

1,1,2-Trichlorethan

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *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, Deutschland*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

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

Keywords:

1,1,2,2-Trichlorethan,
Kurzzeitwert, Reizwirkung,
maximale
Arbeitsplatzkonzentration,
MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff,
Spitzenbegrenzung,
Kanzerogenität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of 1,1,2-trichloroethane [79-00-5].

The critical effects are local irritation after inhalation or dermal exposure and liver toxicity after oral administration. Inhalation of 15 ml/m³ leads to vacuolization of the olfactory epithelium after 13-week exposure of rats. A NAEC of 5 ml/m³ was calculated. As a result of the local irritation, the MAK value has been lowered to 1 ml/m³. As the critical effect of 1,1,2-trichloroethane is local, Peak Limitation Category I has been assigned. The excursion factor of 2 is retained. 1,1,2-Trichloroethane is classified in Pregnancy Risk Group D because sufficient data for developmental toxicity are not available. 1,1,2-Trichloroethane is still a suspected carcinogen and remains in Carcinogen Category 3 B. 1,1,2-Trichloroethane can be absorbed via the skin in toxicologically relevant amounts and remains designated with "H". A sensitizing potential is not expected from the data available.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
1,1,2-Trichlorethan.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Dez;5(4):Doc077.
DOI: [10.34865/mb7900d5_4ad](https://doi.org/10.34865/mb7900d5_4ad)

Manuskript abgeschlossen:
12 Dez 2018

Publikationsdatum:
21 Dez 2020

License: This article is distributed
under the terms of the Creative
Commons 4.0 International
License. See license information
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	1 ml/m³ (ppm) \approx 5,5 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1981)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1989)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	79-00-5
Molmasse	133,42 g/mol
Dichte bei 20 °C	1,44 g/cm ³ (ECHA 2017)
Dampfdruck bei 20 °C	22,25 bis 25,35 hPa (ECHA 2017)
log K _{OW}	2,05–2,49 (ECHA 2017)
Löslichkeit bei 25 °C	3500 mg/l Wasser (ECHA 2017)
1 ml/m³ (ppm) \approx 5,536 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,181 ml/m³ (ppm)

Zu 1,1,2-Trichlorethan liegt eine Begründung aus dem Jahr 1981 (Henschler 1981) und zur Spitzenbegrenzung ein Nachtrag aus dem Jahr 2002 vor (Greim 2002).

Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund von neu vorliegenden Studien der MAK-Wert und weitere Einstufungen von 1,1,2-Trichlorethan geändert werden müssen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,1,2-Trichlorethan führt nach Schlundsondengabe zu Leberkarzinomen bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten. Ratten zeigen in einem Initiations-Promotions-Experiment nach partieller Hepatektomie eine erhöhte Anzahl an präneoplastischen Foci in der Leber.

In einer Inhalationsstudie kommt es bei Ratten ab 15 ml/m³ zu Reizwirkungen im olfaktorischen Epithel. In einer 90-Tage-Trinkwasserstudie tritt bei männlichen Mäusen ab 45 mg/kg KG und Tag eine Abnahme von Glutathion in der Leber und bei weiblichen Mäusen eine Hemmung von Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen auf.

An der Kaninchenhaut und am Auge wirkt 1,1,2-Trichlorethan leicht reizend.

In einem Screening-Test führt eine Schlundsondengabe von 350 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag an weibliche Ratten zu keinen embryo- oder fetotoxischen Effekten.

1,1,2-Trichlorethan besitzt kein ausgeprägtes genotoxisches Potenzial in vitro und in vivo.

Daten zur Sensibilisierung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Eine metabolische Aktivierung des 1,1,2-Trichlorethans erfolgt durch das CYP-System. Vermutlich werden als reaktive Intermediate Chloracetylchlorid und Chloracetaldehyd gebildet, die für die toxischen und kanzerogenen Wirkungen des 1,1,2-Trichlorethans verantwortlich sein können (BUA 1995; Henschler 1981).

Die nachgewiesenen schwefelhaltigen Metaboliten weisen auf eine Metabolisierung durch die Glutathion-S-Transferase hin. Diese kann die Konjugation des entstandenen Chloracetaldehyds und der Chloressigsäure oder direkt des 1,1,2-Trichlorethans beinhalten. Eine Metabolisierung mit Glutathion zum Episulfoniumion wie bei dem strukturell ähnlichen 1,2-Dichlorethan ist unwahrscheinlich, da nur 1,2-Dichlorethan im Salmonella-Mutagenitätstest durch Zugabe von Glutathion aktiviert wurde, nicht jedoch 1,1,2-Trichlorethan (Rannug et al. 1978).

Darüber hinaus könnte es bei der reduktiven Dechlorierung zur Bildung von Radikalen kommen (siehe Abschnitt 3.2), die ebenfalls für eine Bindung an Makromoleküle und eine genotoxische Wirkung in Betracht zu ziehen sind (Mazzullo et al. 1986).

Allerdings zeigten Studien mit Rattenlebermikrosomen bzw. -hepatozyten zur reduktiven Dechlorierung mit mehreren Chloralkanen, dass das Ausmaß der Dechlorierung bzw. Radikalbildung nicht mit der kanzerogenen Potenz der Chloralkane in der Leber der Maus übereinstimmt (Nastainczyk et al. 1982; Salmon et al. 1981, 1985; Thompson et al. 1984; Tomasi et al. 1984). Daher ist der Beitrag der Radikalbildung zur kanzerogenen Wirkung in der Leber unklar.

Die toxikokinetischen Daten lassen nicht erkennen, warum 1,1,2-Trichlorethan bei Mäusen kanzerogen wirkt, aber nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 3.1). Bei Untersuchungen mit mikrosomalen und zytosolischen Fraktionen aus der Leber tritt eine stärkere Bindung an die hepatische DNA der Mäuse als an die der Ratten auf (siehe Abschnitt 5.6), was mit der Leber als Zielorgan in der Kanzerogenitätsstudie mit Mäusen übereinstimmt (siehe Abschnitt 5.7.2).

Der kovalente Bindungsindex ist nach Applikation an Mäuse von einer Größenordnung, wie sie für schwach genotoxische Kanzerogene typisch ist, und liegt in einem ähnlichen Bereich wie der von 1,1-Dichlorethan und 1,2-Dichlorethan. Der Bindungsindex für Ratten-DNA ist geringer als der für Mäuse-DNA (Mazzullo et al. 1986). Ob es tatsächlich zur Bildung von DNA-Addukten kommt, wurde jedoch mit dieser Studie nicht nachgewiesen. Einen Hinweis darauf geben aber die In-vitro-Studien, die Bindungen von 1,1,2-Trichlorethan oder seiner Metaboliten an die DNA zeigen (siehe Abschnitt 5.6.2). Zusätzlich kommt es zur Bindung an RNA und an Proteine. Diese Effekte werden durch Glutathion verhindert (siehe Abschnitt 5.6.1).

Bei Mäusen wurde nach Behandlung mit 1,1,2-Trichlorethan eine erhöhte Zellproliferation in der Leber beobachtet (Mirsalis et al. 1989). Aufgrund der hohen Inzidenz an Spontantumoren in der Leber von B6C3F1-Mäusen kann wahrscheinlich von einer erhöhten Anzahl initiiertter Zellen ausgegangen werden. Die Lebertumoren könnten somit durch eine Kombination der Proliferation bereits initiiertter Zellen und einer schwach genotoxischen Wirkung des 1,1,2-Trichlorethans erklärbar sein.

Bei Osborne-Mendel-Ratten wurde im Initiations-Promotions-Versuch mit 1,1,2-Trichlorethan keine initiierende, aber eine promovierende Wirkung auf die Entwicklung von γ -Glutamyltranspeptidase-positiven (GGT⁺) Leberfoci beobachtet (Story et al. 1986). Da die Ratten im Vergleich mit den B6C3F1-Mäusen keine hohe Spontantumorraten in der Leber aufwiesen, wäre dieser Befund zusammen mit der geringeren Bindung an DNA eine mögliche Erklärung, warum die Ratten keine erhöhte Inzidenz an Lebertumoren entwickeln.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

1,1,2-Trichlorethan wird inhalativ, oral und dermal gut resorbiert (BUA 1995; Henschler 1981). Nach einer ein-stündigen inhalativen Exposition von Mäusen gegen 1000 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ wurden unmittelbar oder bis zu 120 Minuten später die 1,1,2-Trichlorethan-Konzentrationen in den verschiedenen Geweben bestimmt. Die Verteilungskoeffizienten betragen: Blut/Luft 58,0 ± 1,1; Fettgewebe/Luft 1438 ± 58; Lebergewebe/Luft 73,1 ± 0,8 und Muskelgewebe/Luft 22,9 ± 0,8. Aus der Abnahme der 1,1,2-Trichlorethan-Konzentrationen ergaben sich ein zwei-phasier Verlauf der Elimination aus Blut, Leber, Niere sowie Herz und ein einphasiger Verlauf aus Milz, Lunge, Gehirn und Fettgewebe. Die Halbwertszeiten in 1. Phase/2. Phase betragen im Blut 19/134 Minuten, in der Leber 10/82 Minuten, in der Niere 127/248 Minuten und im Herz 24/1096 Minuten. Daraus berechnet sich eine Halbwertszeit für den gesamten Körper von 49,3 Minuten (ATSDR 1989; BUA 1995; Takahara 1986).

Bei vierwöchiger Inhalation von 100 ml/m³ wurde 5; 7; 7,25 oder 9 Stunden nach Beginn einer sechsstündigen Exposition am 1. Tag der 4. Expositionswoche und 4; 6; 6,25 oder 8 Stunden nach Beginn einer sechsstündigen Exposition am 3. oder 5. Tag der 4. Expositionswoche bei je drei weiblichen Fischer-344-Ratten oder B6C3F1-Mäusen die 1,1,2-Trichlorethan-Konzentration im Blut bestimmt. Bei Ratten trat die höchste Konzentration mit 2,3 ± 0,35 µg/g Blut am 1. Tag sieben Stunden nach der Exposition auf. Mit 2,2 ± 0,37 µg/g Blut lag die höchste Konzentration bei Mäusen sechs Stunden nach fünftägiger Exposition in der 4. Expositionswoche. Die Konzentrationen im Blut waren vom 1. bis zum 5. Tag etwa gleich hoch und sanken jeweils zwei Stunden nach Beendigung der Exposition deutlich ab. Damit zeigte sich nach vier Wochen keine Zunahme der Konzentration im Blut im Wochenverlauf (Pacific Northwest National Laboratory 2003).

Während einer fünftägigen, täglichen Schlundsondengabe an je 36 weibliche Fischer-344-Ratten von 91 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag in Maiskeimöl oder 1,5 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag in Wasser sowie einer Gabe an je 12 weibliche B6C3F1-Mäuse von 366 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag in Maiskeimöl oder 9,5 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag in Wasser wurden die 1,1,2-Trichlorethan-Gehalte im Blut bestimmt. Je drei Tieren wurde am 1., 3. und 5. Tag jeweils eine halbe, eine, zwei oder acht Stunden nach der Gabe in Maiskeimöl und jeweils 6, 15, 30 oder 60 Minuten nach der Gabe in Wasser Blut entnommen. Nach Substanzgabe in Maiskeimöl wurde die höchste 1,1,2-Trichlorethan-Blutkonzentration bei Mäusen 30 Minuten (25 µg/g) nach der fünften Gabe (5. Tag) und bei Ratten 30 Minuten (16,6 µg/g) nach der ersten Gabe (1. Tag) gemessen. In Wasser gegebenes 1,1,2-Trichlorethan führte zu den höchsten Blutkonzentrationen von 0,25 µg/g sechs Minuten nach der ersten Gabe bei der Maus und von 0,065 µg/g sechs Minuten nach der 5. Gabe bei der Ratte (Pacific Northwest National Laboratory 2003).

Nach oraler Gabe von [¹⁴C]-1,1,2-Trichlorethan an männliche Osborne-Mendel-Ratten oder B6C3F1-Mäuse wurde in der Proteinfraction des Leberhomogenates bei Mäusen eine höhere Radioaktivität gefunden als bei Ratten (BUA 1995; Mitoma et al. 1985).

Nach oraler oder intraperitonealer Gabe von [¹⁴C]-1,1,2-Trichlorethan an Ratten und Mäuse wurden 7 bis 10 % als nicht identifizierte Metaboliten und 3 bis 7 % als CO₂ abgeatmet. Im Urin fanden sich 72 bis 87 % der Radioaktivität (Metaboliten). Die oralen Gaben wurden so gewählt, dass sie fast die maximal tolerierbare Dosis (MTD) darstellten. Mäuse erhielten mit 300 mg/kg KG die 4,3-fache der an Ratten verabreichten Dosis von 70 mg/kg KG, und trotzdem waren Mäuse in der Lage, sie zum gleichen prozentualen Anteil umzusetzen (ATSDR 1989; Mitoma et al. 1985; Yllner 1971).

Bei intraperitonealer Applikation von 100 bis 200 mg [¹⁴C]-1,1,2-Trichlorethan/kg KG wurden von Mäusen 16 bis 22 % abgeatmet, davon 60 % als CO₂ und 40 % als unveränderte Substanz (Henschler 1981; Yllner 1971).

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1,1,2-Trichlorethan beträgt 37 nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet. Messungen ergaben bei Mäusen einen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von 71 (Pacific Northwest National Laboratory 2003).

Die Gewebe:Luft-Verteilungskoeffizienten von 1,1,2-Trichlorethan betragen bei Ratten Milz:Luft 43 und Gehirn:Luft 56 (Pacific Northwest National Laboratory 2003).

Untersuchungen an Meerschweinchen zeigten, dass 1,1,2-Trichlorethan dermal resorbiert wird. Nach dermalen Applikation wurde ein Anstieg der Blutkonzentration von 1,1,2-Trichlorethan innerhalb von 30 Minuten beobachtet (Boman et al. 1989). Als Folge der Applikation sind dosisabhängig systemische Wirkungen einschließlich des Todes der Versuchstiere beschrieben (Henschler 1981). Fünfzehn Minuten nach der dermalen Applikation von 0,5 ml der Substanz an Mäuse wurden 0,763 mg resorbiert. Davon waren 99,7 % im Körper der Tiere und 0,3 % wurden in diesem Zeitraum abgeatmet. Anhand der resorbierten Menge errechnete sich ein Flux von 130 nmol/cm² und Minute oder umgerechnet 1,04 mg/cm² und Stunde (Tsuruta 1975). Unter Verwendung dieses Wertes ergäbe sich für eine einstündige Exposition beider Hände und Unterarme (Fläche 2000 cm²) eine dermale Aufnahme von 2,08 g 1,1,2-Trichlorethan.

Eine ausführliche Darstellung der Studien zur Toxikokinetik findet sich im Stoffbericht des Beratergremiums für umweltrelevante Altstoffe (BUA 1995).

3.2 Metabolismus

Nach intraperitonealer oder oraler Gabe an Mäuse wurden im Urin die Metaboliten Chloressigsäure, S-Carboxymethylcystein und Thiodiessigsäure detektiert. In geringen Mengen traten Glykolsäure, 2,2-Dichlorethanol, 2,2,2-Trichlorethanol, Oxalsäure und Trichloressigsäure auf (Henschler 1981; Mitoma et al. 1985; Yllner 1971). Trichlorethanol und Trichloressigsäure dürften vermutlich auf Verunreinigungen im 1,1,2-Trichlorethan zurückzuführen sein (ATSDR 1989).

Die inhalative Exposition gegen 200 bis 800 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ führte bei männlichen Wistar-Ratten zu einer Abatmung von 65 ± 5 ml Aceton/m³, was auf die Hemmung von Enzymen des Zitronensäurezyklus durch die Entstehung des Metaboliten Chloressigsäure hinweist (Filsler et al. 1982).

In Rattenlebermikrosomen von mit Phenobarbital behandelten Ratten konnte nach Zugabe von 1,1,2-Trichlorethan unter aeroben Bedingungen Monochloressigsäure als Hauptmetabolit identifiziert werden (Ivanetich und van den Honert 1981).

Es ist möglich, dass der Metabolismus dem von 1,1-Dichlorethan ähnelt, da aus diesem und 1,1,2-Trichlorethan Chloressigsäure über ein Säurechlorid entsteht (Ivanetich und van den Honert 1981; Mazzullo et al. 1986).

Die Messung der Dechlorierung zeigte unter aeroben Bedingungen eine sehr gute Metabolisierung von 1,1,2-Trichlorethan in isolierten Rattenlebermikrosomen (Salmon et al. 1981).

Nach Ivanetich und van den Honert (1981) wird folgendes Reaktionsschema von 1,1,2-Trichlorethan zu Chloressigsäure vorgeschlagen:

Aus 1,1,2-Trichlorethan (Cl₂HC-CH₂Cl) entsteht [HOCl₂C-CH₂Cl] als instabile Zwischenstufe, diese lagert sich unter HCl-Abspaltung zu Chloracetylchlorid (ClH₂C-COCl) mit nachfolgender Hydrolyse und erneuter HCl-Abspaltung zur Chloressigsäure (ClH₂C-COOH) um.

In einer Studie mit perfundierter Rattenleber konnte gezeigt werden, dass 1,1,2-Trichlorethan durch das CYP-System metabolisiert wird (Takano et al. 1985).

Bioaktivierungsversuche mit mikrosomalen Rattenleberfraktionen bzw. mit dem CYP-Inhibitor SKF 525-A belegten ebenfalls, dass der initiale Dechlorierungsschritt durch das CYP-System katalysiert wird (Henschler 1981).

Eine intraperitoneale Gabe an männliche CD-1-Mäuse führte zu verstärkter Expression und Aktivität der CYP2B1-Isoform in Lebermikrosomen, während die CYP-Gesamtaktivität abnahm (Paolini et al. 1992).

Der Vergleich der Metabolisierung von 1,1,2-Trichlorethan und seinem monodeuterierten Analogon zeigte in Rattenlebermikrosomen, dass unter aeroben Bedingungen bei der CYP-Oxidation von 1,1,2-Trichlorethan ein H-Radikal abstrahiert und die Rekombination des Chloralkan-Intermediats über ein Radikal verläuft (Hales et al. 1987). Eine schematische Darstellung zeigt Abbildung 1.

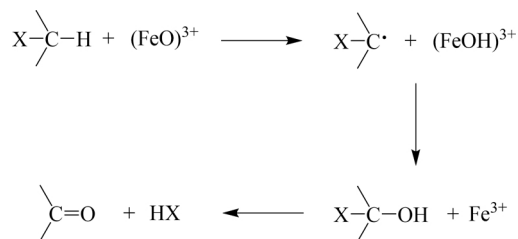


Abb. 1 Schema der CYP-Oxidation (nach Hales et al. 1987)

Unter anaeroben Bedingungen wurde in Rattenlebermikrosomen von mit Phenobarbital behandelten Ratten nach 1,1,2-Trichlorethan-Zugabe Vinylchlorid (Chlorethen) detektiert (Thompson et al. 1985). Messungen des Substrat-Verbrauchs zeigten, dass 1,1,2-Trichlorethan in diesem System nur langsam metabolisiert wird (Thompson et al. 1984).

In isolierten Rattenhepatozyten wurde eine geringe Bildung von Radikalen unter hypoxischen Bedingungen für das 1,1,2-Trichlorethan mithilfe der ESR-Spektroskopie nachgewiesen (Tomasi et al. 1984).

Der hohe Gehalt schwefelhaltiger Metaboliten im Urin weist auf eine Glutathionkonjugation von Intermediaten hin, die einen Entgiftungsweg für Chloracetaldehyd und Chloressigsäure darstellt (Henschler 1981).

Dass die Glutathion-S-Transferase direkt die Bindung von Glutathion an 1,1,2-Trichlorethan unter Abspaltung eines Chloridions katalysiert und durch die Abspaltung eines weiteren Chloridions über S-(2-Chlorethyl)glutathion das hochreaktive Glutathion-Epissulfonium-Ion entstehen könnte, ist nicht wahrscheinlich. Dieser Metabolit wird als verantwortlich für die DNA-Addukt-Bildung und die nachgewiesene Kanzerogenität des 1,2-Dichlorethans angesehen (ATSDR 2001; Mazzullo et al. 1986). Ein bakterieller Mutagenitätstest mit *S. typhimurium* zeigte bei Zusatz von Glutathion mit 1,1,2-Trichlorethan ein negatives Ergebnis, während 1,2-Dichlorethan hier positiv getestet wurde. Das lässt darauf schließen, dass das Epissulfonium-Ion kein Metabolit des 1,1,2-Trichlorethans ist (Rannug et al. 1978).

In Abbildung 2 ist eine mögliche Metabolisierung des 1,1,2-Trichlorethans durch das CYP-System sowie durch die Glutathion-S-Transferase dargestellt (Mazzullo et al. 1986). Wie oben erläutert, ist der unter c) dargestellte Weg wenig wahrscheinlich. Die Glutathion-S-Transferase katalysiert vermutlich eine Glutathionbindung an Intermediate des 1,1,2-Trichlorethans.

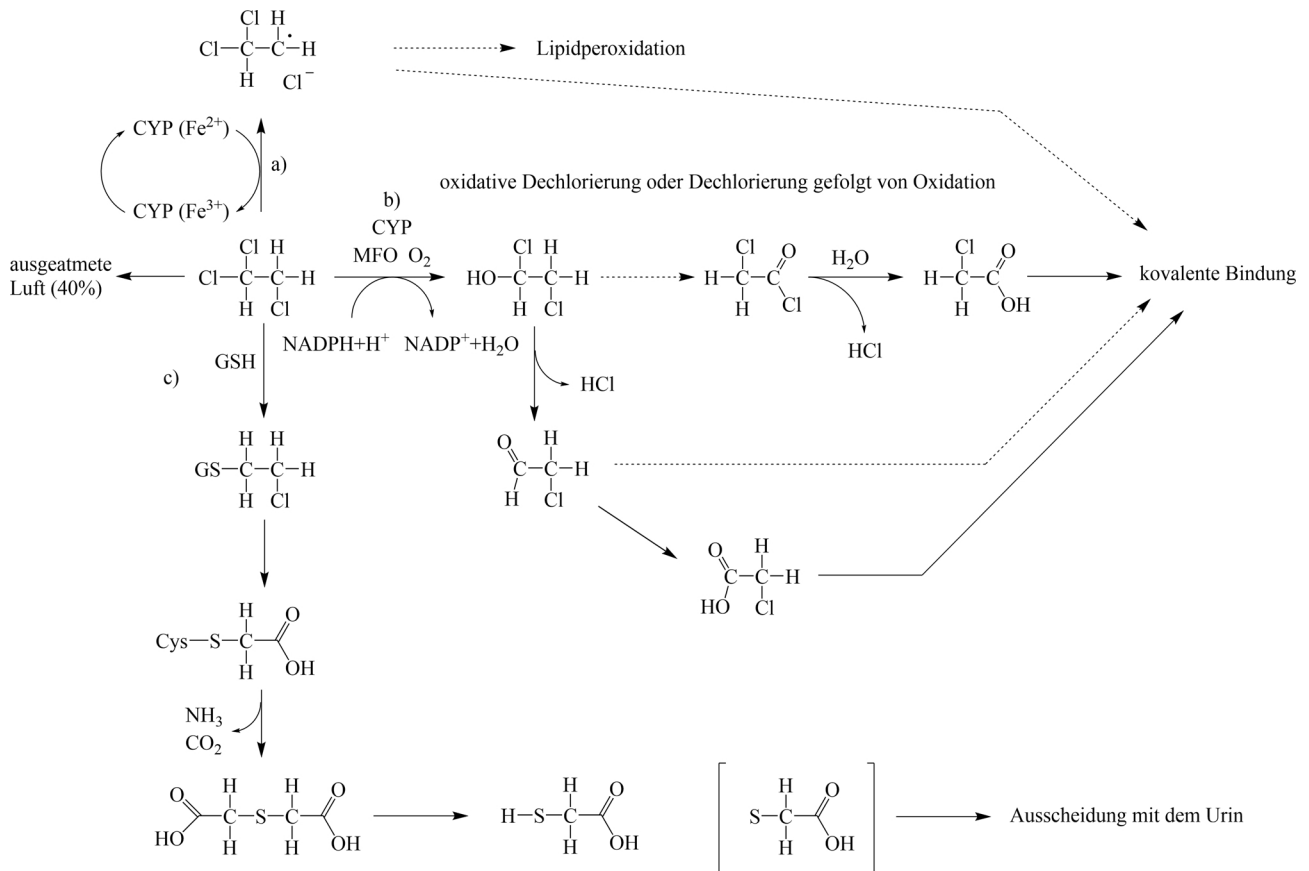


Abb. 2 Metabolismus-Schema des 1,1,2-Trichlorethans (nach Mazzullo et al. 1986)

4 Erfahrungen beim Menschen

Die Substanz wird als reizend an der Bindehaut des Auges, an den Schleimhäuten des oberen Atemtraktes und an der äußeren Haut beschrieben. Genaue Daten liegen nicht vor. Nach längerer Exposition sind Effekte im oberen Gastrointestinaltrakt, an Nieren und Lunge berichtet worden. Die Datenlage beim Menschen ist für eine Grenzwertableitung nicht ausreichend (Henschler 1981).

Bei 95 % der untersuchten Personen aus der Allgemeinbevölkerung der USA lagen die 1,1,2-Trichlorethanwerte im Blut unter der methodentechnischen Nachweisgrenze (ATSDR 2010).

Einmalige Exposition

Eine fünfminütige topische Applikation von 1,5 ml 1,1,2-Trichlorethan auf die Unterarmhaut bei einer Versuchsperson führte zu Hyperämie, Aufhellung der Haut und Hautbrennen (Wahlberg 1984).

Reproduktionstoxizität

In einer populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie wurden die Daten von 69 613 Fällen des „Texas Birth Defects Registry“ aus den Jahren 1996 bis 2008 und 244 927 Kontrollen vom „Center for Health Statistics at the Texas Department of State Health Services“ in Bezug auf Expositionen der Mütter gegen Industrieluft ausgewertet. Im „Texas

Birth Defects Registry“ sind Lebendgeburten, fetaler Tod, Beendigung der Schwangerschaft aufgrund kongenitaler Missbildung, Neuralrohrdefekte, fehlende oder deformierte Körperteile, Gaumenspalten und kongenitale Herzdefekte registriert. Die Emissionsdaten texanischer Industrieanlagen von 14 chlorierten Lösungsmitteln wurden von der „US EPA Toxic Release Inventory Program“-Datenbank erhalten. Für die Abschätzung der Emissionen in der Umgebung der Aufenthaltsorte der Schwangeren wurde eine modifizierte Version des „Emission Weighted Proximity Model“ genutzt. Die Auswertung der Daten ergab eine Korrelation zwischen Exposition gegen 1,1,2-Trichlorethan und einem verstärkten Auftreten von Neuralrohrdefekten (Odds Ratio (OR) 1,56 mit 95%-Konfidenzintervall (KI): 1,11–2,18) und Spina bifida (OR 1,94 mit 95%-KI: 1,32–2,84) jedoch nicht für Anenzephalie (OR 0,97 mit 95%-KI: 0,42–2,21). Für das Auftreten von Gaumenspalten betrug das OR 1,51 (95%-KI: 0,97–2,34), jedoch konnte kein Zusammenhang zu Lippenpalten (OR 1,0) beobachtet werden. Bei Schwangeren von über 35 Jahren waren die Assoziationen zwischen Exposition und fötalen Defekten stärker ausgeprägt als bei Schwangeren unter 35 Jahren (Brender et al. 2014). Aufgrund der eingeschränkten Belastbarkeit der Studie bzgl. Expositionserfassung und möglicher Mischexpositionen reichen die Daten nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen 1,1,2-Trichlorethan und den fötalen Defekten zu belegen.

Kanzerogenität

Das Risiko, nach beruflicher Exposition gegen chlorierte Kohlenwasserstoffe an Nierenkarzinomen zu erkranken, wurde vergleichend an einer Gruppe Erkrankter (n = 438) und einer Kontrollgruppe (n = 687) untersucht. Bei neun Substanzen wurde mit Hilfe von „a priori Job Exposure Matrices“ die Exposition gegen die Einzelsubstanz auf ein erhöhtes Risiko geprüft. Die Exposition gegen 1,1,2-Trichlorethan zeigte hier kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Nierenkarzinome (ATSDR 2010; Dosemeci et al. 1999).

5 Tierexperimentelle Befunde

5.1 Akute Toxizität

Die Effekte der akuten Toxizität waren Reizwirkungen auf die oberen Atemwege und den Gastrointestinaltrakt, Lungenschädigungen, ZNS-Depressionen sowie Leber- und Nierenschäden (ATSDR 1989; Henschler 1981; White et al. 1985 a).

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 8-Stunden-LC₅₀-Werte betragen 500–999 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ bei Ratten und die 6-Stunden-LC₅₀-Werte 1654 ml/m³ bei Ratten und 416 ml/m³ bei Mäusen (ATSDR 1989).

Eine vierstündige Exposition gegen 500 ml/m³ führte zum Tod von 50 % der behandelten Ratten. Bei den Mäusen traten nach Exposition gegen 3750 ml/m³ nach 18 Minuten Bewusstlosigkeit und eine statistisch signifikante Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) auf. Nach 10 Stunden waren 50 % der Mäuse verendet (Henschler 1981).

Die Ganzkörper-Exposition von je fünf weiblichen B6C3F1-Mäusen gegen 250, 500 oder 1000 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ führte in der höchsten Konzentrationsgruppe nach zwei Stunden zu Lethargie, gefolgt von fehlender Koordination und angestrenzter Atmung nach vier Stunden und Bewusstlosigkeit nach sechs Stunden. Nach einer sechsstündigen Nachbeobachtungszeit war ein Tier verendet und die anderen lethargisch und unkoordiniert. Bei Exposition gegen 500 ml/m³ waren nach vier Stunden zwei Tiere betäubt und drei lethargisch. Eine Exposition gegen 250 ml/m³ führte zu keinen beobachtbaren Effekten (Pacific Northwest National Laboratory 2003).

Je zehn männliche und weibliche F344-Ratten wurden vier Stunden lang gegen 0, 58, 181 oder 1527 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ (nominell 0, 50, 200 oder 1500 ml/m³) Ganzkörper-exponiert. In der höchsten Konzentrationsgruppe waren Lethargie, Ataxie, reduzierte Atemtätigkeit, vermindertes Körpergewicht und Augenausfluss zu ver-

zeichnen. Da drei weibliche Tiere verendeten, wurden fünf weitere weibliche Tiere gegen 1000 ml/m³ exponiert, die ebenfalls diese Symptome zeigten. Die bronchoalveoläre Lavage bei je fünf Tieren ergab eine reduzierte phagozytische Aktivität, die nicht konzentrationsabhängig war und von den Autoren daher als nicht substanzbedingt gewertet wurde. Eine zentrilobuläre hepatozelluläre Nekrose trat ab 200 ml/m³ bei vier von fünf weiblichen Tieren auf. Minimale bis geringe Nekrosen des olfaktorischen Epithels wurden bei allen weiblichen Tieren und bei zwei von fünf männlichen Tieren bereits in der niedrigsten Konzentrationsgruppe beobachtet (WIL Research Laboratories 2001).

5.1.2 Orale Aufnahme

Bei Ratten liegt die LD₅₀ nach oraler Gabe bei 840 mg/kg KG. Bei Mäusen beträgt die LD₅₀ nach oraler Gabe 378 mg/kg KG bei weiblichen und 491 mg/kg KG bei männlichen Tieren. Mäuse zeigten nach der einmaligen Aufnahme von 500 oder 600 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG im Trinkwasser zu 100 % Reizwirkungen im Gastrointestinaltrakt (ACGIH 2001; ATSDR 1989; Henschler 1981; White et al. 1985 a).

Nach achtstündigem Fasten erhielten weibliche Wistar-Ratten (keine Angabe der Gruppengröße) eine einmalige Schlundsondengabe von 0 oder 0,5 mmol 1,1,2-Trichlorethan/kg KG (ca. 66,7 mg/kg KG) in Erdnussöl. Nach einem weiteren vierstündigen Fasten wurden die Ratten 6, 12, 24, 36, 48 oder 72 Stunden nach Substanzgabe getötet. Blut und Leber wurden für weitere Untersuchungen herangezogen. Die behandelten Tiere zeigten im Serum signifikant erhöhte Aktivitäten der ALT, Sorbitdehydrogenase (SDH) und Glutamatdehydrogenase (GLDH). Die Bildung von freien Radikalen in der Leber wurde durch 1,1,2-Trichlorethan statistisch signifikant erhöht. Eine Behandlung der isoliert perfundierten Rattenleber zuvor unbehandelter Ratten mit 0,5 mmol 1,1,2-Trichlorethan führte auch zu einer Erhöhung der Aktivitäten von ALT, SDH und GLDH (ATSDR 2010; Xia und Yu 1992).

Eine einmalige Verabreichung von 1,1,2-Trichlorethan per Schlundsonde von 0, 200, 500 oder 600 mg/kg KG an männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse bewirkte ab einer Dosis von 200 mg/kg KG bei den weiblichen Tieren und ab 500 mg/kg KG bei den männlichen Tieren eine erhöhte S-Phasen-Synthese in den Hepatozyten im Vergleich zur Kontrolle und damit eine erhöhte Proliferationsrate (BUA 1995; IARC 1999; Mirsalis et al. 1989).

Eine einmalige Schlundsondengabe von 0, 55, 95 oder 200 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG in Maiskeimöl an je zwölf Crl:CD (SD)IGS BR-Ratten führte in den 95- und 200-mg/kg-Gruppen bei der Untersuchung der lokomotorischen Aktivität zu Hypoaktivität und einer gestörten Gewöhnung an den Test sowie zu einer verminderten Körpertemperatur. Nach einer siebentägigen Nachbeobachtungszeit waren die Effekte nicht mehr zu beobachten. Die Untersuchung der neuropathologischen Endpunkte erbrachte keine Veränderungen (WIL Research Laboratories 2004). Der NOAEL dieser Studie liegt bei 55 mg/kg KG.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ beträgt 3,73 ml/kg KG (5380 mg/kg KG) bei Kaninchen (Smyth et al. 1969).

5.1.4 Intraperitoneale, intravenöse und subkutane Aufnahme

Bei Ratten liegt die LD₅₀ nach intraperitonealer Gabe bei 405 bis 936 mg/kg KG (ACGIH 2001).

Die intravenöse Injektion von 1,33 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Minute in die Schwanzvene verursachte bei weiblichen Ratten eine Einschränkung des Vestibular-Okular-Reflexes. Nach einer einmaligen Gabe von 0, 3, 10, 30, 100 oder 300 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG an männliche CD-1-Mäuse zeigten die Tiere ab einer Dosis von 100 mg/kg KG eine Geschmacksaversion gegen eine Saccharinlösung. Der Effekt war dosisabhängig und statistisch signifikant. Eine Depression des Zentralnervensystems mit Ataxie und Verlust des Aufrichtreflexes sowie eine Verlängerung der Pentobarbital-Schlafzeit bewirkte eine einmalige subkutane Gabe von 173 bis 347 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG bei männlichen Mäusen (BUA 1995).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Nach 16 siebenstündigen Expositionen von je zehn männlichen und weiblichen Ratten gegen 30 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ wurden bei weiblichen Ratten geringfügige Änderungen in der Leber („Minor Fatty Changes“ und „Cloudy Swellings“) festgestellt, und es war ein leichter, nicht statistisch signifikanter Anstieg an Lungenzündungen bei den männlichen Tieren zu verzeichnen (k. w. A.; Torkelson und Rowe 1981).

Gruppen von je zehn männlichen und weiblichen Fischer-344-Ratten wurden 13 Wochen lang, an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden pro Tag gegen 0, 15, 40 oder 100 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Reinheit von 1,1,2-Trichlorethan betrug 99,55 %. Es wurden Körpergewichtsveränderungen und Futteraufnahme, das hämatologische System, ophthalmologische Effekte, Serum- und Urinparameter, Organengewichte sowie makroskopisch und mikroskopisch sichtbare pathologische Veränderungen untersucht. Im olfaktorischen Epithel traten ab 15 ml/m³ Vakuolen/Mikrozysten auf. Atrophien wurden ab 40 ml/m³, respiratorische Metaplasie im olfaktorischen Epithel ab 15 ml/m³ beobachtet. Die Wirkungen (Schweregrad und Anzahl betroffener Tiere) verstärkten sich in den höheren Konzentrationsgruppen (Tabelle 1). Minimale Vakuolisierungen in Hepatozyten wurden bei je drei von zehn weiblichen Tieren der 15- und 40-ml/m³-Gruppen sowie bei fünf von zehn männlichen und zehn von zehn weiblichen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe beobachtet. Bei keinem Tier war das absolute oder das relative Lebergewicht erhöht. Auch die Leberenzym-Aktivitäten nahmen nicht zu. Weitere substanzbedingte Effekte wurden nicht beobachtet (WIL Research Laboratories 2002). Die LOAEC dieser Studie liegt bei 15 ml/m³ und eine NOAEC kann nicht abgeleitet werden.

Tab. 1 Effekte im olfaktorischen Epithel bei Ratten nach 13-wöchiger Inhalation von 1,1,2-Trichlorethan (WIL Research Laboratories 2002)

	Vakuolisierung		Atrophie		respiratorische Metaplasie	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0 ml/m ³	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
15 ml/m ³	2/10	4/10	0/10	0/10	1/10	0/10
40 ml/m ³	6/10	4/10	6/10	7/10	1/10	1/10
100 ml/m ³	10/10	8/10	7/10	10/10	3/10	5/10

Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass bei der Ratte 15 % und beim Menschen 7 % der eingeatmeten Luft das olfaktorische Epithel erreichen (Frederick et al. 1998).

Eine sechsmonatige Exposition gegen 0 oder 15 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ führte bei männlichen und weiblichen Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen zu keinen Effekten im Vergleich zur Kontrolle. Die Exposition wurde sieben Stunden pro Tag und an fünf Tagen pro Woche durchgeführt. Untersucht wurden Parameter der Histopathologie, der Hämatologie und der klinischen Chemie, weiterhin Mortalität, Körpergewichtsentwicklung und Organengewichte (k. w. A.; BUA 1995; Torkelson und Rowe 1981). Es liegen zu dieser Studie nur unzureichende Methodenbeschreibungen vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In der Tabelle 2 sind die Daten der Studien mit oraler Gabe dargestellt.

Tab. 2 Untersuchungen zur Toxizität nach oraler Verabreichung von 1,1,2-Trichlorethan

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Dosis (mg/kg KG)	Endpunkt	Literatur
Ratte, Wistar	7 Tage , 0, 180 mg/kg KG, Schlundsonde	180 mg/kg KG: KG ↓, NADH ₂ -Cytochrom-c-Reduktase ↓*, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ↑*	BUA 1995; Platt und Cockrill 1969
Ratte, Osborne-Mendel, je 10 ♂	7 Wochen , 0, 70 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, 5 d/w	70 mg/kg KG: KG ↓ (40 % der Kontrolle), abs. Lebergew. ↓, keine weiteren Endpunkte untersucht	Milman et al. 1988
Ratte, Fischer 344, je 10 ♂, ♀	13 Wochen , ♂: 0; 12,1; 37,7; 86,0 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0; 17,1; 55,9; 98,2 mg/kg KG u. Tag, Gabe von 0, 170, 570, 1350 mg/l Trinkwasser, 7 d/w	♂: 86,0 mg/kg KG: NOAEL , ♀: 98,2 mg/kg KG: NOAEL , untersuchte Endpunkte: Beobachtung der Funktionen und Bewertung der motorischen Aktivität (FOB), KG-Entwicklung, Futteraufnahme, Augen, sowie Histopathologie von ZNS und PNS (je 5 Tiere)	Dow Chemical Company 2005
Ratte, Osborne-Mendel, je 50 ♂, ♀, Kontrolle je 20 ♂, ♀	78 Wochen , 0, 46, 92 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, 5 d/w, 33–35 Wochen Nachbeobachtung	ab 46 mg/kg KG: gekrümmte Haltung, raues Fell, verfärbtes Abdomen, Augenblinzeln mit rötlichem Ausfluss, Dyspnoe, keine histologischen Läsionen	NCI 1978
Maus, CD-1, je 12 ♂, ♀	14 Tage , 0; 3,8; 38 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, 7 d/w	3,8 mg/kg KG: NOAEL , rel. Lebergew. ↑* (10 % d. Ko.); 38 mg/kg KG: ♂: abs. Gew. ↑* (Gehirn, Thymus, Testis), rel. Lebergew. ↑ (6 % d. Ko., nicht statistisch signifikant), LDH ↓*, keine histologische Untersuchung	White et al. 1985 a
Maus, CD-1, je 11–12 ♂	14 Tage , 0; 3,8; 38 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, 7 d/w	38 mg/kg KG: NOAEL , nur Immunstatus untersucht	Sanders et al. 1985
Maus, CD-1, je 32 ♂, ♀, Kontrolle je 48 ♂, ♀	90 Tage , ♂: 0; 4,4; 46; 305 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0; 3,9; 44; 384 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser, 7 d/w	4,4/3,9 mg/kg KG: NOAEL , ♀: Blut: Fibrinogen ↑* (nicht dosisabhängig); ab 46/44 mg/kg KG: ♂: KG ↓ (nicht statistisch signifikant), abs. Gew. ↓ (Leber, Niere), rel. Gew. ↑ (Testis), Leber: GSH ↓* (83 % d. Ko.); ♀: Blut: AP ↑* (nicht dosisabhängig), CYP-Aktivität ↓* (90 % d. Ko.), Anilin-Hydroxylase ↓* (86 % d. Ko.); Fibrinogen ↑* (nicht dosisabhängig), Prothrombin ↓*; 305/384 mg/kg KG: ♂: KG ↓*, Trinkwasseraufnahme 30 % ↓*, Blut: AP ↑*, Leber: GSH ↓* (72 % d. Ko.); ♀: Leber-Gew. ↑* (abs. um 32 %, rel. um 26 %), abs. Gew. ↑* (Milz, Niere), Blut: Hb ↓*, Erythrozyten ↓, Hämatokritwert ↓*, AST ↑*, ALT ↑*, Cholesterin ↑*, Fibrinogen ↑* (nicht dosisabhängig), Prothrombin ↓*, Leber: GSH ↑* (87 % d. Ko.), CYP-Aktivität ↓* (74 % d. Ko.), Anilin-Hydroxylase ↓* (53 % d. Ko.), keine histologische Untersuchung	White et al. 1985 a

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Dosis (mg/kg KG)	Endpunkt	Literatur
Maus, CD-1, je 8–23 ♂, ♀	90 Tage, ♂: 0; 4,4; 46; 305 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0; 3,9; 44; 384 mg/kg KG u. Tag, Trinkwasser, 7 d/w	4,4/3,9 mg/kg KG: NOAEL; ab 46/44 mg/kg KG: Hämagglutination ↓*; 305/384 mg/kg KG: ♀: RES: Leber ↑*, Milz ↓*, ♂: Phagozytosefähigkeit ↓	Sanders et al. 1985
Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀, Kontrolle je 20 ♂, ♀	78 Wochen, 0, 195, 390 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, 5 d/w, 12–13 Wochen Nachbeobach- tung,	195 mg/kg KG: ♀: geschwollener Bauch (Leberkarzinome) 6/50; 390 mg/kg KG: ab 46 Wo: geschwollener Bauch (Leberkarzinome), keine weiteren histologischen Läsionen	NCI 1978

*p < 0,05; abs.: absolutes; ALT: Alaninaminotransferase; AP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; CYP: Cytochrom-P450; d. Ko.: der Kontrolle; FOB: Functional Observational Battery; Gew.: Gewicht; GSH: Glutathion; Hb: Hämoglobin; LDH: Laktatdehydrogenase; PNS: peripheres Nervensystem; RES: „Functional Activity of the Reticuloendothelial System“; rel.: relatives; ZNS: zentrales Nervensystem

Nach ein-, drei- und fünftägiger Schlundsonden-Applikation an je 36 weibliche Fischer-344-Ratten von 91 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag in Maiskeimöl oder 1,5 mg/kg KG und Tag in Wasser sowie einer Gabe an je 12 weibliche B6C3F1-Mäuse von 366 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl oder 9,5 mg/kg KG und Tag in Wasser waren die Gewichte von Lunge, Niere, Milz und Gehirn nicht statistisch signifikant verändert. Die Verabreichung von 366 mg/kg KG an Mäuse führte nach der 5. Dosierung zu einer absoluten Lebergewichtserhöhung um 27 % verglichen mit dem Gewicht nach der ersten Gabe. Da sich das Körpergewicht in den fünf Tagen nicht signifikant änderte und eine Kontrollgruppe nicht mitgeführt wurde, kann von einer relativen Lebergewichtserhöhung um ca. 30 % ausgegangen werden. In den anderen Dosisgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen (siehe Abschnitt 3.1; Pacific Northwest National Laboratory 2003). Die Daten der Histopathologie wurden nicht angegeben.

Die siebenwöchige Schlundsondengabe von 70 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag an Ratten führte in einem Initiations-Promotions-Experiment zu einer deutlichen Reduzierung des Körpergewichtes und einer Abnahme des absoluten Lebergewichtes (Milman et al. 1988; siehe auch Abschnitt 5.7.1).

In einer Kanzerogenitätsstudie mit 78-wöchiger Schlundsonden-Verabreichung von 0, 46 oder 92 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG an Ratten traten ab 46 mg/kg KG und Tag Effekte wie gekrümmte Haltung, Augenausfluss und Fellveränderungen, aber keine histopathologischen Befunde auf. Keine nicht-neoplastischen Effekte zeigten sich bei Mäusen, die bis zu 390 mg/kg KG und Tag erhalten hatten (NCI 1978; siehe Abschnitt 5.7.2).

Nach einer 14-tägigen Gabe per Schlundsonde von 0; 3,8 oder 38 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag an CD-1-Mäuse bewirkte die höchste Dosis leichte Effekte auf die absoluten, nicht aber auf die relativen, Gewichte von Gehirn, Thymus und Testis der männlichen Mäuse. In der hämatologischen Untersuchung traten keine Effekte auf und der Immunstatus zeigte keine Veränderungen (White et al. 1985 a).

In einer 90-tägigen Trinkwasserstudie mit Gaben von 4,4/3,9; 46/44 oder 305/384 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag an männliche bzw. weibliche CD-1-Mäuse waren bei den männlichen Tieren die Körpergewichte am Ende der Studie und die Körpergewichtszunahme dosisabhängig bis zu 10 % geringer als die der Kontrolle. Zusätzlich waren die Startgewichte der exponierten Tiere etwas geringer als die der Kontrolltiere. Dies erklärt die erhöhten relativen Testes- und die verminderten absoluten Organgewichte von Leber und Niere. Bei 384 mg/kg KG und Tag war bei den weiblichen Tieren das absolute und das relative Lebergewicht erhöht. Bei den männlichen Tieren traten ab 4,4 mg/kg KG nach Immunisierung mit Schaf-Erythrozyten erhöhte Gehalte an B-Zellen mit primärer Antikörperbildung (IgM) auf. Diese sind auf den ungewöhnlich niedrigen Kontrollwert zurückzuführen. Im Vergleich mit den Werten der historischen Kontrollen liegt keine eindeutige Zunahme vor. Ab 44 bzw. 46 mg/kg KG war bei beiden

Geschlechtern die Hämagglutination verringert (Sanders et al. 1985; White et al. 1985 a, b). Der LOAEL liegt in dieser Studie bei ca. 45 mg/kg KG und Tag, wobei hier nur leichte Abnahmen des hepatischen Glutathion-Gehalts und der Aktivität von CYP-Enzymen auftraten.

Eine 13-wöchige Gabe von 0, 170, 570 oder 1350 mg 1,1,2-Trichlorethan/l Trinkwasser an je zehn männliche und weibliche Fischer-F344-Ratten führte zu einer 1,1,2-Trichlorethan-Aufnahme von 0; 12,1; 37,7 oder 86,0 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren und von 0; 17,1; 55,9 oder 98,2 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren. Die Beobachtung der motorischen Funktionen und die Bewertung der motorischen Aktivität („Functional Observational Battery“, FOB) wurde vor der Exposition sowie nach 4, 8 und 13 Wochen durchgeführt. Nach 13 Wochen wurden bei je fünf Tieren pro Dosisgruppe die neuropathologischen Effekte untersucht. Von den jeweils weiteren fünf Tieren wurden Schnitte des Bulbus olfactorius, des Großhirns (frontal, parietal, temporal und Occipitallappen), des Thalamus/Hypothalamus, des Mittelhirns, des Pons, des Kleinhirns und der Medulla oblongata auf Veränderungen geprüft. In keiner der Untersuchungen wurden Effekte gefunden. Die beobachteten reduzierten Körpergewichte korrelierten mit verminderter Wasser- und Futtermittelaufnahme (Dow Chemical Company 2005).

Fazit In der 90-Tage-Studie mit Gabe von 1,1,2-Trichlorethan mit dem Trinkwasser wurden bei 45 mg/kg KG und Tag eine Verminderung von Glutathion in der Leber bei männlichen Mäusen und eine Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen bei weiblichen Tieren festgestellt (White et al. 1985 a). Wegen der Geringfügigkeit der Befunde dürfte der tatsächliche NAEL höher liegen als der NOAEL der Studie mit 4 mg/kg KG. Es wird daher ein errechneter Wert (NAEL = LOAEL/3) von 15 mg/kg KG und Tag angenommen.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

An der Kaninchenhaut bewirkte 1,1,2-Trichlorethan eine leichte und bei okklusiver Auftragung auf die abradierete Haut eine schwere Reizwirkung (5,2 von 8) (BUA 1995; Duprat et al. 1976; Smyth et al. 1969).

Bei Meerschweinchen und Kaninchen zeigte sich nach zehntägiger Applikation von 144 mg 1,1,2-Trichlorethan/Tag rissige und schuppige Haut sowie eine verstärkte Hautfaltenstärke (k. w. A.; ACGIH 2001).

5.3.2 Auge

Am Auge wirkte 1,1,2-Trichlorethan nur leicht reizend mit einem Index von 2 (Maximum 10) (ECHA 2017; Smyth et al. 1969).

In einer Studie zur Reizwirkung am Auge von weiblichen Neuseeländer-Kaninchen erwies sich 1,1,2-Trichlorethan (0,1 ml, Reinheit 98 %) mit einem primären Irritationsindex von 8 bei einem maximalen Wert von 110 als leicht augenreizend. Die Tiere wiesen eine Rötung der Bindehaut mit Sekretabsonderung sowie Schädigung und Keratose der Epithelien auf (Duprat et al. 1976).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die Gabe von 38 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag im Trinkwasser führte nach 90 Tagen zu einer Zunahme des relativen Testisgewichtes bei Mäusen (siehe Abschnitt 5.2; White et al. 1985 a). In einer 78-wöchigen Kanzer-

genitätsstudie mit oraler Gabe von 0 bis 92 mg/kg KG und Tag an Ratten und 0 bis 390 mg/kg KG und Tag an Mäuse traten keine histologischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen auf (NCI 1978).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einem Screening-Test an weiblichen ICR/SIM-Ratten wurden nach einer Schlundsondengabe von 350 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag vom achten bis zum 12. Gestationstag keine embryo- oder fetotoxischen Effekte beobachtet. Von den Muttertieren starben drei von 30 Tieren (Kontrolle 0/30). Die Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere blieb unbeeinflusst (Seidenberg et al. 1986).

Versuche an Hühnerembryonen zeigten ein sehr geringes teratogenes Potenzial von 1,1,2-Trichlorethan (Henschler 1981).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In *E. coli* PQ37 erfolgte keine Induktion der SOS-Antwort nach 1,1,2-Trichlorethan-Behandlung mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems. In zahlreichen bakteriellen Mutagenitätstests mit den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 und TA1538 zeigte 1,1,2-Trichlorethan mit und ohne metabolische Aktivierung kein mutagenes Potenzial (ATSDR 1989, 2010; IARC 1999; Mersch-Sundermann 1989; Mitoma et al. 1984). Lediglich in einer Studie wurde mit den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA97, TA100 und TA104 eine punktmutagene Wirkung nachgewiesen, allerdings ohne Dosisabhängigkeit. Eine Vorstudie zur Ermittlung der Zytotoxizität wurde nicht durchgeführt. Die zytotoxische Konzentration wurde in den Tests nicht erreicht (Strobel und Grummt 1987). Bei *Aspergillus nidulans* P1 traten ohne metabolische Aktivierung Aneuploidien statistisch signifikant erhöht auf (BUA 1995; Crebelli et al. 1988). An Hefen zeigten sich positive Ergebnisse nach metabolischer Aktivierung (k. w. A.; Bronzetti et al. 1987). 1,1,2-Trichlorethan zeigte mit Mikrosomen von mit Phenobarbital behandelten BALB/c-Mäusen eine fünffach so hohe Bindung an Kalbsthymus-DNA wie ohne Phenobarbital-Vorbehandlung. Die Zugabe von Glutathion verhinderte die DNA-Bindung (Mazzullo et al. 1986). Im Comet-Assay mit menschlichen Lymphozyten wurden ohne Zusatz metabolischer Aktivierung DNA-Strangbrüche gefunden (Tafazoli und Kirsch-Volders 1996). Ein UDS-Test mit primären Ratten-Hepatozyten verlief positiv, jedoch nicht mit primären Mäuse-Hepatozyten. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Kanzerogenitätsuntersuchungen, bei denen nur bei den Mäusen Tumoren auftraten. Die eingesetzte Konzentration ist nicht angegeben und die Methode nicht ausreichend beschrieben. Eine Bewertung ist daher nicht möglich (ATSDR 2010; BUA 1995; Milman et al. 1988). Bei menschlichen Lymphozyten wirkte 1,1,2-Trichlorethan im Test auf Mikronuklei ohne metabolische Aktivierung einmal eindeutig und einmal schwach genotoxisch, mit metabolischer Aktivierung wurden keine Mikronuklei induziert. In den Zelllinien MCL-5 und h2E1 mit hoher CYP-Expression traten Mikronuklei auf, nicht jedoch in der Zelllinie AHH-1 mit basaler CYP-Expression (ATSDR 2010; Doherty et al. 1996; IARC 1999; Tafazoli und Kirsch-Volders 1996). In CHO-Zellen wurden Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-austausche mit und ohne metabolische Aktivierung beobachtet (NTP 1986 a, b).

1,1,2-Trichlorethan erwies sich in der Zelllinie V79d-MZ, die keine CYP-Expression zeigt, als spindeltoxisch (Kim et al. 2002).

Die Daten sind im Detail in Tabelle 3 dargestellt. Die metabolische Aktivierung erfolgte, wenn nicht anders angegeben, mit der Mikrosomenfraktion aus Lebern von mit Aroclor 1254 behandelten Ratten.

Tab. 3 Genotoxizität von 1,1,2-Trichlorethan in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentrationsbereich [µg/ml]	wirksame Konzentration	Zytotoxi- zität	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Induktion der SOS-Antwort	E. coli PQ37	0,1–10 000 nl/Ansatz		1 µl	-	-	ATSDR 2010; Mersch-Sundermann et al. 1989
Genmutation	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,01–10 000		zytotox. Konz. erreicht	-	-	ATSDR 1989, 2010; IARC 1999 (insgesamt 15 Tests)
	S. typhimurium TA102	0,01–10 000		k. A.	-	-	Mersch-Sundermann 1989
	S. typhimurium TA97	0,01–1 mg/Platte	0,01 mg/Platte (keine Dosisabhängigkeit)	-	+	+	Strobel und Grummt 1987
	S. typhimurium TA98	0,01–1 mg/Platte		-	-	-	Strobel und Grummt 1987
	S. typhimurium TA100	0,01–1 mg/Platte	0,01 mg/Platte (keine Dosisabhängigkeit)	-	+	-	Strobel und Grummt 1987
	S. typhimurium TA104	0,01–1 mg/Platte	0,01 mg/Platte (keine Dosisabhängigkeit)	-	-	(+)	Strobel und Grummt 1987
Vorwärtsmutation (Ar2-Test)	S. typhimurium	500		k. A.	-	n. g.	IARC 1999
Genmutation	Saccharomyces-cerevisiae D7 (hier Wachstumsphase: Cytochrom-P450-Level hoch = metabolische Aktivität)	k. A.	k. A.	k. A.	-	+	Bronzetti et al. 1987
Aneuploidie	Aspergillus nidulans P1	360–1440	1080 µg/ml	1440 µg/ml	+	n. g.	BUA 1995; Crebelli et al. 1988
mitotisches Crossing-over	Aspergillus nidulans P1	360–1440		1440 µg/ml	-	n. g.	Crebelli et al. 1988; IARC 1999
kovalente DNA/RNA/Protein-Bindung	Kalbs-Thymus-DNA, mikrosomale RNA, mikrosomale Proteine mit mikrosomaler od. zytosolischer Leberfraktion von mit u. ohne PB (100 mg/kg KG, i.p.) behandelte Maus od. Ratte	25 µCi ¹⁴ C-1,1,2-Trichlorethan			DNA +	+(5×) nach PB-Gabe	Mazzullo et al. 1986
					RNA +	+(2,8×) nach PB-Gabe	
					Protein +	+(6,5×) nach PB-Gabe	
kovalente DNA-Bindung	Kalbs-Thymus-DNA	133 (1 mM)	133 µg/ml		+	n. g.	DiRenzo et al. 1982
DNA-Schäden mittels Comet Assay	Humanlymphozyten	333 (2,5 mM)	333 µg/ml		+	+	Tafazoli und Kirsch-Volders 1996

Tab. 3 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentrationsbereich [µg/ml]	wirksame Konzentration	Zytotoxi- zität	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
UDS	primäre Hepatozyten Ratte (♂ Osborne-Mendel)	k. A.	k. A.	k. A.	+	n. g.	ATSDR 2010; Milman et al. 1988
	primäre Hepatozyten Maus (♂ B6C3F1)	k. A.		k. A.	-	n. g.	ATSDR 2010; Milman et al. 1988
SCE	CHO-Zellen	166,7–5000	1700 µg/ml	3750/ 5000 µg/ml	+	+	NTP 1986 b
CA	CHO-Zellen	377–5000	5000 µg/ml	4400/ 5000 µg/ml	+	+	NTP 1986 a
Mikronukle- ustest (Experi- ment 1)	Humanlymphozyten	13,3–665 (0,1–5 mM)	-m. A.: 13,3 µg/ml (keine Dosis- abhängigkeit), +m. A.: 333 µg/ml	665 µg/ml	(+)	+	Tafazoli und Kirsch- Volders 1996
(Experiment 2)	Humanlymphozyten	13,3–665 (0,1–5 mM)	-m. A.: 13,3 µg/ml (keine Dosisab- hängigkeit)	665 µg/ml	(+)	-	Tafazoli und Kirsch- Volders 1996
	MCL-5 ^{a)}	1,33–665 (0,01–5 mM)	133 µg/ml	266 mg/ml	+ ^{a)}	n. g.	ATSDR 2010; Doherty et al. 1996
	h2E1 ^{a)}	1,33–665 (0,01–5 mM)	133 µg/ml	266 mg/ml	+ ^{a)}	n. g.	ATSDR 2010; Doherty et al. 1996
	AHH-1 (Lymphoblastoid- Zelllinie)	1,33–665 (0,01–5 mM)		665 µg/ml	-	n. g.	ATSDR 2010; Doherty et al. 1996

^{a)} CYP hoch-exprimierende Zelllinie

CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; CHO: Chinese Hamster Ovary; k. A.: keine Angabe; -m. A.: ohne metabolische Aktivierung; +m. A.: mit metabolischer Aktivierung; n. g.: nicht getestet; PB: Phenobarbital; SCE: Schwesterchromatidaustausch; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

5.6.2 In vivo

Der Drosophila-Test SLRL („Sex-Linked Recessive Lethal Test“) zeigte keine genotoxische Wirkung, jedoch trat ein schwacher Effekt bei zytotoxischen Konzentrationen im Augenmosaiktest SMART („Somatic Mutation and Recombination Test“) auf (ATSDR 2010; IARC 1999; Vogel und Nivard 1993). Eine i.p. Gabe von [¹⁴C]-1,1,2-Trichlorethan an Ratten und Mäuse bewirkte eine Bindung an DNA, RNA und Proteine von Leber, Niere, Lunge und Magen der Tiere, wobei die Radioaktivität der Mausleber-DNA-Fraktion deutlich höher war als die der Rattenleber-DNA-Fraktion. Kein Unterschied zwischen den Spezies bestand bei der RNA- und Protein-Bindung. Der Index für die kovalente Bindung (CBI) an die Leber-DNA betrug bei Ratten 26, bei der Maus 73 und gibt damit einen Hinweis auf einen schwachen Initiator (Mazzullo et al. 1986). Eine Bestimmung von DNA-Addukten erfolgte nicht.

Schlundsondengaben an Mäuse führten bis zu 1000 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag (dreimalige Gabe) im UDS-Test nicht zu erhöhter DNA-Reparatur (IARC 1999; Mirsalis et al. 1989). 1,1,2-Trichlorethan erhöhte die replikative DNA-Synthese (RDS) in Hepatozyten von B6C3F1-Mäusen nach einmaliger Gabe per Schlundsonde von 100 oder 200 mg/kg KG (Miyagawa et al. 1995). In polychromatischen Erythrozyten der Maus wurden nach Schlundsondengabe keine Mikronuklei beobachtet. Bei der höchsten Dosis war das Verhältnis PCE/NCE der Erythrozyten verringert, so dass davon ausgegangen werden kann, dass das Knochenmark erreicht wurde. Der Test wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführt (MHLW 2002). Nach i.p. Gabe wurden ebenfalls keine Mikronuklei beobachtet, und es traten keine Strangbrüche nach alkalischer Entwindung auf (ATSDR 2010; Crebelli et al. 1999; Taningher et al. 1991).

Die genauen Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 1,1,2-Trichlorethan

Testsystem	Dosis	Resultat	Literatur	
SMART, Augenmosaik-Test	Drosophila	zytotoxische Konzentration	(+) keine Dosisabhängigkeit ATSDR 2010; Vogel und Nivard 1993	
SLRL	Drosophila	1000 mg/l Futter 3300 mg/l Injektionslösung	– ATSDR 2010; Foureman et al. 1994	
DNA-Bindung, Leber, Niere, Lunge, Magen	Ratte, Wistar, je 4 ♂	0,8 mg ¹⁴ C-TCE/kg KG, einmalige Gabe in DMSO, i.p., Tötung nach 22 Stunden	+	IARC 1999; Mazzullo et al. 1986
DNA-Bindung, Leber, Niere, Lunge, Magen	Maus, BALB/c, je 12 ♂	0,8 mg ¹⁴ C-TCE/kg KG, einmalige Gabe in DMSO, i.p., Tötung nach 22 Stunden	+	IARC 1999; Mazzullo et al. 1986
RNA/Protein-Bindung, Leber, Niere, Lunge, Magen	Ratte, Wistar, je 4 ♂	0,8 mg ¹⁴ C-TCE/kg KG, einmalige Gabe, i.p., Tötung nach 22 Stunden	+	IARC 1999; Mazzullo et al. 1986
RNA/Protein-Bindung, Leber, Niere, Lunge, Magen	Maus, BALB/c, je 12 ♂	0,8 mg ¹⁴ C-TCE/kg KG, einmalige Gabe, i.p., Tötung nach 22 Stunden	+	IARC 1999; Mazzullo et al. 1986
DNA-Strangbrüche, alkalische Entwindung, Leber	Maus, BALB/c, 16 ♂	900 mg/kg KG, i.p.	–	BUA 1995; Taningher et al. 1991
UDS, Leber	Maus, B6C3F1, je 3 ♂, ♀	0, 50, 200, 1000 mg/kg KG, einmalige Gabe in Maiskeimöl, Schlundsonde, Tötung nach 2 od. 12 Stunden	–	IARC 1999; Mirsalis et al. 1989
RDS, Leber	Maus, B6C3F1, je 4–5 ♂	0, 100, 200 mg/kg KG, einmalige Gabe in Maiskeimöl, Schlundsonde, Tötung nach 24, 39 od. 48 Stunden	+	Miyagawa et al. 1995
MN, Knochenmark	Maus, CD-1, je 5 ♂, ♀	0, 200, 400 mg/kg KG, einmalige Gabe in Olivenöl, i.p., Tötung nach 24 od. 48 Stunden	–	ATSDR 2010; Crebelli et al. 1999
MN, Knochenmark, (OECD 474)	Maus, CD-1, je 5 ♂	0, 100, 200, 400 mg/kg KG, einmalige Gabe in Olivenöl, Schlundsonde, Tötung nach 24 od. 48 Stunden	–	MHLW 2002

DMSO: Dimethylsulfoxid; MN: Mikronuklei; RDS: Test auf replikative DNA-Synthese; SLRL: Sex-linked Recessive Lethal Test; SMART: Somatic Mutation and Recombination Test; TCE: 1,1,2-Trichlorethan; UDS: Test auf DNA-Reparatursynthese

Fazit Mutagenitätstests an Bakterien zeigen keine mutagene Wirkung. 1,1,2-Trichlorethan wirkt *in vitro* positiv im UDS-Test und Comet-Assay sowie in SCE- und CA-Tests an verschiedenen Zelllinien. *In vitro* werden Mikronuklei in menschlichen Lymphozyten und Cytochrom-P450 hoch-exprimierenden Zelllinien induziert. *In vivo* zeigt 1,1,2-Trichlorethan keine Genotoxizität im SLRL-, UDS- und Mikronukleustest mit Ausnahme eines schwachen Effektes im Augenmosaiktest SMART im zytotoxischen Bereich. Nach i.p. Gabe erfolgt eine Bindung an DNA, RNA und Proteine verschiedener Organe.

Die meisten halogenierten Kohlenwasserstoffe induzieren *in vivo* keine Mikronuklei im Knochenmark. Der alleinige negative *In-vivo*-Mikronukleustest reicht nicht aus, um die *in vitro* nachgewiesene genotoxische Wirkung zu entkräften. Es sind weitere *In-vivo*-Tests notwendig, insbesondere am Zielorgan der jeweiligen Substanz (Crebelli et al. 1999).

1,1,2-Trichlorethan zeigt damit das typische Bild einer schwach ausgeprägten Genotoxizität von chlorierten Kohlenwasserstoffen.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

5.7.1.1 In vitro

In einem Zelltransformationstest ohne metabolische Aktivierung trat in BALB/c-3T3-Embryonalzellen bei einer Konzentration von 25 oder 50 µg 1,1,2-Trichlorethan/ml eine statistisch signifikante, wenn auch geringe Erhöhung der Transformationsrate auf (BUA 1995; IARC 1999; Tu et al. 1985). Ein weiterer Transformationstest zeigte ebenfalls eine erhöhte Rate an Zelltransformationen in BALB/c-3T3-Zellen. Genaue Daten zur Effektstärke, zu eingesetzten Konzentrationen sowie zur Methode fehlen (ATSDR 2010; BUA 1995; Milman et al. 1988).

5.7.1.2 In vivo

Ein Initiations-Experiment ergab nach einmaliger Gabe von 0 oder 70 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG an je zehn männliche Osborne-Mendel-Ratten 24 Stunden nach der partiellen Hepatektomie und anschließender siebenwöchiger Phenobarbital-Gabe im Futter in einer Konzentration von 0,05 % (w/w) keinen Anstieg der Inzidenzen an GGT⁺ Leberfoci. Damit erbrachte der Initiationsversuch keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential (BUA 1995; Milman et al. 1988; Story et al. 1986).

Männliche Osborne-Mendel-Ratten (zehn Tiere pro Gruppe) zeigten in einem Promotions-Experiment mit partieller Hepatektomie nach einer siebenwöchigen Schlundsondengabe von 70 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag an fünf Tagen in der Woche sowohl nach Initiation durch eine einmalige i.p. Gabe von 30 mg Diethylnitrosamin/kg KG als auch ohne Zugabe des Initiators statistisch signifikant erhöhte GGT⁺ Foci ($p < 0,05$). Die Induktion der Foci war von allen untersuchten Chlorkohlenwasserstoffen mit 1,1,2-Trichlorethan am höchsten. Ein hoher Anteil der Foci wies jedoch nur eine schwache GGT-Expression auf und zudem nur eine geringe histomorphologische Abgrenzung vom umgebenden Gewebe. Bei ausschließlicher Betrachtung der klar abgegrenzten Foci ergab sich keine statistisch signifikante tumorpromovierende Wirkung (BUA 1995; Milman et al. 1988; Story et al. 1986). Zu berücksichtigen ist, dass die Größe der Foci in der Studie nicht angegeben und damit nicht in die Auswertung einbezogen wurde.

5.7.2 Langzeitstudien

Bei je 50 männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen pro Gruppe war nach 78-wöchiger Schlundsondengabe von durchschnittlich 0, 195 oder 390 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag an fünf Tagen pro Woche und einer 12 bis 13 Wochen langen Nachbeobachtungszeit die Inzidenz hepatozellulärer Karzinome signifikant bei den Tieren beider Dosisgruppen erhöht. Die Inzidenzen in der Kontrollgruppe sowie der unteren und oberen Dosisgruppe betragen bei den männlichen Tieren 10 bis 12 %, 37 % bzw. 76 % und bei den weiblichen Tieren 0 bis 10 %, 33 % bzw. 89 %. Bei der hohen Dosisgruppe traten zudem statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen an Phäochromozytomen der Nebennieren auf. Die Inzidenzen lagen bei den männlichen Tieren bei 0 %, 0 % bzw. 17 % und bei weiblichen Tieren bei 0 %, 0 % bzw. 28 %. Die Körpergewichtsentwicklung der substanzbehandelten Tiere lag im Bereich der Kontrolle (BUA 1995; Henschler 1981; NCI 1978). Über nicht-neoplastische Wirkungen in der Leber wurde nicht berichtet, aber möglicherweise hatten sich diese während der Nachbeobachtungszeit zurückgebildet. Die Inzidenz der hepatozellulären Karzinome ist als sehr hoch zu bewerten.

Die Schlundsondengabe von durchschnittlich 0, 46 oder 92 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag, 78 Wochen lang, mit einer Nachbeobachtungszeit von 33 bis 35 Wochen an je 50 männliche und weibliche Osborne-Mendel-Ratten pro Gruppe führte zu vereinzelt auftretenden neoplastischen Befunden, die als nicht substanzbedingt bewertet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie geben keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung des 1,1,2-Trichlorethans bei Ratten. Die Körpergewichtsentwicklung der substanzbehandelten Tiere lag im Bereich der Kontrolle (BUA 1995; Henschler 1981; NCI 1978). Es ist unklar, ob die MTD in diesem Versuch erreicht wurde. Ab 46 mg/kg KG wurden bereits erste toxische Symptome beobachtet (siehe Abschnitt 5.2.2).

Männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten in Gruppen von 35 bis 50 Tieren erhielten in einer Zwei-Jahre-Studie einmal wöchentlich eine subkutane Gabe von ca. 0, 9, 11 oder 28 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag in DMSO. Es traten bei den behandelten männlichen Tieren mehr Sarkome auf als bei den Kontrolltieren. Die Inzidenz war mit vier von 50 bei 11 mg/kg KG und Tag bzw. acht von 50 Tieren bei 28 mg/kg KG und Tag dosisabhängig erhöht verglichen mit der Vehikel-Kontrollgruppe (zwei von 35), aber die Zunahme war statistisch nicht signifikant. In der unbehandelten Kontrollgruppe mit 35 männlichen und 50 weiblichen Tieren wurden keine Sarkome beobachtet. Die Sarkome befanden sich in verschiedenen Organen und waren damit nicht organspezifisch. Die Inzidenz benignen mesenchymaler und epithelialer Tumoren und die mittlere Überlebenszeit lagen für beide Dosisgruppen im Bereich der Kontrollen (BUA 1995; Norpoth et al. 1988).

6 Bewertung

Kritische Effekte bei Mensch und Tier sind Reizwirkungen nach Inhalation und nach dermalen Applikation.

Nach oraler Gabe treten eine Abnahme von GSH in der Leber, eine Hemmung von CYP-Enzymen sowie Leberkarzinome bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen auf.

MAK-Wert. In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten (WIL Research Laboratories 2002) kann eine LOAEC von 15 ml 1,1,2-Trichlorethan/m³ für die Vakuolisierung am olfaktorischen Epithel abgeleitet werden. Eine errechnete NAEC (= LOAEC/3) liegt bei 5 ml/m³. Folgt man dem Vorgehen, wie es von Brüning et al. (2014) beschrieben wurde, unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1 : 2) sowie der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1 : 2), ergibt sich eine Luftkonzentration von 1,25 ml/m³.

In der Kanzerogenitätsstudie wurden nach Schlundsondengabe an Ratten bei der niedrigsten Dosis von 46 mg 1,1,2-Trichlorethan/kg KG und Tag klinische Symptome wie gekrümmte Haltung und Dyspnoe beobachtet (NCI 1978). Da kein NOAEL vorliegt, wird ein errechneter Wert (NAEL = LOAEL/3) von 15,3 mg/kg KG und Tag angenommen. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NAEL von 15,3 mg/kg KG in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1 : 4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Mit Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen (1 : 2) errechnet sich eine Konzentration von 13,4 mg/m³ \approx 2,4 ml/m³.

In der 90-Tage-Studie mit Gabe von 1,1,2-Trichlorethan mit dem Trinkwasser werden bei 45 mg/kg KG und Tag eine Verminderung von GSH in der Leber bei den männlichen Mäusen und eine Hemmung von CYP-Enzymen bei den weiblichen Tieren festgestellt. Eine histopathologische Untersuchung erfolgte jedoch nicht (White et al. 1985 a). Wegen der Geringfügigkeit der Befunde dürfte die tatsächliche Dosis, bei der keine Effekte zu erwarten sind, höher sein als der NOAEL der Studie von 4 mg/kg KG, und deshalb wird ein errechneter Wert (NAEL = LOAEL/3) von 15 mg/kg KG und Tag angenommen. In der chronischen Studie des NCI (1978) werden bei 390 mg/kg KG und Tag bei Mäusen keine nicht-neoplastischen histopathologischen Effekte in der Leber gefunden, so dass der NAEL aus der 90-Tage-Studie auch histopathologische Befunde abdecken dürfte. Die Effekte auf CYP-Enzyme und GSH sollten nach 90 Tagen ihr Maximum erreicht haben.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NAEL von 15 mg/kg KG in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz unter Annahme der oben genannten Faktoren sowie der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Maus und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1 : 7) errechnet sich mit Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen (1 : 2) eine Konzentration von 10,5 mg/m³ \approx 1,9 ml/m³.

Mit dem Preferred Value Approach wird aus den nasal Effekten bei Ratten ein MAK-Wert von 1 ml/m³ abgeleitet.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert anhand der Reizwirkung abgeleitet wird, erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie I. Aufgrund der minimalen Effekte im olfaktorischen Epithel der Ratte bei 15 ml/m³ wird statt des Basisüberschreitungs-faktors von 1 ein Überschreitungs-faktor von 2 für angemessen erachtet.

Fruchtschädigende Wirkung. Da nur eine Screening-Studie mit einer Dosierung vorliegt, die bei 350 mg/kg KG und Tag keine fetotoxischen Effekte zeigt (Seidenberg et al. 1986), und da Untersuchungen zur Teratogenität fehlen, wird 1,1,2-Trichlorethan der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Die genotoxischen Wirkungen in Säugerzellen *in vitro* und die fehlenden *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität, die tumorpromovierende Eigenschaft bei Ratten, die hohe Inzidenz der hepatozellulären Karzinome bei B6C3F1-Mäusen sowie das Fehlen einer vollständigen Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie mit oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse räumen den Verdacht eines kanzerogenen Potentials von 1,1,2-Trichlorethan nicht aus. Daher bleibt 1,1,2-Trichlorethan in der Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B.

Keimzellmutagene Wirkung. Nach einmaliger *i.p.* Gabe an Ratten und Mäuse wird eine Bindung von radioaktiv markiertem 1,1,2-Trichlorethan an DNA, RNA und Proteine von Leber, Niere, Lunge und Magen der Tiere festgestellt, wobei die Radioaktivität der Mausleber-DNA-Fraktion deutlich höher ist als die der Rattenleber-DNA-Fraktion (Mazzullo et al. 1986).

Die Ergebnisse der *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigen, dass 1,1,2-Trichlorethan *in vitro* klastogen bzw. aneugen wirkt und diese Wirkung aber *in vivo* nicht ausreichend und nicht am Zielorgan untersucht ist. 1,1,2-Trichlorethan besitzt kein ausgeprägtes genotoxisches Potenzial. 1,1,2-Trichlorethan zeigt damit das typische Bild einer schwach ausgeprägten Genotoxizität von halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Mutagenitätstests mit 1,1,2-Trichlorethan an Bakterien zeigen keine mutagene Wirkung. 1,1,2-Trichlorethan wirkt *in vitro* positiv im Test auf DNA-Reparatursynthese, im Comet-Assay sowie im Test auf Schwesterchromatid-austausch und im Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen an verschiedenen Zelllinien. *In vitro* werden Mikronuklei in menschlichen Lymphozyten und in Cytochrom-P450 hoch-exprimierenden Zelllinien induziert. Die klastogene Wirkung zeigt sich *in vivo* im Mikronukleustest nicht, was typisch ist für halogenierte Kohlenwasserstoffe. Ein schwacher klastogener Effekt tritt im Augenmosaiktest SMART im zytotoxischen Bereich auf, und *in vivo* kann eine Bindung an DNA, RNA und Proteine verschiedener Organe nach *i.p.* Gabe nachgewiesen werden.

Tests an Keimzellen von Säugern liegen nicht vor. Ein SLRL-Test an *Drosophila* verlief negativ. Aufgrund der Datenlage erfolgt keine Einstufung von 1,1,2-Trichlorethan in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Zur Aufnahme von 1,1,2-Trichlorethan über die Haut liegen Daten aus Tierversuchen vor. Eine gute dermale Resorbierbarkeit zeigt sich bei Mäusen und Meerschweinchen. Bei Letzteren werden nach dermalen Applikation systemische Effekte bis hin zum Tod der Versuchstiere beobachtet. Für den Menschen lässt sich aus der Studie mit Mäusen unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) eine dermale Aufnahme von 2080 mg 1,1,2-Trichlorethan abschätzen (Abschnitt 3.1). Dagegen beträgt die systemisch tolerable Menge ausgehend von der oben berechneten Konzentration von 13,8 mg/m³ bei 10 m³ Atemvolumen und 100 % inhalativer Resorption 138 mg. Da somit von einem relevanten Beitrag der Hautresorption zur systemischen Toxizität auszugehen ist, wird 1,1,2-Trichlorethan weiterhin mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor. Es erfolgt daher weiterhin weder eine Markierung mit „Sa“ noch mit „Sh“.

Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) 1,1,2-Trichloroethane. In: Documentation of TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, OH
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1989) Toxicological profile for 1,1,2-trichloroethane. ATSDR, Atlanta, GA
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2001) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp38.pdf>, abgerufen am 12 Jul 2017
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2010) Addendum to the toxicological profile for 1,1,2-trichloroethane. ATSDR, Atlanta, GA. https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/1_1_2_trichloroethane_addendum.pdf, abgerufen am 25 Mrz 2017
- Boman A, Blute I, Fernström P, Carlfors J, Rydhag L (1989) Percutaneous absorption of 4 organic solvents in the guinea pig (II). Effect of surfactants. *Contact Dermatitis* 21: 92–104. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1989.tb04703.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb04703.x)
- Brender JD, Shinde MU, Zhan FB, Gong X, Langlois PH (2014) Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: a case-control study. *Environ Health* 13: 96. DOI: [10.1186/1476-069X-13-96](https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-96)
- Bronzetti G, Galli A, Velloso R, Rossi F, Morichetti E, Carratore RD (1987) Genetic activity of chlorinated ethanes. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23: 1737–1738
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879. DOI: [10.1007/s00204-014-1346-z](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z)
- BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1995) 1,1,2-Trichlorethan, BUA-Bericht 152. Hirzel, Stuttgart
- 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. DOI: [10.1016/j.yrtph.2011.11.019](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019)
- Crebelli R, Benigni R, Franekic J, Conti G, Conti L, Carere A (1988) Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism? *Mutat Res* 201: 401–411. DOI: [10.1016/0027-5107\(88\)90027-9](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90027-9)
- Crebelli R, Carere A, Leopardi P, Conti L, Fassio F, Raiteri F, Barone D, Ciliutti P, Cinelli S, Vericat JA (1999) Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis* 14: 207–215. DOI: [10.1093/mutage/14.2.207](https://doi.org/10.1093/mutage/14.2.207)
- DiRenzo AB, Gandolfi AJ, Sipes IG (1982) Microsomal bioactivation and covalent binding of aliphatic halides to DNA. *Toxicol Lett* 11: 243–252. DOI: [10.1016/0378-4274\(82\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0378-4274(82)90157-6)
- Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11: 247–274. DOI: [10.1093/mutage/11.3.247](https://doi.org/10.1093/mutage/11.3.247)
- Dosemeci M, Cocco P, Chow W-H (1999) Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 36: 54–59. DOI: [10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199907\)36:1<54::AID-AJIM8>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199907)36:1<54::AID-AJIM8>3.0.CO;2-0)
- Dow Chemical Company (2005) 1,1,2-Trichloroethane: subchronic neurotoxicity study in F344/DuCrI rats. Dow Chemical Company, Midland, MI, unveröffentlicht
- Duprat P, Delsaut L, Gradiski D (1976) Pouvoir irritant des principaux et solvants chlores aliphatiques sur la peau les muqueuses oculaires du lapin [Irritant power of the principle chlorinated aliphatic solvents on the skin and ocular mucosa of the rabbit]. *Eur J Toxicol* 9: 171–177
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on 1,1,2-trichloroethane (CAS Number 79-00-5), joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 23 Apr 2017. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/1878>, abgerufen am 08 Mai 2017
- Filser JG, Jung P, Bolt HM (1982) Increased acetone exhalation induced by metabolites of halogenated C₁ and C₂ compounds. *Arch Toxicol* 49: 107–116. DOI: [10.1007/bf00332358](https://doi.org/10.1007/bf00332358)
- Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 23: 51–63. DOI: [10.1002/em.2850230109](https://doi.org/10.1002/em.2850230109)
- Frederick CB, Bush ML, Lomax LG, Black KA, Finch L, Kimbell JS, Morgan KT, Subramaniam RP, Morris JB, Ultman JS (1998) Application of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry extrapolation of acidic vapors in the upper airways. *Toxicol Appl Pharmacol* 152: 211–231. DOI: [10.1006/taap.1998.8492](https://doi.org/10.1006/taap.1998.8492)

- Greim H (Hrsg) (2002) 1,1,2-Trichlorethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 34. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7900d0034](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7900d0034)
- Hales DB, Ho B, Thompson JA (1987) Inter- and intramolecular deuterium isotope effects on the cytochrome P-450-catalyzed oxidative dehalogenation of 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Biochem Biophys Res Commun* 149: 319–325. DOI: [10.1016/0006-291x\(87\)90369-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(87)90369-x)
- Henschler D (Hrsg) (1981) 1,1,2-Trichlorethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 8. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7900d0008](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7900d0008)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Bd 71. IARC, Lyon, 1153–1161
- Ivanetich KM, van den Honert LH (1981) Chloroethanes: their metabolism by hepatic cytochrome P-450 in vitro. *Carcinogenesis* 2: 697–702. DOI: [10.1093/carcin/2.8.697](https://doi.org/10.1093/carcin/2.8.697)
- Kim A, Parry EM, Parry JM (2002) Effects of chlorinated aliphatic hydrocarbons on the fidelity of cell division in human CYP2E1 expressing cells. *Exp Mol Med* 34: 83–89. DOI: [10.1038/emm.2002.12](https://doi.org/10.1038/emm.2002.12)
- Mazzullo M, Colacci A, Grilli S, Prodi G, Arefellini G (1986) 1,1,2-Trichloroethane: evidence of genotoxicity from short-term tests. *Jpn J Cancer Res* 77: 532–539
- Mersch-Sundermann V (1989) Untersuchung zur Mutagenität organischer Mikrokontaminationen in der Umwelt II. Mitteilung: Die Mutagenität leichtflüchtiger Organohalogene im Salmonella-Mikrosomen-Test (Ames-Test) unter Berücksichtigung der Kontaminationen von Grund- und Trinkwässern. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* 187: 230–243
- Mersch-Sundermann V, Müller G, Hofmeister A (1989) Untersuchung zur Mutagenität organischer Mikrokontaminationen in der Umwelt IV. Mitteilung: Die Mutagenität leichtflüchtiger Organohalogene im SOS-Chromotest. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* 189: 266–271
- MHLW (Japan Ministry of Health, Labour and Welfare) (2002) [Micronucleus test of 1,1,2-trichloroethane in mice]. MHLW, Tokyo. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF79-00-5g.pdf, abgerufen am 20 Jul 2017
- Milman HA, Story DL, Riccio ES, Sivak A, Tu AS, Williams GM, Tong C, Tyson CA (1988) Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann N Y Acad Sci* 534: 521–530. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1988.tb30143.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb30143.x)
- Mirsalis JC, Tyson CK, Steinmetz KL, Loh EK, Hamilton CM, Bakke JP, Spalding JW (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. *Environ Mol Mutagen* 14: 155–164. DOI: [10.1002/em.2850140305](https://doi.org/10.1002/em.2850140305)
- Mitoma C, Tyson CA, Riccio ES (1984) Investigations of the species sensitivity and mechanism of carcinogenicity of halogenated hydrocarbons, final report Epa contract 68-01-5079. NTIS/OTS0509408. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0509408.xhtml>, abgerufen am 07 Nov 2018
- Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Milman HA (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 8: 183–194. DOI: [10.3109/01480548508999169](https://doi.org/10.3109/01480548508999169)
- 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. DOI: [10.1016/0165-1218\(95\)90082-9](https://doi.org/10.1016/0165-1218(95)90082-9)
- Nastainczyk W, Ahr HJ, Ullrich V (1982) The reductive metabolism of halogenated alkanes by liver microsomal cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 31: 391–396. DOI: [10.1016/0006-2952\(82\)90187-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90187-3)
- NCI (National Cancer Institute) (1978) Bioassay of 1,1,2-trichloroethane for possible carcinogenicity, CAS No. 79-00-5. NCI-CG-TR-74. NCI, Bethesda, MD. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr074.pdf, abgerufen am 19 Jul 2017
- Norpoth K, Heger M, Müller G, Mohtashampur E, Kemena A, Witting C (1988) Investigations on metabolism and carcinogenicity of 1,1,2-trichloroethane. *J Cancer Res Clin Oncol* 114: 158–162. DOI: [10.1007/bf00417830](https://doi.org/10.1007/bf00417830)
- NTP (National Toxicology Program) (1986 a) Cytogenetic study of 1,1,2-trichloroethane in Chinese hamster ovary cell chromosome aberrations test. NTP Study No. 834917_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01019-0002-0000-5/>, abgerufen am 18 Mai 2017
- NTP (National Toxicology Program) (1986 b) Cytogenetic study of 1,1,2-trichloroethane in Chinese hamster ovary cell sister chromatid exchange test. NTP Study No. 834917_SCE. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01019-0001-0000-4/>, abgerufen am 18 Mai 2017
- Pacific Northwest National Laboratory (2003) Pharmacokinetics of 1,1,2-trichloroethane in rats and mice. Amended report. Center for Biological Monitoring and Modelling, operated by Batelle project No. 41608, Dow Chemical Company, Midland, MI, unveröffentlicht

- Paolini M, Mesirca R, Pozzetti L, Biagi GL, Cantelli-Forti G (1992) Selective induction of murine liver cytochrome P450 IIB1 by halogenated hydrocarbons. *Toxicol Environ Chem* 36: 235–249
- Platt DS, Cockrill BL (1969) Biochemical changes in rat liver in response to treatment with drugs and other agents – II: Effects of halothane, DDT, other chlorinated hydrocarbons, thioacetamide, dimethylnitrosamine and ethionine. *Biochem Pharmacol* 18: 445–457. DOI: [10.1016/0006-2952\(69\)90221-4](https://doi.org/10.1016/0006-2952(69)90221-4)
- Rannug U, Sundvall A, Ramel C (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium* I. Activation through conjugation with glutathione in vitro. *Chem Biol Interact* 20: 1–16. DOI: [10.1016/0009-2797\(78\)90076-5](https://doi.org/10.1016/0009-2797(78)90076-5)
- Salmon AG, Jones RB, Mackrodt WC (1981) Microsomal dechlorination of chloroethanes: structure-reactivity relationships. *Xenobiotica* 11: 723–734. DOI: [10.3109/00498258109045876](https://doi.org/10.3109/00498258109045876)
- Salmon AG, Nash JA, Walklin CM, Freedman RB (1985) Dechlorination of halocarbons by microsomes and vesicular reconstituted cytochrome P-450 systems under reductive conditions. *Brit J Ind Med* 42: 305–311. DOI: [10.1136/oem.42.5.305](https://doi.org/10.1136/oem.42.5.305)
- Sanders VM, White KL Jr, Shopp GM Jr, Munson AE (1985) Humoral and cell-mediated immune status of mice exposed to 1,1,2-trichloroethane. *Drug Chem Toxicol* 8: 357–372. DOI: [10.3109/01480548509041064](https://doi.org/10.3109/01480548509041064)
- Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen* 6: 361–374. DOI: [10.1002/tcm.1770060503](https://doi.org/10.1002/tcm.1770060503)
- Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: list VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30: 470–476
- Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2: 351–362. DOI: [10.1177/074823378600200402](https://doi.org/10.1177/074823378600200402)
- Strobel K, Grummt T (1987) Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicol Environ Chem* 15: 101–128. DOI: [10.1080/02772248709357225](https://doi.org/10.1080/02772248709357225)
- Tafazoli M, Kirsch-Volders M (1996) In vitro mutagenicity and genotoxicity study of 1,2-dichloroethylene, 1,1,2-trichloroethane, 1,3-dichloropropane, 1,2,3-trichloropropane and 1,1,3-trichloropropene, using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes. *Mutat Res* 371: 185–202. DOI: [10.1016/s0165-1218\(96\)90107-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1218(96)90107-x)
- Takahara K (1986) [Experimental study on toxicity of trichloroethane Part 1. Organ distribution of 1,1,1-trichloroethane and 1,1,2-trichloroethane in exposed mice]. *Okayama Igakkai Zasshi* 98: 1079–1089
- Takano T, Miyazaki Y, Motohashi Y (1985) Interaction of trichloroethane isomers with cytochrome P-450 in the perfused rat liver. *Fundam Appl Toxicol* 5: 353–360. DOI: [10.1016/0272-0590\(85\)90083-1](https://doi.org/10.1016/0272-0590(85)90083-1)
- Taningher M, Parodi S, Grilli S, Colacci A, Mazzullo M, Bordone R, Santi L (1991) Lack of correlation between alkaline DNA fragmentation and DNA covalent binding induced by polychloroethanes after in vivo administration. Problems related to the assessment of a carcinogenic hazard. *Cancer Detect Prev* 15: 35–39
- Thompson JA, Ho B, Mastovich SL (1984) Reductive metabolism of 1,1,1,2-tetrachloroethane and related chloroethanes by rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 51: 321–333. DOI: [10.1016/0009-2797\(84\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0009-2797(84)90157-1)
- Thompson JA, Ho B, Mastovich SL (1985) Dynamic headspace analysis of volatile metabolites from the reductive dehalogenation of trichloro- and tetrachloroethanes by hepatic microsomes. *Anal Biochem* 145: 376–384. DOI: [10.1016/0003-2697\(85\)90377-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90377-x)
- Tomasi A, Albano E, Bini A, Botti B, Slater TF, Vannini V (1984) Free radical intermediates under hypoxic conditions in the metabolism of halogenated carcinogens. *Toxicol Pathol* 12: 240–246. DOI: [10.1177/019262338401200306](https://doi.org/10.1177/019262338401200306)
- Torkelson TR, Rowe VK (1981) Halogenated aliphatic hydrocarbons. In: Clayton GD und Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*. John Wiley and Sons, NY, 3510–3513
- Tsuruta H (1975) Percutaneous absorption of organic solvents: 1) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health* 13: 227–236. DOI: [10.2486/indhealth.13.227](https://doi.org/10.2486/indhealth.13.227)
- Tu AS, Murray TA, Hatch KM, Sivak A, Milman HA (1985) In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett* 28: 85–92. DOI: [10.1016/0304-3835\(85\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0304-3835(85)90096-5)
- Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8: 57–81. DOI: [10.1093/mutage/8.1.57](https://doi.org/10.1093/mutage/8.1.57)

- Wahlberg JE (1984) Erythema-inducing effects of solvents following epicutaneous administration to man – studied by laser Doppler flowmetry. *Scand J Work Environ Health* 10: 159–162. DOI: [10.5271/sjweh.2351](https://doi.org/10.5271/sjweh.2351)
- White KL Jr, Sanders VM, Barnes DW, Shopp GM Jr, Munson AE (1985 a) Toxicology of 1,1,2-trichloroethane in the mouse. *Drug Chem Toxicol* 8: 333–355. DOI: [10.3109/01480548509041063](https://doi.org/10.3109/01480548509041063)
- White KL Jr, Sanders VM, Barnes DW, Shopp GM Jr, Munson AE (1985 b) Immunotoxicological investigations in the mouse: general approach and methods. *Drug Chem Toxicol* 8: 299–331. DOI: [10.3109/01480548509041062](https://doi.org/10.3109/01480548509041062)
- WIL Research Laboratories (2001) Acute inhalation toxicity (with histopathology) study of 1,1,2-trichloroethane (1,1,2-TCE) in rats. WIL-417001, Ashland, OR, unveröffentlicht
- WIL Research Laboratories (2002) A 90-day inhalation toxicity study of 1,1,2-trichloroethane (1,1,2-TCE) in rats (with satellite groups for pharmacokinetic evaluation in rats and mice). WIL-417002, Ashland, OR, unveröffentlicht
- WIL Research Laboratories (2004) An acute neurotoxicity study of 1,1,2-trichloroethane in rats. WIL-417004, Ashland, OR, unveröffentlicht
- Yllner S (1971) Metabolism of 1,1,2-trichloroethane-1,2-¹⁴C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 30: 248–256. DOI: [10.1111/j.1600-0773.1971.tb00656.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1971.tb00656.x)
- Xia L, Yu T (1992) Study of the relationship between the hepatotoxicity and free radical induced by 1,1,2-trichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in rat. *Biomed Environ Sci* 5: 303–313