %); <b>ab 100 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Zunahme ↓; Fetten: KG ↓, abs. u. rel. Lebergew. ↓ (bei 100 mg/kg KG: abs. um 19,5 %; rel. um 8,7 %); <b>150 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Mortalität 75 %, die verbleibenden 25 % nicht trüchtigt; begrenzte Tierzahl	Courtney et al. 1982
<b>Maus,</b> CD-1, 3–4 ♀, bei 227 mg/kg KG: 13 ♀	<b>GD 6–16,</b> 0, 16, 43, 77, 227 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser, Vehikel: Wasser, Reinheit: 99 %, Untersuchung: GD 17	<b>227 mg/kg KG: NOAEL Entwicklung- u. Maternaltoxizität;</b> bis zur höchsten Dosis keine toxischen Effekte, Missbildungsrate nicht erhöht; geringe Tierzahl	Courtney et al. 1982
<b>Ratte,</b> Long Evans, 34 ♀ Kontroll- tiere, k. w. A.	<b>GD 6–15,</b> 0; 0,02–24 % der oralen LD <sub>50</sub> Gavage, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., Untersuchung: k. A.	Missbildungen u. Embryolethalität dosisabhängig ↑ (k. w. A.); nur Zusammenfassung	Mankes et al. 1985
<b>intravenöse Aufnahme</b>			
<b>Maus,</b> CD-1, 5–25 ♀	<b>Vorstudie,</b> <b>GD 6–8,</b> 0, 30, 60, 90, 120, 130, 140, 150, 180, 210 mg/kg KG u. Tag, Vehikel: 5 % Dextrose, Reinheit: Reinsubstanz von Eastman Kodak, Untersuchung: GD 17	<b>ab 120 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Mortalität ↑ (16 % u. mehr, bei 120 mg/kg KG: 4/26), Gewichtsverlust, Lethargie, vaginale Blutungen, Tremor, Krämpfe; <b>ab 130 mg/kg KG: Fetten:</b> Anzahl u. Prozentsatz lebender Fetten pro Wurf ↓; <b>ab 150 mg/kg KG: Muttertiere:</b> 100 % Mortalität	NIEHS 1983 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> CD-1, 34–54 ♀, pro Behand- lungszeitraum jeweils 4 Wieder- holungen	<b>GD 4–6, GD 6–8, GD 8–10 oder GD 10–12,</b> 0 (Vehikelkontrolle), 60, 120 mg/kg KG u. Tag, Vehikel: 5 % Dextrose, Reinheit: Reinsubstanz von Eastman Kodak, Untersuchung: GD 17, größtenteils wie OECD-Prüfrichtlinie 414, lt. OECD-Prüfrichtlinie GD 5–15	<b>GD 4–6:</b> <b>120 mg/kg KG:</b> Muttertiere: keine Mortalität, KG-Zunahme ↓, gelegentliche Hyperaktivität, Resorptionen/Wurf ↑; <b>Feten:</b> KG/Wurf ↓; Prozentsatz Missbildungen u. Variationen statistisch nicht signifikant verändert im Vgl. zur Kontrolle; <b>GD 6–8:</b> <b>120 mg/kg KG:</b> <b>Muttertiere:</b> Mortalität (4/50, 8 %), KG-Zunahme ↓, KG-Verlust, Resorptionen/Wurf ↑; <b>Feten:</b> KG/Wurf ↓; Prozentsatz Missbildungen u. Variationen statistisch nicht signifikant verändert im Vgl. zur Kontrolle; <b>GD 8–10:</b> <b>60 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität:</b> <b>60 mg/kg KG:</b> <b>Feten:</b> KG/Wurf ↓ (um 5 % aber Anzahl der Feten pro Wurf: 12, Kontrolle 11,5; was auch geringeres KG erklären könnte); <b>120 mg/kg KG:</b> <b>Muttertiere:</b> Mortalität (7/57; 12,3 %), KG-Zunahme ↓, KG-Verlust, graves Uterusgew. ↓, Resorptionen/Wurf ↑; <b>Feten:</b> Prozentsatz missgebildeter Feten ↑ (2,3 %, Kontrolle: 0,2 %; statistische Analyse: Inzidenz nur statistisch signifikant in 3. Wiederholung mit hoher Mortalität: 7/15; 46,7 %); <b>GD 10–12:</b> <b>120 mg/kg KG:</b> <b>Muttertiere:</b> Mortalität (10/64; 15,6 %), KG-Zunahme ↓, KG-Verlust, Piloarreaktion, graves Uterusgew. ↓, Resorptionen/Wurf ↑; <b>Feten:</b> Anzahl toter Feten/Wurf ↓, KG/Wurf ↓; Prozentsatz Missbildungen u. Variationen statistisch nicht signifikant verändert im Vgl. zur Kontrolle	NIEHS 1983 a; LaBorde et al. 1982

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Kaninchen</b> , Neuseeländer, 4–5 ♀	<b>Vorstudie</b> , <b>GD 6–14</b> , 0, 10, 20, 30, 40 mg/kg KG u. Tag, i. v., Vehikel: 5 % Dextrose, Reinheit: Reinsubstanz von Eastman Kodak, Untersuchung: GD 30	<b>ab 30 mg/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : lokale Reizungen an Injektionsstelle, Anzahl Implantationen/Wurf ↓ (in der Hauptstudie nicht, daher eher Zufallsbefund); <b>40 mg/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : Mortalität (1/4), lokale Reizungen an Injektionsstelle	NIEHS 1983 b
<b>Kaninchen</b> , Neuseeländer, 15–21 ♀	<b>GD 6–14</b> , 0 (Vehikelkontrolle u. unbehandelte Kontrolle), 9, 18, 36 mg/kg KG u. Tag, i. v., Vehikel: 5 % Dextrose, Reinheit: Reinsubstanz von Eastman Kodak, Untersuchung: GD 30, größtenteils wie OECD-Prüfrichtlinie 414, lt. OECD-Prüfrichtlinie GD 6–16	<b>36 mg/kg KG</b> : <b>NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität</b> <u>Muttertiere</u> : Mortalität: 0 (Vehikelkontrolle): 1/23 (4,3 %), 9 mg/kg KG: 1/19 (5,2 %), 18 mg/kg KG: 3/22 (13,6 %), 36 mg/kg KG: 3/20 (15,0 %); ohne auffällige Befunde; <u>Muttertiere</u> : KG, KG-Zunahme, gravidus Uterusgew.; Fetten: Implantationsstellen/Wurf, Prozentsatz resorbierter, toter, nicht lebender (tote u. resorbierter), betroffene (nicht lebende u. missgebildete) Fetten pro Wurf, Wurfgröße, mittlere KG, KG/Wurf, Geschlechterverhältnis, Prozentsatz missgebildeter Fetten/Wurf, Anteil Fetten mit einer od. mehr Missbildungen/Wurf, äußere, viszerale u. skeletale Variationen u. Missbildungen	NIEHS 1983 b; LaBorde et al. 1982

GD: Gestationstag

zerale Missbildungen und vier von 362 (drei von 32 untersuchten Würfen) skelettale Missbildungen. In der Kontrollgruppe hingegen gab es nur einen von 623 untersuchten Feten (einer von 54 untersuchten Würfen) mit einer äußeren Missbildung. Eine statistische Analyse der vier Wiederholungen dieses Gestationsabschnitts ergab, dass die Inzidenzen nur in der 3. Wiederholung mit hoher Mortalität der Muttertiere statistisch signifikant waren (7/15; 46,7 %). In allen anderen getesteten Gestationsabschnitten wurde bis zur höchsten Dosis von 120 mg/kg KG und Tag keine erhöhte Inzidenz von Missbildungen oder Variationen beobachtet (NIEHS 1983 a; LaBorde et al. 1982). In der Studie wurde nicht wie in der OECD-Prüfrichtlinie empfohlen vom 5. bis zum 15. Gestationstag durchgehend dosiert, sondern es wurde über mehrere kurze Abschnitte der Gestation dosiert. Insgesamt wird jedoch mit den vier untersuchten Gestationsabschnitten die gesamte Organogenese (bis zum 12. Gestationstag) abgedeckt, und auch mit dem 8. bis zum 10. Gestationstag der empfindlichste Zeitraum hinsichtlich der Entwicklungstoxizität belegt. Für diesen Zeitraum lag der NOEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität bei 60 mg/kg KG und Tag.

In einer Vorstudie zur pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an **Neuseeländer-Kaninchen** mit intravenöser Verabreichung vom 6. bis zum 14. Gestationstag war ab 30 mg/kg KG und Tag die Anzahl der Implantationen erniedrigt. Da der Effekt in der darauffolgenden Hauptstudie nicht beobachtet wurde, handelt es sich offenbar um einen Zufallsbefund (NIEHS 1983 b).

In der Hauptstudie an **Neuseeländer-Kaninchen** mit intravenöser Verabreichung vom 6. bis zum 14. Gestationstag traten bis zur höchsten Dosis von 36 mg/kg KG und Tag keine auffälligen Befunde bei den Muttertieren oder den Feten auf (NIEHS 1983 b; LaBorde et al. 1982). Die Studie wurde größtenteils ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie durchgeführt. Jedoch umfasste die Applikationsdauer statt des Zeitraums vom 6. bis zum 16. Gestationstag nur den vom 6. bis zum 14. Gestationstag. Der NOEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität betrug damit 36 mg/kg KG und Tag. Der tatsächliche NAEL kann auch höher liegen.

## **5.6 Genotoxizität**

### **5.6.1 In vitro**

Die zahlreichen Untersuchungen zur In-vitro-Genotoxizität von 2-Chlorethanol sind in Tabelle 5 dargestellt.

Ein Rec-Assay in *Bacillus subtilis* verlief bis zur höchsten Konzentration von 1 mM 2-Chlorethanol negativ (Elmore et al. 1976). 2-Chlorethanol führte in *E. coli* zur Induktion der SOS-Antwort (DeMarini und Brooks 1992). In zwei Fluktuationstests an *Klebsiella pneumoniae* hatte die Substanz ohne den Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems eine erhöhte Mutationsrate zur Folge (Begründung 1983; Knaap et al. 1982; Voogd und Vet 1969).

In zahlreichen Tests auf Genmutationen an *Salmonella typhimurium*-Stämmen erwiesen sich die beiden Stämme TA1535 (Begründung 1983; Bignami et al. 1980;

Tab. 5 In-vitro-Studien zur Genotoxizität von 2-Chlorethanol

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Rec-Assay	Bacillus subtilis	bis 1 mM, Vehikel: DMSO, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	k. A.	-	n. d.	Elmore et al. 1976
SOS-Antwort	E. coli Prophage lambda	728–93 234 $\mu\text{M}$ , Vehikel: Zellmedium, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	+ ab 23 308 $\mu\text{M}$	+ +	-m. A.: + ab 2914 $\mu\text{M}$ ; +m. A.: + ab 728 $\mu\text{M}$	DeMarini und Brooks 1992
Genmutation (Fluktuations- test)	Klebsiella pneumoniae	0; 1,5; 15; 150 mM, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A.	k. A.	+ +	n. d. k. A. ab wann	Begründung 1983; Voogd und Vet 1969
Genmutation (Fluktuations- test)	Klebsiella pneumoniae	0, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 mM, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	bei 200 mM	+ +	n. d. -m. A.: + ab 5 mM	Begründung 1983; Knaap et al. 1982

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>b)</sup>	Ergebnis -m. A. +m. A.	Bemerkung	Literatur
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1530, TA1535, TA1538, E. coli polA	5; 10; 15; 17,5; 20, Substanzen auf imprägniertem sterilen Papier, Reinheit: k. A.			keine Negativkontrollen	Begründung 1983; Rosenkranz und Wlodkowski 1974
	S. typhimurium TA1530		k. A.	+	n. d.	k. A. ab wann +
	S. typhimurium TA1535		k. A.	+	n. d.	k. A. ab wann +
	S. typhimurium TA1538		k. A.	-	n. d.	
	E. coli polA	10 $\mu\text{l}/\text{Platte}$	k. A.	+	n. d.	

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1530, TA1535, G-46, TA1538	0; 0,4; 4; 40 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ , Vehikel: k. A., Reinheit: höchste kommerziell verfügbare	-	-m. A. + m. A.	TA1530 am empfindlichsten, Ergebnisse der anderen Stämme nicht tabellarisch dargestellt	Begründung 1983; Malaveille et al. 1975
				+	-m. A.: + bei 40 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ : Revertanten 6-fach $\uparrow$ ; +m. A.: + bei 4 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ : Revertanten 13-fach $\uparrow$	
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535		-	-		
	S. typhimurium G-46		-	-		
	S. typhimurium TA1538		-	-		
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535	1. Exp.: 0; 0,1; 0,5; 1,5 mM, 2. Exp.: 0, 1, 10, 100, 500, 1000 mM, Vehikel: Wasser, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbare Substanz	bei 1000 mM: Überleben 72 %	+ n. d.	-m. A.: + bei 1000 mM: Revertanten 2-fach $\uparrow$	Begründung 1983; Rannig et al. 1976

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>b)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	0, 5–300 $\mu\text{mol}/\text{Platte}$ , Vehikel: Wasser, Reinheit: 99,5 %	–	–m. A. +m. A.		Begründung 1983; Pfeifer und Dunkelberg 1980
	S. typhimurium TA98		–	n. d.		
	S. typhimurium TA100		–	(+)	–m. A.: (+) bei 300 $\mu\text{mol}/\text{Platte}$ ; Revertanten 1,5-fach $\uparrow$	
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535		–	+	n. d.	–m. A.: + bei 300 $\mu\text{mol}/\text{Platte}$ ; Revertanten 2-fach $\uparrow$ ; TA1535 empfindlicher als TA100, Revertanten- zahlen einer Grafik entnommen
	S. typhimurium TA1537		–	–	n. d.	
	S. typhimurium TA100	0, 1, 10, 100 $\mu\text{M}/\text{Platte}$ , Vehikel: k. A., Reinheit: 99 %	–	+	–m. A.: + bei 100 $\mu\text{M}/\text{Platte}$ ; +m. A.: + bei 100 $\mu\text{M}/\text{Platte}$	Stolzenberg und Hine 1980
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1530	0; 1,1; 10,8; 108 $\mu\text{M}/\text{Platte}$ , Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–	+	–m. A.: + 108 $\mu\text{M}/\text{Platte}$ ; Revertanten 5-fach $\uparrow$ ; +m. A.: + 108 $\mu\text{M}/\text{Platte}$ ; Revertanten 10-fach $\uparrow$	Bartsch et al. 1975

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	bis 1 mM, Vehikel: DMSO, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar		-m. A. + m. A.		Elmore et al. 1976
	S. typhimurium TA98		k. A.	-	n. d.	
	S. typhimurium TA100		k. A.	-	n. d.	
	S. typhimurium TA1535		k. A.	-	n. d.	
	S. typhimurium TA1537		k. A.	-	n. d.	
	S. typhimurium TA1538		k. A.	-	n. d.	

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>b)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA100, TA1535	0, 10, 20, 40 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ , Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	-	-	Anzahl der Revertanten an der Grenze zur doppelten Erhöhung (aus Grafik abgelesen)	Bignami et al. 1980
				(+)		
				+		
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535	0, 4, 10, 20, 40, 60 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ bis 5000, Vehikel: k. A., Reinheit: höchste kommerziell verfügbare Reinheit	-	-	-m. A.: + ab 20 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ; +m. A.: + ab 10 $\mu\text{g}/\text{Platte}$	McCann et al. 1975
				+		
				n. d.		
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA100	0, 4, 10, 20, 40, 60 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ bis 5000, Vehikel: k. A., Reinheit: höchste kommerziell verfügbare Reinheit	-	-	-m. A.: Anzahl Revertantenkolonien, TA100: pro $\mu\text{mol}$ : 2-Chlorethanol: 0,6; 2-Chloracetaldehyd: 746	McCann et al. 1975
				+		
				+		
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA1535	0, 4, 10, 20, 40, 60 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ bis 5000, Vehikel: k. A., Reinheit: höchste kommerziell verfügbare Reinheit	-	-	k. A. ab wann +	McCann et al. 1975
				+		
				+		

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur	
Genmutation (Präinkubation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	0, 100, 333, 1000, 3333, 10 000, Vehikel: Wasser, Reinheit: 99 %	-m. A.: - +m. A.: ab 3333	-		Haworth et al. 1983	
				-m. A.: - +m. A.: ab 3333	-		
				-	+		-m. A.: + bei 10 000; 2-fache Erhöhung
				-	-		+m. A.: + ab 3333; 2-fache Erhöhung
				-m. A.: ab 1000 +m. A.: ab 3333	-		
Genmutation (Platteninkorporation)	S. typhimurium TA100, TA1535	0, 30, 100, 300, 1000 $\mu\text{M}/\text{Platte}$ , Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	+	-		Nakamura et al. 1979	
				bei 1000 $\mu\text{M}/\text{Platte}$	-		
				+	-		+m. A.: + ab 300 $\mu\text{M}/\text{Platte}$
Genmutation	Aspergillus nidulans	0; 12,5; 25; 50; 100 $\mu\text{l}/\text{Platte}$ , Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	-	+	n. d.	Bignami et al. 1980	
				-			

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>b)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation	Schizosaccharomyces pombe	0; 3,12–50 $\mu\text{M}$ , Vehikel: Wasser, Reinheit: ca. 94 %	k. A.	–	–	Begründung 1983; Loprieno et al. 1977
Genkonversion	Saccharomyces cerevisiae	0, 10, 100 mM, Vehikel: k. A., Reinheit: ca. 94 %	k. A.	–	–	Begründung 1983; Loprieno et al. 1977
DNA-Synthese-Inhibierung	HeLa-Zellen	k. A. zur Konzentration, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A.	k. A.	–	–	Painter und Howard 1982
SCE	CHO-Zellen	–m. A.: 0, 4000, 5000, 6000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , +m. A.: 0, 40, 119, 396 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Vehikel: Zellmedium, Reinheit: 99 %	ab 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ : Zellzyklusver- zögerung	+	–m. A.: + ab 1200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; +m. A.: + ab 119 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Ivett et al. 1989
DNA-Strangbrüche, alkalische Elution	Primärkultur von Hepatozyten	0; 0,125; 0,25; 0,5 mM, 20 h Inkubation, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	0,5 mM: Erniedrigung der Zellviabili- tät < 30 %	–	n. d.	Allavena et al. 1992
UDS	Primärkultur von Hepatozyten	0, 10, 100 mM, 20 h Inkubation, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	0,5 mM: Erniedrigung der Zellviabili- tät < 30 %	–	n. d.	Allavena et al. 1992

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
CA	CHO-Zellen	+m. A.: 0, 794, 980, 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Vehikel; Zellmedium, Reinheit: 99 %	Reduktion der Zellkonfluenz: bei 980 $\mu\text{g}/\text{ml}$ : 25 %, bei 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ : 38 %	+ + -m. A.: +	-m. A.: + > 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; +m. A.: + ab 980 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Ivett et al. 1989
HPRT	L5178Y-Zellen	0, 10, 100 mM, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	Überleben bei 100 mM: 64,9 %	-	n. d.	Begründung 1983; Knaap et al. 1982
Genmutation, 8-Azaguanin- u. Quabainre- sistenz (g-Strophanthin)	V79-Zellen	bis 2100 $\mu\text{M}$ , Vehikel: DMSO, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	-	-	n. d.	Huberman et al. 1975

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Zytotoxizität [ $\mu\text{g}/\text{Platte}$ ] <sup>a)</sup>	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation TK <sup>+/-</sup>	L5178Y-Maus- lymphomzellen ähnlich OECD 476	-m. A.: 1. Exp.: 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 2. Exp.: 0, 2000, 3000, 4000, 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; +m. A.:	-m. A.: bis 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ keine; +m. A.: ab 160 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; bei 220 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; RTG < 10 %	-  +  -m. A. +m. A.	+m. A.: +; 1. Exp.: bei 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; Mutationshäufigkeit 98, Kontrolle: 47, grenzwertiger Effekt; 2. Exp. ab 160 $\mu\text{g}/\text{ml}$	McGregor et al. 1988
		1. Exp.: 0, 20, 40, 80, 160, 320 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 2. Exp.: 0, 40, 100, 160, 220, 280 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; Vehikel: DMSO, Inkubationszeit: 4 h, Reinheit: Substanzen bezogen von NTP Chemical Repository				

<sup>a)</sup> wenn nicht anders angegeben

CA: Chromosomenaberrationen; DMSO: Dimethylsulfoxid; Exp.: Experiment; k. A.: keine Angaben; +/-m. A.: mit/ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems; n. d.: nicht durchgeführt; RTG: relatives Gesamtwachstum; SCE: Schwesterchromatidaustausch; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

Haworth et al. 1983; McCann et al. 1975; Nakamura et al. 1979; Pfeiffer und Dunkelberg 1980; Rannug et al. 1976; Rosenkranz und Wlodkowski 1974) und TA1530 (Begründung 1983; Bartsch et al. 1975; Malaveille et al. 1975; Rosenkranz und Wlodkowski 1974) als die empfindlichsten. Ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems ließ sich nur ein sehr gering ausgeprägtes mutagenes Potenzial an Bakterien aufzeigen. Die Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems hatte eine Verstärkung des mutagenen Effekts um ein Vielfaches zur Folge. Eine vergleichende Untersuchung von 2-Chlorethanol und 2-Chloracetaldehyd ergab ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems eine Anzahl an Revertantenkolonien pro  $\mu\text{mol}$  von 0,6 bzw. von 746 (McCann et al. 1975). Daraus lässt sich schließen, dass bei 2-Chlorethanol eine indirekte mutagene Wirkung, die über 2-Chloracetaldehyd vermittelt wird, im Vordergrund steht. Die Salmonella-Stämme TA1530 und TA1535 zeigen Basenpaarsubstitutionen an.

An verschiedenen Hefestämmen kam es vermehrt zu Genmutationen (Bignami et al. 1980) oder nicht (Begründung 1983; Loprieno et al. 1977) bzw. nicht vermehrt zu Genkonversionen (Begründung 1983; Loprieno et al. 1977).

Während in HeLa-Zellen keine DNA-Synthese-Inhibierung beobachtet wurde (Painter und Howard 1982), waren bei CHO-Zellen vermehrt zu Schwesterchromatidaustausche zu verzeichnen (Ivett et al. 1989).

In einer Primärkultur von Hepatozyten wurden durch 2-Chlorethanol weder DNA-Strangbrüche noch eine DNA-Reparatursynthese induziert (Allavena et al. 1992).

In CHO-Zellen wurde die Induktion von Chromosomenaberrationen beschrieben (Ivett et al. 1989).

Mehrere Genmutationstests an Säugetierzellen zeigten ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems keine mutagene Wirkung (Begründung 1983; Huberman et al. 1975; Knaap et al. 1982; McGregor et al. 1988). In einem TK<sup>+/-</sup>-Test war mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in L5178Y-Mauslymphomzellen im ersten Experiment eine zweifach erhöhte Mutationshäufigkeit bei 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  im Vergleich zur Kontrolle zu sehen, im zweiten Experiment konnte dies nicht reproduziert werden. Im zweiten Experiment war nur bei gleichzeitiger Zytotoxizität die Mutationshäufigkeit um mehr als das Doppelte erhöht (McGregor et al. 1988). Damit ist die mutagene Wirkung an L5178Y-Mauslymphomzellen als grenzwertiger Effekt anzusehen.

## **5.6.2 In vivo**

In Tabelle 6 werden die In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 2-Chlorethanol aufgeführt.

### **Somazellen**

Zahlreiche In-vivo-Tests wie ein UDS-Test in Hepatozyten (Allavena et al. 1992) sowie Tests auf DNA-Strangbrüche in Hepatozyten (Allavena et al. 1992; Storer und Conolly 1985) und Mikronukleus-Tests in Knochenmark und Hepatozyten (Allavena et al. 1992; Shelby et al. 1993) ergaben keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial von 2-Chlorethanol in vivo.

**Tab. 6** In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 2-Chlorethanol

Testsystem	Dosis	Resultat	Literatur
<b>Somazellen</b>			
UDS, Hepatozyten	Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂	einmalig od. zweimalig im Abstand von 24 h, 0; 45,5 mg/kg KG, oral, Vehikel: Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–  Allavena et al. 1992
DNA-Strang- brüche, alkalische Elution, Hepatozyten	Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂	einmalig od. zweimalig im Abstand von 24 h, 0; 45,5 mg/kg KG, oral, Vehikel: Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–  Allavena et al. 1992
DNA-Strang- brüche, alkalische Elution, Hepatozyten	Maus, B6C3F1, je 4 od. 5 ♂	einmalig, 0; 0,9; 1,05; 1,20 mmol/kg KG (0, 72, 85, 97 mg/kg KG), i.p., Vehikel: 0,85 % NaCl, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–  Storer und Conolly 1985
MN, Knochen- mark	Maus, B6C3F1, je 5 ♂	einmalig, 0, 25, 50, 100 mg/kg KG, i.p., Vehikel: Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–  Shelby et al. 1993
MN, polychro- matische Erythrozyten im Knochen- mark u. Hepato- zyten	Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂	einmalig mit partieller Hepatektomie bzw. zweimalig im Abstand von 24 h ohne Hepatektomie, 0; 45,5 mg/kg KG u. Tag, oral, Vehikel: Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–  Allavena et al. 1992

Tab. 6 (Fortsetzung)

Testsystem		Dosis	Resultat	Literatur
CA, Knochen- mark	Ratte, k. w. A.	bis 3 Monate, 4 Stunden/Tag, 6 Tage/Woche, 0, 1, 10 mg/m <sup>3</sup> , inhalativ, Reinheit: k. A.	fraglich + keine Unterschei- dung zwischen Chromatiden- und Chromoso- menbrüchen, Translokationen u. Gaps, Studie genügt heutigen Standards nicht	ECB 2000; Isakova et al. 1971
<b>Keimzellen</b>				
SLRL	Drosophila, 5 Bruten	Injektion in das Abdomen, 0, 3, 15 mM, 0,2 µl/Fliege, Vehikel: Kochsalzlösung, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–	Begrün- dung 1983; Knaap et al. 1982
SLRL	Drosophila, 5 Bruten	0, 3 mM, im Futter, 24 h, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–	Begrün- dung 1983; Knaap et al. 1982
SLRL	Drosophila, 3 Bruten	Inhalation, 4 h, 400 ml/m <sup>3</sup> , Mortalität: 20 %, Reinheit: 99 %	–	Valencia et al. 1985
erbliche Translokatio- nen	Maus, T-Stock, je 50 ♂, Kontrolle 25 ♂, Anzahl untersucher Nachkom- men: 692, 576, 475 bei 0, 30, 60 mg/kg KG u. Tag	5 Wochen, 5 Tage/Woche, 0, 30, 60 mg/kg KG u. Tag, i.p., Vehikel: destilliertes Wasser, Reinheit: k. A.	–	Sheu et al. 1983
dominante Letalmutatio- nen	Maus, ICR/ Ha Swiss, je 10 ♂	5 Tage, 0, 20, 65, 130 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Wasser, Reinheit: k. A., kommerziell verfügbar	–	Epstein et al. 1972

CA: Chromosomenaberrations-Test; i.p.: intraperitoneal; MN: Mikronukleus-Test; SLRL: Sex-Linked Recessive Lethal Test; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

Nur in einem Chromosomenaberrationstest nach inhalativer Gabe hatte 2-Chlorethanol vermehrt Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Ratten zur Folge. Die Zahl der Chromosomenaberrationen war signifikant erhöht, ein verzögerter Mitoseablauf wurde festgestellt. Die Zahl der Chromosomenaberrationen wurde nach 1, 15, 60 und 120 Expositionstagen untersucht. Der stärkste Anstieg zeigte sich nach 15 und 60 Expositionstagen (k. w. A.; ECB 2000; Isakova et al. 1971). Zur Originalstudie in russischer Sprache gab es eine englische Zusammenfassung. Es wurde keine Unterscheidung zwischen Chromatiden- und Chromosomenbrüchen, Translokationen und Gaps vorgenommen. Wahrscheinlich wurden die Gaps bei den Chromosomenaberrationen mit eingeschlossen. Die Studie genügt heutigen Standards nicht.

In der Begründung 1983 wird auch eine Studie (Semenova et al. 1971) erwähnt, in der die chronische Inhalation von 2-Chlorethanol bei Ratten zu einer Zunahme chromosomaler Aberrationen geführt hat. Die Originalarbeit in russischer Sprache liegt nicht vor.

Die einmalige intraperitoneale Vorbehandlung von Mäusen mit 3,0 mmol Diethylmaleat/kg KG zur Glutathiondepletion vor der Gabe von 0,9 mmol 2-Chlorethanol/kg KG (72 mg/kg KG) hatte keine vermehrten DNA-Strangbrüche in den Hepatozyten zur Folge. Damit ist es wenig wahrscheinlich, dass die Detoxifizierung von 2-Chloracetaldehyd über die Glutathionkonjugation zum negativen Ergebnis des Genotoxizitätstests beiträgt (Storer und Conolly 1985).

### **Keimzellen**

Drei Drosophila-Tests auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen verliefen negativ. Die Behandlung erfolgte per Injektion, über das Futter bzw. inhalativ (Begründung 1983; Knaap et al. 1982; Valencia et al. 1985).

In einem erblichen Translokationstest an Mäusen war bis zur höchsten Dosis von 60 mg/kg KG und Tag die Fertilität der Elterntiere nicht beeinträchtigt. Bei 30 und 60 mg/kg KG und Tag waren drei bzw. einer der männlichen Nachkommen steril. Von den drei Nachkommen der niedrigeren Dosisgruppe wies keines der Tiere eine reziproke Translokation auf. Bei dem einen Nachkommen der höchsten Dosisgruppe jedoch fanden sich zwei voneinander unabhängige Translokationen, was sehr ungewöhnlich ist. Die Häufigkeit der Translokationen bezogen auf untersuchte Tiere von 2/475 (unter der Annahme, dass die zwei unabhängigen Translokationen auf zwei verschiedene Tiere verteilt sind) ergab im Vergleich zur Kontrolle mit 0/692 keinen statistisch signifikanten Unterschied (Sheu et al. 1983). Mit dem erblichen Translokationstest können klastogene und aneugene Effekte erfasst werden.

Ein Dominant-Letal-Test an Mäusen hatte bis zur höchsten Dosis von 130 mg/kg KG und Tag weder eine Erhöhung der Prä- noch der Postimplantationsverluste zur Folge (Epstein et al. 1972).

### **Fazit**

2-Chlorethanol wirkt unter Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems mutagen in Bakterien (Basenpaarsubstitutionen), ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems jedoch deutlich weniger. Diese Wirkung in Bakterien ist vermutlich indirekter Natur und über die metabolische Bildung von 2-Chloracetaldehyd

vermittelt. In Säugetierzellen im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen ist 2-Chlorethanol ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht und mit metabolischer Aktivierung sehr schwach mutagen. In vivo deuten die Daten, z. B. negative Tests zu DNA-Strangbrüchen oder auch zur Induktion von DNA-Reparatur, nicht auf Mutagenität hin. Tests auf klastogene Wirkung an Soma-zellen in vivo verliefen bis auf eine Untersuchung negativ. Diese Studie in russischer Sprache mit englischer Zusammenfassung (Isakova et al. 1971) liegt im Original vor und widerspricht allen anderen In-vivo-Tests auf klastogene Wirkung. Die Tests an Keimzellen, ein erblicher Translokationstest und ein Dominant-Letal-Test an Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein genotoxisches (klastogenes oder aneugenes) Potenzial von 2-Chlorethanol in vivo.

## **5.7 Kanzerogenität**

### **5.7.1 In vitro**

An BALB/c-3T3-Zellen wurde ein Transformationstest mit 0, 725, 1530, 2979 oder 5959 µg/ml 2-Chlorethanol durchgeführt. Als Lösungsmittel diente das Kulturmedium. Ab 725 µg/ml kam es in zwei Experimenten zu einer positiven Antwort. Die Autoren berichten davon, dass die Substanz mit Wasser reagierte, wodurch die Zellen auch gegen oxidierte und hydrolysierte Produkte exponiert waren. Die Substanz wurde als aktiv im Transformationstest bewertet (Matthews et al. 1993).

In einem weiteren Transformationstest an BALB/3T3-Zellen führte 2-Chlorethanol bis 5000 µg/ml nicht vermehrt zu Zelltransformationen. Bei 5000 µg/ml lag das Wachstum bei 67,5 % (Kajiwara et al. 1997).

### **5.7.2 Langzeitstudien**

In der Begründung aus dem Jahr 1983 werden mehrere Untersuchungen mit subkutaner Gabe an Ratten und Mäuse beschrieben, in denen keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen auftraten ([41] Derse 1968; [42] Dunkelberg 1983; [40] Homburger 1968; [25] Mason et al. 1971 in Begründung 1983). Wegen der nicht arbeitsplatzrelevanten Applikationsform sind diese Studien jedoch nicht für eine Bewertung des kanzerogenen Potenzials von 2-Chlorethanol geeignet.

In einer oralen Studie, die bereits in der Begründung aus dem Jahre 1983 aufgeführt wurde, erhielten 50 weibliche Sprague-Dawley-Ratten zweimal wöchentlich, 150 Wochen lang, mit der Schlundsonde 2,5 oder 10 mg 2-Chlorethanol/kg KG in Salatöl. Erhöhte Tumorinzidenzen traten bei den behandelten Tieren nicht auf (Begründung 1983; Dunkelberg 1983). Aufgrund der nur zweimal wöchentlich verabreichten Dosierung und der damit sehr kurzen Behandlung kann diese Studie nicht zur Bewertung der Kanzerogenität herangezogen werden.

In Kanzerogenitätsstudien mit dermalen Applikation an männliche und weibliche Tiere traten bis zu den jeweils höchsten Dosierungen von 100 mg/kg KG und Tag (F344-Ratten) bzw. 15 mg/Tier (630 mg/kg KG und Tag für die 1. Woche bzw.

411 mg/kg KG und Tag für die 100. Woche) (Swiss-CD1-Mäuse) keine substanzbedingten erhöhten Tumorinzidenzen auf. Bei den Ratten wurde jedoch die MTD nicht erreicht. Die Blutprobenanalyse von unbehandelten Sentineltieren (Versuchstiere zum Nachweis latent vorhandener Krankheitserreger in Tierbeständen) ergab Hinweise auf Virusinfektionen wie das Sendai-Virus bei Ratten und Mäusen sowie das Minute-oder Maus-Hepatitis-Virus bei Mäusen (NTP 1985). Da die MTD bei männlichen und weiblichen Ratten nicht erreicht wurde, kann die Kanzerogenität von 2-Chlorethanol bei Ratten nach dermalen Gabe nicht abschließend bewertet werden (siehe Tabelle 7).

Die Tg-AC-Maus besitzt die Insertion eines mutierten v-Ha-ras-Gens in der Keimzelllinie. Dieses Gen wird durch eine fetale Zetaglobin-Promotor-Sequenz reguliert. Die dermale Auftragung von 20 mg 2-Chlorethanol fünfmal pro Woche auf die rasierte Haut führte nicht zu einer vermehrten Inzidenz an Hautpapillomen (Tennant et al. 1995, 1996).

### 5.8 Sonstige Wirkungen

2-Chlorethanol führte bei aus Rattenlebern isolierten Mitochondrien zu einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung. Die maximale Stimulation wurde bei 600 mM (97,6 %) beobachtet (Bhat et al. 1991).

Bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten, denen einmalig 50 mg 2-Chlorethanol/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht wurde, wurden fünf Tage danach in der mikrosomalen Fraktion der Leber die Bildung von 2-Chlorethylpalmitat, 2-Chlorethyl-oleat und 2-Chlorethylstearat festgestellt. Diese wurden nicht quantifiziert. Die Fettsäurekonjugate könnten im Körper akkumulieren (Kaphalia und Ansari 1989).

Zwei In-vivo-Tests auf replikative DNA-Synthese in Hepatozyten von F344-Ratten (Uno et al. 1994) und von B6C3F1-Mäusen (Miyagawa et al. 1995) zeigten nach einmaliger Gabe von bis zu 35 mg/kg KG (Ratte) bzw. 40 mg/kg KG (Maus) keine erhöhte DNA-Synthese.

**Tab. 7** Studien zur Kanzerogenität von 2-Chlorethanol

Autor:	NTP 1985			
Spezies:	<b>Ratte</b> , F344/N, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	dermal auf die rasierte Haut			
Dosis:	0, 50, 100 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: 99 %, Lösungsmittel: 70 % Ethanol in Wasser, Kontrolle: Lösungsmittel			
Dauer:	103 Wochen, einmal/Tag, 5 Tage/Woche			
Toxizität:	ohne auffällige Befunde: Überleben u. KG, keine weitere Toxizität, MTD nicht erreicht			
-----				
Dosis (mg/kg KG u. Tag)				
-----				
		0	50	100
Überlebende am	♂	33/50 (66 %)	37/50 (74 %)	36/50 (72 %)
Studienende	♀	42/50 (84 %)	39/50 (78 %)	38/50 (76 %)
-----				
<b>Tumoren:</b>				
keine erhöhten Tumorinzidenzen				
Autor:	NTP 1985			
Spezies:	<b>Maus</b> , Swiss CD-1, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	dermal auf die rasierte Haut			
Dosis:	0; 7,5; 15 mg/Tier u. Tag, entsprechen den Autoren zufolge: für die 1. Woche: 0, 253, 630 mg/kg KG u. Tag, für die 100. Woche: 0, 188, 411 mg/kg KG u. Tag, Reinheit: 99 %, Lösungsmittel: 70 % Ethanol in Wasser, 2 Kontrollgruppen: Lösungsmittel, unbehandelt			
Dauer:	104 Wochen, einmal/Tag, 5 Tage/Woche			
Toxizität:	bei 630/411 mg/kg KG: 7 ♂ tot innerhalb der ersten 3 Tage, alle mit Entzündungen an Behandlungsstelle, 5: Ulzerationen an Behandlungsstelle, 5: Lunge: Stauungen, Entzündungen, Hämorrhagien			
-----				
Dosis (mg/kg KG u. Tag)				
-----				
		0	253/188	630/411
Überlebende am	♂	26/50 (52 %)	16/50 (32 %)	12/50 (24 %)
Studienende	♀	26/50 (52 %)	20/50 (40 %)	20/50 (40 %)
-----				
<b>Tumoren:</b>				
bei 253/188 mg/kg KG: ♂: Inzidenz von Lymphomen u. Leukämien (kombiniert) u. von alveolären/bronchioalveolären Adenomen od. Karzinomen (kombiniert) erhöht, jedoch nicht alleine betrachtet; keine Erhöhungen in höchster Dosisgruppe				

## 6 Bewertung

Bei Kaninchen führt 2-Chlorethanol zu leichten Hautreizungen und zu schweren, irreversiblen Augenreizungen. Eine atemwegsreizende Wirkung ist daher anzunehmen.

Zielorgane nach inhalativer, oraler und dermaler Aufnahme bei Ratten und Mäusen sind Leber, Niere und Pankreas sowie bei Ratten zusätzlich Schilddrüse, Herz und Lunge.

**MAK-Wert.** Geeignete Studien am Menschen zur Ableitung eines MAK-Wertes liegen nicht vor. Alle vorliegenden Inhalationsstudien beim Tier sind nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt worden. Aus ihnen kann kein MAK-Wert abgeleitet werden. Auch die oralen Studien weisen diverse Schwächen wie eine begrenzte Methoden- und Ergebnisbeschreibung auf. Daher wird der MAK-Wert aus der Gesamtschau der oralen und dermalen Studien zusammen abgeleitet.

Die toxikokinetische Umrechnung der NOEL oraler und dermalen Studien in einen möglichen Luftgrenzwert führen zu ähnlichen Ergebnissen (Tabelle 8), wobei bei den Hunde- und Affen-Studien aufgrund der längeren Lebenszeit eine höhere Wirkungsverstärkung mit der Zeit als 1:2 zu berücksichtigen wäre. Bei den dermalen Studien ist die Toxikokinetik ähnlich wie bei der Inhalation, da kein First-Pass-Effekt und eine langsame Aufnahme vorliegen. Hingegen tritt bei der oralen Aufnahme ein starker First-Pass-Effekt auf, der zur Entstehung des vermutlich toxischen Metaboliten 2-Chloracetaldehyd führt. Bei Schlundsondengabe ist eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung zu beobachten, was durch die nach Bolusgabe ausgelöste starke Glutathiondepletion erklärt werden kann. Daher ist für die Ableitung des MAK-Wertes die Aufnahme per Schlundsonde als Worst-Case anzusehen. Der NOEL von 45 mg/kg KG und Tag aus der 12-wöchigen Schlundsondenstudie an Ratten (Oser et al. 1975) ist aufgrund des Untersuchungsumfanges als ausreichend belastbar anzusehen.

Da 2-Chlorethanol bei Kaninchen zu leichten Hautreizungen und zu schweren, irreversiblen Augenreizungen führt, ist eine atemwegsreizende Wirkung anzunehmen. Bis etwa 18 ml 2-Chlorethanol/m<sup>3</sup> treten bei gegen 2-Chlorethanol und 1,2-Dichlorethan exponierten Beschäftigten keine lokalen Reizwirkungen auf (Goldblatt und Chiesman 1944). Erst bei deutlich höheren Konzentrationen von etwa 400 bis 500 ml/m<sup>3</sup> kam es bei Beschäftigten zu Brennen in der Nase und Augenreizungen (Bush et al. 1949). Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 2 ml 2-Chlorethanol/m<sup>3</sup> ist deshalb nicht mit lokalen Reizwirkungen zu rechnen.

**Spitzenbegrenzung.** Da die kritische Wirkung systemisch ist, wird die Zuordnung zur Spitzenbegrenzung nach Kategorie II bestätigt. Der Überschreitungsfaktor von 1 wird aufgrund der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung beibehalten.

**Fruchtschädigende Wirkung.** 2-Chlorethanol wurde im Jahre 1989 bei dem damaligen MAK-Wert von 1 ml/m<sup>3</sup> (3,3 mg/m<sup>3</sup>) der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

In Tabelle 9 sind die bewertungsrelevanten Studien, deren toxikokinetische Umrechnung und die daraus resultierenden Abstände zum MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> (6,7 mg/m<sup>3</sup>) dargestellt.

**Tab. 8** NOAEL bei verschiedenen Spezies und deren Umrechnung in einen möglichen Grenzwert

Spezies (Literatur)	Exposition	NOAEL	LOAEL	Endpunkt	Luftkonzentration = möglicher Grenzwert <sup>a)</sup>
Ratte (Kaphalia et al. 1996)	Trinkwasser, 60 Tage	15 mg/kg KG (LOAEL/β)	45 mg/kg KG (nur eine Dosis)	KG-Zunahme ↓, Aktivität der ADH ↓, Lunge: lymphozytische Infiltrationen (Infektion?)	9 mg/m <sup>3</sup> <b>2,7 ml/m<sup>3</sup></b>
Ratte (Oser et al. 1975)	Gavage, 12 Wochen (+ vorher 6 Wochen Futter; unbek. Dosis, da Testsubstanz nicht stabil in Futter)	45 mg/kg KG	67,5 mg/kg KG	Mortalität ↑ (moribund, daher getötet; 17/25 ♂ u. 19/25 ♀), KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, verendete Tiere: histologische Veränderun- gen in Herz, Schilddrüse, Leber, Lunge	28 mg/m <sup>3</sup> <b>8,5 ml/m<sup>3</sup></b>
Hund (Oser et al. 1975)	Futter, 15 Wochen	15 mg/kg KG	22,5 mg/kg KG	Erbrechen, Hockposition	26 mg/m <sup>3</sup> <b>7,9 ml/m<sup>3</sup></b>
Affe (Oser et al. 1975)	oral per Spritze, 12 Wochen	45 mg/kg KG	62,5 mg/kg KG	KG-Zunahme ↓	55 mg/m <sup>3</sup> <b>16,7 ml/m<sup>3</sup></b>
Ratte (NTP 1985)	dermal, 13 Wochen, 5 Tage/Woche	62 mg/kg KG	125 mg/kg KG	Pankreas: vakuoläre Veränderungen der azinären Zellen	14 mg/m <sup>3</sup> <b>4,2 ml/m<sup>3</sup></b>
Ratte (NTP 1985)	dermal, 2 Jahre, 5 Tage/Woche	100 mg/kg KG		höchste Dosis	22 mg/m <sup>3</sup> <b>6,7 ml/m<sup>3</sup></b>

Tab. 8 (Fortsetzung)

Spezies (Literatur)	Exposition	NOAEL	LOAEL	Endpunkt	Luftkonzentration = möglicher Grenzwert <sup>a)</sup>
Maus (NTP 1985)	dermal, 2 Jahre, 5 Tage/Woche	ca. 200 mg/kg KG	15 mg/Tier, 630 mg/kg KG für 1. Woche/411 mg/kg KG für 100. Woche	Mortalität † 38/50 ♂ u. 30/50 ♀; 24/50 ♂ u. 24/50 ♀, Lunge: Stauungen, Entzündungen, Hämorrhagien	25 mg/m <sup>3</sup> <b>7,6 ml/m<sup>3</sup></b>

<sup>a)</sup> Berücksichtigungen und Annahmen: tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünfjährigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5; außer bei dermalen Studien), speziesspezifische Korrekturwerte (Ratte, Hund, Affe, Maus: 1:4; 1:1,4; 1:2; 1:7), orale Resorption (100 %), da experimentell bei Ratte fast vollständig, dermale Resorption (25 %) wegen Vergleich subchronischer LOAEL für Mortalität bei Ratten zwischen oraler (62,5 mg/kg KG und Tag, 7 Tage/Woche) und dermalen Aufnahme (250 mg/kg KG und Tag, 5 Tage/Woche), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption, Wirkungsverstärkung mit der Zeit: 60-Tage- und 12/13-Wochen-Studien: 1:2, Ausnahme: keine Wirkungsverstärkung mit der Zeit in dermalen 13-Wochen-Studie an Ratten, weil keine Pankreaseffekte in 2-Jahre-Studie; Tier/Mensch-Übertragung: 1:2

**Tab. 9** Bewertungsrelevante NOAEL bei Maus und Kaninchen aus pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien, toxikokinetische Umrechnung der NOAEL in eine Luftkonzentration und die daraus resultierenden Abstände zum MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> ( $\hat{=}$  6,7 mg/m<sup>3</sup>)

Literatur	Spezies, Exposition	NOAEL; Endpunkt	Toxiko-kineti- sche Umrechnung <sup>a)</sup> (ml/m <sup>3</sup> ) [mg/m <sup>3</sup> ]	Abstand zum MAK- Wert von 2 ml/m <sup>3</sup> bzw. 6,7 mg/m <sup>3</sup>
<b>Oral</b>				
Courtney et al. 1982	Maus, Schlundsonde	50 mg/kg KG; Entwicklungs- u. Maternaltoxizität 100 mg/kg KG; <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; <u>Feten</u> : KG ↓	15 [50] 30 [100]	8 15
Courtney et al. 1982	Maus, Trinkwasser	227 mg/kg KG; Entwicklungs- u. Maternaltoxizität, höchste Dosis	68 [227]	34
<b>i.v.</b>				
NIEHS 1983 a	Maus	empfindlichster Zeitraum GD 8–10 60 mg/kg KG; Entwicklungs- u. Maternaltoxizität 120 mg/kg KG; <u>Muttertiere</u> : Mortalität, KG-Zunahme ↓, KG-Verlust, gravidies Uterusgew. ↓, Resorptionen/Wurf ↑; <u>Feten</u> : Prozentsatz missgebildeter Feten ↑	18 [60] 36 [120]	9 18
NIEHS 1983 b	Kaninchen	36 mg/kg KG; Entwicklungs- u. Maternaltoxizität, höchste Dosis	31 [105]	16

<sup>a)</sup> NOAEL × 1 : 7 (Maus) bzw. 1 : 2,4 (Kaninchen) × 70 kg / 10 m<sup>3</sup> × 1,0 (orale Resorption bzw. i.v. Gabe Tier) / 1,0 (inhalative Resorption Mensch)  
Annahme: orale Resorption 100 % für Mäuse, da diese bei der Ratte fast vollständig ist (Grunow und Altmann 1982)

Da es sich bei der Schlundsondengabe um eine Bolusapplikation handelt, wird der Abstand von 8 zum MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> in der Studie an Mäusen als ausreichend groß angesehen. Vor dem Hintergrund der mit der i. v. Gabe 100%igen Bioverfügbarkeit als Worst-Case und der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung wird der Abstand zum MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> ebenfalls als ausreichend groß betrachtet. Daher wird für 2-Chlorethanol die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

**Krebserzeugende Wirkung.** In der einzigen für die Bewertung geeigneten Kanzerogenitätsstudie, in der Swiss-CD1-Mäusen dermal 15 mg/Tier (630 mg/kg KG und Tag für die 1. Woche und 411 mg/kg KG und Tag für die 100. Woche) erhalten hatten, erwies sich 2-Chlorethanol als nicht kanzerogen (NTP 1985).

2-Chlorethanol wirkt unter Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems mutagen in Bakterien und sehr schwach mutagen in Säugetierzellen. In vivo ist 2-Chlorethanol als nicht genotoxisch anzusehen (s. unten Abschnitt Keimzellmutagene Wirkung).

Der primäre Metabolit 2-Chloracetaldehyd ist in die Kategorie 3 B für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft (Begründung „Chloracetaldehyd“ 1998). Die Oxidation von 2-Chlorethanol zu 2-Chloracetaldehyd durch die Alkohol-Dehydrogenase ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Es werden nur kleine Mengen 2-Chloracetaldehyd produziert, die in vivo wahrscheinlich relativ effizient durch die Bindung an Glutathion entgiftet werden. So tritt bei einmaliger intraperitonealer Gabe von 72 mg 2-Chlorethanol/kg KG unter Glutathiondepletion verstärkte Lebertoxizität mit Mortalität auf, was ohne Glutathiondepletion nicht zu beobachten ist (s. Abschnitt 2; Storer und Conolly 1985). Die Entgiftung von 2-Chloracetaldehyd in vivo ist auf Basis der vorliegenden Literatur nicht quantifizierbar. 2-Chloracetaldehyd scheint aber in vivo schnell abgefangen zu werden, da 2-Chlorethanol in Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen keine signifikant erhöhten Tumorinzidenzen auslöst und in vivo nicht genotoxisch wirkt.

2-Chlorethanol wird nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft, da die Kanzerogenitätsstudie an Mäusen negativ, und die Substanz in vivo nicht genotoxisch ist.

**Keimzellmutagene Wirkung.** 2-Chlorethanol wirkt unter Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems mutagen in Bakterien (Basenpaarsubstitutionen), ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems jedoch deutlich weniger. Diese Wirkung in Bakterien ist vermutlich indirekter Natur und über die metabolische Bildung von 2-Chloracetaldehyd vermittelt. In Säugetierzellen im TK<sup>+/-</sup>-Mutations-test mit L5178Y-Mauslymphomzellen ist 2-Chlorethanol ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht und mit metabolischer Aktivierung sehr schwach mutagen. In vivo deuten die Daten, z. B. negative Tests zu DNA-Strangbrüchen oder auch zur Induktion von DNA-Reparatur, nicht auf Mutagenität hin. Tests auf klastogene Wirkung an Somazellen in vivo verliefen bis auf eine Untersuchung negativ. Diese Studie in russischer Sprache mit englischer Zusammenfassung (Isakova et al. 1971) liegt im Original vor und widerspricht allen anderen In-vivo-Tests auf klastogene Wirkung. Die Tests an Keimzellen, ein erblicher Translokationstest und ein Dominant-Letal-Test an Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein klastogenes oder

aneugenes Potenzial von 2-Chlorethanol *in vivo*. Damit ist 2-Chlorethanol *in vivo* als nicht genotoxisch anzusehen. Auf dieser Basis wird keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene vorgenommen.

**Hautresorption.** Zum Ausmaß der Aufnahme von 2-Chlorethanol über die Haut liegen keine quantitativen *In-vivo*- oder *In-vitro*-Daten vor. Die vergleichsweise niedrigen LD<sub>50</sub>-Werte nach einmaliger dermaler Applikation weisen auf eine hohe Gefährdung durch Hautkontakt hin. Eine Abschätzung anhand eines Vergleichs von subchronischen LOAEL-Daten zur Mortalität nach oraler bzw. dermaler Applikation bei Ratten ergibt eine dermale Resorptionsrate von etwa 25 % der applizierten Dosis. Berichte über Vergiftungsfälle nach dermale Kontakt mit 2-Chlorethanol am Arbeitsplatz belegen zusätzlich, dass für den Menschen von einem relevanten Beitrag der Hautresorption zur systemischen Toxizität der Substanz auszugehen ist. 2-Chlorethanol bleibt daher weiterhin mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur kontakt- und atemwegssensibilisierenden Wirkung von 2-Chlorethanol liegen keine positiven Befunde beim Menschen vor, und ein valider Local Lymph Node Assay an Mäusen ergab ein negatives Ergebnis, so dass weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“ erfolgt.

## 7 Literatur

- Allavena A, Martelli A, Robbiano L, Brambilla G (1992) Evaluation in a battery of *in vivo* assays of four *in vitro* genotoxins proved to be noncarcinogens in rodents. *Teratog Carcinog Mutagen* 12: 31–41
- Ambrose AN (1950) Toxicological studies of compounds investigated for use as inhibitors of biological processes. Toxicity of ethylene chlorohydrin. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 2: 591–597
- Ashby J, Basketter DA, Paton D, Kimber I (1995) Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay. *Toxicology* 103: 177–194
- Bartsch H, Malaveille C, Montesano R (1975) Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains. *Int J Cancer* 15: 429–437
- Benson LO, Teta MJ (1993) Mortality due to pancreatic and lymphopoietic cancers in chlorohydrin production workers. *Br J Ind Med* 50: 710–716
- Bhat HK, Asimakis GK, Ansari GA (1991) Uncoupling of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria by chloroethanols. *Toxicol Lett* 59: 203–211
- Bignami M, Conti G, Conti L, Crebelli R, Misuraca F, Puglia AM, Randazzo R, Sciandrello G, Carere A (1980) Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chem Biol Interact* 30: 9–23
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Bush AF, Abrams HK, Brown HV (1949) Fatality and illness caused by ethylene chlorohydrin in an agricultural occupation. *J Ind Hyg Toxicol* 31: 352–358
- Carson S, Oser BL (1969) Oral toxicity of ethylene chlorohydrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 14: 633
- Chen YT, Hsu CI, Hung DZ, Matsuura I, Liao JW (2011) Effects of chloroacetaldehyde in 2-chloroethanol-induced cardiotoxicity. *Food Chem Toxicol* 49: 1063–1067

## 610 MAK Value Documentations

- Courtney KD, Andrews JE, Grady M (1982) Teratogenic evaluation of ethylene chlorhydrin (ECh, 2-Chlorethanol) in mice. *J Environ Sci Health B* 17: 381–391
- DeMarini DM, Brooks HG (1992) Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen* 19: 98–111
- Dunkelberg H (1983) Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-Chlorethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. II. Testing of 2-Chlorethanol and 2-bromoethanol for carcinogenic activity (deutsch). *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* 177: 269–281
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on 2-chloroethanol (CAS Number 107-07-3), joint submission, first publication 04.07.2017, last modification 25.02.2018, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) 2-Chlorethanol. IUCLID dataset, 18. Feb. 2000, ECB, Ispra, Italien
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Elmore JD, Wong JL, Laumbach AD, Streips UN (1976) Vinyl chloride mutagenicity via the metabolites chlorooxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate. *Biochim Biophys Acta* 442: 405–419
- Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23: 288–325
- Ericsson RJ, Youngdale GA (1970) Male antifertility compounds: structure and activity relationships of U-5897, U-15,646 and related substances. *J Reprod Fertil* 21: 263–266
- Goldblatt MW, Chiesman WE (1944) Toxic effects of ethylene chlorohydrin. Part I. *Clinical. Br J Ind Med* 1: 207–223
- Grunow W, Altmann HJ (1982) Toxicokinetics of chloroethanol in the rat after single oral administration. *Arch Toxicol* 49: 275–284
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 5 Suppl 1: 1–142
- Huberman E, Bartsch H, Sachs L (1975) Mutation induction in Chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Int J Cancer* 16: 639–644
- Isakova GK, Ekshtat BY, Kerkis YY (1971) The study of the mutagenic action of chemical substances in substantiation of hygienic standards (russ, engl. Zusammenfassung). *Hygiene Sanit* 36: 178–184
- Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E (1989) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 14: 165–187
- Johnson MK (1965) The influence of some aliphatic compounds on rat liver glutathione levels. *Biochem Pharmacol* 14: 1383–1385
- Kajiwaraya Y, Ajimi S, Hosokawa A, Maekawa K (1997) Improvement of carcinogen detection in the BALB/3T3 cell transformation assay by using a rich basal medium supplemented with low concentration of serum and some growth factors. *Mutat Res* 393: 81–90
- Kaphalia BS, Ansari GA (1989) Hepatic fatty acid conjugation of 2-chloroethanol and 2-bromoethanol in rats. *J Biochem Toxicol* 4: 183–188

- Kaphalia BS, Khan MF, Carroll RM, Aronson J, Ansari GAS (1996) Subchronic toxicity of 2-chloroethanol and 2-bromoethanol in rats. *Res Commun Pharmacol Toxicol* 1: 173–186
- Knaap AG, Voogd CE, Kramers PG (1982) Comparison of the mutagenic potency of 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, 1,2-epoxybutane, epichlorohydrin and glycidaldehyde in *Klebsiella pneumoniae*, *Drosophila melanogaster* and L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 101: 199–208
- LaBorde JB, Kimmel CA, Jones-Price C, Marks TA, Ledoux TA (1982) Teratogenic evaluation of ethylene chlorohydrin (ECH) in mice and rabbits. *Toxicologist* 2: 251A (Zusammenfassung)
- Loprieno N, Barale R, Baroncelli S, Bartsch H, Bronzetti G, Cammelini A, Corsi C, Frezza D, Nieri R, Leporini C, Rosellini D, Rossi AM (1977) Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in yeast. *Cancer Res* 37: 253–257
- Malaveille C, Bartsch H, Barbin A, Camus AM, Montesano R, Croisy A, Jacquignon P (1975) Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol. *Biochem Biophys Res Commun* 63: 363–370
- Mankes RF, Lefevre R, Renak V, Fiesher J, Abraham R (1985) Reproductive effects of some solvent alcohols with differing partition coefficients. *Teratology* 31: 67A (Zusammenfassung)
- Matthews EJ, Spalding JW, Tennant RW (1993) Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in *Salmonella* and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ Health Perspect* 101 Suppl 2: 347–482
- McCann J, Simmon V, Streitwieser D, Ames BN (1975) Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride, and cyclophosphamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3190–3193
- McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 12: 85–154
- Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K (1995) The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res* 343: 157–183
- Nakamura A, Tateno N, Kojima S, Kaniwa MA, Kawamura T (1979) The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 66: 373–380
- NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) (1983 a) Teratologic evaluation of ethylene chlorohydrine (CAS No. 107-07-3) in CD-1 mice. Research Triangle Park, RTI-No. 31U-1287 & 31U-2312, NIEHS No.: N01-ES-6-2127 & PR259231, NIEHS, Durham, NC, USA
- NIEHS (1983 b) Teratologic evaluation of ethylene chlorohydrine (CAS No. 107-07-3) in New Zealand White rabbits. Research Triangle Park, RTI-No. 31U-1287, NIEHS No.: N01-ES-6-2127, NIEHS, Durham, NC, USA
- NLM (National Library of Medicine) (2016) 2-Chloroethanol. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- NTP (National Toxicology Program) (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of 2-chloroethanol (ethylene chlorohydrin) in F344/N rats and Swiss CD-1 mice. NTP Technical Report Series No. 275, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr275.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr275.pdf)
- Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, Chau M, Arceneaux TG, Cartmill JB, Ramlow JM, Boswell JM (1997) Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup Environ Med* 54: 592–598

## 612 MAK Value Documentations

- Oser BL, Morgareidge K, Cox GE, Carson S (1975) Short-term toxicity of ethylene chlorohydrin (ECH) in rats, dogs and monkeys. *Food Cosmet Toxicol* 13: 313–315
- Ott MG, Teta MJ, Greenberg HL (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am J Ind Med* 16: 631–643
- Painter RB, Howard R (1982) The Hela DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat Res* 92: 427–437
- Pfeiffer EH, Dunkelberg H (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. *Food Cosmet Toxicol* 18: 115–118
- Rannug U, Göthe R, Wachtmeister CA (1976) The mutagenicity of chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol and chloroacetic acid, conceivable metabolites of vinyl chloride. *Chem Biol Interact* 12: 251–263
- Rosenkranz HS, Wlodkowski TJ (1974) Mutagenicity of ethylene chlorohydrin. A degradation product present in foodstuffs exposed to ethylene oxide. *J Agric Food Chem* 22: 407–409
- Semenova VN, Kazanina SS, Ekshtat Bla (1971) Toxicological characteristics of ethylene chlorohydrin in the air of working permises (russ). *Gig Sanit* 36: 37–40
- Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 21: 160–179
- Sheu CW, Cain KT, Gryder RM, Generoso WM (1983) Heritable translocation test with ethylene chlorohydrin in male mice. *Int J Toxicol* 2: 221–223
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2017) 2-Chlorethanol, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Stolzenberg SJ, Hine CH (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the Salmonella/mammalian-microsome test. *Environ Mutagen* 2: 59–66
- Storer RD, Conolly RB (1985) An investigation of the role of microsomal oxidative metabolism in the in vivo genotoxicity of 1,2-dichloroethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 77: 36–46
- Tennant RW, French JE, Spalding JW (1995) Identifying chemical carcinogens and assessing potential risk in short-term bioassays using transgenic mouse models. *Environ Health Perspect* 103: 942–950
- Tennant RW, Spalding J, French JE (1996) Evaluation of transgenic mouse bioassays for identifying carcinogens and noncarcinogens. *Mutat Res* 365: 119–127
- Uno Y, Takasawa H, Miyagawa M, Inoue Y, Murata T, Yoshikawa K (1994) An in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test using rat hepatocytes as an early prediction assay for nongenotoxic hepatocarcinogens screening of 22 known positives and 25 noncarcinogens. *Mutat Res* 320: 189–205
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 7: 325–348
- Voogd CE, Vet PVD (1969) Mutagenic action of ethylene halogenhydrins. *Experientia* 25: 85–86
- Yu X, Li Y, Wang Y, Lui J, Li M (1997) Chronic toxic effect of chloroethanol (chin.). *Gongye Weisheng Yu Zhiyebing* 23: 31–32

abgeschlossen am 21.03.2018