

Pentachlorethan

MAK-Begründung

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:

1,1,1,2,2-Pentachlorethan,
hepatozelluläre Karzinome,
Lebertumorpromotor,
alpha-2u-Globulin, Toxizität,
MAK-Wert, maximale
Arbeitsplatzkonzentration,
Spitzenbegrenzung,
Hautresorption

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated pentachloroethane [76-01-7] considering all toxicological end points.

In a carcinogenicity study with pentachloroethane, male rats showed a non-significantly increased incidence of kidney tumours induced by the alpha-2u-globulin mechanism. This mechanism is specific to male rats and not relevant for humans. Pentachloroethane leads to hepatocellular carcinomas in B6C3F1 mice. As pentachloroethane is not genotoxic, these tumours are assumed to have been caused by tumour promotion. Although no corresponding studies are available, pentachloroethane is assumed to be a liver tumour promotor like the related compounds hexachloroethane and 1,1,2-trichloroethane for which this has been confirmed experimentally. B6C3F1 mice are known for a high incidence of spontaneously initiated liver cells and are therefore very susceptible for liver carcinogenesis via the stimulation of proliferation. Pentachloroethane may induce cytotoxic effects in the liver, probably arising from metabolically formed radicals. This effect is relevant also for humans and pentachloroethane is classified in Carcinogen Category 3 B. Pentachloroethane is neither a mutagen in vitro nor a clastogen in vivo.

In a 13-week toxicity study with rats, the body weight gain was reduced at 125 mg/kg body weight and day. Based on the NOAEL of 50 mg/kg body weight and day, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 ml/m³ has been established. By analogy with the related compounds hexachloroethane and 1,1,2,2-tetrachloroethane, no irritation is expected at this concentration. As the critical effect is systemic, pentachloroethane has been assigned to Peak Limitation Category II. The default excursion factor of 2 has been set because the half-life is not known.

There are no developmental toxicity studies of pentachloroethane and the substance has therefore been assigned to Pregnancy Risk Group D.

Model calculations predict that pentachloroethane can be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts and the substance is therefore designated with "H". There are no data that show that pentachloroethane is a skin or airway sensitizer.

Citation Note:

Hartwig A, MAK
Commission. Pentachlorethan.
MAK-Begründung. MAK
Collect Occup Health Saf.
2020 Dez;5(4):Doc074.
DOI: [10.34865/mb7601d5_4or](https://doi.org/10.34865/mb7601d5_4or)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 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/>



MAK-Wert (2019)	2 ml/m³ (ppm) \approx 17 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2019)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2019)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Ethanpentachlorid Pentalin
Chemische Bezeichnung	1,1,1,2,2-Pentachlorethan
CAS-Nr.	76-01-7
Formel	CCl ₃ -CHCl ₂ C ₂ HCl ₅
Molmasse	202,29 g/mol
Schmelzpunkt	-29 °C (NLM 2019)
Siedepunkt	162 °C (NLM 2019)
Dichte bei 20 °C	1,68 g/cm ³ (IARC 1986)
Dampfdruck bei 25 °C	4,7 hPa (NLM 2019)
log K _{OW}	3,22 (NLM 2019)
Löslichkeit bei 25 °C	0,49 g/l Wasser (NLM 2019)
1 ml/m³ (ppm) \approx 8,393 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,119 ml/m³ (ppm)

Seit dem Jahr 1991 ist es in Deutschland verboten, Pentachlorethan oder Zubereitungen davon zur Verwendung durch den privaten Endverbraucher in den Verkehr zu bringen sowie in nicht gewerblich genutzten Räumen zu verwenden (BMJV 1991). Pentachlorethan kommt nicht natürlich vor und war ein Lösungsmittel z. B. für Zellulose-Kunststoff, natürliche Gummi und Harze, für chemische Reinigungen, als Trockenmittel für Holz und zur Kohle-Reinigung. Es gibt keine Hinweise, dass Pentachlorethan noch zu diesen Zwecken eingesetzt wird. Es kann als Zwischenprodukt bei der Synthese von chlorierten Ethenen entstehen (IARC 1999).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die 40 bis 103 Wochen dauernde Schlundsondengabe von 250 oder 500 mg/kg KG und Tag an B6C3F1-Mäuse führt ab der 30. Woche zu einer hohen Mortalität und zu hepatozellulären Karzinomen. Bei Schlundsondengabe von 75 oder 150 mg Pentachlorethan/kg KG und Tag an F344-Ratten über einen Zeitraum von zwei Jahren treten aufgrund

eines α_2 -Globulin-vermittelten Mechanismus bei männlichen Ratten diffuse Entzündungen in den Nieren und Mineralisierungen in den Nierenpapillen sowie Nierentumoren auf. Pentachlorethan verursacht auch bei weiblichen Ratten erhöhte Mortalität, ohne dass dafür ein spezifischer Mechanismus oder ein Zielorgan identifiziert werden kann.

Pentachlorethan wirkt mutagen in Bakterien, Hefen und Säugerzellen. In-vivo-Mutagenitätstests liegen nicht vor. Eine klastogene Wirkung in vitro hat sich in vivo nicht bestätigt.

Eine Modellberechnung deutet auf eine gute dermale Resorption hin.

Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung und Entwicklungstoxizität fehlen.

2 Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus der Leberkanzerogenität von Pentachlorethan ist nicht bekannt. Pentachlorethan erhöhte die replikative DNA-Synthese in Hepatozyten von B6C3F1-Mäusen 39 und 48 Stunden nach der Gabe von 1000 mg/kg KG, führte also zur Zellproliferation (Miyagawa et al. 1995). Pentachlorethan hat kein relevantes genotoxisches Potential, die tumorpromovierende Wirkung wurde nicht untersucht. Die einmalige Gabe von Pentachlorethan an Mäuse führte zu einer starken Verminderung des Cytochrom-P450 (CYP450)-Gehaltes der Leber (siehe Abschnitt 3.2). Die toxische Wirkung in der Leber scheint jedoch vor allem CYP448 zu betreffen (k. w. A.; Bronzetti et al. 1989). Die intraperitoneale Gabe an männliche CD-1-Mäuse führte zu einer Induktion der CYP-Gesamtaktivität um ca. 50 % und der Aminopyrin-N-Demethylase-Aktivität um 90 %. Die Pentoxyresorufin-O-Dealkylase- und Ethoxyresorufin-O-Deethylase-(CYP1A1)-Aktivitäten wurden auf bis zu 330 % bzw. 520 % induziert (Paolini et al. 1992).

Die toxischen und kanzerogenen Wirkungen könnten auf die Entstehung von Radikalen bei der reduktiven Dechlorierung zurückzuführen sein. Studien mit Rattenlebermikrosomen bzw. -hepatozyten zur reduktiven Dechlorierung mit mehreren Chloralkanen zeigten jedoch, dass das Ausmaß der Dechlorierung bzw. der 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.

Von NMRI-Mäusen werden 2–16 % zu Trichlorethen und 3–9 % zu Tetrachlorethen metabolisiert. Beide Substanzen führen auch bei B6C3F1-Mäusen, nicht jedoch bei Osborne-Mendel-Ratten, zu hepatozellulären Karzinomen (Greim 1996; Hartwig und MAK Commission 2017). Daher ist anzunehmen, dass B6C3F1-Mäuse bei gleichem quantitativem Metabolismus wie NMRI-Mäuse bei Behandlung mit 250 bzw. 500 mg Pentachlorethan/kg KG und Tag systemisch mit 40–80 mg Trichlorethen/kg KG und Tag bzw. 23–46 mg Tetrachlorethen/kg KG und Tag exponiert gewesen sein könnten. Eventuell sind diese Metaboliten für die kanzerogene Wirkung an der Leber verantwortlich, es liegen jedoch nicht genügend Daten vor, um dies zu belegen. In den Untersuchungen mit Trichlorethen bzw. Tetrachlorethen betragen die niedrigsten wirksamen Dosierungen bei männlichen Tieren 1169 und 536 bzw. bei weiblichen Tieren 869 und 368 mg/kg KG und Tag (NTP 1983).

Auch die zu 4,2 % im verwendeten Pentachlorethan enthaltene Verunreinigung Hexachlorethan führte bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten, zu einer erhöhten Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen. Die Mäuse mit der niedrigen Pentachlorethan-Dosis (250 mg/kg KG und Tag) waren gegen 10,5, die mit der hohen Dosis (500 mg/kg KG und Tag) gegen 21 mg Hexachlorethan/kg KG und Tag exponiert (NCI 1978). Es ist unwahrscheinlich, dass diese geringe Dosis alleine für die hepatozellulären Karzinome bei der Exposition gegen Pentachlorethan verantwortlich ist. In der Untersuchung mit Hexachlorethan war die niedrigste wirksame Dosis 590 mg/kg KG und Tag (NTP 1983).

Ein Vergleich der Untersuchungen mit verschiedenen Chlorethanen zeigte, dass viele der Substanzen bei Mäusen zu einer erhöhten Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen führten, nicht jedoch bei Ratten. In-vitro-Mutagenitätstests mit den entsprechenden Substanzen waren negativ. Ein Grund für die Lebertumoren bei B6C3F1-

Mäusen im Vergleich zu Ratten kann die hohe Spontaninzidenz und ein zytotoxischer Mechanismus in der Leber sein. Die strukturähnlichen Substanzen 1,1,2-Trichlorethan (Hartwig und MAK Commission 2020 a) und Hexachlorethan (Hartwig und MAK Commission 2020 c) wirkten promovierend im Rattenleberfoci-Test, was auch für Pentachlorethan angenommen werden kann (siehe Abschnitt 5.7 und Begründungen Hartwig und MAK Commission 2020 a, b). Diese Annahme wird durch folgende Beobachtung unterstützt: Bei B6C3F1-Mäusen war auch bei den Kontrolltieren die Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen mit 187/904 (20,7 %) bei den männlichen und 30/996 (3,0 %) bei den weiblichen Tieren höher als bei Osborne-Mendel-Ratten mit 0/270 (0 %) bei den männlichen und 1/270 (0,37 %) bei den weiblichen Tieren sowie mit 7/992 (0,7 %) bei den männlichen und 1/946 (0,1 %) bei den weiblichen F344-Ratten (NTP 1983).

[U-¹⁴C]-Pentachlorethan wurde intraperitoneal an männliche Wistar-Ratten und männliche BALB/c-Mäuse verabreicht. Nach 22 Stunden wurden Leber, Nieren, Lunge und Magen auf kovalente Bindung der Radioaktivität an DNA, RNA und Proteine hin untersucht. Diese war in der Leber am höchsten und in Lunge und Leber der Maus höher als bei der Ratte. Addukte wurden jedoch nicht bestimmt (Turina et al. 1989).

In einer Kanzerogenitätsstudie mit oraler Gabe an Ratten traten keine statistisch signifikant erhöhten Tumorzinzidenzen auf, jedoch bei den männlichen Tieren ein nicht statistisch signifikanter Trend von benignen und malignen Tubuluszelltumoren der Nieren (1/50, 2/49, 4/50), der von dosisabhängiger Nierentoxizität begleitet war. Diese beruht auf einem α_{2u} -Globulin-vermittelten Mechanismus, da das Protein nachgewiesen wurde und Pentachlorethan die Zellproliferation in der Niere erhöht (Goldsworthy et al. 1988).

Bei anderen Chloralkanen wurde durch ihre Applikation eine Sensibilisierung des Herzens für Adrenalin beobachtet, d. h. es kann zu Herzrhythymien durch eine verstärkte Wirkung von Katecholaminen kommen, wenn die Herzmuskelaktivität deutlich erhöht ist. Diese Wirkung wurde für Mortalität ohne weitere pathologische Auffälligkeiten verantwortlich gemacht (Reinhardt et al. 1971). Auch in der Kanzerogenitätsstudie mit Pentachlorethan und Mäusen traten solche Todesfälle auf.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es liegen keine Untersuchungen beim Menschen vor.

Zur Bestimmung kinetischer Parameter wurden männliche F344-Ratten sechs Stunden lang gegen 2895 mg Pentachlorethan-Dampf/m³ exponiert, und anschließend in Exhalationskammern gehalten. Die maximale Metabolismusgeschwindigkeit V_{\max} betrug 9,2 mg/kg KG und Stunde (45,5 μ mol/kg KG und Stunde) und die Michaelis-Menten-Konstante 0,9 mg/l (4,45 μ M) (IARC 1999).

Der berechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Pentachlorethan beträgt nach der Formel von Buist et al. (2012) 17 und nach der von Meulenberg und Vijverberg (2000) 50,3.

Studien zur Resorption über die Haut liegen nicht vor.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und dem Algorithmus des IH SkinPerm-Modells (Tibaldi et al. 2014) Fluxe von 326 bzw. 11,9 μ g/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche (Fläche von Händen und Unterarmen) würde dies Aufnahmemengen von 652 bzw. 23,8 mg entsprechen.

Radioaktiv markiertes [¹⁴C]-Pentachlorethan (127 μ Ci/kg KG = 1,75 mg/kg KG) wurde intraperitoneal an sieben männliche Wistar-Ratten und zwölf männliche BALB/c-Mäuse verabreicht. Nach 22 Stunden wurden Leber, Nieren, Lunge und Magen auf kovalente Bindung der Radioaktivität an DNA, RNA und Proteine hin untersucht. Diese war

in der Leber am höchsten und in Lunge und Leber bei der Maus höher als bei der Ratte (Turina et al. 1989). Ein metabolischer Einbau von ^{14}C in die DNA sowie DNA-Addukte wurden jedoch nicht untersucht.

3.2 Metabolismus

Nach subkutaner Injektion von 1100 bis 1800 mg Pentachlorethan/kg KG an weibliche NMRI-Mäuse wurden in einem Zeitraum von 72 Stunden 12–51 % der Dosis unverändert abgeatmet, 2–16 % als Trichlorethen und 3–9 % als Tetrachlorethen. Die Hauptmetaboliten im Urin waren mit 16–32 % Trichlorethanol und mit 9–18 % Trichloressigsäure, die vermutlich über Chloralhydrat entstehen. Die Wiederfindung betrug 87 % (Abbildung 1; Yllner 1971).

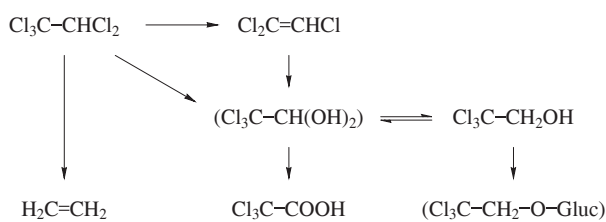


Abb. 1 Metabolismus von Pentachlorethan bei Mäusen. Metaboliten in Klammern wurden nicht isoliert (nach Yllner 1971)

Der reduktive Metabolismusweg spielt bei Pentachlorethan in vivo eine größere Rolle als bei Mono-, Di-, Tri- oder Tetrachlorethan (Loew et al. 1984).

In In-vitro-Untersuchungen an Kaninchenlebermikrosomen oder einem daraus gewonnenen CYP-System wurde bei Anwesenheit von NADPH und Sauerstoff 1,7 % Pentachlorethan dechloriert. Ohne Sauerstoff wurden hingegen 96 % zu Trichlorethen und 4 % zu 1,1,2,2-Tetrachlorethan metabolisiert (IARC 1999).

Auch mit Rattenlebermikrosomen wurde eine Dechlorierung unter anaeroben Bedingungen nachgewiesen (Nastainczyk et al. 1982; Salmon et al. 1985; Thompson et al. 1984).

Anders als bei 1,1,2-Trichlorethan wurden keine schwefelhaltigen Metaboliten gefunden, sodass im Metabolismusweg von Pentachlorethan anscheinend keine Konjugation mit Glutathion stattfindet (Loew et al. 1984).

Die einmalige intraperitoneale Gabe von 462,3 oder 925,4 mg Pentachlorethan/kg KG an Mäuse (ca. 35 oder 70 % der LD_{50}) führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des CYP450-Gehaltes (um 43 bzw. 57 %), der Aktivität der Pentoxyresorufin-O-Dealkylase (um 17 bzw. 20 %, CYP2B) und der Ethoxyresorufin-O-Deethylase (um 58 bzw. 69 %, CYP1A1) in hepatischen Mikrosomen, die 24 Stunden nach der Substanzgabe untersucht worden sind (Bronzetti et al. 1989).

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die niedrigste letale Konzentration bei Ratten lag bei 4238 ml/m^3 (k. w. A.; NTP 1983).

Die niedrigste letale Konzentration bei Mäusen betrug in einem statischen Zweistunden-Versuch 35 000 mg/m³ (\approx 4165 ml/m³) (IARC 1999).

5.1.2 Orale Aufnahme

Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen erhielten einmalig mit der Schlundsonde 0, 10, 50, 100, 500 oder 1000 mg Pentachlorethan/kg KG in Maiskeimöl. Es traten keine substanzbedingten Befunde auf und alle Tiere überlebten (NTP 1983).

Die LD₅₀ bei Ratten betrug 920 mg/kg KG (k. w. A.; NICNAS 2014).

Eine einmalige Schlundsondengabe von 525 mg Pentachlorethan/kg KG an Ratten reduzierte den Gehalt an CYP450 und die Aktivität der Epoxidhydrolase (IARC 1999).

Die niedrigsten oralen letalen Dosen bei Hunden betragen 0,5 ml/kg KG (ca. 840 mg/kg KG) und 1750 mg/kg KG (k. w. A.) (IARC 1999).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.1.4 Subkutane und intravenöse Aufnahme

Eine subkutane Dosis von 700 mg/kg KG war bei Kaninchen letal (IARC 1999). Bei weiblichen NMRI-Mäusen führte eine subkutane Injektion von 1100–1800 mg/kg KG bis 72 Stunden nach der Applikation zu keinen Todesfällen (Yllner 1971).

Die niedrigste letale Dosis bei Hunden war bei intravenöser Gabe 100 mg/kg KG (IARC 1999).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Kaninchen wurden 8–10 Monate lang drei Stunden täglich, an sechs Tagen pro Woche gegen 2, 10 oder 100 mg Pentachlorethan/m³ exponiert. Der Gesamt-Antikörper-Titer stieg während einer Typhus-Immunsierung an (k. w. A.; IARC 1999; Shmutter 1972, 1977). Weitergehende Aussagen sind dem in russischer Sprache vorliegenden Artikel aufgrund mangelnder Beschreibung von Durchführung und Untersuchungsumfang nicht zu entnehmen.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die zehntägige Schlundsondengabe von 150 mg Pentachlorethan/kg KG und Tag (Reinheit 96 %, 5 Tage/Woche) an männliche und weibliche F344-Ratten führte bei den männlichen Tieren zu einer erhöhten α_{2u} -Globulin-Konzentration in der Niere von 25,9 mg/kg Nierenfeuchtgewicht im Vergleich zur Kontrolle mit $9,1 \pm 2,3$ mg/kg Nierenfeuchtgewicht. Der [³H]-Thymidin-Labeling-Index stieg besonders im P2-Tubulussegment der Niere von $11,5 \pm 0,7$ % bei den Kontrolltieren auf $38,8 \pm 3,9$ % bei den exponierten Tieren an. Die entsprechenden Werte für die P1- und P3-Segmente betragen bei den Kontrolltieren $8,7 \pm 0,6$ % bzw. $8,5 \pm 1,5$ % und bei den exponierten Tieren $9,2 \pm 1,6$ % für beide Segmente. Bei den weiblichen Ratten betrug der Labeling-Index im P2-Segment $1,8 \pm 0,7$ % bei den Kontrolltieren und $0,8 \pm 0,2$ % bei den exponierten Tieren (Goldsworthy et al. 1988; IARC 1999).

Pentachlorethan wurde mit der Schlundsonde zwei Jahre lang an fünf Tagen pro Woche in den Dosierungen 0, 75 oder 150 mg/kg KG und Tag an F344-Ratten und 40 bis 103 Wochen lang in den Dosierungen 0, 250 oder 500 mg/kg KG und Tag an B6C3F1-Mäuse verabreicht (siehe Tabelle 1). Bei den Mäusen traten ab der 31. Woche eine hohe Mortalität und hepatozelluläre Karzinome auf. Bei männlichen Ratten führte Pentachlorethan zu diffusen Entzündungen in den Nieren und Mineralisierungen in der Nierenpapille, die von der üblichen altersbedingten Nephropathie zu

unterscheiden war, und zu einer geringen Inzidenz an malignen Tubuluszelltumoren (1/50, 2/49, 4/50). Es wurde eine Akkumulation von α_{2u} -Globulin in der Niere der männlichen F344-Ratten nachgewiesen. Pentachlorethan zeigte sowohl in der chronischen als auch in den subakuten Studien kein spezifisches Wirkspektrum, verursachte jedoch erhöhte Mortalität, besonders bei den Mäusen (siehe Tabelle 1). Als Ursachen werden die Anreicherung der Substanz im Körper und eine unspezifische Toxizität diskutiert (NTP 1983).

Tab. 1 Wirkung von Pentachlorethan nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 5 ♂, ♀	2 Wochen, 0, 10, 50, 100, 500, 1000 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl, täglich, Schlundsonde	100 mg/kg KG: NOAEL; 500 mg/kg KG: Lethargie, Mortalität 3/5 (♂) u. 3/5 (♀) zwischen 4. und 10. Tag, bei überlebenden Tieren KG-Zunahme 29% (♂) bzw. 40% (♀) ↓; 1000 mg/kg KG: Mortalität 10/10 (6 am 1. Tag, 4 am 3. Tag); keine substanzbedingten Befunde bei histopathologischer Untersuchung von Leber, Lunge, Milz	NTP 1983
Ratte, F344, je 5 ♂, ♀	3 Wochen, 0; 0,62; 1,24 mmol/kg KG und Tag (0, 125, 250 mg/kg KG und Tag) in Maiskeimöl, täglich, Schlundsonde, Histopathologie von Niere und Leber	ab 125 mg/kg KG: ♂: Nephropathie durch hyaline Tröpfchen, α_{2u} -Globulin-Akkumulation in der Niere, Nierengew. ↑, Glucose-Ausscheidung mit Urin ↑, N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase-Aktivität ↑, Aspartataminotransferase im Urin ↑ (nicht sign.), PCNA in Nierentubuluszellen ↑, ♀: rechte Niere Nierengew. ↑, ♂ u. ♀: Lebergew. ↑, Inzidenz Vakuolen in Leber ↑, Proteinausscheidung mit Urin ↑	NTP 1996
Ratte, F344, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 5, 10, 50, 125, 250 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl, 5 d/w, Schlundsonde	50 mg/kg KG: NOAEL; 125 mg/kg KG: KG-Zunahme 8% (♂) u. 8% (♀) ↓; KG Studienende 5% (♂) u. 9% (♀) ↓; 250 mg/kg KG: KG-Zunahme 10% (♂) u. 17% (♀) ↓, KG Studienende 5% (♂) u. 9% (♀) ↓; keine substanzbedingten Befunde bei histopathologischer Untersuchung	NTP 1983
Ratte, F344, je 50 ♂, ♀	103 Wochen, 0, 75, 150 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Schlundsonde	0 mg/kg KG: Mortalität 18% (♂) u. 24% (♀), chronische Entzündung in Nieren (♂) 4/50 (8%); 75 mg/kg KG: Mortalität 34% (♂) u. 28% (♀), chronische Entzündung in Nieren (♂) 14/49 (29%), Mineralisierungen in Nieren (♂), KG 4% (♂) u. 8% (♀) ↓; 150 mg/kg KG: Mortalität ↑ (♂ 48%, ♀ 50%), KG Studienende 5% (♂) u. 12% (♀) ↓, chronische Entzündung in Nieren (♂) 33/50 (66%), Mineralisierungen in Nieren (♂); chronische Entzündung in Nieren charakterisiert durch interstitielle Fibrose, Ansammlung mononukleärer Entzündungszellen im Interstitium, schwere tubuläre Dilatation im pars recta (innerer Cortex) z. T. mit Riesenzellen, hyaline Tröpfchen im Glomerulum	NTP 1983
Maus, B6C3F1, je 5 ♂, ♀	2 Wochen, 0, 10, 50, 100, 500, 1000 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl, täglich, Schlundsonde	ab 50 mg/kg KG: KG-Zunahme (♀) nicht dosisabhängig 25–50% ↓; 1000 mg/kg KG: Mortalität (♀) 1/5, KG-Zunahme 7% (♀) ↓; keine substanzbedingten Befunde bei histopathologischer Untersuchung von Leber, Lunge, Milz	NTP 1983
Maus, B6C3F1, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 5, 10, 50, 100, 500 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl, 5 d/w, Schlundsonde	500 mg/kg KG: Mortalität (♀) 1/5, KG-Zunahme 8% (♀) ↓; keine substanzbedingten Befunde bei histopathologischer Untersuchung	NTP 1983

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀	41–103 Wochen, 0, 250, 500 mg/kg KG und Tag, 5 d/w, Schlundsonde	<p>0 mg/kg KG: Mortalität Studienende (♂) 6/25 (24 %) u. (♀) 12/50 (24%);</p> <p>250 mg/kg KG: Mortalität (♂) ab 31. Wo, Studienende Mortalität (♂) 28/50 (56%), 42.–104. Wo mittleres KG (♂) 30 % ↓,</p> <p>Mortalität (♀) ab 53. Wo, Studienende Mortalität (♀) 41/50 (82%), ab 70. Wo mittleres KG (♀) ca. 10 % ↓;</p> <p>ab 250 mg/kg KG: hepatozelluläre Karzinome (s. Abschnitt 5.7);</p> <p>500 mg/kg KG: Mortalität (♂) ab 18. Wo, 41. Wo Mortalität (♂) 42/50 (84%) – restliche 8 Tiere (+ 25 Kontrolltiere) in 41. Wo mit untersucht, ab 12. Wo keine KG-Zunahme (♂),</p> <p>Mortalität (♀) ab 38. Wo, alle (♀) bis 74. Wo gestorben, ab 70. Wo mittleres KG (♀) ca. 10 % ↓</p>	NTP 1983

PCNA: Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen

In einer dreiwöchigen Studie erhielten männliche F344-Ratten täglich mit der Schlundsonde äquimolare Dosierungen verschiedener halogener Ethan-Verbindungen (mit drei oder mehr Chloratomen, vier oder mehr Bromatomen, oder Chlor- und Fluoratomen), um die Nierentoxizität vergleichend zu charakterisieren. Eingesetzt wurden die Dosierungen 0; 0,62 oder 1,24 mmol/kg KG und Tag, und es erfolgte eine histopathologische Untersuchung von Niere und Leber. Durch die Gabe von Pentachlorethan zeigte sich bei den männlichen Ratten eine deutliche Nephropathie durch die Bildung hyaliner Tröpfchen, ein erhöhtes Nierengewicht, eine erhöhte Glucose-Ausscheidung mit dem Urin, eine erhöhte N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase-Aktivität und ein nicht statistisch signifikanter Anstieg von Aspartataminotransferase im Urin. Das Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen der Nierentubuluszellen lag dreimal so hoch wie bei Kontrolltieren, war jedoch nicht dosisabhängig. Auch in der rechten Niere weiblicher F344-Ratten war das Nierengewicht erhöht, ohne dass Hinweise auf die Bildung hyaliner Tröpfchen auftraten. Bei männlichen und weiblichen Ratten war die Protein-Ausscheidung mit dem Urin, das Lebergewicht und die Inzidenz zytoplasmatischer Vakuolenbildung in der Leber erhöht (NTP 1996).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor. Nach Angaben in Sicherheitsdatenblättern wirkt Pentachlorethan reizend an Auge und Atemwegen, Untersuchungen dazu sind jedoch nicht beschrieben (NTP 1983). In Schlundsondenstudien werden keine Reizwirkungen am Vormagen von Ratte und Maus berichtet. Eine reizende Wirkung ist daher wenig wahrscheinlich.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im Microscreen-Prophagen-Induktions-Test mit Lambda-Lysogen-WP2_S-Zellen war Pentachlorethan in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ab einer Konzentration von 25,8 mM positiv. Zytotoxizität wurde bei 206,5 mM beobachtet. Ohne Zugabe metabolischer Aktivierung war das Testergebnis negativ (De Marini und Brooks 1992).

In Hefen, die sich in der stationären Wachstumsphase befanden, wurde in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems eine leichte, statistisch signifikante Induktion von Punktmutationen und Genkonversionen beobachtet. Statistisch signifikante, konzentrationsabhängige Ergebnisse wurden ohne Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems erhalten, wenn sich die Zellen in der logarithmischen Wachstumsphase befanden. In dieser Phase ist der Gehalt an CYP in den Hefezellen hoch (Bronzetti et al. 1989).

Pentachlorethan war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus Lebern von mit Aroclor 1254 behandelten männlichen Sprague-Dawley-Ratten oder männlichen Syrischen Hamstern nicht mutagen in Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535 und TA1537 bis zur toxischen Konzentration von 333 µg/Platte (Haworth et al. 1983; NTP 1981).

In den Ovar-Zellen des Chinesischen Hamsters wurde in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bei 100–160 µg Pentachlorethan/ml konzentrationsabhängig eine Induktion von Schwesterchromatidaustauschen beobachtet. Eine Konzentration von 50 µg/ml war unwirksam, und ab 200 µg/ml trat starke Zytotoxizität auf. In Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus Rattenleber wurde ein negatives Ergebnis erhalten (Galloway et al. 1987).

Bis zur höchsten Konzentration von 266 µg Pentachlorethan/ml kam es in Ovar-Zellen des Chinesischen Hamsters in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus Rattenleber nach 10,5 oder 21 Stunden Inkubationszeit nicht zu einer erhöhten Inzidenz an Chromosomenaberrationen. Bei den höchsten Konzentrationen trat Zytotoxizität auf. Die Positivkontrollen Mitomycin-C und Cyclophosphamid waren in dem Testsystem positiv (Galloway et al. 1987).

In Lungen-Fibroblasten des Chinesischen Hamsters wurden strukturelle Chromosomenaberrationen und Polyploidien in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems induziert. Nach Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems aus Rattenleber war das Ergebnis negativ (Matsuoka et al. 1996).

Im TK^{+/-}-Test in Maus-Lymphomzellen L5178Y wurden Mutationen induziert (McGregor et al. 1988; Sofuni et al. 1996).

Tab. 2 Genotoxizität von Pentachlorethan in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A. ^{b)}	
Prophagen-Induktion	E. coli WP2s (λ)	0,1–206 mM	25,8 mM	≥ 206,5 mM	-	+	De Marini und Brooks 1992
Genkonversion und reverse Punktmutation	Saccharomyces cerevisiae D7	stationäre W.: 2,5–10 mM	stationäre W.: ab 2,5 mM	höhere Toxizität in logarithmischer W. als in stationärer W. stationäre W.: ab 2,5 mM logarithm. W.: ab 0,5 mM	stationäre W.: - logarithm. W.: +	+	Bronzetti et al. 1989
	Genkonversion am trp-Lokus	logarithm. W.: 0,5–2,5 mM	(+m. A.) logarithm. W.: ab 1 mM				

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A. ^{b)}	
	Saccharomyces cerevisiae D7 reverse Punktmutation am ilv-Lokus	stationäre W.: 2,5–10 mM logarithm. W.: 0,5–2,5 mM	stationäre W.: bei 7,5 mM (+m. A.) logarithm. W.: ab 1 mM (+m. A.)	stationäre W.: ab 2,5 mM logarithm. W.: k. A.	stationäre W.: – logarithm. W.: k. A.	stationäre W.: + logarithm. W.: +	
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	3–333	–	333	–	– ^{b), c)}	Haworth et al. 1983; NTP 1981
SCE	CHO-Zellen	–m. A.: 16,1–537 µg/ml +m. A.: 101–172 µg/ml	–m. A.: 100 µg/ml	–m. A.: 200 µg/ml +m. A.: 172 µg/ml	+	–	Galloway et al. 1987; NTP 1982 a
CA	CHO-Zellen	–m. A.: 128,8–266 µg/ml +m. A.: 112,5–266 µg/ml	–	–m. A.: 225 µg/ml +m. A.: 193 µg/ml	–	–	Galloway et al. 1987; NTP 1982 b
strukturelle CA	CHL-Zellen	80–600 µg/ml	–m. A.: 600 µg/ml	–m. A.: 600 µg/ml	+	–	Matsuoka et al. 1996
Polyploidie	CHL-Zellen	80–600 µg/ml	–m. A.: 80 µg/ml	–m. A.: 600 µg/ml	+	–	Matsuoka et al. 1996
TK ^{+/-}	Maus-Lymphomzellen L5178Y	6,25–200 µg/ml	70 µg/ml	200 µg/ml	+	n. d.	McGregor et al. 1988; Sofuni et al. 1996
TK ^{+/-}	Maus-Lymphomzellen L5178Y (Mikrotiter-Methode)	20–100 µg/ml	–m. A.: 80 µg/ml	k. A.	+	–	Sofuni et al. 1996

a) wenn nicht anders angegeben [µg/Platte]; b) metabolische Aktivierung aus Rattenleber; c) metabolische Aktivierung aus Hamsterleber
CA: Chromosomenaberration; k. A.: keine Angabe; m. A.: metabolisches Aktivierungssystem; n. d.: nicht durchgeführt;
SCE: Schwesterchromatidaustausch; TK: Thymidin-Kinase; W: Wachstumsphase

5.6.2 In vivo

Ein Sex-Linked-Recessive-Lethal-Test an *Drosophila melanogaster* war bei Gabe von 300 mg Pentachlorethan/l Futter oder 800 mg/l als Injektion negativ (Foureman et al. 1994).

Wurde [U-¹⁴C]-Pentachlorethan intraperitoneal an männliche Wistar-Ratten und männliche BALB/c-Mäuse verabreicht, band es an DNA, RNA und Proteine in Leber, Magen, Lunge und Nieren (Turina et al. 1989). Ein metabolischer Einbau von ¹⁴C in die DNA sowie DNA-Addukte wurden jedoch nicht untersucht.

Pentachlorethan erhöhte die replikative DNA-Synthese als Maß für Zellproliferation in Hepatozyten von B6C3F1-Mäusen 39 und 48 Stunden nach der Gabe von 1000 mg/kg KG (Miyagawa et al. 1995).

Bei vier männlichen B6C3F1-Mäusen wurden 23 Stunden nach intraperitonealer Gabe von 0, 475, 950 oder 1900 mg Pentachlorethan/kg KG in Maiskeimöl keine erhöhten Häufigkeiten von Schwesterchromatidaustausch im Knochenmark festgestellt (NTP 1987 a).

Bei männlichen Mäusen traten 17 Stunden nach intraperitonealer Gabe von 0, 475, 950 oder 1900 mg Pentachlorethan/kg KG in Maiskeimöl im Knochenmark keine erhöhten Inzidenzen an Chromosomenaberrationen auf. Die

Gruppen bestanden aus je acht Tieren (NTP 1987 b). Auch 36 Stunden nach intraperitonealer Gabe von 0, 325, 650 oder 1300 mg Pentachlorethan/kg KG in Maiskeimöl war die Inzidenz an Chromosomenaberrationen im Knochenmark nicht erhöht (NTP 1992).

Bei männlichen B6C3F1-Mäusen traten 24 Stunden nach der letzten von drei intraperitonealen Gaben von 39–2500 mg Pentachlorethan/kg KG in Maiskeimöl bis zur Dosis von 625 mg/kg KG keine erhöhten Mikronukleus-Häufigkeiten im Knochenmark auf. Das Verhältnis von PCE/NCE blieb unverändert. Höhere Dosierungen konnten nicht ausgewertet werden. Die Gruppen bestanden aus je fünf Tieren (NTP 1995).

Ein Mikronukleustest mit Knochenmarkszellen von CD-1-Mäusen zeigte nach einmaliger i.p. Applikation mit bis zu 2000 mg Pentachlorethan/kg KG ein negatives Ergebnis (Crebelli et al. 1999).

Fazit

Pentachlorethan ist *in vitro* mutagen in Bakterien und Hefen. Eine mutagene Wirkung wird auch in Mauslymphomzellen mit dem TK^{+/-}-Test beobachtet. Der Stoff induziert in Säugerzellen SCE und Chromosomenaberrationen nur in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems, nach Zugabe werden negative Ergebnisse erhalten. Nach intraperitonealer Gabe wirkt Pentachlorethan im Knochenmark von Mäusen nicht klastogen. Bei Säugetieren liegen keine Mutagenitätstests *in vivo* oder Tests an Keimzellen vor.

5.7 Kanzerogenität

Pentachlorethan wurde mit der Schlundsonde zwei Jahre lang in den Dosierungen 0, 75 oder 150 mg/kg KG und Tag an F344-Ratten verabreicht. Es traten keine statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen auf. Bei männlichen Tieren wurde ein nicht statistisch signifikanter Trend von benignen und malignen Tubuluzelltumoren der Nieren (1/50, 2/49, 4/50) beobachtet, der von dosisabhängiger Nierentoxizität begleitet war. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter negativer Trend für Fibrome im subkutanen Gewebe bei männlichen Ratten und für Adenome der Hypophyse bei männlichen und weiblichen Tieren. Für weitere Befunde siehe Abschnitt 5.2.2. Es wurde eine Akkumulation von α_{2u} -Globulin in der Niere der männlichen F344-Ratten nachgewiesen. Die durch diesen Mechanismus hervorgerufenen Tumoren in der Niere bei der männlichen Ratte haben für den Menschen keine Relevanz (NTP 1983). Pentachlorethan wirkte nicht leberkanzerogen bei F344-Ratten.

Bei der chronischen Schlundsondengabe von 0, 250 oder 500 mg Pentachlorethan/kg KG und Tag an B6C3F1-Mäuse (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 5.2.2) trat eine erhöhte Mortalität auf. Bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe starben bis zur 41. Woche 42 von 50 Tieren, die acht verbliebenen wurden, wie auch 25 männliche Tiere aus der Kontrollgruppe, in der 41. Woche getötet und untersucht. Nur 22 von 50 Tieren (44 %) der niedrigen Dosisgruppe lebten am Ende der Studiendauer noch. Bei den weiblichen Mäusen waren alle Hochdosistiere bis zur 74. Woche gestorben und nur neun von 50 (18 %) der niedrigen Dosisgruppe lebten am Studienende noch. Die Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen war bei den männlichen und den weiblichen exponierten Mäusen im Vergleich zu derjenigen der Kontrolltiere erhöht, aufgrund der erhöhten Mortalität ist allerdings die übliche statistische Auswertung nur bedingt möglich (NTP 1983). Pentachlorethan wirkte leberkanzerogen bei B6C3F1-Mäusen.

Tab. 3 Studie zur Kanzerogenität von Pentachlorethan

Autor:	NTP 1983		
Stoff:	Pentachlorethan (95,5% rein, 4,2% Hexachlorethan)		
Spezies:	Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀		
Applikation:	Schlundsonde		
Konzentration:	0, 250, 500 mg/kg KG und Tag		
Dauer:	40–103 Wochen, 5 Tage/Woche		
Toxizität:	ab 250 mg/kg KG: erhöhte Mortalität		
		Dosis (mg/kg KG und Tag)	
		0	250
		500	
Überlebende	♂	19/25 (76 %) 103. Wo (25 weitere nach 41. Woche untersucht)	22/50 (44 %) 103. Wo
	♀	38/50 (76 %) 103. Wo	9/50 (18 %) 103. Wo
			8/50 (16 %) 41. Wo (= Versuchsende)
			0/50 (0 %) 74. Wo
Tumoren			
Leber:			
hepatozelluläre Adenome			
Gesamt	♂	10/48 (21 %)	4/44 (9 %)
0.–52. Wo	♂	5/25 (20 %)	0/2 (0 %)
53.–103. Wo	♂	0/4 (0 %)	2/18 (11 %)
Studienende 104. Wo	♂	5/19 (26 %)	2/24 (8 %)
		P = 0,235 N ^{a)}	P = 0,162 N ^{b)}
Gesamt	♀	2/46 (4 %)	8/42 (19 %)
adjustiert ^{c)}	♀	5,4 %	44,6 %
Studienende 104. Wo	♀	2/37 (5 %)	3/9 (33 %)
Statistik-Tests			
Life-Table-Test	♀	P < 0,001 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}
Incidental-Tumor-Test	♀	P = 0,060 ^{a)}	P = 0,023 ^{b)}
Cochran-Armitage-Trend			d)
Fisher-Exact-Test	♀	P < 0,001 ^{a)}	P = 0,032 ^{b)}
hepatozelluläre Karzinome			
Gesamt	♂	4/48 (8 %)	26/44 (59 %)
0.–52. Wo	♂	0/25 (0 %)	1/2 (50 %)
53.–103. Wo	♂	0/4 (0 %)	9/18 (50 %)
Studienende 104. Wo	♂	4/19 (21 %)	16/24 (67 %)
		P < 0,001 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}
Gesamt	♀	1/46 (2 %)	28/42 (67 %)
adjustiert ^{c)}	♀	2,7 %	84,6 %
Studienende	♀	1/37 (3 %)	5/9 (56 %)

Tab. 3 (Fortsetzung)

Statistik-Tests				
Life-Table-Test	♀	P < 0,001 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}	P < 0,001 ^{b)}
Incidental-Tumor-Test	♀	P = 0,005 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}	d)
Cochran-Armitage-Trend				
Fisher-Exact-Test	♀	P = 0,004 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}	P < 0,001 ^{b)}
hepatozelluläre Adenome und Karzinome				
Gesamt	♂	14/48 (29%)	30/44 (68%)	14/45 (31%)
0.–52. Wo	♂	5/25 (20%)	1/2 (50%)	14/45 (31%)
53.–103. Wo	♂	0/4 (0%)	11/18 (61%)	–
Studienende 104. Wo	♂	9/19 (47%)	18/24 (75%)	–
		P = 0,026 ^{a)}	P = 0,005 ^{b)}	P = 0,237 ^{b)}
Gesamt	♀	3/46 (7%)	36/42 (86%)	32/45 (71%)
adjustiert ^{c)}	♀	8,1%	96,8%	93,6%
Studienende 104. Wo	♀	3/37 (8%)	8/9 (89%)	–
Statistik-Tests				
Life-Table-Test	♀	P < 0,001 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}	P < 0,001 ^{b)}
Incidental-Tumor-Test	♀	P < 0,001 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}	d)
Cochran-Armitage-Trend				
Fisher-Exact-Test	♀	P < 0,001 ^{a)}	P < 0,001 ^{b)}	P < 0,001 ^{b)}

^{a)} Trend-Test; „N“ = negativer Trend

^{b)} paarweiser Vergleich mit Kontrolle

^{c)} geschätzte Lebenszeit-Tumorinzidenz nach Adjustierung für zwischenzeitliche Mortalität

^{d)} wegen hoher Mortalität keine statistische Auswertung möglich

Ein Vergleich der Untersuchungen mit verschiedenen Chlorethanen zeigte, dass viele der Substanzen zu einer erhöhten Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen bei Mäusen, nicht jedoch bei Ratten führten. Ein gemeinsamer Mechanismus wird vermutet. Das könnte die tumorpromovierende Wirkung sein, da In-vitro-Mutagenitätstests mit den entsprechenden Substanzen negativ waren (siehe Abschnitt 2).

Fazit: Pentachlorethan hat kein relevantes genotoxisches Potential, die tumorpromovierende Wirkung ist nicht untersucht worden. Da aber strukturverwandte Substanzen mit gleichem Wirkprofil wie Hexachlorethan und 1,1,2-Trichlorethan in einem Leberfoci-Test an Ratten promovierend, nicht aber initiiierend wirken, sind die Lebertumoren bei Mäusen sehr wahrscheinlich auf die Promotion von spontan initiierten Zellen in der Leber zurückzuführen. Diese liegen bei B6C3F1-Mäusen in hoher Anzahl vor und führen zu relativ hohen Spontaninzidenzen von Lebertumoren bei diesem für die Leberkanzerogenese empfindlichen Mäusestamm, während Ratten aufgrund der geringen Spontaninzidenz unempfindlicher für eine tumorpromovierende Wirkung an der Leber sind.

6 Bewertung

Es liegen keine Informationen zur Wirkung beim Menschen vor.

Pentachlorethan führt bei B6C3F1-Mäusen zu hepatozellulären Karzinomen, wobei die Spontaninzidenz bei dieser Spezies sehr hoch ist. Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen kommt es zu erhöhter Mortalität ohne spezifische Toxizität.

MAK-Wert. In einer 13-Wochen-Studie mit fünftägiger Schlundsondengabe pro Woche haben männliche und weibliche F344-Ratten ab 125 mg Pentachlorethan/kg KG und Tag eine im Vergleich zu den Kontrolltieren um 8 % verminderte Körpergewichtszunahme. Der systemische NOAEL beträgt 50 mg/kg KG und Tag.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL 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), eine orale Resorption von 95 %, wie sie bei Hexachlorethan bestimmt worden ist (Hartwig und MAK Commission 2020 c), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Da es sich um einen Wert aus Tierstudien handelt (1 : 2) und ein Absinken des NOAEL bei chronischer Exposition nicht ausgeschlossen werden kann (1 : 2), errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 20,8 mg/m³ in der Luft. Dies entspricht 2,5 ml/m³, weil Pentachlorethan bei dieser Konzentration auch als Dampf vorliegen kann. Mit dem Preferred Value Approach ergibt sich ein MAK-Wert von 2 ml Pentachlorethan/m³.

In Sicherheitsdatenblättern wird Pentachlorethan als reizend an Auge und Atemwegen beschrieben, Untersuchungen dazu sind jedoch nicht beschrieben. Aus den oralen Tierstudien ergeben sich keine Hinweise auf ein stark reizendes Potential, da auch nach zweijähriger Schlundsondengabe keine Befunde am Vormagen berichtet werden. Für die strukturähnlichen Chloralkane Hexachlorethan und 1,1,2,2-Tetrachlorethan liegen die NOAEC für eine reizende Wirkung am Atemtrakt bei 48 ml/m³ (inhalative Tierstudien; Hartwig und MAK Commission 2020 c) bzw. bei ca. 13 ml/m³ (eingeschränkt bewertbare Probandenstudien; Hartwig und MAK Commission 2020 b). Aufgrund der sehr ähnlichen Molekülstruktur ist zu erwarten, dass Pentachlorethan bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 2 ml/m³ nicht reizend wirkt.

Spitzenbegrenzung. Wegen der systemischen Wirkung als kritischem Effekt erfolgt die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II. Daten zur Halbwertszeit liegen nicht vor, deshalb wird der Basis-Überschreitungs-faktor 2 festgesetzt. Reizwirkungen sollten bei der zulässigen Kurzzeit-Konzentration von 4 ml/m³ nicht zu erwarten sein, wenn die Daten zu Hexachlorethan und 1,1,2,2-Tetrachlorethan herangezogen werden (siehe oben).

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität mit Pentachlorethan vor. Daher wird Pentachlorethan der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Die Schlundsondengabe von Pentachlorethan führt bei Ratten zu keinen statistisch signifikant erhöhten Tumorzinidenzen. Bei männlichen Tieren zeigt sich jedoch ein nicht statistisch signifikanter Trend zu benignen und malignen Tubuluszelltumoren der Nieren, die durch den α_{2u} -Globulin-vermittelten Mechanismus entstehen. Entsprechende Proteine sind in Kurzzeitversuchen bei männlichen Ratten nach Pentachlorethan-Exposition nachgewiesen worden. Dieser Mechanismus ist nicht humanrelevant. Bei B6C3F1-Mäusen kommt es zu einer statistisch signifikant erhöhten Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen. Pentachlorethan zeigt in vivo kein genotoxisches Potential. Die strukturverwandten Substanzen Hexachlorethan und 1,1,2-Trichlorethan wirken in einem Leberfoci-Test an Ratten promovierend, nicht aber initiiierend, was für Pentachlorethan nicht untersucht ist. Daher ist davon auszugehen, dass die Lebertumoren bei Mäusen sehr wahrscheinlich auf die Promotion von spontan initiierten Zellen in der Leber zurückzuführen sind. Diese liegen in hoher Anzahl bei B6C3F1-Mäusen vor und führen zu relativ hohen Spontaninzidenzen von Lebertumoren bei diesem für die Leberkanzerogenese empfindlichen Mäusestamm. Die im Metabolismus entstehenden Radikale oder oxidative Stoffwechselprodukte könnten zytotoxisch in der Leber wirken und so die Lebertumoren auslösen. Dieser Mechanismus kann auch beim Menschen nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist bei hohen Pentachlorethan-Konzentrationen von einem Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung in der Leber auszugehen, bei der die Genotoxizität nicht im Vordergrund steht. Diese kanzerogene Wirkung bei der Maus wird jedoch nicht durch Untersuchungen an der Ratte bestätigt. Daher erfolgt für Pentachlorethan eine Einstufung in die Kategorie 3 B für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Pentachlorethan ist in vitro mutagen in Bakterien und Hefen. Eine mutagene Wirkung wird auch in Mauslymphomzellen mit dem TK^{+/-}-Test beobachtet. Der Stoff induziert nur in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems Schwesterchromatidaustausche und Chromosomenaberrationen in

Säugerzellen, nach Zugabe werden negative Ergebnisse erhalten. Dies lässt vermuten, dass in vivo keine mutagene Wirkung auftritt bzw. diese nicht im Vordergrund steht. Die Kanzerogenitätsstudien bestätigen diese Vermutung (siehe oben). Nach intraperitonealer Gabe wirkt Pentachlorethan im Knochenmark von Mäusen nicht klastogen. Somit ist die klastogene Wirkung, die in In-vitro-Testsystemen beobachtet worden ist, in vivo nicht nachzuweisen. Mutagenitätstests in vivo oder Tests an Keimzellen liegen nicht vor. Die Erreichbarkeit der Keimzellen ist nicht gezeigt. Auf der vorliegenden Datenbasis erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Aus einer Modellrechnung für den Menschen (Abschnitt 3.1) ist eine maximale dermale Aufnahme von 652 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abzuschätzen.

Für den Menschen lässt sich eine systemische tolerable Konzentration von 20,8 mg/m³ berechnen (siehe oben). Bei 100 % inhalativer Resorption und einem Atemvolumen von 10 m³ beträgt die systemisch tolerable Menge 208 mg.

Damit liegt die Aufnahme über die Haut über der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird mit „H“ markiert.

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

Literatur

- BMJV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz) (Hrsg) (1991) Erste Verordnung zum Schutz des Verbrauchers vor bestimmten aliphatischen Chlorkohlenwasserstoffen (1. Chloraliphatenverordnung – 1. aCKW-V). Bundesgesetzblatt I (28): 1059
- Bronzetti G, Morichetti E, Del Carratore R, Rosellini D, Paolini M, Cantelli-Forti G, Grilli S, Velloso R (1989) Tetrachloroethane, pentachloroethane, and hexachloroethane: genetic and biochemical studies. *Teratog Carcinog Mutagen* 9: 349–357. DOI: [10.1002/tcm.1770090603](https://doi.org/10.1002/tcm.1770090603)
- 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, 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)
- DeMarini DM, Brooks HG (1992) Induction of prophage lambda by chlorinated organics: Detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen* 19: 98–111. DOI: [10.1002/em.2850190204](https://doi.org/10.1002/em.2850190204)
- 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)
- Fouremant P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 23: 208–227. DOI: [10.1002/em.2850230310](https://doi.org/10.1002/em.2850230310)
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10 Suppl: 1–35. DOI: [10.1002/em.2850100502](https://doi.org/10.1002/em.2850100502)
- Goldsworthy TL, Lyght O, Burnett VL, Popp JA (1988) Potential role of alpha-2 mu-globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 96: 367–379. DOI: [10.1016/0041-008x\(88\)90095-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(88)90095-6)
- Greim H (Hrsg) (1996) Trichlorethen. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7901d0022](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7901d0022)
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Tetrachlorethen. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 2: 878–985. DOI: [10.1002/3527600418.mb12718d0063](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12718d0063)
- Hartwig A, MAK Commission (2020 a) 1,1,2-Trichlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 5: Doc077. DOI: [10.34865/mb7900d5_4ad](https://doi.org/10.34865/mb7900d5_4ad)

- Hartwig A, MAK Commission (2020 b) 1,1,2,2-Tetrachlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 5: Doc030. DOI: [10.34865/mb7934d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb7934d5_2ad)
- Hartwig A, MAK Commission (2020 c) Hexachlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 5: Doc026. DOI: [10.34865/mb6772d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb6772d5_2ad)
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ Mutagen 5 Suppl: 3–49. DOI: [10.1002/em.2860050703](https://doi.org/10.1002/em.2860050703)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1986) Pentachloroethane. In: Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Bd 41. IARC Press, Lyon, 99–111. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1589/6cbc08eaf3b1969806bbb96f6aa5e5f4f5af4aa9.pdf, abgerufen am 09 Mai 2018
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Pentachloroethane. In: 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 Press, Lyon, 1519–1523. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf, abgerufen am 07 Mai 2018
- Loew GH, Rebagliati M, Poulsen M (1984) Metabolism and relative carcinogenic potency of chloroethanes: a quantum chemical structure-activity study. Cancer Biochem Biophys 7: 109–132
- Matsuoka A, Yamakage K, Kusakabe H, Wakuri S, Asakura M, Noguchi T, Sugiyama T, Shimada H, Nakayama S, Kasahara Y, Takahashi Y, Miura KF, Hatanaka M, Ishidate M Jr, Morita T, Watanabe K, Hara M, Odawara K, Tanaka N, Hayashi M, Sofuni T (1996) Re-evaluation of chromosomal aberration induction on nine mouse lymphoma assay ‘unique positive’ NTP carcinogens. Mutat Res 369: 243–252. DOI: [10.1016/s0165-1218\(96\)90029-4](https://doi.org/10.1016/s0165-1218(96)90029-4)
- McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen 12: 85–154. DOI: [10.1002/em.2860120111](https://doi.org/10.1002/em.2860120111)
- Meulenber 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)
- 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 hexachloroethane for possible carcinogenicity, CAS No. 67-72-1. NCI-CG-TR-68. NCI, Bethesda, MD. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr068.pdf, abgerufen am 13 Jun 2018
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2014) IMAP Single Assessment Report. Ethane, pentachloro-: human health tier II assessment. Australian Government Department of Health, Sydney. https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Ethane%2C%20pentachloro-_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf, abgerufen am 30 Nov 2020
- NLM (National Library of Medicine) (2019) Pentachloroethane. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/76-01-7>, abgerufen am 03 Jan 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1981) Genetic toxicity evaluation of pentachloroethane in Salmonella/E. coli mutagenicity test or Ames test. Study 926918. NTP, Research Triangle Park, NC. https://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/index.cfm?action=main.download&bin_id=12960&library_id=16367&fileIdsSelected=1de240ff65768bcc0165ee417cfc0a19, abgerufen am 28 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1982 a) Cytogenetic study of pentachloroethane in Chinese hamster ovary cell sister chromatid exchange test. NTP Study ID 818137_SCE. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-02642-0001-0000-7/>, abgerufen am 28 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1982 b) Cytogenetic study of pentachloroethane in Chinese hamster ovary cell chromosome aberrations test. NTP Study ID 818137_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-02642-0002-0000-8/>, abgerufen am 28 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1983) Carcinogenesis bioassay of pentachloroethane (CAS No. 76-01-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study). TR 232. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr232.pdf, abgerufen am 08 Mai 2018
- NTP (National Toxicology Program) (1987 a) Cytogenetic study of pentachloroethane in rodent sister chromatid exchange test. NTP Study ID 868606_SCE. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-02642-0007-0000-3/>, abgerufen am 28 Sep 2020

- NTP (National Toxicology Program) (1987 b) Cytogenetic study of pentachloroethane in rodent chromosome aberrations test. NTP Study ID 868606_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-02642-0008-0000-4/>, abgerufen am 28 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1992) Cytogenetic study of pentachloroethane in rodent chromosome aberrations test. NTP Study ID 868606_CA. <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/genetox/002-02642-0008-0000-4/>, abgerufen am 28 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1995) Genetic toxicity evaluation of pentachloroethane (76-01-7) in micronucleus study A48831 in B6C3F1 mice. NTP, Research Triangle Park, NC. https://tools.niehs.nih.gov/cebs3/views/index.cfm?action=main.download&bin_id=10264&library_id=13671&fileIdSelected=1de240ff6604d3e201660c33ed33031b, abgerufen am 08 Mai 2018
- NTP (National Toxicology Program) (1996) NTP technical report on renal toxicity studies of selected halogenated ethanes administered by gavage to F344/N rats. Toxicity report series no. 45. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox045.pdf, abgerufen am 07 Mai 2018
- 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. DOI: [10.1080/02772249209357846](https://doi.org/10.1080/02772249209357846)
- 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)
- 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, Walkin CM, Freedman RB (1985) Dechlorination of halocarbons by microsomes and vesicular reconstituted cytochrome P-450 systems under reductive conditions. *Br J Ind Med* 42: 305–311. DOI: [10.1136/oem.42.5.305](https://doi.org/10.1136/oem.42.5.305)
- Shmutter LM (1972) [Effect of chronic action of small concentrations of chlorinated hydrocarbons on the production of various classes of immunoglobulins]. *Gig Sanit* 37: 36–40
- Shmutter LM (1977) [Effect of chronic exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons the ethane series on the specific and nonspecific immunological reactivity of experimental animals]. *Gig Tr Prof Zabol* (8): 38–43
- Sofuni T, Honma M, Hayashi M, Shimada H, Tanaka N, Wakuri S, Awogi T, Yamamoto KI, Nishi Y, Nakadate M (1996) Detection of in vitro clastogens and spindle poisons by the mouse lymphoma assay using the microwell method: interim report of an international collaborative study. *Mutagenesis* 11: 349–355. DOI: [10.1093/mutage/11.4.349](https://doi.org/10.1093/mutage/11.4.349)
- 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)
- Turina MP, Colacci A, Grilli S, Mazzullo M, Prodi G, Lattanzi G (1989) Metabolic activation and covalent binding to nucleic acids of pentachloroethane as short-term test of genotoxicity. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 63: 81–91
- Yllner S (1971) Metabolism of pentachloroethane in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 29: 481–489. DOI: [10.1111/j.1600-0773.1971.tb00622.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1971.tb00622.x)