

# 1,1-Dichlorethan

## MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<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, Deutschland

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

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

### Keywords:

1,1-Dichlorethan, Niere, Reizwirkung, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff, Kanzerogenität, Entwicklungstoxizität

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 1,1-dichloroethane [75-34-3] considering all toxicological end points.

The critical effect is kidney toxicity. Inhalation of 1000 ml/m<sup>3</sup> led to histopathologic injury to the kidneys, increased serum urea and creatinine after three-month exposure of cats. A NOAEL of 500 mg/kg body weight and day for changes in the urinary excretion of acid phosphatase and N-acetylglucosaminidase was found in rats after 13-week oral exposure. Based on the NOAEC of 500 ml/m<sup>3</sup>, the maximum concentration at the workplace (MAK value) has now been lowered to 50 ml/m<sup>3</sup> taking into account the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of 1,1-dichloroethane is > 5 (see List of MAK and BAT Values, Section I b and I c). The same MAK value is obtained based on the oral NOAEL of 500 mg/kg body weight and day. As a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II and the default excursion factor of 2 are retained.

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

1,1-Dichloroethane is genotoxic in vitro but the findings are not quite consistent. A carcinogenicity study was performed, which is of limited validity because of high mortality. In female rats, a few haemangiosarcomas and mammary gland adenomas developed which are identical to the tumour types induced by 1,2-dichloroethane. Therefore, 1,1-dichloroethane is classified in Carcinogen Category 3 B for suspected carcinogens.

The substance is not regarded as a germ cell mutagen. Skin contact is suspected to contribute to systemic toxicity and the substance is designated with “H”. Studies of the sensitization potential are not available.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. 1,1-Dichlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Dez;5(4):Doc070. DOI: [10.34865/mb7534d5\\_4ad](https://doi.org/10.34865/mb7534d5_4ad)

Manuskript abgeschlossen:  
12 Apr 2019

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/>



<b>MAK-Wert (2019)</b>	<b>50 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\approx</math> 210 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2001)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption (2019)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2019)</b>	<b>Kategorie 3 B</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2007)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	Ethylidenchlorid Ethylidendichlorid Methyldichlormethan
Chemische Bezeichnung	1,1-Dichlorethan
CAS-Nr.	75-34-3
Dichte bei 20 °C	1,175 g/cm <sup>3</sup> (NCBI 2020)
Dampfdruck	243 hPa bei 20 °C (IFA 2019) 302,6 hPa bei 25 °C (NCBI 2020)
log K <sub>OW</sub>	1,79 (NCBI 2020)
Löslichkeit	5,06 g/l Wasser (IFA 2019)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\approx</math> 4,107 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\approx</math> 0,244 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Zu 1,1-Dichlorethan liegt eine Begründung aus dem Jahr 1972 (Henschler 1972), zur Spitzenbegrenzung ein Nachtrag aus dem Jahr 2001 (Greim 2001) und zur fruchtschädigenden Wirkung ein Nachtrag aus dem Jahr 2007 (Greim 2007) vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient  $< 5$  ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der mittlere Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1,1-Dichlorethan beträgt nach Messungen 5,17 (Meulenberg und Vijverberg 2000). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von 1,1-Dichlorethan geändert werden müssen.

1,1-Dichlorethan ist eine farblose, ölige Flüssigkeit. Die Substanz wird als chemisches Zwischenprodukt bei der Produktion von Vinylchlorid und 1,1,1-Trichlorethan eingesetzt sowie bei der Herstellung von Hochvakuumgummi- und Silikonölen; sie findet aber nur eingeschränkt Verwendung als Lösungsmittel. Heute wird 1,1-Dichlorethan nicht mehr als Narkosemittel eingesetzt (NCBI 2020).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Hohe 1,1-Dichlorethan-Konzentrationen wirken bei Menschen und Tieren narkotisch.

1,1-Dichlorethan wirkt bei Katzen ab einer dreimonatigen inhalativen Exposition gegen 1000 ml/m<sup>3</sup> nierentoxisch. Nach dreizehnwöchiger oraler Gabe von 1000 mg 1,1-Dichlorethan/kg KG zeigen Ratten veränderte Ausscheidungen von saurer Phosphatase und N-Acetylglukosaminidase im Urin.

1,1-Dichlorethan ist an Haut und Auge von Kaninchen mäßig reizend.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie treten nach Exposition gegen 6000 ml/m<sup>3</sup> bei den Feten vermehrt verzögerte Ossifikationen des Sternums auf.

Die Datenlage zur Genotoxizität ist uneinheitlich. Keine Mutagenität bzw. Klastogenität zeigt sich in einem gut dokumentierten Salmonella-Mutagenitätstest sowie in zwei Tests mit CHO-Zellen und Lungenfibroblasten auf Chromosomenaberrationen. 1,1-Dichlorethan verursacht in Ratten- und Mäusehepatozyten DNA-Reparatur sowie in CHO-Zellen Schwesterchromatidaustausche.

In einer Kanzerogenitätsstudie mit hoher Mortalität sind bei weiblichen Ratten Hämangiosarkome und Brusttumoren zu verzeichnen.

Es liegen keine Daten zur Mutagenität an Keimzellen und zur sensibilisierenden Wirkung vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

Das Auftreten von Herzarrhythmien nach Gabe von 1,1-Dichlorethan zu Narkosezwecken kann auf die verstärkte Wirkung von Katecholaminen zurückgeführt werden, wenn die Herzmuskelaktivität deutlich gesenkt ist. Dieser Effekt wurde für andere Chloralkane bei hohen Konzentrationen beobachtet und wird für Mortalität ohne weitere pathologische Auffälligkeiten verantwortlich gemacht (Reinhardt et al. 1971).

Der Index für die kovalente Bindung (CBI) an die DNA aus Leberzellen beträgt bei Ratten 79 und bei der Maus 65 und gibt damit einen Hinweis auf einen mäßig-schwachen Initiator (Colacci et al. 1985). Ob es tatsächlich zur Bildung von DNA-Addukten kommt, kann jedoch mit dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Ein männlicher Freiwilliger inhalierte einmalig 5 mg <sup>38</sup>Cl-1,1-Dichlorethan (in ca. 1,5l Luft). Nach einer 20-sekündigen Phase des Luftanhaltens wurde die Radioaktivität der Ausatemluft in der darauffolgenden Stunde bestimmt. Nach einer Stunde wurden 22 % der Radioaktivität abgeatmet (Morgan et al. 1970). Da bei dieser kurzzeitigen Exposition das Fließgleichgewicht im Körper nicht erreicht wird, kann aus dieser Studie keine inhalative Resorptionsquote berechnet werden.

Männlichen Osborne-Mendel-Ratten und B6C3F1-Mäusen wurde vier Wochen lang 1,1-Dichlorethan (Reinheit 97 %) in Maiskeimöl in Dosen von 700 bzw. 1800 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde verabreicht. Bei einer anschließend erfolgten einmaligen Gabe einer mit <sup>14</sup>C-markierten Dosis wurde 1,1-Dichlorethan fast vollständig oral resorbiert und überwiegend unverändert oder als CO<sub>2</sub> abgeatmet. Insgesamt fanden sich in den Ausscheidungsprodukten und dem Restkörper bei Ratten 2,3 % und bei Mäusen 4 % der verabreichten Dosis. In der Proteinfraction des Leberhomogenates wurde eine höhere Radioaktivität bei Mäusen als bei Ratten gefunden (Mitoma et al. 1985).

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und IH SkinPerm (Tibaldi et al. 2014) Fluxe von 655 bzw. 56 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde. Unter Annahme einer einstündigen

Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche (Fläche von Händen und Unterarmen) würde dies Aufnahmemengen von 1310 bzw. 112 mg entsprechen.

### 3.2 Metabolismus

Ratten und Mäuse metabolisierten nur einen kleinen Teil einer oral verabreichten Dosis, der größte Teil (Ratte 86 %, Maus 70 %) wurde unverändert abgeatmet. Der Hauptmetabolit war bei Ratten und Mäusen CO<sub>2</sub> mit 5 bzw. 25 %. Etwaige Metaboliten in den Ausscheidungsprodukten wurden nicht charakterisiert (Mitoma et al. 1985).

In Lebermikrosomen von mit und ohne Phenobarbital behandelten Long-Evans-Ratten konnte nach 1,1-Dichlorethan-Zugabe eine Bindung der Substanz an Cytochrom-P450 (CYP) und eine erhöhte NADPH-Oxidation gezeigt werden. Nach einer 20-minütigen Inkubation von 1,1-Dichlorethan mit Lebermikrosomen von mit Phenobarbital behandelten Ratten, einem NADPH erzeugenden System und Ethylendiamintetraacetat wurde als Hauptmetabolit Essigsäure identifiziert. In deutlich geringeren Mengen (maximal 0,1 % der entstandenen Essigsäuremenge) wurden als weitere Metaboliten 2,2-Dichlorethanol sowie Mono- und Dichloressigsäure gefunden. Der Hauptmetabolit des strukturähnlichen 1,2-Dichlorethans in diesem System war Chloracetaldehyd, der jedoch für 1,1-Dichlorethan nicht nachgewiesen werden konnte. Eine 15-minütige Inkubation in diesem System mit 1,1-Dichlorethan führte zu einem 12%igen Konzentrations-Verlust an CYP. Den vorgeschlagenen Metabolismus zeigt Abbildung 1 (ATSDR 2015; McCall et al. 1983).

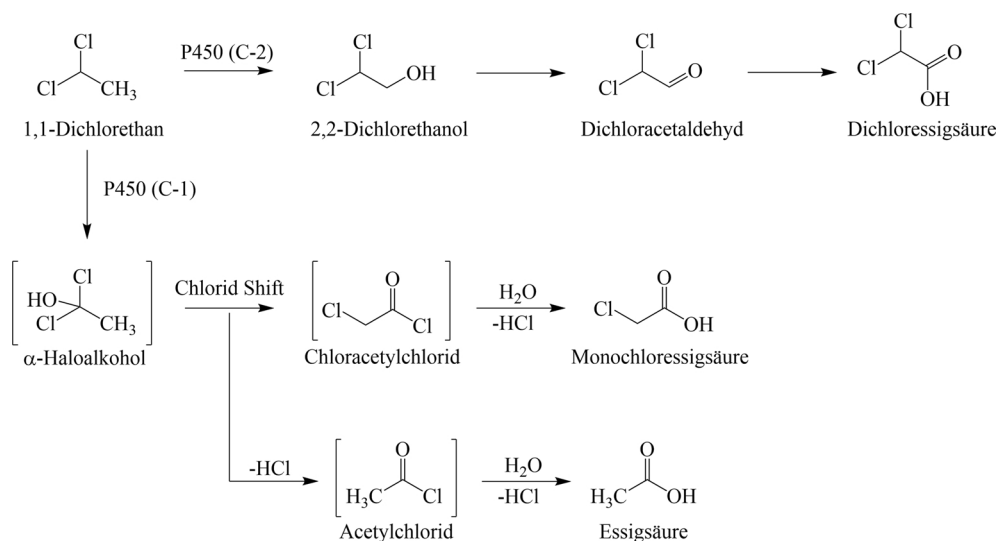


Abb. 1 Metabolismus von 1,1-Dichlorethan (nach ATSDR 2015)

Mithilfe von Bindungsstudien konnte gezeigt werden, dass Lebermikrosomen von Wistar-Ratten oder BALB/c-Mäusen, die mit Phenobarbital behandelt wurden, effektiv die Bindung von 1,1-Dichlorethan an DNA und Proteine verstärken können, während Mikrosomen der Lunge dies nur schwach und Mikrosomen von Niere und Magen dies nicht vermochten. Eine gleichzeitige Zugabe von Glutathion (GSH) reduzierte die In-vitro-Bindung von <sup>14</sup>C-1,1-Dichlorethan an Kalbsthymus-DNA, was darauf hinweist, dass GSH im 1,1-Dichlorethan-Metabolismus eine Rolle spielt (Abschnitt 5.6.1; Colacci et al. 1985).

Unter anaeroben Inkubationsbedingungen zeigten Messungen des NADPH-Verbrauchs von Lebermikrosomen Phenobarbital-behandelter Ratten, dass 1,1-Dichlorethan nur in nicht detektierbaren Mengen metabolisiert wird (Thompson et al. 1984).

Eine einmalige orale Applikation von 4 g 1,1-Dichlorethan/kg KG an männliche Ratten führte zu einem Anstieg der CYP2E1- und einer Abnahme der CYP1A1-Aktivität. Nach täglicher Gabe von 4 g/kg KG sank die CYP2E1-Aktivität auf 50 % innerhalb von 5 Tagen und verblieb trotz weiterer 1,1-Dichlorethan-Gaben bei diesem Wert (Abschnitt 5.1.2; Muralidhara et al. 2001).

Eine intraperitoneale Gabe von 1,1-Dichlorethan in Mineralöl an je sechs männliche CD-1-Mäuse verursachte eine dosisabhängige Zunahme der Gesamt-CYP-Aktivität sowie der Isoform CYP2B1. Die Aktivitäten der Isoformen CYP1A1, -2E1 und -3A wurden nur geringfügig erhöht (Paolini et al. 1992).

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

In Lebermikrosomen von männlichen mit Phenobarbital vorbehandelten Ratten konnte nach Zugabe von 1,1-Dichlorethan in Anwesenheit von NADPH nach 30 Minuten eine deutliche Dechlorierung von 13,5 % festgestellt werden. 1,2-Dichlorethan wurde unter den gleichen Bedingungen kaum (< 0,5 %) dechloriert (Van Dyke und Wineman 1971). Die Ergebnisse mit 1,1-Dichlorethan zeigen, dass dessen Metabolisierung nicht wie die des strukturähnlichen 1,2-Dichlorethans verläuft.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Zur Wirkung auf Haut und Schleimhäute, allergenen Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

### Einmalige Exposition

Für Dichlorethan (nicht angegeben welches Isomer) wurde keine Konzentration für eine sensorische Reizwirkung angegeben. Die Geruchsschwelle liegt zwischen 445 und 810 mg/m<sup>3</sup> (108,6 und 197,6 ml/m<sup>3</sup>) (Ruth 1986).

1,1-Dichlorethan wurde früher zur Anästhesie verwendet. Die dafür benötigte Konzentration betrug 26 000 ml/m<sup>3</sup>. Bei dieser hohen Konzentration kam es zu Herzarrhythmien, und die Verwendung als Narkosemittel wurde deshalb eingestellt (ATSDR 2015).

Bei den wenigen aufgetretenen Vergiftungsfällen mit Dichlorethan (keine Angabe welches Isomer) zeigten sich neben der erwarteten narkotischen Wirkung Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (k. w. A.; Hamilton und Hardy 1974, S. 277–291).

### Wiederholte Exposition

In einem bulgarischen Betrieb wurden bei 280 Beschäftigten, die gegen 1,1-Dichlorethan und Vinylchlorid exponiert waren, Blutuntersuchungen durchgeführt und Leberwerte bestimmt. Ein Fall von Vinylchlorid-Krankheit wurde bei einem Beschäftigten diagnostiziert (Spasovski et al. 1984). Die Ergebnisse der Publikation in bulgarischer Sprache liegen nur als englische Zusammenfassung vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Bei männlichen Ratten ergab sich nach einer vierstündigen Exposition eine  $LC_{50}$  von  $13\,000\text{ ml/m}^3$  (ACGIH 2001).

Nach einer vierstündigen Exposition gegen  $14\,350\text{ ml 1,1-Dichlorethan/m}^3$  starben drei von neun männlichen Ratten. Die Tiere waren bereits nach einer Minute ohne Bewusstsein. Die pathologische Untersuchung ergab mäßige Nierenschäden bei einigen Tieren. Eine sechs- bis siebenstündige Exposition gegen  $7\,000\text{ ml/m}^3$  führte zu unsicherem Gang, und die pathologische Untersuchung ergab geringe bis mäßige Nieren- und Leberschäden. Keines dieser Tiere verendete oder verlor das Bewusstsein (k. w. A.; Dow Chemical Company 1960).

Eine narkotische Wirkung trat bei Mäusen nach einer zweistündigen Exposition gegen  $8\,000$  bis  $10\,000\text{ ml/m}^3$  auf (Henschler 1972).

Ratten überlebten eine achtstündige Exposition gegen  $4\,000\text{ ml/m}^3$  und verendeten nach Exposition gegen  $16\,000\text{ ml/m}^3$  (Henschler 1972).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Nach einer einmaligen Schlundsondengabe von 0, 1, 2, 4, 8, 12 oder 16 g 1,1-Dichlorethan/kg KG (Reinheit 99,99 %) an je acht männliche Sprague-Dawley-Ratten konnte eine  $LD_{50}$  von  $8,2\text{ g/kg KG}$  (95 %-KI: 4,8–14,1 g/kg KG) bestimmt werden. Die Tiere zeigten ab  $2\text{ g/kg KG}$  motorische Beeinträchtigungen und Sedierung, die sich dosisabhängig verstärkten. Weitere behandlungsbedingte Effekte traten nicht auf. Betrachtet wurden Enzymgehalte in Serum und Urin, Organengewichte und Gewebemorphologie. Als Todesursache vermuteten die Autoren Atemversagen durch ZNS-Depression (Muralidhara et al. 2001).

Eine einmalige Gabe von  $2\text{ g 1,1-Dichlorethan/kg KG}$  (als 10%ige Lösung in Maiskeimöl) an zwei Ratten führte nicht zum Tode, aber es wurden Nierenschädigungen beobachtet (k. w. A.; Dow Chemical Company 1960).

Bei Meerschweinchen verendeten alle Tiere nach einmaliger Gabe von  $1\text{ g 1,1-Dichlorethan/kg KG}$ , während alle Tiere die Gabe von  $0,3\text{ g/kg KG}$  überlebten (k. w. A.; Dow Chemical Company 1960).

Vorversuche für eine Metabolismusstudie ergaben maximal tolerierbare Dosen (MTD) von  $700\text{ mg 1,1-Dichlorethan/kg KG}$  (Reinheit < 97 %, 3 % Dioxan) bei der Ratte und  $1800\text{ mg/kg KG}$  bei der Maus (Mitoma et al. 1985).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Eine 24-stündige dermale Exposition gegen  $2\text{ ml 1,1-Dichlorethan/kg KG}$  führte bei Kaninchen in einem Nachbeobachtungszeitraum von 14 Tagen nicht zu toxischen Effekten (ACGIH 2001).

#### 5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die intraperitoneale Injektion von  $1000\text{ mg 1,1-Dichlorethan/kg KG}$ , gelöst in Maiskeimöl, führte bei Mäusen zu tubulären Schwellungen, jedoch nicht zu Nekrosen in der Niere. Nach Injektion von  $2000\text{ mg/kg KG}$  war der Proteingehalt und nach  $4000\text{ mg/kg KG}$  der Glukosegehalt im Urin erhöht. Nach der Gabe von  $4000\text{ mg/kg KG}$  verendeten sieben der zehn eingesetzten Tiere innerhalb von 24 Stunden (Plaa und Larson 1965).

Bei Meerschweinchen führte eine intraperitoneale Injektion von 150, 300, 500 oder  $750\text{ mg 1,1-Dichlorethan/kg KG}$  nicht zu histologischen Veränderungen in der Leber oder einer Änderung des Ornithin-Transcarbamylase-Gehaltes im Blut (Divincenzo und Krasavage 1974).



## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie führte bei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten eine zehn Tage lange Exposition an sieben Stunden pro Tag gegen  $3800 \text{ ml/m}^3$  ab dem 8. Gestationstag zu statistisch signifikant erniedrigter Futteraufnahme und ab dem 13. Gestationstag zu einem statistisch signifikant verringerten Körpergewicht. Eine Exposition gegen  $6000 \text{ ml/m}^3$  bewirkte nur bei den nicht trächtigen Sprague-Dawley-Ratten ( $n = 6$ ) sechs Tage nach Expositionsende ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Lebergewicht (um 23 %), jedoch nicht nach Exposition gegen  $3800 \text{ ml/m}^3$  ( $n = 4$ ) (Abschnitt 5.5.2; Schwetz et al. 1974 a).

Tägliche sechsstündige inhalative Expositionen gegen  $500 \text{ ml } 1,1\text{-Dichlorethan/m}^3$  an fünf Tagen pro Woche (Reinheit 99 %), drei Monate lang, bewirkten keine Effekte auf Körpergewichtsentwicklung, Blutbild, Harnstatus, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Serumharnstoff und Serumkreatinin bei je fünf männlichen und weiblichen Ratten und Meerschweinchen sowie je zwei männlichen und weiblichen Kaninchen und Katzen. Dieselben Tiere wurden weitere drei Monate gegen  $1000 \text{ ml/m}^3$  exponiert. Die Konzentration des zeitgewichteten Durchschnittswertes beträgt damit  $750 \text{ ml/m}^3$ . Während bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen auch hier keine adversen Effekte beobachtet wurden, kam es bei Katzen zu Nierenschädigungen und verzögerter Körpergewichtsentwicklung. Es wurden ein progredienter Anstieg von Serumharnstoff und Serumkreatinin sowie pathologisch veränderte Nieren bei den Katzen beobachtet. Histologisch zeigten sich Kristallausfällungen in den Tubuluslumina mit Obstruktion, konsekutive Dilatation der proximalen Abschnitte und innere Hydronephrose. Zudem hatten sich Harnkanälchendegenerationen, periglomeruläre Fibrosen und Tubulusuntergänge entwickelt. Ein Tier wurde nach 23 Wochen aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes aus dem Versuch genommen (Henschler 1972; Hofmann et al. 1971). Für Katzen ergibt sich aus diesem Versuch eine NOAEC von  $500 \text{ ml/m}^3$ .

Nach einer sechsmonatigen Exposition gegen  $500$  oder  $1000 \text{ ml } 1,1\text{-Dichlorethan/m}^3$  traten bei Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden keine hämatologischen Effekte und keine histopathologischen Auffälligkeiten auf. Die Tiere wurden sieben Stunden pro Tag an fünf Tagen in der Woche exponiert (k. w. A.; ACGIH 2001).

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Schlundsondengaben an zehn aufeinanderfolgenden Tagen von  $0$ ,  $1000$ ,  $2000$  oder  $4000 \text{ mg } 1,1\text{-Dichlorethan/kg KG}$  (Reinheit 99,99 %) in Maiskeimöl an je 24 männliche Sprague-Dawley-Ratten führten ab  $1000 \text{ mg/kg KG}$  neben ZNS-Depression zu geringen Verzögerungen der Körpergewichtsentwicklung. Das relative Lebergewicht war bei allen behandelten Tieren ab der 5. Gabe statistisch signifikant um 11 bis 19 % verringert. Das relative Nierengewicht blieb unverändert. Die Aktivitäten der Succinatdehydrogenase und der ALT im Serum sowie der Nicht-Protein-Sulphydryl-Gehalt (NPSH-Gehalt) in der Leber waren unverändert. Bei den Tieren, die  $2000$  oder  $4000 \text{ mg/kg KG}$  erhielten, waren die renalen NPSH-Gehalte leicht angestiegen. Die leicht erhöhten CYP-Werte waren nach Ansicht der Autoren nicht behandlungsbedingt. Die Urinwerte zeigten ebenso wie die Histopathologie der untersuchten Organe Leber, Niere, Lunge, Gehirn, Nebenniere, Milz, Hoden und Nebenhoden keine Auffälligkeiten (Muralidhara et al. 2001).

In einer Studie, die mögliche Auswirkungen auf die Proliferation der Vormagenmucosa bei bekannten Vormagenkanzerogenen ermitteln sollte, wurde  $1,1\text{-Dichlorethan}$  als Negativkontrolle verabreicht. Zweiwöchige Schlundsondengaben von  $0$ ,  $350$  oder  $700 \text{ mg } 1,1\text{-Dichlorethan/kg KG}$  (5 Tage/Woche) an acht männliche F344-Ratten führten nicht zu einer statistisch signifikant erhöhten Proliferationsrate in der Mucosa des Vormagens (Ghanayem et al. 1986).

Zur Ermittlung der MTD für eine Kanzerogenitätsstudie erhielten je fünf männliche und weibliche Osborne-Mendel-Ratten und B6C3F1-Mäuse sechs Wochen lang  $1,1\text{-Dichlorethan}$  in Maiskeimöl per Schlundsonde. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwei Wochen. Die daraus ermittelten MTD-Werte betrugen  $900 \text{ mg/kg KG}$  für die Ratte und  $3000$  bzw.  $3600 \text{ mg/kg KG}$  für die männliche und die weibliche Maus (k. w. A.; Weisburger 1977).

Je 15 männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 13 Wochen lang 0, 500, 1000, 2000 oder 4000 mg 1,1-Dichlorethan/kg KG in Maiskeimöl an fünf Tagen pro Woche. Ab einer Dosis von 2000 mg/kg KG traten ZNS-Depression und statistisch signifikant erniedrigte Körpergewichte auf. Alle Tiere der 4000-mg/kg-Gruppe waren in der 11. Woche moribund. Die toten und moribunden Tiere zeigten als einzige Auffälligkeit Lungenstauung. Im Gewebe von Leber, Niere, Lunge, Gehirn, Nebenniere, Magen, Hoden, Nebenhoden und Milz wurden keine histologischen Veränderungen beobachtet. Schädigungen der Leber traten nicht auf, und das relative Lebergewicht war nach 11 und 13 Wochen unverändert. Blut-Harnstoff-Stickstoff sowie Protein- und Glukosegehalte im Urin waren nicht signifikant erhöht. Nach sechs und acht Wochen war die Ausscheidung der sauren Phosphatase (ACP) im Urin bei den Tieren der 2000-mg/kg- und 4000-mg/kg-Dosisgruppen statistisch signifikant erhöht und nach acht Wochen auch in der 1000-mg/kg-Dosisgruppe, jedoch trat nach 12 Wochen eine statistisch signifikant niedrigere Ausscheidung der ACP bei allen behandelten Tieren ohne Dosisabhängigkeit auf. Die N-Acetylglucosaminidase wurde nach acht Wochen bei den Tieren, die 1000, 2000 oder 4000 mg/kg KG erhielten, verstärkt mit dem Urin ausgeschieden. Die aufgetretenen Nierenschäden wurden von den Autoren als gering beurteilt. Der CYP-Gesamtgehalt in den Lebermikrosomen blieb unverändert, jedoch wurde eine Steigerung der CYP2E1-Aktivität bei gleichzeitiger Abnahme der CYP1A1-Aktivität beobachtet. Lungenentzündungen traten ab einer Dosis von 1000 mg/kg KG verstärkt auf, jedoch ohne Dosisabhängigkeit (Kontrolle 2/10; 500 mg/kg KG 4/15; 1000 mg/kg KG 10/15; 2000 mg/kg KG 5/14; 4000 mg/kg KG 3/7). Der NOAEL wurde von den Autoren mit 500 mg/kg KG und Tag angegeben (Muralidhara et al. 2001). Aus dieser Studie kann ein NOAEL von 500 mg/kg KG für die männliche Ratte abgeleitet werden.

In einer Initiations-Promotions-Studie erhielten männliche B6C3F1-Mäuse eine vierwöchige Vorbehandlung mit 10 mg Diethylnitrosamin (DNA)/l Trinkwasser. Eine weitere Gruppe bekam im gleichen Zeitraum deionisiertes Wasser. Die anschließende Gabe von 0, 835 oder 2500 mg 1,1-Dichlorethan/l Trinkwasser (Aufnahme ca. 0; 1300 oder 3800 mg 1,1-Dichlorethan/kg KG pro Woche) führte ab der 40. Woche in der hohen Dosisgruppe nur bei den DNA-vorbehandelten Tieren zu einer geringen, nicht statistisch signifikanten Abnahme der Körpergewichtsentwicklung (25 Tiere). Die Trinkwasseraufnahme blieb bis zur 52. Woche unverändert. Die histopathologische Untersuchung von Leber, Lungen und Nieren ergab keinen auffälligen Befund (Abschnitt 5.7.2; Klaunig et al. 1986).

In einer Kanzerogenitätsstudie wurden 0, 382 oder 764 mg 1,1-Dichlorethan (techn., Reinheit 99 %)/kg KG und Tag in Maiskeimöl an je 50 männliche Osborne-Mendel-Ratten und 0, 475 oder 950 mg/kg KG und Tag an je 50 weibliche Osborne-Mendel-Ratten 78 Wochen lang per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche verabreicht und die Tiere 33 Wochen nachbeobachtet. Die Kontrollgruppen ohne und mit Maiskeimöl (Vehikel) bestanden aus je 20 Tieren. Die Angaben der oralen Dosen sind zeitgewichtete Durchschnittswerte, da aufgrund der hohen Toxizität keine kontinuierliche Gabe erfolgen konnte. Die Mortalitätsrate zeigte einen substanzbedingten, aber nicht dosisabhängigen Verlauf. Nur noch ca. 50 % der behandelten männlichen und weiblichen Ratten lebten nach 62 bzw. 70 Wochen. Am Ende der Studie lebten noch 30 % bzw. 40 % der unbehandelten Kontrolltiere, 5 % bzw. 20 % der Tiere, denen nur Maiskeimöl verabreicht wurde, und 4 % bzw. 16 % der Tiere der niedrigen und 8 % bzw. 18 % der hohen Dosisgruppe (jeweils männlich bzw. weiblich). Lungenentzündungen bei ca. 80 % aller Ratten und häufig beobachtete Nierenentzündungen, die nicht substanzbedingt waren, wurden für die hohe Sterblichkeit verantwortlich gemacht. Die Körpergewichtsentwicklung der behandelten Tiere und der Vehikel-Kontrolltiere war leicht verzögert. Aufgrund der hohen Mortalität schwankten die Körpergewichte in den 111 Wochen erheblich. Ab der 20. Woche traten bei vielen Tieren gekrümmte Haltung und Urinflecken am Hinterleib auf; der Effekt war bei den behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrolle leicht erhöht. Bis auf die Mortalität traten außer den im Abschnitt 5.7.2 beschriebenen marginal erhöhten Tumorinzidenzen keine substanzbedingten Effekte auf (NCI 1978).

In einer Kanzerogenitätsstudie wurden 0, 1442 oder 2885 mg 1,1-Dichlorethan (techn., Reinheit 99 %)/kg KG und Tag in Maiskeimöl an je 50 männliche B6C3F1-Mäuse und 0, 1665 oder 3331 mg/kg KG und Tag an je 50 weibliche B6C3F1-Mäuse 78 Wochen lang per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche verabreicht und die Tiere 13 Wochen nachbeobachtet. Die Kontrollgruppen ohne und mit Maiskeimöl bestanden aus je 20 Tieren. Die Angaben der oralen Dosen sind zeitgewichtete Durchschnittswerte, da aufgrund der hohen Toxizität keine kontinuierliche Gabe erfolgen konnte. Die Mortalität war in der Hochdosis-Gruppe erhöht. Am Ende der Studie lebten von den männlichen



und weiblichen Tieren noch 35 % bzw. 80 % der unbehandelten Kontrolltiere, 55 % bzw. 80 % der Tiere, denen nur Maiskeimöl verabreicht wurde, und 62 % bzw. 80 % der Tiere der niedrigen und 32 % bzw. 50 % der hohen Dosisgruppe. Häufige Nierenentzündungen und Amyloidosen in Niere und Milz, die vermutlich nicht substanzbedingt waren, wurden nur bei den männlichen Tieren beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung der behandelten Tiere war nicht verzögert. Bis auf die Mortalität traten außer den im Abschnitt 5.7.2 beschriebenen marginal erhöhten Tumorinzidenzen keine substanzbedingten Effekte auf (NCI 1978).

In einer Trinkwasserstudie wurde männlichen und weiblichen ICR-Mäusen 16 bis 18 Monate lang ein Gemisch verschiedener chlorierter Alkane und Alkene (1,1-Dichlorethan, Chloroform, 1,1-Dichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen und Tetrachlorethen) verabreicht. Die beobachteten Effekte wie Leberschädigungen, Brusttumoren und Entzündungen der Eierstöcke können nicht klar dem 1,1-Dichlorethan zugeordnet werden, da die weiteren in dem Gemisch vorhandenen Substanzen zum Teil in deutlich höherer Konzentration eingesetzt wurden und zudem die toxische Wirkung dieser Substanzen als deutlich stärker einzuschätzen ist (Wang et al. 2002).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Zehnmaliges Auftragen der unverdünnten Substanz auf die intakte oder skarifizierte Bauchhaut von vermutlich einem Kaninchen führte nach den ersten sechs Auftragungen zu schwachen, nach den folgenden vier Applikationen zu mäßigen Rötungen (Hyperämie). Leichte Schwellungen (Ödem) und leichte Nekrosen traten nach der vierten Applikation auf. Alle Effekte waren nach 21 Tagen abgeklungen. Das zehnmalige Auftragen auf ein Ohr eines Kaninchens führte nicht zu Reizwirkungen (k. w. A.; Dow Chemical Company 1960).

Das Einbringen von unverdünntem 1,1-Dichlorethan in das Auge eines Kaninchens führte an der Bindehaut zu mäßigen Reizungen mit Schwellungen, die auch nach einer Woche noch nicht vollständig abgeklungen waren (k. w. A.; Dow Chemical Company 1960).

## 5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der bereits im Nachtrag aus dem Jahr 2007 (Greim 2007) beschriebenen pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Untersuchung der Feten ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414 wurden Gruppen von 43, 16 bzw. 19 Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 15. Gestationstag täglich sieben Stunden lang gegen 1,1-Dichlorethan (Reinheit 99,7 %) in Konzentrationen von 0, 3800 oder 6000 ml/m<sup>3</sup> Ganzkörper-exponiert. Bei den exponierten Muttertieren waren ab 3800 ml/m<sup>3</sup> die Futtermittelaufnahme und die Körpergewichtszunahme verringert. Bei 6000 ml/m<sup>3</sup> traten bei den Feten vermehrt verzögerte Ossifikationen des Sternums auf (Schwetz et al. 1974 a; Methodenbeschreibung: Schwetz et al. 1974 b). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität liegt damit bei 3800 ml/m<sup>3</sup>, eine NOAEC für Maternaltoxizität konnte nicht abgeleitet werden. Teratogenität wurde nicht beobachtet (Greim 2007).

Es liegen keine weiteren Daten vor.

## In vitro

Im „Whole Embryo Culture“-Testsystem mit Embryonen des 9,5. Gestationstages zeigten sich nach zweitägiger Inkubation mit 1,1-Dichlorethan während der Morphogenese Fehlentwicklungen in Form von Verdrehungen („rotation“) und Herzdefekten (k. w. A.; Andrews et al. 2003). Die Ergebnisse liegen nur als Zusammenfassung vor.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der In-vitro-Genotoxizitätstests dargestellt. Die metabolische Aktivierung erfolgte, wenn nicht anders angegeben, mit der Mikrosomenfraktion aus Lebern von mit Aroclor 1254 behandelten Ratten.

**Tab. 1** Genotoxizität von 1,1-Dichlorethan in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Genmutation	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA102	k. A.		k. A.	-	-	Nohmi et al. 1985
Genmutation (mod., Platte im Exsikkator)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	100 µl/ml		k. A.	n. g.	-	Simmon et al. 1977
Genmutation	S. typhimurium TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537	100–10 000 µg/Platte		10 000 µg/Platte	-	- <sup>a)</sup>	NTP 1986 a; Zeiger et al. 1992
Genmutation (mod., Platte im Exsikkator)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535	k. A.	k. A.	ja	+	+	Milman et al. 1988; Mitoma et al. 1984; Riccio et al. 1983
Genmutation (mod., Platte im Exsikkator)	S. typhimurium TA1537	k. A.		ja	-	-	Mitoma et al. 1984
Genmutation	Saccharomyces cerevisiae D7 (hier Wachstumsphase: Cytochrom-P450-Aktivität hoch = metabol. aktiv)	k. A.		k. A.	-	-	Bronzetti et al. 1987
Aneuploidie	Aspergillus nidulans P1	0,1–0,4%	0,2%	0,4%	(+)	n. g.	Crebelli et al. 1988
mitotisches Crossing-over	Aspergillus nidulans P1	0,1–0,4%		0,4%	-	n. g.	Crebelli et al. 1988

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					–m. A.	+m. A.	
kovalente DNA-/RNA-/Protein-Bindung	Leber-Mikrosomen-vermittelte Bindung an Kalbthymus-DNA oder mikrosomale RNA oder mikrosomale Proteine von mit PB (100 mg/kg KG, i.p.) behandelten Mäusen oder Ratten	2,5 µCi <sup>14</sup> C-1,1-Dichlorethan			–	DNA +, nach PB-Gabe 2,5fach ↑ RNA +, nach PB-Gabe 2,5fach ↑ Protein +, nach PB-Gabe 2,5fach ↑	Colacci et al. 1985
	Lungen-, Nieren-, Magen-Mikrosomen-vermittelte Bindung an Kalbthymus-DNA oder mikrosomale RNA oder mikrosomale Proteine von mit PB (100 mg/kg KG, i.p.) behandelten Mäusen oder Ratten	2,5 µCi <sup>14</sup> C-1,1-Dichlorethan			n. g.	DNA – RNA –(+, Lunge) Protein –(+, Lunge)	Colacci et al. 1985
	Bindung an Kalbthymus-DNA, cytosolische Enzyme von mit PB (100 mg/kg KG, i.p.) behandelten Mäusen oder Ratten	2,5 µCi <sup>14</sup> C-1,1-Dichlorethan				–	–
DNA-Reparaturtest (UDS)	primäre Hepatozyten Ratte	0; 0,00001 %; 0,0001 %; 0,001 %; 0,01 %; 0,1 %; 1 %	0,1 %	nicht erreicht	+	n. g.	Milman et al. 1988; Naylor Dana Institute 1983; Williams et al. 1989
DNA-Reparaturtest (UDS)	primäre Hepatozyten Maus	0; 0,0001 %; 0,001 %; 0,01 %; 0,1 %; 1 %	1 %	nicht erreicht	(+)	n. g.	Milman et al. 1988; Naylor Dana Institute 1983
SCE	CHO-Zellen	500–5000 µg/ml	500 µg/ml	nicht erreicht	+	+	NTP 1986 b
CA	CHO-Zellen	2500–5000 µg/ml		nicht erreicht	–	–	NTP 1986 c
CA	Chinesische-Hamster-Lungenfibroblasten			k. A.	–	–	ATSDR 2015

a) Aktivierung mit Mikrosomenfraktionen aus Hamster- und Rattenleber

CA: Test auf strukturelle Chromosomenaberrationen; i.p.: intraperitoneal; k. A.: keine Angabe; mod.: modifiziert; n. g.: nicht getestet; PB: Phenobarbital; SCE: Test auf Schwesterchromatidaustausch

In drei bakteriellen Mutagenitätstests mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 zeigte 1,1-Dichlorethan in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung ein negatives Ergebnis (Nohmi et al. 1985; NTP 1986 a; Simmon et al. 1977; Zeiger et al. 1992). Dabei wurde in einer Studie bei 10 000 µg/Platte Zytotoxizität verzeichnet (Zeiger et al. 1992).

In einem modifizierten, bakteriellen Mutagenitätstest mit den Salmonella-Stämmen TA100, TA1535 (Basenpaar Austausch) und TA98 (Frame shift) in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung wurde für 1,1-Dichlorethan ein mutagenes Potenzial berichtet (Milman et al. 1988; Mitoma et al. 1984; Riccio et al. 1983). Es fehlen die Daten der eingesetzten Konzentrationen sowie die Anzahl der Revertanten, damit ist das Ergebnis nur unzureichend beschrieben.

Bei *Aspergillus nidulans* P1 zeigte sich ab 0,2 % (v:v) eine statistisch signifikant erhöhte Aneuploidie. Der Effekt verstärkte sich jedoch nicht bei der höheren Konzentration von 0,3 %. Ein mitotisches Crossing-over wurde nicht beobachtet (Crebelli et al. 1988).

Ein DNA-Reparaturtest (UDS) mit primären Ratten-Hepatozyten und primären Mäuse-Hepatozyten verlief positiv (Milman et al. 1988; Naylor Dana Institute 1983; Williams et al. 1989).

Lebermikrosomen von Phenobarbital-behandelten Wistar-Ratten oder BALB/c-Mäusen verstärkten die In-vitro-Bindung von <sup>14</sup>C-1,1-Dichlorethan an Kalbsthymus-DNA, mikrosomale RNA und Proteine. Lungenmikrosomen beider Spezies induzierten nur eine geringe Bindung an Kalbsthymus-DNA, während die Bindung an RNA und Proteine ähnlich hoch wie die durch Lebermikrosomen induzierte Bindung war. Die Mikrosomen von Niere und Magen waren bei der Vermittlung einer 1,1-Dichlorethan-Bindung an Kalbsthymus-DNA ineffektiv (Colacci et al. 1985). Ob es zur Bildung von DNA-Addukten kam, wurde jedoch mit dieser Studie nicht nachgewiesen.

### 5.6.2 In vivo

Gruppen von je drei männlichen Swiss-Webster-Mäusen erhielten einmalig intraperitoneal 0, 100, 200, 300, 400 oder 500 mg 1,1-Dichlorethan/kg KG. 1,1-Dichlorethan („analytical grade“, k. w. A.) wurde in Ethanol gelöst, das die Kontrolltiere erhielten. Nach 24 Stunden wurden chromosomale Aberrationen und Mikronuklei in den Knochenmarkszellen untersucht. Es wurde eine dosisabhängige statistisch signifikante Zunahme der Chromosomenaberrationen (Gaps und Brüche) beobachtet sowie eine dosisabhängige statistisch signifikante Zunahme der Mikronuklei. Die statistisch signifikante Abnahme der Mitoseindex-Werte ab 300 mg/kg KG weist auf eine Hemmung des Zellwachstums durch 1,1-Dichlorethan hin (Patlolla et al. 2005). In der Studie wurde keine Positivkontrolle mitgeführt, und die eingesetzte Tierzahl war zu gering. Ohne Berücksichtigung der Gaps sind die Häufigkeiten der Chromosomenaberrationen nicht statistisch signifikant erhöht. Des Weiteren wurde das PCE/NCE-Verhältnis nicht angegeben und nur 1000 anstatt der richtlinienkonformen 2000 Zellen pro Tier zur Mikronuklei-Bestimmung ausgezählt. Aufgrund der Mängel ist die Studie nicht geeignet, eine genotoxische Wirkung für 1,1-Dichlorethan zu belegen.

Eine einmalige intraperitoneale Gabe von 900 mg 1,1-Dichlorethan (99,7 %, in Maiskeimöl)/kg KG an männliche BALB/c-Mäuse führte vier Stunden später nicht zu DNA-Strangbrüchen (alkalische Entwindung) in der Leber (Taningher et al. 1991).

Vier männlichen Wistar-Ratten und 12 männlichen BALB/c-Mäusen wurde einmalig <sup>14</sup>C-1,1-Dichlorethan (127 µCi/kg KG) intraperitoneal injiziert. Nach 22 Stunden wurden Leber, Lunge, Niere und Magen entnommen und der Gehalt von <sup>14</sup>C in DNA, RNA und Proteinen dieser Organe untersucht. Der <sup>14</sup>C-Gehalt in der RNA lag bei beiden Spezies höher als der in der DNA. Die Radioaktivität in Proteinen war deutlich am höchsten. Der Index für die kovalente Bindung (CBI) an die Leber-DNA betrug bei Ratten 79 und bei der Maus 65 und gibt damit einen Hinweis auf einen mäßig-schwachen Initiator (Colacci et al. 1985). DNA-Addukte wurden nicht bestimmt.

## 5.7 Kanzerogenität

### 5.7.1 Kurzzeitstudien

In einem Zelltransformationstest ohne metabolische Aktivierung trat in BALB/c-3T3-Embryonalzellen bei Konzentrationen von 4 bis 250 µg 1,1-Dichlorethan/ml (Reinheit 97–99 %, k. w. A.) keine statistisch signifikante Erhöhung der Transformationsrate auf (Arthur D. Little Inc 1983; Milman et al. 1988; Tu et al. 1985).

1,1-Dichlorethan (0–0,5 ml/Kammer) verstärkte die Transformation von Embryonalzellen des Syrischen Hamsters durch den SA7-Adenovirus statistisch signifikant ab 0,062 ml/Kammer ( $p < 0,01$ ), jedoch nicht dosisabhängig (Hatch et al. 1983).

In einer Initiations-Promotions-Studie erhielten acht bzw. zehn Ratten (k. A. ob Sprague-Dawley oder Fischer 344) 12 oder 18 Stunden nach der partiellen Hepatektomie eine einmalige Gabe von 7,33 mmol 1,1-Dichlorethan/kg KG (ca. 725 mg/kg KG). Sieben Tage nach der Initiation schloss sich eine zehnwöchige Phenobarbitalgabe von 500 mg/l Trinkwasser an. Die Tiere zeigten keine erhöhten Inzidenzen an  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase-positiven (GGT<sup>+</sup>) Leberfoci und damit keinen Hinweis auf ein initiierendes Potential von 1,1-Dichlorethan (Herren-Freund und Pereira 1986).

Ein Initiations-Promotions-Experiment ergab nach einmaliger Gabe von 700 mg 1,1-Dichlorethan/kg KG (Reinheit < 97 %, enthält 3 % Dioxan) an männliche Osborne-Mendel-Ratten 24 Stunden nach der partiellen Hepatektomie und anschließender siebenwöchiger Phenobarbital-Gabe im Futter in einer Konzentration von 0,05 % (w/w) keinen Anstieg der Inzidenzen an GGT<sup>+</sup> Leberfoci. Damit erbrachte auch dieser Versuch keinen Hinweis auf ein initiierendes Potential (Milman et al. 1988; Story et al. 1986).

Männliche Osborne-Mendel-Ratten (10 Tiere pro Gruppe) erhielten nach partieller Hepatektomie eine einmalige i.p. Gabe von 30 mg Diethylnitrosamin/kg KG zur Initiation. Nach einer siebenwöchigen Schlundsondengabe von 700 mg 1,1-Dichlorethan/kg KG (Reinheit < 97 %, enthält 3 % Dioxan) an fünf Tagen in der Woche waren die GGT<sup>+</sup> Foci in der Leber statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) erhöht. Ohne vorherige Gabe des Initiators waren die GGT<sup>+</sup> Foci erhöht, jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein hoher Anteil der Foci wies aber 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 (Milman et al. 1988; Story et al. 1986). Die Größe der Foci wurde in der Studie nicht angegeben bzw. bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Morphologie der Foci unterschied sich von denen, die durch Phenobarbital induziert wurden.

In einer Trinkwasser-Studie erhielten männliche B6C3F1-Mäuse eine vierwöchige Vorbehandlung mit 10 mg DENA/l. Eine weitere Gruppe bekam im gleichen Zeitraum deionisiertes Wasser. Die anschließende Gabe von 0, 835 oder 2500 mg 1,1-Dichlorethan/l Trinkwasser (Aufnahme ca. 0; 1,3 oder 3,8 g 1,1-Dichlorethan/kg KG pro Woche) führte ab der 40. Woche in der hohen Dosisgruppe nur bei den DENA-vorbehandelten Tieren zu einer geringen, nicht statistisch signifikanten Abnahme der Körpergewichtsentwicklung (25 Tiere). Nach 24 Wochen (je 10 Tiere) entwickelten ca. 70 % aller DENA-vorbehandelten Tiere, einschließlich der Kontrollen, Lebertumoren. Nach 52 Wochen (je 25 Tiere) wurden bei allen DENA-vorbehandelten Tieren, einschließlich der Kontrollen, Lebertumoren beobachtet. Etwa 80 % aller DENA-vorbehandelten Tiere, einschließlich der Kontrollen, entwickelten nach 52 Wochen Lungentumoren (Klaunig et al. 1986). Da alle mit DENA-behandelten Tiere Lebertumoren entwickelten, erlaubt die Studie keine Aussage darüber, ob 1,1-Dichlorethan ein tumorpromovierendes Potential besitzt.

## 5.7.2 Langzeitstudien

Je 50 männliche Osborne-Mendel-Ratten erhielten per Schlundsonde 0, 382 oder 764 mg 1,1-Dichlorethan (techn., Reinheit 99 %)/kg KG und Tag in Maiskeimöl und je 50 weibliche Osborne-Mendel-Ratten 0, 475 oder 950 mg/kg KG und Tag an fünf Tagen pro Woche, 78 Wochen lang mit einer Nachbeobachtungszeit von 33 Wochen. Die angegebenen Dosen sind zeitgewichtete Durchschnittswerte, da aufgrund der hohen Toxizität keine kontinuierliche Gabe erfolgen konnte. Als Kontrollgruppen wurden je 20 mit Maiskeimöl behandelte männliche und weibliche Tiere des aktuellen Versuchs und zusätzlich 20 weitere Kontrolltiere aus einem Parallelversuch (gepoolte Vehikel-Kontrolle) verwendet. Bei allen Gruppen wurde eine sehr hohe Mortalität beobachtet (Abschnitt 5.2.2). Die Tumorzinzenzen sind in Tabelle 2 angegeben. Bei den weiblichen Ratten führte 1,1-Dichlorethan zu einem marginalen, aber signifikanten Anstieg von Adenokarzinomen in der Brust (statistisch signifikant im Cochran-Armitage-Trendtest). Bei Verwendung einer gepoolten Vehikel-Kontrolle ist der Anstieg jedoch nicht statistisch signifikant (Cochran-Armitage-Trendtest). Betrachtet man nur die Tiere, die mindestens 52 Wochen überlebt haben, dann ist die Inzidenz an Adenokarzinomen der Brust in der Hochdosis-Gruppe gegenüber der gepoolten Vehikel-Kontrollgruppe nach dem Cochran-Armitage-Trendtest statistisch signifikant erhöht. Des Weiteren wurden Hämangiosarkome bei den weiblichen Tieren in verschiedenen Geweben beobachtet (statistisch signifikant im Cochran-Armitage-Trendtest).

Berechnungen mit dem exakten Fisher-Test zeigten keine statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen. Bei den mitgeführten unbehandelten Tieren (je 20 männliche und weibliche) traten weder Adenokarzinome der Brust noch Hämangiosarkome auf (NCI 1978). Die hohe, bereits früh aufgetretene, nicht substanzbedingte Mortalität verhinderte, dass Tumoren beobachtet werden konnten, die sich erst nach langer Behandlungszeit entwickeln würden.

**Tab. 2** Studie zur Kanzerogenität von 1,1-Dichlorethan

Autor:	NCI 1978				
Stoff:	1,1-Dichlorethan (99% rein) in Maiskeimöl				
Spezies:	<b>Ratte</b> , Osborne Mendel, je 50 ♂, ♀, Vehikel-Kontrolle je 20 ♂, ♀, gepoolte Vehikel-Kontrolle 39 ♀				
Applikation:	oral, Schlundsonde				
Dosis:	♂: 0, 382, 764 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 475, 950 mg/kg KG und Tag				
Dauer:	78 Wochen und 33 Wochen Nachbeobachtung				
Toxizität:	anfänglich hohe Mortalität				
-----					
Dosis (mg/kg KG und Tag) ♂/♀					
-----					
		0	0 (gepoolt)	382/475	764/950
Überlebende	♂	5 %	k. A.	4 %	8 %
	♀	20 %	k. A.	16 %	18 %
-----					
<b>Tumoren</b>					
<b>Hämangiosarkome:</b>					
	♀	0/19	0/39	0/50	4/50 (8%)*
<b>Brust:</b>					
Adenokarzinome	♀	0/19	1/39 (3%)	1/50 (2%)	5/50 (10%)* <sup>a)</sup>
Adenome	♀	2/19 (11%)	k. A.	6/50 (12%)	7/50 (14%)
-----					
Autor:	NCI 1978				
Stoff:	1,1-Dichlorethan (99% rein) in Maiskeimöl				
Spezies:	<b>Maus</b> , B6C3F1, je 50 ♂, ♀, Vehikel-Kontrolle je 20 ♂, ♀, gepoolte Vehikel-Kontrolle (k. w. A.);				
Applikation:	oral, Schlundsonde				
Dosis:	♂: 0, 1442, 2885 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 1665, 3331 mg/kg KG und Tag				
Dauer:	78 Wochen und 13 Wochen Nachbeobachtung				
Toxizität:	Mortalität ↑				
-----					
Dosis (mg/kg KG und Tag) ♂/♀					
-----					
		0	0 (gepoolt)	1442/1665	2885/3331
Überlebende	♂	55 %	k. A.	62 %	32 %
	♀	80 %	k. A.	80 %	50 %
-----					
<b>Tumoren und Präneoplasien</b>					
<b>Leber:</b>					
hepatozelluläre Karzinome (gesamt)	♂	1/19 (5%)	6/79 (8%)	8/49 (16%)	8/47 (17%)
hepatozelluläre Karzinome (nur Überlebensdauer > 52 Wo)	♂	1/19 (5%) unbehandelt: 2/17 (12%)	6/72 (8%)	8/48 (17%)	8/32 (25%)*
-----					



**Tab. 2** (Fortsetzung)

<b>Lunge:</b>					
bronchiales Adenom	♂	0/19	k. A.	1/49 (2%)	4/47 (9%)*
<b>Gebärmutter:</b>					
Polypen, benigne	♀	0/19	0/79	0/47	4/46 (9%)*

\* $p \leq 0,05$ ; k. A.: keine Angabe

<sup>a)</sup> bei Berücksichtigung der gepoolten Vehikel-Kontrolle nur statistisch signifikant bei Betrachtung nur der Tiere, die mindestens 52 Wochen überlebt haben (Cochran-Armitage-Trendtest)

Je 50 männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse erhielten per Schlundsonde 0, 1442 oder 2885 mg 1,1-Dichlorethan (techn., Reinheit 99 %)/kg KG und Tag (männliche Tiere) und 0, 1665 oder 3331 mg/kg KG und Tag (weibliche Tiere) an fünf Tagen pro Woche, 78 Wochen lang mit einer Nachbeobachtungszeit von 13 Wochen. Die Kontrollgruppen mit und ohne Maiskeimöl-Gabe bestanden aus je 20 männlichen und weiblichen Tieren. Zusätzlich wurde eine gepoolte Vehikel-Kontrollgruppe mit je 79 Tieren aus dieser und weiteren parallel durchgeführten Studien verwendet. Die angegebenen Dosen sind zeitgewichtete Durchschnittswerte, da aufgrund der hohen Toxizität keine kontinuierliche Gabe erfolgen konnte. Die Tumorzinidenzen sind in Tabelle 2 angegeben. Die Inzidenz hepatozellulärer Karzinome bei den männlichen Tieren der beiden Dosisgruppen war erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant. Betrachtet man nur die Tiere, die mindestens 52 Wochen überlebt haben, dann ist die Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen in der Hochdosis-Gruppe gegenüber der gepoolten Vehikel-Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. Bei zwei von 17 unbehandelten männlichen Kontrolltieren wurden hepatozelluläre Karzinome beobachtet. In der Hochdosis-Gruppe traten zudem bronchiale Adenome statistisch signifikant erhöht bei den männlichen Tieren auf. Bei den weiblichen Tieren wurden keine erhöhten Leber- oder Lungentumorzinidenzen beobachtet, jedoch ein statistisch signifikanter Anstieg von gutartigen Polypen der Gebärmutter Schleimhaut in der Hochdosis-Gruppe (Abschnitt 5.2.2; NCI 1978).

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind Nierenschäden bei Katzen sowie bei hohen Expositionskonzentrationen Leberschädigungen bei Ratten und eine narkotische Wirkung bei Mensch und Tier.

**MAK-Wert.** Nach dreimonatiger inhalativer Exposition gegen 1,1-Dichlorethan traten bei Katzen schwere Nierenschäden auf mit einer NOAEC von 500 ml/m<sup>3</sup> (Hofmann et al. 1971). Da in der Studie sowohl die Zeit als auch die Konzentration erhöht wurde, kann man nicht unterscheiden, ob es die Konzentration oder die Zeit (oder beides) war, die zu den Niereneffekten führten. Bei Ratte, Maus und Kaninchen gibt es keinen Hinweis auf eine Verstärkung der Wirkung mit der Zeit. Deshalb wird ein Faktor von 2 für die Zeitextrapolation bei dem Versuch mit Katzen als ausreichend angesehen, obwohl hier das Verhältnis von Versuchsdauer zu Lebensdauer deutlich geringer ist als bei Ratten und Mäusen. Unter Berücksichtigung der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1 : 2) und einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1 : 2) sowie des erhöhten Atemvolumens (1 : 2) kann aus dieser Studie ein Wert von 62,5 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet werden.

Aus dem 13-Wochen-Versuch an Ratten (Muralidhara et al. 2001) ergab sich ein NOAEL von 500 mg/kg KG. Bei 1000 mg/kg KG und Tag kam es zu transienten Veränderungen der Ausscheidung von saurer Phosphatase und N-Acetylglucosaminidase mit dem Urin. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL von 500 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 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Luftkonzentration von 875 mg/m<sup>3</sup>. Unter Berücksichtigung der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1 : 2) und einer möglichen Wirkungsverstär-

kung bei chronischer Exposition (1 : 2) kann aus dieser Studie eine Konzentration von 219 mg/m<sup>3</sup> abgeleitet werden ( $\approx$  53 ml/m<sup>3</sup>).

Aus beiden Studien ergibt sich mit dem Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 50 ml/m<sup>3</sup>.

**Spitzenbegrenzung.** Aufgrund der systemischen Toxizität wurde 1,1-Dichlorethan im Jahr 2001 der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Ein stoffspezifischer Überschreitungsfaktor konnte wegen fehlender Daten nicht angegeben werden, daher wurde für 1,1-Dichlorethan ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt (Greim 2001).

Da weiterhin keine Daten zur Halbwertszeit vorliegen, wird die Spitzenbegrenzung mit dem Basis-Überschreitungsfaktor 2 beibehalten. Reizwirkungen und präanarkotische Effekte sollten bei der damit zulässigen Kurzzeit-Konzentration von 100 ml/m<sup>3</sup> nicht zu erwarten sein.

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten traten bei 6000 ml/m<sup>3</sup> bei gleichzeitiger Maternaltoxizität in Form von erniedrigter Körpergewichtszunahme und Futeraufnahme bei den Feten vermehrt verzögerte Ossifikationen des Sternums auf. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität liegt bei 3800 ml/m<sup>3</sup>. Nach Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens beträgt die NAEC 1900 ml/m<sup>3</sup>, was einem 38-fachen Abstand zum MAK-Wert von 50 ml/m<sup>3</sup> entspricht. Da dieser Abstand als ausreichend angesehen wird und keine Teratogenität beobachtet wurde, wird die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

**Krebserzeugende Wirkung.** Die Datenlage der Genotoxizität ist uneinheitlich. In validen Studien fanden sich in vitro mit einem DNA-Reparaturtest und einem Test zum Nachweis von Schwesterchromatidaustausch zwei positive Indikatortests, die Hinweise auf eine genotoxische Wirkung in vitro liefern. Weitere Studien zur Genotoxizität mit positivem Ergebnis sind aufgrund der nicht ausreichend dargestellten Daten nicht zu bewerten. Keine Mutagenität bzw. Klastogenität zeigte sich in einem gut dokumentierten Salmonella-Mutagenitätstest sowie in zwei Tests auf Chromosomenaberrationen.

Insgesamt belegen die Daten zur Genotoxizität, dass das genotoxische Potential von 1,1-Dichlorethan im Vergleich zur toxischen Wirkung nicht im Vordergrund steht.

In einem Zelltransformationstest und einer 52-Wochen-Trinkwasserstudie sind keine Effekte beobachtet worden. Lediglich ein modifizierter Transformationstest mit Viren zeigte erhöhte Transformationen, allerdings ohne Dosisabhängigkeit. In der Kanzerogenitätsstudie kann aufgrund der hohen Mortalität keine Aussage zu spät auftretenden erhöhten Tumorzinzen getroffen werden. Die bei den weiblichen Ratten beobachteten Hämangiosarkome und Brusttumoren legen jedoch aufgrund der Vergleichbarkeit der bei 1,2-Dichlorethan beobachteten Tumortypen einen Verdacht nahe. Damit erfolgt eine Einstufung in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B.

**Keimzellmutagene Wirkung.** In einem gut dokumentierten Salmonella-Mutagenitätstest zeigte 1,1-Dichlorethan keine Mutagenität (NTP 1986 a; Zeiger et al. 1992). Zwei Salmonella-Mutagenitätstests im Exsikkator verliefen einmal mit positivem (Mitoma et al. 1984) und einmal mit negativem Ergebnis (Simmon et al. 1977). In beiden Fällen sind jedoch keine genauen Daten angegeben, sodass die Effektstärke, das Erreichen der Zytotoxizität und die Validität der Studien nicht bewertet werden können. Daher wird die Mutagenität von 1,1-Dichlorethan negativ bewertet. Es liegen keine validen In-vivo-Studien vor.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 1310 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen.

Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts werden unter Annahme einer 100%igen inhalativen Resorption und eines Atemvolumens von 10 m<sup>3</sup> 2100 mg aufgenommen. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur sensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine Befunde beim Menschen und keine Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. 1,1-Dichlorethan wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) 1,1-Dichloroethane. In: Documentation of TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, OH
- Andrews J, Nichols H, Hunter E (2003) Developmental toxicity of mixtures of di- and tetrachloroethane and dichloropropane in embryo culture. *Toxicologist* 72: 247
- Arthur D. Little Inc (1983) Cell transformation assays of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. EPA Document No. 40-8324457, NTIS/OTS0509392. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0509392.xhtml>, abgerufen am 07 Feb 2019
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2015) Toxicological profile for 1,1-dichloroethane. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp133.pdf>, abgerufen am 06 Nov 2018
- 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
- Colacci A, Arfellini G, Mazzullo M, Prodi G, Grilli S (1985) Genotoxicity of 1,1-dichloroethane. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 2: 243–245
- 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)
- DiVincenzo GD, Krasavage WJ (1974) Serum ornithine carbamyl transferase as liver response test for exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 35: 21–29. DOI: [10.1080/0002889748507002](https://doi.org/10.1080/0002889748507002)
- Dow Chemical Company (1960) Results of range finding toxicology tests on 1,1-dichloroethane. NTIS/OTS0515949. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0515949.xhtml>, abgerufen am 22 Sep 2020
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635. DOI: [10.1002/ajim.4700170507](https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507)
- Ghanayem BI, Maronpot RR, Matthews HB (1986) Association of chemically induced forestomach cell proliferation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 32: 271–278. DOI: [10.1016/0304-3835\(86\)90179-5](https://doi.org/10.1016/0304-3835(86)90179-5)
- Greim H (Hrsg) (2001) 1,1-Dichlorethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 33. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7534d0033](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7534d0033)
- Greim H (Hrsg) (2007) 1,1-Dichlorethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 43. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7534d0043](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7534d0043)
- Hamilton A, Hardy HL (1974) *Industrial toxicology*, 3. Aufl. Publishing Sciences Group, Littleton, MA
- Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res* 43: 1945–1950
- Henschler D (Hrsg) (1972) 1,1-Dichlorethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 8. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7534d0001](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7534d0001)
- Herren-Freund SL, Pereira MA (1986) Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environ Health Perspect* 69: 59–65. DOI: [10.1289/ehp.866959](https://doi.org/10.1289/ehp.866959)
- Hofmann HT, Birnstiel H, Jobst P (1971) Zur Inhalationstoxizität von 1,1- und 1,2-Dichloräthan. *Arch Toxikol* 27: 248–265
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2019) 1,1-Dichlorethan. GESTIS-Stoffdatenbank. [http://gestis.institut.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/030340.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisde:sdbdeu](http://gestis.institut.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/030340.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisde:sdbdeu), abgerufen am 30 Jan 2019
- Klaunig JE, Ruch RJ, Pereira MA (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ Health Perspect* 69: 89–95. DOI: [10.1289/ehp.866989](https://doi.org/10.1289/ehp.866989)

- McCall SN, Jurgens P, Ivanetich KM (1983) Hepatic microsomal metabolism of the dichloroethanes. *Biochem Pharmacol* 32: 207–213. DOI: [10.1016/0006-2952\(83\)90545-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(83)90545-2)
- Meulenberg CJW, Vijverberg HPM (2000) Empirical relations predicting human and rat tissue:air partition coefficients of volatile organic compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 165: 206–216. DOI: [10.1006/taap.2000.8929](https://doi.org/10.1006/taap.2000.8929)
- 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)
- 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)
- Morgan A, Black A, Belcher DR (1970) The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann Occup Hyg* 13: 219–233. DOI: [10.1093/annhyg/13.4.219](https://doi.org/10.1093/annhyg/13.4.219)
- Muralidhara S, Ramanathan R, Mehta SM, Lash LH, Acosta D, Bruckner JV (2001) Acute, subacute, and subchronic oral toxicity studies of 1,1-dichloroethane in rats: application to risk evaluation. *Toxicol Sci* 64: 135–145. DOI: [10.1093/toxsci/64.1.135](https://doi.org/10.1093/toxsci/64.1.135)
- Naylor Dana Institute (1983) DNA repair tests of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. EPA Document No. 40-8324292, NTIS/OTS0509403. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0509403.xhtml>, abgerufen am 07 Feb 2019
- NCI (National Cancer Institute) (1978) Bioassay of 1,1-dichloroethane for possible carcinogenicity. CAS No. 75-34-3. NCI-CG-TR-66. NCI, Bethesda, MD. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr066.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr066.pdf), abgerufen am 30 Jan 2019
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020) PubChem Database. 1,1-Dichloroethane, CID=6365. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6365>, abgerufen am 14 Sep 2020
- Nohmi T, Miyata R, Yoshikawa K, Ishidate M Jr (1985) [Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. I. Bacterial mutagenicity tests]. *Eisei Shikenjo Hokoku* 103: 60–64
- NTP (National Toxicology Program) (1986 a) Genetic toxicity evaluation of 1,1-dichloroethane in Salmonella/E. coli mutagenicity test or Ames test. Study 777132. NTP, Research Triangle Park, NC. [https://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/index.cfm?action=main.download&bin\\_id=12733&library\\_id=16140&fileIdsSelected=1de240ff65768bcc0165ee40dc3d08d2](https://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/index.cfm?action=main.download&bin_id=12733&library_id=16140&fileIdsSelected=1de240ff65768bcc0165ee40dc3d08d2), abgerufen am 29 Jan 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1986 b) Cytogenetic study of 1,1-dichloroethane in Chinese hamster ovary cell sister chromatid exchange test. NTP Study No. 508873\_SCE. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01022-0001-0000-8/>, abgerufen am 29 Jan 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1986 c) Cytogenetic study of 1,1-dichloroethane in Chinese hamster ovary cell chromosome aberrations test. NTP Study No. 508873\_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-01022-0002-0000-9/>, abgerufen am 29 Jan 2019
- 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
- Patlolla BP, Patlolla AK, Tchounwou PB (2005) Cytogenetic effects in mice bone marrow cells. *Int J Environ Res Public Health* 2: 101–106. DOI: [10.3390/ijerph2005010101](https://doi.org/10.3390/ijerph2005010101)
- Plaa GL, Larson RE (1965) Relative nephrotoxic properties of chlorinated methane, ethane, and ethylene derivatives in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 7: 37–44. DOI: [10.1016/0041-008x\(65\)90072-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(65)90072-4)
- Reinhardt CF, Azar A, Maxfield ME, Smith PE Jr, Mullin LS (1971) Cardiac arrhythmias and aerosol “sniffing”. *Arch Environ Health* 22: 265–279. DOI: [10.1080/00039896.1971.10665840](https://doi.org/10.1080/00039896.1971.10665840)
- Riccio E, Griffin A, Mortelmans K (1983) A comparative mutagenicity study of volatile halogenated hydrocarbons using different metabolic activation systems. *Environ Mutagen* 5: 472
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47: A142–A151. DOI: [10.1080/15298668691389595](https://doi.org/10.1080/15298668691389595)
- Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ (1974 a) Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 28: 452–464. DOI: [10.1016/0041-008x\(74\)90230-0](https://doi.org/10.1016/0041-008x(74)90230-0)
- Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ (1974 b) Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 28: 442–451. DOI: [10.1016/0041-008x\(74\)90229-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(74)90229-4)

- Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Dev Toxicol Environ Sci* 2: 249–258
- Spasovski M, Stanček S, Nosko M, Zlatec Z, Popow T (1984) [Changes in the biochemical indices of workers exposed to vinyl chloride and dichloroethane]. *Probl Khig* 9: 50–58
- 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)
- 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)
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11: 19–31. DOI: [10.1080/15459624.2013.831983](https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983)
- 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)
- 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)
- Van Dyke RA, Wineman CG (1971) Enzymatic dechlorination: Dechlorination of chloroethanes and propanes in vitro. *Biochem Pharmacol* 20: 463–470. DOI: [10.1016/0006-2952\(71\)90082-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(71)90082-7)
- Wang F-I, Kuo M-L, Shun C-T, Ma Y-C, Wang J-D, Ueng T-H (2002) Chronic toxicity of a mixture of chlorinated alkanes and alkenes in ICR mice. *J Toxicol Environ Health* 65: 279–291. DOI: [10.1080/15287390252800864](https://doi.org/10.1080/15287390252800864)
- Weisburger EK (1977) Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect* 21: 7–16. DOI: [10.1289/ehp.77217](https://doi.org/10.1289/ehp.77217)
- Williams GM, Mori H, McQueen CA (1989) Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res* 221: 263–286. DOI: [10.1016/0165-1110\(89\)90039-0](https://doi.org/10.1016/0165-1110(89)90039-0)
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 19 Suppl 21: 2–141. DOI: [10.1002/em.2850190603](https://doi.org/10.1002/em.2850190603)