

2,2'-Dichlordiethylether

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

2,2'-Dichlordiethylether;
Toxizität; Reizwirkung;
MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
Hautresorption;
Spitzenbegrenzung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 2,2'-dichlorodiethyl ether [111-44-4] considering all toxicological end points. In a study from 1933, 2,2'-dichlorodiethyl ether in concentrations of 100 ml/m³ and above showed irritating effects in humans. At 35 ml/m³ a clearly perceptible unpleasant odour was described and this concentration was irritating in guinea pigs. Reduced body weight gain was observed in rats in a chronic feeding study. This effect was more pronounced in female animals. In a combined repeated dose toxicity study screening also for reproduction/developmental toxicity in rats, the NOAEL for systemic effects was 15 mg/kg body weight and day, the highest dose tested. On this basis, the maximum concentration at the workplace (MAK value) has been set at 0.5 ml/m³. As the critical effect of 2,2'-dichlorodiethyl ether is systemic, Peak Limitation Category II has been assigned with an excursion factor of 2. As substances with a higher irritation potency like monochloroacetic acid and 2-chloroethanol have similar or higher MAK values, the MAK value for 2,2'-dichlorodiethyl ether will also protect from irritation. Limited data show no genotoxic or carcinogenic potential for 2,2'-dichlorodiethyl ether. In a screening study, the NOAEL for perinatal toxicity in rats was 15 mg/kg body weight and day. As teratogenicity was not investigated, 2,2'-dichlorodiethyl ether has been assigned to Pregnancy Risk Group D. 2,2'-Dichlorodiethyl ether is not a skin sensitizer in a Local Lymph Node Assay in mice. According to skin absorption models, 2,2'-dichlorodiethyl ether is expected to be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. Therefore, 2,2'-dichlorodiethyl ether remains designated with "H".

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. 2,2'-Dichlorodiethylether. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Dez;8(4):Doc075. https://doi.org/10.34865/mb11144d8_4ad

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
20 Dez 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



MAK-Wert (2022)	0,5 ml/m³ ≙ 3,0 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2022)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1976)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2022)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Bis(2-chlorethyl)ether β,β'-Dichlorethylether
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	1-Chlor-2-(2-chlorethoxy)ethan
CAS-Nr.	111-44-4
Formel	ClH ₂ C–CH ₂ –O–CH ₂ –CH ₂ Cl C ₄ H ₈ Cl ₂ O
Molmasse	143,01 g/mol
Schmelzpunkt	–51,9 °C (NCBI 2021)
Siedepunkt bei 1013 hPa	172–178 °C (ECHA 2022)
Dichte bei 20 °C	1,22 g/cm ³ (NCBI 2021)
Dampfdruck bei 25 °C	2,06 hPa (NCBI 2021)
log K _{OW}	1,29 (NCBI 2021)
Löslichkeit	10 200 mg/l Wasser (NCBI 2021)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 5,934 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,169 ml/m³ (ppm)
Hydrolysestabilität	> 24 h stabil bei 30 °C, pH-Wert 7 (Van Duuren et al. 1972)
Verwendung	Lösungsmittel für Fette, Wachse und Ester; in Reinigungsölen und Benzin; in Farben und Lacken; Mikrobiozid; Korrosionsinhibitor in der Erdölindustrie; Benetzungs-, Reinigungs- und Veredelungsmittel für Textilien (ATSDR 2017)

Es liegen eine Begründung (Henschler 1977), Nachträge zum Endpunkt Kanzerogenität (Henschler 1978, 1984) sowie ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung vor (Greim 2002).

In diesem Nachtrag wurden alle Endpunkte neu bewertet. Er basiert zum Teil auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten der europäischen Chemikalienagentur ECHA (2022) und Zusammenfassungen der toxikologischen Daten von ATSDR (2017).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

2,2'-Dichlordiethylether wird oral vollständig aufgenommen und u. a. über Chlorethanol und Chloracetaldehyd metabolisiert.

Konzentrationen ab 100 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ führen beim Menschen zu Reizwirkung und besitzen übelkeitserregenden Geruch. Bei Meerschweinchen treten nach einmaliger Exposition ab 35 ml/m³ Nasenreizungen auf, ab 105 ml/m³ Lungenödeme, Lungenblutungen, verringerte Atemfrequenz und Bewegungsanomalien. Bei 130 Tage langer Exposition gegen 69 ml/m³ sind bei Ratten und Meerschweinchen die Körpergewichtszunahmen verringert. Nach 78-wöchiger oraler Gabe zeigen sich in einer nur eingeschränkt bewertbaren Studie bei 25 und 50 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG und Tag bei weiblichen bzw. männlichen CD-Ratten reduzierte Körpergewichte und bei weiblichen Tieren bei 50 mg/kg KG und Tag erhöhte Mortalität.

Unverdünnter 2,2'-Dichlordiethylether ist an der Kaninchenhaut und in einer In-vitro-Studie am Hühnerauge nicht reizend.

2,2'-Dichlordiethylether ist mutagen in Bakterien und Säugerzellen in vitro, in letzteren bei stark zytotoxischen Konzentrationen. DNA-Addukte treten mit 2,2'-Dichlordiethylether in der Rattenleber nicht auf. Ein negativer Test auf erbliche Translokationen bei Drosophila und ein negativer Mikronukleustest an Mauslymphomzellen in vitro geben keine Hinweise auf Klastogenität.

Ein kanzerogenes Potential kann aus den vorliegenden Studien mit oraler Gabe an Ratten sowie dermalen, intra-peritonealen und subkutanen Applikation an Mäuse nicht abgeleitet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung beim Menschen oder Tier.

2 Wirkungsmechanismus

Im Vordergrund der adversen Wirkung steht die Reaktivität der Chloratome der Substanz und des möglichen Metaboliten Chloracetaldehyd mit Zellbestandteilen. Es wurde vermutet, dass die Toxizität nach Erschöpfung der Inaktivierung durch Glutathion auftritt (BUA 1992).

Chloracetaldehyd entsteht auch im Metabolismus von Vinylchlorid. Eine kanzerogene Wirkung von 2,2'-Dichlordiethylether in Analogie zu Vinylchlorid ist jedoch auszuschließen, da der hierfür verantwortliche Metabolit Chlorethylenoxid nicht im Metabolismus des 2,2'-Dichlordiethylethers gebildet wird. DNA-Addukte wurden bei Ratten weder nach Gabe von 2,2'-Dichlordiethylether noch von Chlorethanol, das ebenfalls über Chloracetaldehyd verstoffwechselt wird, gefunden (Gwinner et al. 1983; Henschler 1984). Chloracetaldehyd bildet zwar DNA-Addukte in vitro (Greim 1998), es ist jedoch anzunehmen, dass Chloracetaldehyd im Metabolismus von 2,2'-Dichlordiethylether nur kurzlebig ist und in vivo schnell detoxifiziert wird.

Die in einer, nur eingeschränkt bewertbaren (siehe [Abschnitt 5.7.2](#)), Langzeitstudie aus dem Jahr 1969 beobachteten Hepatome, werden als speziesspezifischer Effekt in den für diese Tumoren suszeptiblen Mausstämmen angesehen (Laube et al. 2019; Maronpot 2009). Nach subkutaner Injektion bilden sich in geringer Inzidenz Sarkome an der Haut von Mäusen (Van Duuren et al. 1972), was vermutlich auf Reizwirkung zurückzuführen ist, da bei dermalen Applikation kein Potential für eine Tumorentstehung an der Mäusehaut durch 2,2'-Dichlordiethylether abzuleiten ist (Van Duuren et al. 1972).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung

Humandaten liegen nicht vor. Daten zum Metabolismus der Substanz wurden bisher zusammengefasst berichtet. Im Folgenden werden alle vorliegenden Daten dargestellt.

3.1.1 Inhalation

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient beträgt nach der Formel von Buist et al. (2012) 15 800.

Drei männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von ca. 200 g wurden in einer geschlossenen Glaskammer 24 Stunden lang gegen ^{14}C -2,2'-Dichlordiethylether (1,42 mCi/mmol) exponiert, das auf einem in der Glaskammer liegenden Filterpapier aufgebracht war (k. w. A.) und verdampfte. Laut Angabe der Autoren wurden mehr als 95 % der applizierten Menge innerhalb von 18 Stunden von den Tieren aufgenommen, was 0,25 mCi und somit ca. 50 mg pro Tier entsprach. Dies wurde über die gaschromatographisch bestimmte Abnahme der Luftkonzentration von 2,2'-Dichlordiethylether in der Glaskammer berechnet. Basierend auf den Gewichtsangaben belief sich die Gesamtdosis auf 250 mg/kg KG. Weitere Angaben liegen nicht vor (Gwinner et al. 1983).

Fünf Gruppen von jeweils acht männlichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 200–250 g wurden acht Stunden lang pro Tier separat gegen 0, 10, 50, 100 oder 500 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ in Inhalationskammern exponiert (k. w. A.). Der innerhalb von 24 Stunden gesammelte Urin wurde aufgearbeitet und gaschromatographisch die Menge des ausgeschiedenen Hauptmetaboliten (Thiodiglykolsäure) bestimmt. Die ausgeschiedenen Mengen betragen für die verabreichten Konzentrationen von 0, 10, 50, 100 und 500 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ ca. 0,05; 0,1; 0,2; 0,21 bzw. 0,27 mg. Weitere Angaben zu Verteilung und Ausscheidung fehlen (Norpoth et al. 1986).

3.1.2 Orale Gabe

Zwei weibliche Rhesusaffen mit einem Gewicht von 8,9 bzw. 9,75 kg erhielten eine einmalige Dosis von 10 mg ^{14}C -2,2'-Dichlordiethylether/kg KG im Futter. Die Radioaktivität im gesammelten Urin wurde nach 6, 12, 24, 36, 48, 72 und 96 Stunden, die in den Faeces nach 24, 48, 36, 72 und 96 Stunden bestimmt. Im Zeitraum von 96 Stunden nach Applikation wurden lediglich 1,1 bzw. 1,63 % der applizierten Radioaktivität mit den Faeces ausgeschieden. Im Urin wurde innerhalb von 48 Stunden 51 bzw. 61 % der Radioaktivität bestimmt (ECHA 2022).

Sieben männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 180–240 g erhielten mit der Schlundsonde 40 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG in Maiskeimöl verabreicht. Als Metabolit im Urin wurde Thiodiglykolsäure identifiziert (siehe Abschnitt 3.2.2). In der Atemluft wurden im Zeitraum von acht Stunden nach Applikation 1,6 % als Ausgangssubstanz ausgeschieden. Im Zeitraum von 8–48 Stunden nach Versuchsbeginn wurde kein abgeatmeter 2,2'-Dichlordiethylether mehr detektiert. Der Hauptausscheidungsweg war der Urin, da 65 % der applizierten Substanz im 48-Stunden-Urin vor allem in Form von Thiodiglykolsäure detektiert wurden (Lingg et al. 1979).

Die vorab beschriebenen Ergebnisse wurden durch Folgeexperimente mit gleichem Versuchsdesign weitergehend untersucht. Diesmal wurde die Ausgangssubstanz radioaktiv markiert (^{14}C -2,2'-Dichlordiethylether) und auch $^{14}\text{CO}_2$ gemessen. Hierbei wurden von der applizierten Dosis innerhalb von 48 Stunden 64,7 % mit dem Urin, 2,4 % mit den Faeces und 11,5 % als $^{14}\text{CO}_2$ ausgeschieden. In Organen und Geweben gebundene Radioaktivität betrug insgesamt 2,3 % der applizierten Menge. In Muskeln, Nieren, Blut und Leber wurden 0,96 %, 0,56 %, 0,49 % bzw. 0,19 % der applizierten Dosis gemessen. Die Gesamtwiederfindung wurde mit 80,9 % der applizierten Radioaktivität angegeben. Insgesamt wurden 78,6 % der applizierten Dosis innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden und die Halbwertszeit betrug zwölf Stunden bezogen auf die kumulierte Ausscheidung mit dem Urin und der Atemluft (Lingg et al. 1982). Da nur 2,4 % in den Faeces gefunden wurden, ist von einer fast vollständigen Resorption nach oraler Gabe auszugehen.

3.1.3 Dermale Gabe

Hierzu liegen keine experimentellen Daten vor. Modellberechnungen mit dem IH SkinPerm-Modell nach Tibaldi et al. (2014) bzw. nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergeben für eine einstündige Exposition von 2000 cm² Hautfläche gegen eine gesättigte wässrige Lösung des Stoffes eine Gesamtaufnahme von 50 mg bzw. 417 mg.

3.1.4 Fazit

2,2'-Dichlordiethylether wird nach inhalativer und oraler Verabreichung im Tierversuch rasch aufgenommen und verteilt. Eine dermale Aufnahme ist basierend auf Untersuchungen zur akuten dermalen toxischen Wirkung (siehe [Abschnitt 5.1.3](#)) zu vermuten. Eine nahezu vollständige Aufnahme nach oraler Gabe ist aufgrund der niedrigen mit den Faeces ausgeschiedenen Mengen anzunehmen. Eine starke Bioakkumulation ist nicht zu erwarten, da bereits 48 Stunden nach oraler Gabe an Ratten ca. 80 % der applizierten Radioaktivität ausgeschieden werden und die Halbwertszeit der kumulierten Ausscheidung mit dem Urin und der Atemluft zwölf Stunden beträgt (ATSDR 2017). Eine exakte Bestimmung der Halbwertszeit ist anhand vorliegender Daten aber nicht möglich. Die Hauptausscheidung erfolgt als Metaboliten mit dem Urin und als abgeatmetes Kohlendioxid.

3.2 Metabolismus

3.2.1 Inhalation

Wistar-Ratten schieden Thiodiglykolsäure und nicht 2-Hydroxyethylmercaptursäure (wie in parallelen Versuchen mit Vinylchlorid) als Metabolit mit dem Urin aus (Norpoth et al. 1986).

3.2.2 Orale Gabe

Bei einer oralen Dosis von 40 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG in Maiskeimöl wurde bei Ratten als Hauptmetabolit Thiodiglykolsäure sowie 2-Chlorethyl- β -glucuronsäure als weiterer Metabolit im 48-Stunden-Urin detektiert. Ausgehend von stöchiometrischen Berechnungen wurde eine 77,6%ige oder 38,8%ige Umwandlung der Ausgangssubstanz zu Thiodiglykolsäure und eine Konjugation mit Glutathion im Metabolismus vermutet. Die Berechnung beruht auf der Annahme, dass ein Molekül 2,2'-Dichlordiethylether im Metabolismus entweder zu ein oder zwei Molekülen Thiodiglykolsäure umgewandelt wird. Der Nachweis der Thiodiglykolsäure und des Glucuronids deutet darauf hin, dass 2-Chlorethanol im Metabolismus von 2,2'-Dichlordiethylether gebildet wird. In der gesammelten Ausatemluft wurden innerhalb von 8 Stunden 1,6 % der applizierten Dosis als Ausgangssubstanz bestimmt (Lingg et al. 1979).

In einer weiteren Studie wurden bei gleichem Versuchsdesign unter Verwendung radioaktiv markierter Substanz die Ausscheidungsprodukte gaschromatographisch bestimmt. Basierend auf der Untersuchung des 48-Stunden-Urins von sieben Versuchstieren war der Hauptmetabolit Thiodiglykolsäure mit einem Anteil von ca. 75 % der Radioaktivität (48 % der applizierten Radioaktivität). Weitere Metaboliten waren 2-Chlorethoxyessigsäure (ca. 3 % der applizierten Radioaktivität) und N-Acetyl-S-[2-(2-chlorethoxy)ethyl]-L-cystein (ca. 4,5 % der applizierten Radioaktivität). Der Metabolismus verläuft demnach über eine Hydroxylierung und nachfolgende Reaktionen über die vermuteten Zwischenprodukte 2-Chlorethanol und Chloracetaldehyd zu Chloressigsäure, welche mit Glutathion konjugiert und weiter zu Thiodiglykolsäure umgesetzt wird. Des Weiteren ist eine oxidative Dehalogenierung eines der endständigen Chloratome zu 2-Chlorethoxyessigsäure bzw. eine Substitution mit Glutathion und nachfolgendem Abbau zu N-Acetyl-S-[2-(2-chlorethoxy)ethyl]-L-cystein anzunehmen (Lingg et al. 1982). Eine wie bei Lingg et al. (1979) beobachtete Bildung des Glucuronids von 2-Chlorethanol wurde in diesem Experiment nicht nachgewiesen.

Ein Schema des Metabolismus bei oraler Gabe nach ATSDR (2017) ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

3.2.3 Intraperitoneale Gabe

Männliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 200 g (k. w. A.) erhielten 100 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG in 99 % Reinheit via intraperitonealer Injektion. Der Urin wurde 24 Stunden lang nach Injektion gesammelt und analysiert. Die beiden detektierten Metaboliten waren Thiodiglykolsäure und S-(Carboxymethyl)-L-cystein, welches eine Vorstufe der Thiodiglykolsäure darstellt (Müller et al. 1979).

Fünf männlichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 200–250 g wurde in Sonnenblumenöl gelöster 2,2'-Dichlordiethylether (99 % Reinheit) intraperitoneal injiziert. Die Dosen betragen 40 und 160 μmol 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG (5,7 bzw. 22,8 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG). Im 24-Stunden-Urin wurden 2,9 bzw. 6,5 mg Thiodiglykolsäure und 0,51 bzw. 0,72 mg 2-Hydroxyethylmercaptursäure wiedergefunden (Norpoth et al. 1986).

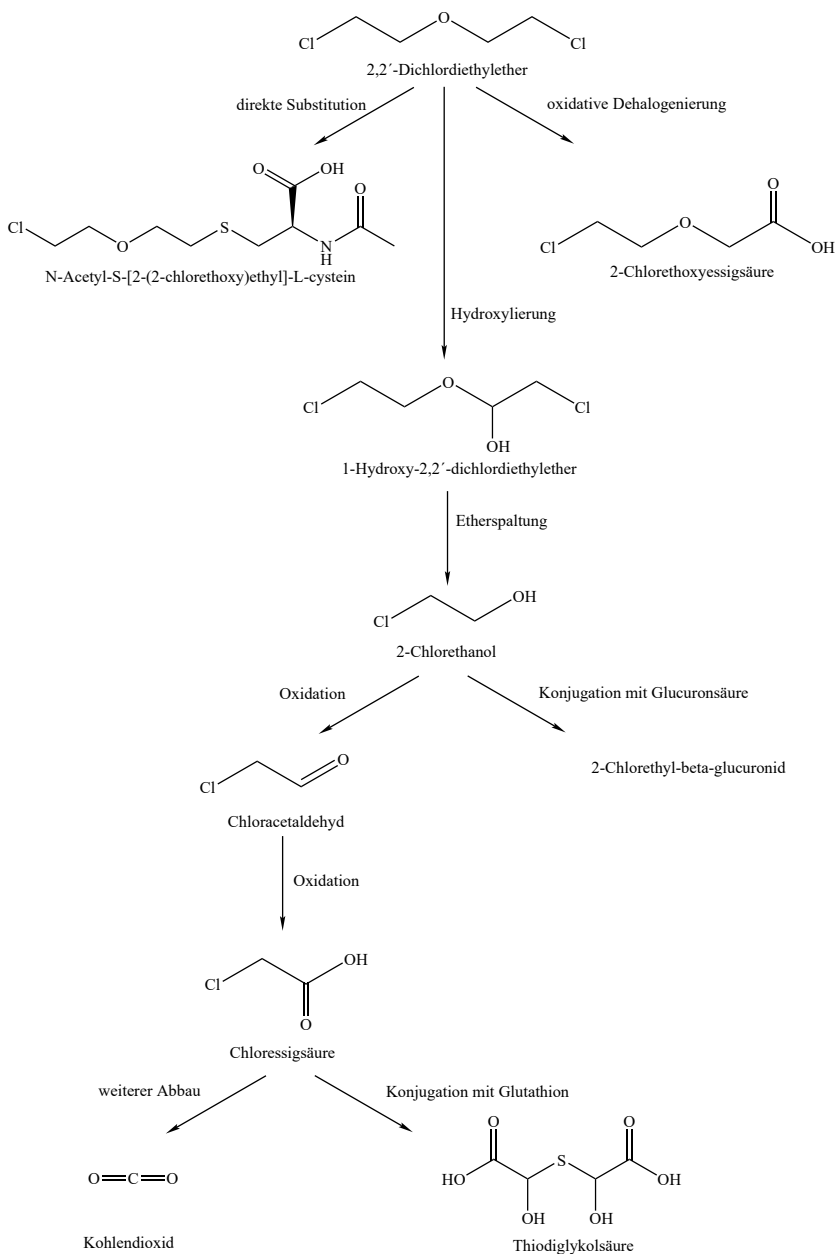


Abb. 1 Postulierter Metabolismus von 2,2'-Dichlordiethylether bei Ratten, angepasst nach ATSDR (2017)

3.2.4 Fazit

2,2'-Dichlordiethylether wird von Ratten nahezu vollständig metabolisiert. Nur geringe Mengen (< 2 % der applizierten Dosis) werden nach oraler Gabe unverändert mit der Atemluft ausgeschieden. Der Hauptmetabolit im Urin ist Thiodiglykolsäure (ca. 50 % der applizierten Radioaktivität nach 48 Stunden). Der Metabolismus verläuft über eine Hydroxylierung über die bisher nicht direkt nachgewiesenen Zwischenprodukte 2-Chlorethanol und Chloracetaldehyd zu Chloressigsäure, welche mit Glutathion konjugiert und weiter zu Thiodiglykolsäure umgesetzt wird. Des Weiteren ist eine oxidative Dehalogenierung eines der endständigen Chloratome zu 2-Chlorethoxyessigsäure und eine direkte Substitution mit Glutathion und nachfolgendem Abbau zu N-Acetyl-S-[2-(2-chlorethoxy)ethyl]-L-cystein möglich. Eine Bildung des Glucuronids 2-Chlorethyl- β -glucuronsäure, vermutlich ausgehend vom Zwischenprodukt 2-Chlorethanol, ist ebenfalls belegt worden (Lingg et al. 1979). Als weiterer Metabolit entsteht CO₂; 2-Hydroxyethylmercaptursäure wurde bei Ratten in geringer Menge nach intraperitonealer Injektion, aber nicht nach Inhalation, detektiert (Norpoth et al. 1986).

4 Erfahrungen beim Menschen

Epidemiologische Studien zur Substanz liegen nicht vor. Zur akuten Wirkung des 2,2'-Dichlordiethylethers beim Menschen gibt es nur unzureichend dokumentierte Daten. Konzentrationen von 550 und 1000 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ führten nach kurzer inhalativer Exposition (k. w. A.) bei freiwilligen Versuchspersonen (k. w. A.) zu einer als unerträglich empfundenen Reizwirkung an Augen und Nase verbunden mit Tränenfluss und Übelkeit. Bei Konzentrationen von 260 und 100 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ war diese Reizwirkung schwächer und der Geruch wurde als leicht übelkeitserregend beschrieben. Nach Exposition gegen 35 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ wurde von den Studienteilnehmern noch von leicht wahrnehmbarem, unangenehmen Geruch und nahezu keinen Reizwirkungen berichtet (k. w. A.; Schrenk et al. 1933). In dieser Studie wurde die Konzentration im Expositionsraum gemessen, jedoch fehlen Angaben zur Reinheit der Substanz und mögliche Verunreinigungen in der Atemluft können nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der unzureichenden Beschreibung der Effekte und dem Studienablauf sind diese Daten nur sehr eingeschränkt zur Bewertung heranzuziehen.

Als Schwellenwert für die reizende Wirkung auf die Schleimhäute und die Augen von Menschen wird in einer Übersicht zu Grenzwerten in der ehemaligen Sowjetunion ein Wert von 15 mg/m³ (2,55 ml/m³) bei zwei Minuten Expositionszeit angegeben (Izmerov et al. 1982). Weitere Daten zu dieser Angabe fehlen und somit kann dieser Wert nicht für die Bewertung von 2,2'-Dichlordiethylether genutzt werden.

Zu Schädigungen durch 2,2'-Dichlordiethylether beim gewerblichen Umgang liegen keine ausreichend dokumentierten Berichte vor. Dokumentiert ist ein Todesfall, eingetreten wahrscheinlich aufgrund der Inhalation eines Dampfgemisches, welches neben anderen Substanzen 2,2'-Dichlordiethylether enthielt. Hierzu gibt es jedoch keine weiteren Daten (Henschler 1977).

Die Daten zur Geruchschwelle für 2,2'-Dichlordiethylether sind sehr variabel. Bei Amoores und Hautala (1983) findet sich ein Wert von 0,049 ml/m³, bei Ruth (1986) liegen die entsprechenden Angaben zwischen 15 und 400 ml/m³. Eine Geruchswahrnehmung im Bereich des MAK-Wertes kann nicht ausgeschlossen werden. Die Geruchsqualität wird in der PubChem-Datenbank als stechend, übelkeitserregend, süßlich und lösungsmittelartig angegeben (NCBI 2021). Aus den vorliegenden Informationen können keine Hinweise auf relevante chemosensorische Effekte im Bereich des MAK-Werts abgeleitet werden.

Zur Reproduktionstoxizität, Kanzerogenität und allergenen Wirkung von 2,2'-Dichlordiethylether liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Seit Erscheinen der bisherigen Begründung (Henschler 1977) sind folgende Daten hinzugekommen:

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In Inhalationsstudien mit Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen (k. w. A.) trat der Tod innerhalb von ein bis zwei Stunden ein (ATSDR 2017). Bei Ratten betrug die LC_{50} nach vier Stunden Exposition 250 ml 2,2'-Dichlordiethylether/ m^3 . Vier von sechs Meerschweinchen starben nach 13-stündiger Inhalation von 105 ml/ m^3 . Innerhalb von ein bis fünf Stunden traten Atemschwierigkeiten, Lungenödeme und Lungenblutungen auf. Es wurde eine Reizung der Nase bei Exposition gegen 35 ml/ m^3 festgestellt, die bereits nach zehn Minuten auftrat (Schrenk et al. 1933). In dieser Studie wurde die Konzentration im Expositionsraum gemessen, jedoch fehlen Angaben zur Reinheit der Substanz und mögliche Verunreinigungen in der Atemluft können nicht ausgeschlossen werden. Für Ratten und Mäuse (k. w. A.) sind LC_{50} -Werte von 330 bzw. 650 mg 2,2'-Dichlordiethylether/ m^3 nach vierstündiger Inhalation berichtet (NCBI 2021).

5.1.2 Orale Aufnahme

Orale LD_{50} -Werte für Ratten betragen 75 und 144 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG, für Mäuse 211 mg/kg KG und für Mäuse, Ratten und Kaninchen liegen diese im Bereich von 105–136 mg/kg KG (ATSDR 2017). Die Reinheit der Testsubstanz ist nicht angegeben.

5.1.3 Dermale Aufnahme

LD_{50} -Werte nach dermalen Exposition betragen für Kaninchen und Meerschweinchen 870 bzw. 370–390 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG (ATSDR 2017). Es liegen keine Angaben zur Durchführung der Exposition und Reinheit der Testsubstanz vor. Der niedrigste Wert wird als eine Worst-Case-Abschätzung mit 9 mg/kg KG für Kaninchen angegeben, da aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich ist, ob sich der von den Studienautoren angegebene LD_{50} -Wert von 90 mg/kg KG auf die 10%ige Lösung in Propylenglykol oder auf die Reinsubstanz bezieht (ECHA 2022).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer älteren Studie wurden je 15 männliche und weibliche Ratten sowie je 8 männliche und weibliche Meerschweinchen pro Gruppe gegen 0 oder 69 ml 2,2'-Dichlordiethylether/ m^3 exponiert (k. w. A.). Die Exposition erfolgte an sieben Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 130 Tage lang (entspricht 92 Expositionstagen). Es wurden Lunge, Herz, Leber, Nieren und Hoden histopathologisch untersucht und die Organgewichte (k. w. A.) gemessen. Die Organe und die untersuchten Urin- und Blutparameter zeigten keine substanzbedingten Effekte und das Verhalten war unauffällig. Die Körpergewichtszunahme war bei beiden Spezies reduziert (k. w. A.; ATSDR 2017). Reizeffekte wurden nicht berichtet.

5.2.2 Orale Aufnahme

Zur Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis für eine kombinierte Studie zur Untersuchung der Toxizität und Reproduktionstoxizität mit wiederholter oraler Verabreichung nach der OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe Abschnitt 5.5.2) wurde jeweils drei weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe 14 Tage lang täglich 0, 1, 5, 20 oder 100 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG und Tag via Schlundsonde verabreicht. Die Reinheit der Testsubstanz lag bei 99,5%. Bei 20 und 100 mg/kg KG und Tag wurden eine verringerte Atemfrequenz und verminderte spontane Beweglichkeit der Tiere beobachtet. Zusätzlich traten bei 100 mg/kg KG und Tag Gewichtsverlust, torkelnder

und anormalen Gang, Koma, geringe Faecesabsonderung, niedrige Körpertemperaturen und verringerte Anzahl von Lidschlüssen sowie tiefer Atem auf. Die Tiere befanden sich vornehmlich in einer liegenden Position und wiesen Verfärbungen des unteren Abdomens und des Anus auf. Alle Tiere starben bei dieser Dosis. Als maximale Dosis für den Haupttest wurde 15 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG und Tag festgelegt (CERI Hita 2007).

In der Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden zwölf männliche und zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Dosis mit 2,2'-Dichlordiethylether (Reinheit 99,5 %) gelöst in Olivenöl via Schlundsonde behandelt. Die täglichen Dosen betragen 0; 0,6; 3 oder 15 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG und Tag. Die Dosierung der männlichen Tiere begann 14 Tage vor der Verpaarungsperiode. Die Gesamtdauer der Behandlung der männlichen und weiblichen Ratten inklusive der Verpaarungs-, Gestations- und Laktationszeit (bis zum 5. Laktationstag) betrug 42 bzw. 42–45 Tage. In der Elterngeneration wurden nach Ende des Expositionszeitraums statistisch signifikant erniedrigte Erythrozytenvolumina und Hämoglobinwerte bei den männlichen Tieren, welche gegen 3 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG exponiert worden waren, festgestellt. Bei weiblichen Tieren der 0,6-mg/kg-Gruppe wurden statistisch signifikant erhöhte Lymphozytenzahlen beobachtet. Nach der Erholungszeit wurde bei den weiblichen Tieren der 15-mg/kg-Gruppe eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl von roten Blutkörperchen und eine statistisch signifikant verminderte Anzahl von Retikulozyten und Neutrophilen sowie ein statistisch signifikant erhöhter Stickstoffgehalt im Blut festgestellt. Bei den männlichen Tieren der Hochdosis-Gruppe wurden am Ende der Erholungsphase erhöhte Chloridwerte im Blut und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Gewichte der Nebennieren beobachtet. Bei weiblichen Tieren dieser Dosis wurden statistisch signifikant erhöhte absolute Gewichte der Thymusdrüse gemessen. Bei einzelnen Tieren der Kontrollgruppe bzw. exponierten Tieren wurden Effekte auf die Magenschleimhaut und den Vormagen festgestellt. Alle diese genannten Befunde wurden aufgrund fehlender Dosisabhängigkeit und fehlender weiterer assoziierter Effekte in der Histopathologie als toxikologisch nicht relevant, zufällig auftretend und nicht substanzbasiert bewertet. Als NOAEL wird ein Wert von 15 mg/kg KG und Tag angegeben (CERI Hita 2007).

In einer 78-wöchigen Studie wurde je 26 weiblichen und männlichen CD-Ratten pro Dosisgruppe 0, 25 oder 50 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG in Vehikel-Lösung (Natriumchlorid, Carboxymethylcellulose-Natrium, Polysorbat und Benzylalkohol in Wasser) zweimal wöchentlich via Schlundsonde verabreicht. Hierzu wurde eine kommerziell erhältliche Testsubstanz verwendet. Laut der Autoren kann eine Verunreinigung der Testlösung nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte eine Nachbeobachtung von 26 Wochen bevor die Tiere getötet und untersucht wurden. Es wurde ein reduziertes Körpergewicht (k. w. A.) bei weiblichen Ratten ab 25 mg/kg KG und bei männlichen Ratten bei 50 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG festgestellt. Zudem war die Mortalität bei weiblichen Tieren nach 52 Wochen bei 50 mg/kg KG erhöht. In der Kontrollgruppe ohne Behandlung und in der Vehikelkontrolle überlebten 98 bzw. 96 % der weiblichen und 96 bzw. 82 % der männlichen Tiere (Weisburger et al. 1981). Ein NOAEL konnte nicht festgelegt werden, der LOAEL beträgt 25 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG. Die Studie ist nur eingeschränkt zur Bewertung heranzuziehen, da neben der möglicherweise laut Autorenaussage zu niedrigen eingesetzten Dosis auch u. a. detaillierte Daten aus der pathologischen Untersuchung nicht berichtet wurden.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer unveröffentlichten Studie aus dem Jahr 1980 führte die vierstündige, okklusive Applikation von 0,5 ml unverdünntem 2,2'-Dichlordiethylether (k. A. zur Reinheit) auf die geschorene Haut von sechs Neuseeländer-Kaninchen (drei männliche und drei weibliche Tiere) bis zu 48 Stunden nach Ende der Applikation zu keinen Reizeffekten an der Haut. Zu den Ablesezeitpunkten 4, 24 oder 48 Stunden betragen die Reizwerte für Erytheme und Ödeme 0 von maximal 4 nach Draize. Im Registrierungsdossier der ECHA wird aufgrund dieser älteren Studie, die vor Einführung von GLP

bzw. der OECD-Prüfrichtlinie 404 durchgeführt wurde, keine Selbsteinstufung nach GHS für die Hautreizwirkung vorgenommen (ECHA 2022).

Nach einmaliger „nicht-okklusiver“ Auftragung (k. w. A.) von 10 mg 2,2'-Dichlordiethylether (k. A. zur Reinheit) wurden Irritationen der Haut von Kaninchen festgestellt (ATSDR 2017; BUA 1992). Da keine weiteren Angaben vorliegen, ist diese Studie nicht für eine Bewertung nutzbar.

Im Local Lymph Node Assay (LLNA) führte die dreimalige Applikation von 50%igem 2,2'-Dichlordiethylether (k. A. zur Reinheit) in Aceton/Olivenöl (4:1 V/V) bei vier weiblichen CBA/Ca-Mäusen zu keinen Reizeffekten an der Applikationsstelle der Ohren (ECHA 2022).

5.3.2 Auge

In einer älteren Studie wurde berichtet, dass es unmittelbar nach Beginn der Exposition (k. w. A.) gegen 550 bzw. 1000 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ bei Meerschweinchen (k. w. A.) zu Tränenfluss und Zusammenkneifen der Augen kam. Die Exposition gegen 260 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ führte innerhalb von einer Minute zum Zusammenkneifen der Augen und nach drei Minuten zu Tränenfluss. Der Tränenfluss wurde bei Exposition gegen 105 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ auch nach 810-minütiger Exposition nicht festgestellt, aber nach 20 Minuten reagierten die Tiere mit Zusammenkneifen der Augen. Bei 810-minütiger Exposition gegen 35 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ wurde keiner der o. g. Effekte beobachtet (Schrenk et al. 1933). In dieser Studie wurde die Konzentration im Expositionsraum gemessen, jedoch fehlen Angaben zu Reinheit der Substanz und mögliche Verunreinigungen in der Atemluft können nicht ausgeschlossen werden.

Eine mäßige Reizung der Augen von Kaninchen wurde bei Eintropfen von 25 mg 2,2'-Dichlordiethylether in 0,02 ml Lösung (k. A. zur Reinheit) festgestellt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 18–24 Stunden. Es wurde keine Waschung des Auges durchgeführt. Der Schweregrad betrug 4 von maximal 10. Es wird nicht berichtet, ob die Effekte reversibel waren (k. w. A., Carpenter und Smyth 1946). Die Autoren geben an, dass viele der insgesamt 180 von ihnen getesteten Substanzen verunreinigte Industriechemikalien waren. Möglicherweise sind dadurch die Widersprüche zu der unten beschriebenen In-vitro-Studie am isolierten Hühnerauge, in der keine Augenreizung festgestellt wurde, zu erklären.

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 438 durchgeführten In-vitro-Studie am isolierten Hühnerauge wurde 2,2'-Dichlordiethylether (Reinheit > 99 %) genutzt. Je drei Hühneraugen wurde entweder 30 µl Kochsalzlösung (Negativkontrolle), Benzalkoniumchloridlösung (Positivkontrolle) oder 2,2'-Dichlordiethylether (100 %) aufgetropft. Nach zehn Sekunden wurden alle Augen mit 20 ml Kochsalzlösung gewaschen und 30, 75, 120, 180 und 240 Minuten später untersucht. Parameter waren die prozentuale Schwellung der Hornhaut, der mittlere Trübungsgrad und die Fluoresceinretention. Für die Korneaschwellung (bis zu 240 Minuten) lagen die Mittelwerte bei 1,6, für die Korneatrübung und Fluoresceinverfärbung jeweils bei 0,17. Die jeweiligen Skalen der ICE-Klassifizierung für die Hornhautschwellung, den Trübungsgrad bzw. die Fluoresceinretention erstrecken sich von 0 bis mehr als 32 bzw. 0 bis 3 bzw. 0 bis 4. Alle drei Testergebnisse der Versuche mit 2,2'-Dichlordiethylether wurden anhand der Bewertungsskala der ICE-Klasse I zugeordnet und führten somit zu keiner Einstufung gemäß UN-GHS-Klassifizierung, die erst ab Werten von 2 bzw. 3 vorgenommen würde. Die Positiv- und Negativkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2022). Weitere In-vitro-Tests sind nicht durchgeführt worden.

5.3.3 Fazit

In einer älteren Studie zur Hautreizung führte die vierstündige okklusive Applikation von unverdünntem 2,2'-Dichlordiethylether (k. A. zur Reinheit) zu keinen Reizeffekten auf der rasierten Kaninchenhaut. In einer Studie aus den 1940er Jahren wurde eine mäßige Reizwirkung am Auge von Kaninchen festgestellt, allerdings ist unklar, ob diese Wirkung möglicherweise auf Verunreinigungen zurückzuführen ist. In einer aktuellen nach OECD-Prüfrichtlinie 438 durchgeführten In-vitro-Studie am Hühnerauge konnte für unverdünnten 2,2'-Dichlordiethylether (Reinheit > 99 %) keine irritierende Wirkung auf die Augen abgeleitet werden.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem LLNA nach OECD-Prüfrichtlinie 429 mit jeweils vier weiblichen CBA/Ca-Mäusen pro Dosisgruppe wurden mit 10%igen, 25%igen und 50%igen Testzubereitungen in Aceton/Olivenöl (4:1 V/V) Stimulationsindices von 1,3; 1,0 und 1,1 erreicht. Das Testergebnis ist damit negativ (ECHA 2022).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen keine Angaben zur atemwegssensibilisierenden Wirkung vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer kombinierten Studie zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung mit einem Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit 2,2'-Dichlordiethylether (Reinheit 99,5 %) gelöst in 5 ml Olivenöl via Schlundsonde behandelt. Ein Vortest zur Bestimmung der maximalen Dosis für den Haupttest ist in [Abschnitt 5.1](#) beschrieben. Die täglichen Dosen im Haupttest betragen 0 (Vehikelkontrolle); 0,6; 3 oder 15 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG und Tag. Je Dosis wurden zwölf weibliche und männliche Tiere eingesetzt. Die Dosierung der männlichen Tiere begann 14 Tage vor der Verpaarungsperiode. Die Gesamtdauer der Behandlung der männlichen und weiblichen Ratten inklusive der Verpaarungs-, Gestations- und Laktationszeit (bis zum 5. Laktationstag) betrug 42 bzw. 42–45 Tage. Es wurden in der Elterngeneration keine substanzbedingten Wirkungen auf die Reproduktionsorgane und den Östruszyklus festgestellt. Zudem wurden keine Effekte auf den Gestations- oder Implantationsindex sowie auf die Anzahl der Implantationsstellen beobachtet. Ein statistisch signifikant erniedrigter Delivery Index (Anzahl geborener Nachkommen/Anzahl der Implantationsstellen \times 100) wurde bei 0,6 und 15 mg/kg KG und Tag, aber nicht bei 3 mg/kg KG und Tag berichtet. Ein statistisch signifikant erniedrigter Birth Index (Anzahl lebender Nachkommen am Postnataltag 0/Anzahl der Implantationsstellen \times 100) wurde bei 0,6; 3 und 15 mg/kg KG und Tag festgestellt (84,4; 83,0 bzw. 81,3 %). Dieser Wert lag bei 92,8 % in der Kontrollgruppe. Es ließ sich nicht schlussfolgern, ob der Effekt auf eine toxische Wirkung auf die Keimzellen oder embryonale Toxizität zurückzuführen war (CERI Hita 2007). Die Resultate der Studie sind in [Tabelle 1](#) dargestellt. Der NOAEL für Parentaltoxizität und Fertilität liegt bei 15 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

In einer älteren Studie wurden Gruppen von je 15 männlichen und weiblichen Ratten sowie je acht männliche und weibliche Meerschweinchen (k. w. A.) gegen 0 bzw. 69 ml 2,2'-Dichlordiethylether/m³ (k. A. zur Reinheit) sieben Stunden pro Tag und fünf Tage pro Woche für 130 Tage exponiert. Es wurden keine Effekte auf die Hoden festgestellt (ATSDR 2017). Die Studie liegt nicht im Original vor und ist aufgrund von Limitierungen bei Durchführung und Dokumentation nicht zur Bewertung geeignet.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In dem kombinierten Screening-Test auf Reproduktionstoxizität und Toxizität mit wiederholter Verabreichung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (Effekte auf die Elterntiere siehe [Abschnitt 5.2.2](#) und [5.5.1](#)) wurden ab der niedrigsten Dosis von 0,6 mg/kg KG und Tag erhöhte Postimplantationsverluste festgestellt. Die erniedrigten Indices (Delivery Index, Birth Index) sind bereits erwähnt worden (siehe [Abschnitt 5.5.1](#) und [Tabelle 1](#)).

Das Verhältnis von lebend geborenen Nachkommen zur Gesamtzahl der geborenen Tiere bei 3 mg/kg KG und Tag lag bei 88,8 %, und war somit statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (96 %). Da dieser Effekt bei einer Dosis von 15 mg/kg KG und Tag nicht festgestellt wurde, wurde er als zufällig eingestuft. Höhere Überlebensraten am 4. Postnataltag (98,1 %) wurden in der Gruppe von 0,6 mg/kg KG und Tag im Gegensatz zur Kontrolle (89,9 %) festgestellt, wohingegen die Überlebensrate in der gegen 3 mg/kg KG und Tag exponierten Gruppe nur 80,1 % betrug. In

der höchsten Dosisgruppe wurde hier kein signifikanter Effekt berichtet. Da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht abgeleitet werden konnte, wurde auch dieser Effekt als zufällig eingestuft (CERI Hita 2007). Die Resultate der Studie sind in **Tabelle 1** dargestellt. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 15 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erfolgt bei den Nachkommen nur eine externe, keine skelettale und viszerale Untersuchung. Somit ist die Untersuchung der Teratogenität nicht vollständig abgedeckt.

Tab. 1 Kombinierte Studie zur Toxizität mit Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität von 2,2'-Dichlordiethylether mit Sprague-Dawley-Ratten (12 weibliche Ratten je Dosisgruppe und Kontrolle) (CERI Hita 2007)

Parameter	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	0,6	3	15
Anzahl verpaarter, kopulierender Tiere	12	12	12	12
Anzahl trächtiger Tiere	12	12	12	12
Kopulationsindex (%) ^k	100	100	100	100
Fertilitätsindex (%) ^l	100	100	100	100
Konzeptionsindex (%) ^m	100	100	100	100
Verpaarungszeit vor Kopulation (Tage) (MW ± SD)	2,7 ± 1,0	2,2 ± 1,0	2,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0
Gestationsdauer (Tage) (MW ± SD)	21,9 ± 0,5	21,9 ± 0,3	22,1 ± 0,5	22,2 ± 0,4
Anzahl der Muttertiere (PND 0)	12	11	12	12
Anzahl der Muttertiere (PND 4)	11	11	9	11
Anzahl Gelbkörper	15,3	15,9	15,7	15,7
Anzahl Implantationsstellen	15,1	15,5	15,2	15,2
Gestationsindex (%) ^a	100 (12/12)	81,7 (11/12)	100 (12/12)	100 (12/12)
Implantationsindex (%) ^b	98,9 (181/183)	97,4 (186/191)	96,8 (182/188)	96,8 (182/188)
Delivery index (%) ^c	96,7 (175/181)	87,1 (162/186)*	93,4 (170/182)	88,5 (161/182)*
PND 0:				
Anzahl geborener Nachkommen (MW ± SD)	14,6 ± 1,6	14,7 ± 1,7	14,2 ± 1,6	13,4 ± 3,1
Anzahl lebender Nachkommen (MW ± SD)	14,0 ± 2,2	14,3 ± 2,2	12,6 ± 2,9	12,3 ± 3,1
Anzahl lebender männlicher Nachkommen (MW ± SD)	6,9 ± 2,1	7,3 ± 2,1	6,9 ± 2,9	6,3 ± 2,6
Anzahl lebender weiblicher Nachkommen (MW ± SD)	7,1 ± 2,7	7,0 ± 2,1	5,7 ± 2,1	6,1 ± 2,4
Birth index ^d (%)	92,8 (168/181)	84,4 (157/186)*	83,0 (151/182)**	81,3 (148/182)**
Live birth index ^e (%)	96,0 (168/175)	96,9 (157/162)	88,8 (151/170)*	91,9 (148/161)
Geschlechterverhältnis ^f	83/168	80/157	83/151	75/148
Geschlechterverhältnis pro Muttertier (MW ± SD)	0,5 ± 0,15	0,51 ± 0,12	0,54 ± 0,15	0,51 ± 0,15
Präimplantationsverlust (%) ^g	1,1 (2/183)	2,6 (5/191)	3,2 (6/188)	3,2 (6/188)
Postimplantationsverlust (%) ^h	7,2 (13/181)	15,6 (29/186)*	17,0 (31/182)**	18,7 (34/182)**
Gewicht männliche Nachkommen (g) (MW ± SD)	6,4 ± 0,5	6,6 ± 0,5	6,6 ± 0,6	6,5 ± 0,7
Gewicht weibliche Nachkommen (g) (MW ± SD)	6,2 ± 0,5	6,3 ± 0,5	6,0 ± 0,6	6,3 ± 0,7
PND 4:				
Anzahl lebender Nachkommen (MW ± SD)	13,7 ± 1,8	14,0 ± 2,1	13,4 ± 2,1	11,8 ± 3,0
Anzahl lebender männlicher Nachkommen (MW ± SD)	6,5 ± 1,9	7,1 ± 1,9	7,8 ± 2,5	5,9 ± 2,2
Anzahl lebender weiblicher Nachkommen (MW ± SD)	6,7 ± 3,1	7,0 ± 2,1	4,3 ± 3,0	5,4 ± 2,8

Tab. 1 (Fortsetzung)

Parameter	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	0,6	3	15
Viabilitätsindex ⁱ⁾ (%)	89,9 (151/168)	98,1 (154/157)**	80,1 (121/151)*	87,8 (130/148)
Geschlechterverhältnis ^{j)}	71/151	78/154	70/121	65/130
Geschlechterverhältnis pro Muttertier (MW ± SD)	0,48 ± 0,13	0,51 ± 0,12	0,57 ± 0,13	0,50 ± 0,16
Gewicht männliche Nachkommen (g) (MW ± SD)	9,6 ± 1,7	10,3 ± 1,3	9,8 ± 2,1	11,0 ± 1,2
Gewicht weibliche Nachkommen (g) (MW ± SD)	9,3 ± 1,6	9,9 ± 1,2	9,1 ± 2,1	10,5 ± 1,6

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

*p < 0,01; **p < 0,05

a) Anzahl trächtiger Tiere mit lebenden Nachkommen/Anzahl trächtiger Tiere × 100

b) Anzahl Implantationsstellen/Anzahl Gelbkörper × 100

c) Anzahl geborener Nachkommen/Anzahl der Implantationsstellen × 100

d) Anzahl lebender Nachkommen am PND 0/Anzahl Implantationsstellen × 100

e) Anzahl lebender Nachkommen am PND 0/Anzahl geborene Nachkommen × 100

f) Anzahl lebender männlicher Nachkommen am PND 0/Anzahl lebender Nachkommen am PND 0

g) Anzahl Gelbkörper – Anzahl Implantationsstellen/Anzahl Gelbkörper × 100

h) Anzahl Implantationsstellen – Anzahl lebender Nachkommen am PND 0/Anzahl Implantationsstellen × 100

i) Anzahl lebender Nachkommen am PND 4/Anzahl lebender Nachkommen am PND 0 × 100

j) Anzahl männlicher Nachkommen am PND 4/Anzahl lebender Nachkommen am PND 4

k) Anzahl kopulierender Paare/Anzahl verpaarter Paare

l) Anzahl männlicher Tiere, die zur Befruchtung geführt haben/Anzahl der männlichen Tiere von kopulierenden Paaren

m) Anzahl trächtiger weiblicher Tiere/Anzahl weiblicher Tiere von kopulierenden Paaren

Bei beiden Parametern „Delivery Index“ und „Birth Index“ wurde in Bezug auf die Anzahl der Implantationsstellen ausgewertet, was sehr ungewöhnlich ist. Der OECD-Prüfrichtlinie 422 zufolge sind empfohlene Parameter zur Erfassung der Nachkommen die Anzahl der Muttertiere mit lebenden Nachkommen, die Anzahl lebender Nachkommen pro Muttertier am Tag der Geburt (Durchschnitt) bzw. die Wurfgröße.

Die Postimplantationsverluste waren dosisabhängig und im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant erhöht. In der Dosisgruppe 0,6 mg/kg KG wurde das Tier, das vor der Geburt starb, fälschlicherweise zu den Postimplantationsverlusten gerechnet. Jedoch wurde der Parameter nicht auf Wurfbasis ausgewertet, weshalb eine nachträgliche Berechnung der Postimplantationsverluste auf Wurfbasis durch die Kommission vorgenommen wurde. Die Postimplantationsverluste wurden zunächst für jeden Wurf aus den Daten der Originalstudie als Differenz zwischen der Anzahl der Implantationsstellen und der Anzahl lebender Nachkommen in Bezug auf die Anzahl der Implantationsstellen multipliziert mit 100 errechnet. Daraus wurden für alle Dosisgruppen Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet und es ergaben sich für die Kontrolle und die einzelnen Dosen in aufsteigender Reihenfolge Postimplantationsverluste pro Wurf von 7,11 ± 10,67; 8,77 ± 9,85; 16,35 ± 17,86 und 18,19 ± 19,68 %. Die nachträgliche statistische Auswertung mit dem Dunnett-Test führte nicht zu statistisch signifikanten Unterschieden im paarweisen Vergleich zur Kontrolle (p < 0,05). Daher geht die Kommission hier nicht von einem entwicklungstoxischen Effekt aus.

Historische Kontrollwerte des Prüflabors zu Postimplantationsverlusten sind in der Originalstudie nicht beinhaltet. Für CrI:CD(SD)-Ratten ist eine Angabe für die Postimplantationsverluste pro Wurf aus 168 Studien (WIL Research Laboratories) für die Jahre 1998 bis 2010 von 4,9 % (Bereich: 2,0 bis 9,9 %) zu finden (Stump et al. 2012).

5.5.3 Fazit

In einer kombinierten Studie nach wiederholter Verabreichung mit einem Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten kommt es ab der niedrigsten Dosis von 0,6 mg/kg KG und Tag zu statistisch signifikant erhöhten Postimplantationsverlusten auf Fetenbasis, jedoch nicht auf Wurfbasis (nachträgliche statistische Auswertung). Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 15 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

5.6.1.1 Bakterien und Hefen

Es ergaben sich keine Hinweise auf RNA-Strangbrüche in Studien mit dem Bakteriophagen R17 (Shooter 1975). Ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems wurde in *E. coli* MT119 keine SOS-Antwort induziert und es kam in *E. coli* MT119 und MT126 zu keinen Rekombinationen. Die Behandlung der *E. coli*-Stämme MT103 und MT126 führte zudem zu keinen erhöhten Mutationshäufigkeiten (Quinto und Radman 1987). Es fehlen Angaben zu den eingesetzten Konzentrationen.

2,2'-Dichlordiethylether wurde in Plattentests mit Bakterien (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 uvr⁻) und Hefe (*Saccharomyces cerevisiae* D3) innerhalb und außerhalb eines Exsikkators untersucht. Im Präinkubationstest wirkte 2,2'-Dichlordiethylether an *Salmonella typhimurium* TA100 ohne metabolische Aktivierung schwach mutagen (k. w. A.). Hingegen wurde eine ausgeprägte mutagene Wirkung bei Exposition im Exsikkator, also Exposition der auf Agar ausplattierten Bakterien gegen die Substanz in der Gasphase, beobachtet (Simmon et al. 1977). Weitere Resultate aus den Untersuchungen sind nicht berichtet und die Angaben zur Versuchsdurchführung, der Ergebnisauswertung und den Kontrollen sind zudem nur lückenhaft beschrieben. Die Studie ist somit zur Bewertung nur eingeschränkt nutzbar.

In einer weiteren Studie wurde mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung keine mutagene Wirkung der Substanz an *Salmonella typhimurium* TA100 und TA1535 sowie *E. coli* 343/113 in Flüssigkultur festgestellt (Henschler 1977).

In parallelen Studien zweier Laboratorien wurde die Mutagenität von 2,2'-Dichlordiethylether in *Salmonella typhimurium* in einem Präinkubationstest untersucht. Hierbei zeigte sich eine mutagene Wirkung im Stamm TA100 ohne metabolische Aktivierung nach Tests der Case Western Reserve University aber nicht nach Tests der SRI International Laboratorien. Die Inkonsistenzen beruhen laut der Autoren auf verschiedenen Versuchsbedingungen und -abläufen zwischen den beiden Laboratorien. Hierzu zählen Unterschiede in den Dosierungen, beim Alter der Zellkulturen und Zusammensetzung der metabolischen Aktivierung sowie bei den Inkubationszeiten und Versuchstemperaturen (Mortelmans et al. 1986).

In einem weiteren *Salmonella*-Mutagenitätstest führte 2,2'-Dichlordiethylether ab der niedrigsten Konzentration, die bereits zytotoxisch war, zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg an Revertanten in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in Stamm TA100. Bei der höchsten Konzentration von 40 µg/Platte kam es zu einer Verdoppelung der Mutanten. Eine zusätzliche Bestrahlung mit UV-Licht hatte keinen Einfluss auf dieses Resultat. Bei den Tests wurde keine Positivkontrolle mitgeführt, das Lösungsmittel war Methanol (Norpoth et al. 1986).

In einem Mutagenitätstest mit Präinkubation an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 aus dem Jahr 1989 wurde weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine mutagene Wirkung festgestellt. Es wurde bis zum Bereich der Zytotoxizität getestet (ECHA 2022). Die Substanz wurde als DCEE (Dichlorethylether) bezeichnet. Somit ist nicht klar erkennbar, ob hiermit 2,2'-Dichlordiethylether gemeint war.

Eine mutagene Wirkung von 2,2'-Dichlordiethylether wurde in einer nur als Zusammenfassung erhältlichen Studie mit *E. coli*, *B. subtilis* und *S. typhimurium* berichtet (ECHA 2022). Da die Studie nur zusammengefasst veröffentlicht wurde, kann sie nicht für die Bewertung herangezogen werden.

In einem Mutagenitätstest gemäß aktueller OECD-Prüfrichtlinie 471 wurden Konzentrationen von 0; 78,1; 156,2; 312,5; 625; 1250; 2500 und 5000 µg 2,2'-Dichlordiethylether mittels Platteninkorporation und Präinkubation untersucht. Die Tests wurden mit den *Salmonella*-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und mit *E. coli* WP2 uvrA durchgeführt. Es wurden nur Vehikelkontrollen und keine unbehandelten Negativkontrollen untersucht. Im Platteninkorporationstest mit *E. coli* WP2 uvrA war die Mutationshäufigkeit jedoch nur auf das 2,12- bzw. 2,78-Fache erhöht. Im Platteninkorporationstest wurden für keinen der Stämme zytotoxische Effekte beobachtet. Im Präinkubationstest zeigte sich eine mutagene Wirkung an TA1535 mit metabolischer Aktivierung bei 1250 und 2500 µg 2,2'-Dichlordiethylether pro Platte. Die

Revertanten waren auf das 3,18- bzw. 4,91-Fache erhöht (das Positivitätskriterium liegt für diesen Stamm bei 3). Auch bei *E. coli* WP2 *uvrA* war ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Revertanten zu beobachten, jedoch war der Mutationsfaktor weniger als 2-fach (Positivitätskriterium für diesen Stamm) erhöht. Es wurde jeweils mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems bei 5000 µg 2,2'-Dichlordiethylether pro Platte für alle untersuchten Stämme sowie ab 2500 µg ohne metabolische Aktivierung für den Stamm TA1537 eine zytotoxische Wirkung festgestellt (ECHA 2022). In der Ergebnisdarstellung im Registrierungsdossier sind keine genauen Angaben der Revertanzahlen enthalten.

5.6.1.2 Säugerzellen

In einem Mikronukleustest mit L5178Y-Mauslymphomzellen gemäß OECD-Prüfrichtlinie 487 wurden die Zellen für drei Stunden mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems exponiert und anschließend nach 24 Stunden untersucht bzw. ohne metabolisches Aktivierungssystem für drei oder 24 Stunden exponiert und direkt analysiert. Die Exposition erfolgte ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems mit 0, 250, 1000 bzw. 2000 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml. In Versuchen mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wurden Konzentrationen von 0 bzw. 2,5 bis 10 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml eingesetzt. Mit den getesteten Konzentrationen wurden zwar Mikronuklei induziert, jedoch waren diese weder konzentrationsabhängig noch statistisch signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht. Der Test wurde daher als negativ bewertet. In Tests ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems wurde eine zytotoxische Wirkung ab 500 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml und in Tests mit metabolischer Aktivierung ab 10 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml festgestellt (ECHA 2022). In der Ergebnisdarstellung im Registrierungsdossier sind keine Angaben der Mikronukleushäufigkeit enthalten. Zudem wird das Haltbarkeitsdatum der eingesetzten Substanz mit 01.06.2016 angegeben, der Versuchszeitraum erstreckte sich jedoch bis 11.07.2016.

In einem nach OECD-Prüfrichtlinie 490 durchgeführten TK^{+/-}-Test mit L5178Y-Mauslymphomzellen wurde die mutagene Wirkung nach einem Expositionszeitraum von drei Stunden mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems bzw. einem Expositionszeitraum von drei oder 24 Stunden ohne metabolische Aktivierung untersucht. Die eingesetzten Konzentrationen für Ansätze mit metabolischer Aktivierung und drei Stunden Inkubation waren 0; 1,25; 2,5; 5; 10; 20; 40; 60; 80 und 120 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml. Die eingesetzten Konzentrationen für Ansätze ohne metabolische Aktivierung (Inkubation für 3 bzw. 24 Stunden) waren 0; 46,88; 93,75; 187,5; 375; 750 und 1500 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml. Eine ausgeprägte Zytotoxizität (relative total growth: ca. 16–19 %) nach metabolischer Aktivierung wurde ab 20 µg 2,2'-Dichlordiethylether/ml festgestellt. Ohne metabolische Aktivierung war keine Mutagenität und Zytotoxizität zu beobachten. Nach dreistündiger Exposition mit metabolischer Aktivierung zeigte sich eine konzentrationsabhängige mutagene Wirkung, welche jedoch nur bei der höchsten ausgewerteten Konzentration statistisch signifikant und biologisch relevant (Differenz zur Negativkontrolle < „global evaluation factor“) war, bei der sehr ausgeprägte Zytotoxizität auftrat (ECHA 2022). Das Haltbarkeitsdatum der eingesetzten Substanz ist mit 01.06.2016 angegeben, der Versuchszeitraum erstreckte sich jedoch bis 02.02.2017. Es wurde nicht zwischen kleinen und großen Kolonien unterschieden.

5.6.2 In vivo

5.6.2.1 Drosophila

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung in *Drosophila melanogaster* (Henschler 1977).

Im SLRL-Test (X-chromosomale rezessive Letalmutationen) mit *Drosophila melanogaster* wurden negative Resultate bei dreitägiger Exposition von männlichen Canton-S-Fliegen gegen 2,2'-Dichlordiethylether im Futter vor der Verpaarung mit weiblichen Basc-Fliegen erhalten, wohingegen positive Resultate bei Injektion vorlagen. Ein wegen des positiven Ergebnisses nach Injektion durchgeführter reziproker Translokationstest in *Drosophila* nach Injektion von 13 000 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg verlief negativ (Foureman et al. 1994). In einem Test auf somatische Mutationen und Rekombinationen (SMART; Augenmosaiktest) mit inhalativer Exposition der Larven war die Anzahl an Flecken

pro 100 ausgewerteter Augen bei der höchsten getesteten Konzentration, die letal für 99 % der Larven war, nur etwas mehr als verdoppelt im Vergleich zur mitlaufenden Kontrolle (Ballering et al. 1996).

5.6.2.2 Säugerzellen

Untersuchungen zur Interaktion der Substanz mit der DNA wurden mit Ratten durchgeführt. Dazu wurden drei männliche Wistar-Ratten über einen Zeitraum von 24 Stunden in einer Inhalationskammer gegen auf Filterpapier ausgebrachten ^{14}C -2,2'-Dichlordiethylether ganzkörperexponiert. Die Gesamtaufnahme betrug 0,25 mCi/Tier (entspricht 50 mg ^{14}C -2,2'-Dichlordiethylether). Anschließend wurde die kovalent gebundene Radioaktivität in Lunge, Leber, Niere, Milz, Dünndarm und Muskelgewebe bestimmt. Die Bindung an Proteine war in der Leber am höchsten, gefolgt von Niere und Dünndarm. Nach Reinigung und Hydrolyse von Leber-DNA und -RNA wurden keine Hinweise auf die Bildung der für Vinylchlorid typischen und für dessen kanzerogene Wirkung verantwortlich gemachten Alkylierungsprodukte 7-N(2-Oxoethyl)guanin, 1,N⁶-Ethenoadenin bzw. 3,N⁴-Ethenocytosin gefunden und es ergaben sich im entsprechenden Chromatogramm auch keine Hinweise auf sonstige Addukte (Gwinner et al. 1983).

Ein Test auf erbliche Translokationen mit adulten Mäusen (k. w. A.) ergab ein negatives Resultat. Die männlichen parentalen Tiere erhielten die Substanz für acht Wochen via Schlundsonde in drei verschiedenen Dosen (k. w. A.; Jorgenson et al. 1978). Da die Studie nur als Abstract veröffentlicht wurde, kann sie nicht für die Bewertung herangezogen werden.

5.6.3 Fazit

2,2'-Dichlordiethylether induziert Mutationen in Bakterien in nicht zytotoxischen Konzentrationen. In Mauslymphomzellen werden keine Mikronuklei, jedoch bei Konzentrationen, die bereits sehr stark zytotoxisch wirken, Mutationen induziert.

In *Drosophila* kam es nach Injektion einer hohen Dosis zu einem positiven SLRL-Test, nach oraler Gabe war dieser Test jedoch negativ, ebenso wie ein Test auf erbliche Translokationen.

Die Datenlage zur Genotoxizität ist insgesamt lückenhaft. Für die abschließende Bewertung der Befunde *in vitro* fehlen entsprechende Resultate aus Untersuchungen zur mutagenen Wirkung *in vivo*. Allerdings werden keine DNA-Addukte in der Leber von Ratten nach Exposition gegen 2,2'-Dichlordiethylether detektiert. Ein negativer Test auf erbliche Translokationen bei *Drosophila* und ein negativer Mikronukleustest an Mauslymphomzellen *in vitro* geben keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung.

5.7 Kanzerogenität

Bisherige Untersuchungen zu diesem Endpunkt wurden in der Begründung und den Nachträgen beschrieben (Henschler 1977, 1978, 1984). Aus diesen Daten konnte keine krebserzeugende Wirkung abgeleitet werden. Auch eine krebserzeugende Wirkung in Analogie zu Vinylchlorid, aus welchem im Metabolismus analog zu 2,2'-Dichlordiethylether der Metabolit Chloracetaldehyd gebildet wird, konnte widerlegt werden (Henschler 1984). Alle Studien zur krebserzeugenden Wirkung werden im Folgenden zusammengefasst und bewertet.

5.7.1 Kurzzeitstudien

In einer Studie wurde die Bildung präneoplastischer ATPase-defizienter Areale in der Rattenleber nach Exposition gegen Vinylchlorid oder 2,2'-Dichlordiethylether untersucht. Hierzu wurden mit einer Pipette 25 oder 50 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG gelöst in einer kommerziell erhältlichen Kaffeesahne an sechs männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten oral verabreicht. Die Exposition erfolgte fünf Tage lang täglich. Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel. Nach zehn Wochen wurden die Tiere getötet und Schnitte der Leber untersucht. Es wurde keine Bildung präneoplastischer ATPase-defizienter Areale in der Rattenleber festgestellt. Im Gegensatz dazu traten diese Areale in der Rattenleber und typische DNA-Addukte (siehe [Abschnitt 5.6.2](#)) bei inhalativ gegen Vinylchlorid exponierten Tieren

auf (Gwinner et al. 1983). Da in dieser Studie nach Exposition gegen 2,2'-Dichlordiethylether keine DNA-Addukte und Foci festgestellt wurden, ist der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung in Analogie zu Vinylchlorid entkräftet worden (Henschler 1984).

In einer Initiations-Promotions-Studie wurde die initiiierende Wirkung von 2,2'-Dichlordiethylether an der Mäusehaut untersucht. Hierzu wurde 20 weiblichen, sechs Wochen alten ICR/Ha-Mäusen einmalig 1 mg der Substanz, gelöst in 0,1 ml Benzol, via Mikropipette auf die Haut aufgetragen. Basierend auf der Annahme eines Gewichts von 20 g je Tier kann eine Dosis von 50 mg/kg KG berechnet werden. Die Promotionsbehandlung begann zwei Wochen nach der Initiationsbehandlung. Dafür wurde jedes Tier dreimal wöchentlich mit 2,5 µg Phorbolmyristatacetat (PMA), gelöst in 0,1 ml Aceton, an der Applikationsstelle behandelt. Eine weitere Gruppe von 20 Tieren erhielt keine Initiationsbehandlung, sondern nur PMA. Jeweils 20 Tiere erhielten nur Aceton. Eine zusätzlich mitgeführte Kontrollgruppe, bestehend aus 60 Mäusen, blieb unbehandelt. Alle überlebenden Tiere wurden 590 Tage nach Beginn der Behandlung mit PMA oder Aceton untersucht. Es bildete sich bei drei der 20 Mäuse, die mit 2,2'-Dichlordiethylether und mit PMA behandelt wurden, jeweils ein Papillom an der Haut und in der Gruppe nur mit PMA bildete sich bei zwei Mäusen jeweils ein Papillom. In der Gruppe, welche mit Aceton behandelt wurde und den gänzlich unbehandelten Tieren bildeten sich keine Papillome (Van Duuren et al. 1972). 2,2'-Dichlordiethylether war somit nicht tumorinitiierend an der Mäusehaut.

5.7.2 Langzeitstudien

5.7.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7.2.2 Orale Aufnahme

Sieben Tage alte Mäuse zweier Stämme (C57BL/6 × C3H/Anf und C57BL/6 × AKRF₁) erhielten drei Wochen lang täglich mit der Schlundsonde 100 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG gelöst in Wasser. Hierzu wurde kommerziell erhältliche Testsubstanz verwendet, Angaben zur Reinheit liegen nicht vor. Diese Dosis entsprach der maximal tolerierbaren Dosis. Anschließend wurde den Tieren dann bis zum Alter von 80 Wochen 300 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg Futter verabreicht, was umgerechnet ca. 45 mg/kg KG und Tag entsprach (Umrechnungsfaktor 0,15 für die Maus (chronisch) nach EFSA (2012)). Je Stamm und Geschlecht wurden 18 Tiere pro Dosisgruppe und mehrere Kontrollgruppen eingesetzt. Es wurden fünf verschiedene Positivkontrollen mit Gabe von Amitrol, Aramit, Dihydrosafrol, Isosafrol bzw. Safrol mitgeführt, wobei die Dosierungen analog erst drei Wochen lang mit der Schlundsonde und dann 80 Wochen lang mit dem Futter erfolgte. Alle überlebenden und vorzeitig gestorbenen Tiere wurden makroskopisch, sowie deren Hauptorgane (k. w. A.) histologisch untersucht. In die Untersuchung wurden ebenfalls alle Gewebe miteinbezogen, welche Auffälligkeiten zeigten. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 2](#) dargestellt. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe wurden bei den gegen 2,2'-Dichlordiethylether exponierten Tieren des Stammes C57BL/6 × C3H/Anf und bei den männlichen Tieren des Stammes C57BL/6 × AKRF₁ eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Hepatomen festgestellt. Es wurde eine erhöhte Mortalität der männlichen Tiere des C57BL/6 × C3H/Anf-Stammes beobachtet (Innes et al. 1969). Aufgrund mehrerer Faktoren ist die Studie nur eingeschränkt zur Bewertung nutzbar. Es wurde nur eine Dosis (maximal tolerierbare Dosis) eingesetzt und die Tieranzahl war gering. Ebenso wurden die Tumorbefunde nur unzureichend beschrieben. Eine differenzierte, quantitative Unterscheidung von Adenomen und Karzinomen ist nicht aufgeführt. Die Kontrolltiere wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Experimente eingebracht und die Zeit bis zur Nekropsie lag im Bereich von 78–89 Wochen und war somit im Vergleich zu den exponierten Tieren unterschiedlich, die im Alter von 80 Wochen nekropsiert wurden. Die erhöhte Mortalität der männlichen Tiere des C57BL/6 × C3H/Anf-Stammes wird nicht weiter erläutert und schränkt die Bewertung der Befunde in dieser Gruppe zusätzlich ein. Die Hepatome werden als speziesspezifischer Effekt in den für diese Tumoren suszeptiblen Mausstämmen angesehen (Laube et al. 2019; Maronpot 2009).

Eine weitere Langzeitstudie wurde mit CD-Ratten durchgeführt. Hierzu wurde je 26 weiblichen und männlichen Tieren pro Dosisgruppe 0, 25 oder 50 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG gelöst in Vehikel-Lösung (Natriumchlorid, Carboxymethylcellulose-Natrium, Polysorbat und Benzylalkohol) via Magensonde verabreicht. Hierzu wurde kommerziell erhältliche Testsubstanz verwendet. Laut der Autoren kann eine Verunreinigung der Testlösung nicht ausgeschlossen werden. Die Exposition erfolgte zweimal je Woche für einen Zeitraum von 78 Wochen. Danach erfolgte eine Nachbeobachtung von 26 Wochen, bevor die Tiere untersucht wurden. Als Kontrollgruppen dienten 184 männliche und weibliche Ratten ohne Behandlung und 58 männliche und weibliche Ratten, denen nur das Vehikel verabreicht wurde. Angaben zum Alter der Tiere bei Behandlungsbeginn fehlen. Zwischenzeitlich gestorbene Tiere wurden gleichfalls untersucht. Die Untersuchung schloss eine makroskopische Untersuchung ein und es wurden detailliert folgende Organe und Gewebe histopathologisch untersucht: Großhirn, Kleinhirn, Hypophyse, Wirbelsäule, Lunge, Herz, Mediastinum, Thymusdrüse, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Leber, Bauchspeicheldrüse, Milz, Nebenniere, Niere, Harnblase, Ovarien, Uterus, Hoden, Geschlechtsteile, Ösophagus, Magen, Verdauungstrakt und alle Gewebe mit Auffälligkeiten (k. w. A.). Die Mortalität war im Vergleich zur Kontrolle bei den weiblichen Tieren bei der Dosis von 50 mg/kg KG und Tag nach 52 Wochen erhöht (65 % überlebende Tiere). In der Kontrollgruppe ohne Behandlung und in der Vehikelkontrolle überlebten 98 bzw. 96 % der weiblichen und 96 bzw. 82 % der männlichen Tiere. Das Körpergewicht (k. w. A.) der weiblichen Ratten war ab 25 mg/kg KG und das der männlichen Ratten bei 50 mg/kg KG geringer als das Gewicht der Kontrolltiere. Im Vergleich zu den Kontrolltieren wurde in keiner exponierten Tiergruppe eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von Neoplasien festgestellt. Die Autoren stellen jedoch heraus, dass die Dosis bei den männlichen Tieren möglicherweise zu niedrig war, um eine kanzerogene Wirkung nachzuweisen (Weisburger et al. 1981). Die Studie weist zahlreiche Mängel auf, die eine Bewertung nur eingeschränkt möglich machen. Neben der möglicherweise zu niedrigen Dosis fehlen u. a. auch detaillierte Daten aus der pathologischen Untersuchung.

Tab. 2 Kanzerogenität von 2,2'-Dichlordiethylether nach oraler Exposition

Autor:	Innes et al. 1969				
Stoff:	2,2'-Dichlordiethylether (Reinheit: kommerzielles Produkt, k. w. A.)				
Spezies:	Maus C57BL75 × C3H/Anf und C57BL75 × AKRF ₁ , je 18 Tiere je Dosis und Geschlecht				
Applikation:	Oral, 3 Wochen lang, Magensonde; oral, 76 Wochen lang, im Futter				
Dosis:	100 mg/kg KG und Tag 21 Tage via Magensonde (7 Tage alte Tiere); im Alter von 4 Wochen ca. 300 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg Futter (ca. 45 mg/kg KG und Tag) ^{a)}				
Dauer:	79 Wochen				
Toxizität:	Mortalität: ↑ bei männlichen C57BL/6 × C3H/Anf-Tieren				

Dosis [mg/kg KG und Tag]					

		0	0	100	100
Stamm		C57BL75 × C3H/Anf	C57BL75 × AKRF₁	C57BL75 × C3H/Anf	C57BL75 × AKRF₁

Überlebende ^{b)}	♂	73/90 (81 %)	89/90 (99 %)	11/18 (61 %)	15/18 (83 %)
	♀	83/90 (92 %)	75/90 (83 %)	18/18 (100 %)	17/18 (94 %)
Tumoren:					
Leber:					
Hepatome	♂	8/79 (10 %)	5/90 (6 %)	14/16 (88 %)*	9/17 (53 %)*
	♀	0/87 (0 %)	1/82 (1 %)	4/18 (22 %)*	0/18 (0 %)
Lunge:					
Tumoren (k. w. A)	♂	5/79 (6 %)	10/90 (11 %)	0/16 (0 %)	2/17 (12 %)
	♀	3/87 (3 %)	3/82 (4 %)	0/18 (0 %)	0/18 (0 %)

Tab. 2 (Fortsetzung)

Stamm	Dosis [mg/kg KG und Tag]				
	0	0	100	100	
	C57BL75 × C3H/Anf	C57BL75 × AKRF ₁	C57BL75 × C3H/Anf	C57BL75 × AKRF ₁	
Lymphatisches System:					
Lymphome	♂	5/79 (6%)	1/90 (1%)	2/16 (13%)*	0/17 (0%)
	♀	4/87 (5%)	4/82 (5%)	0/18 (0%)	1/18 (6%)
Tiere mit „Tumoren“ insgesamt	♂	22	16	16	10
	♀	8	7	4	1

*p < 0,01

a) errechnet gemäß Umrechnungsfaktor von 0,15 für die Maus, chronisch (EFSA 2012)

b) Kontrollen nach 78–89 Wochen, exponierte Gruppen im Alter von 80 Wochen

k. w. A.: keine weiteren Angaben

5.7.2.3 Subkutane Aufnahme

Es wurde einmal wöchentlich 1 mg 2,2'-Dichlordiethylether, gelöst in 0,05 ml Paraffinöl, 30 weiblichen ICR/Ha-Mäusen (sechs Wochen alt) subkutan injiziert. Die Substanz wurde für die Versuche aufgereinigt und ihre Identität via Kernspinresonanzspektroskopie geprüft. Obwohl Angaben zum Gewicht der Tiere fehlen, kann basierend auf der Annahme eines Gewichts von 20 g je Tier die Dosis als 50 mg/kg KG einmal wöchentlich berechnet werden. Weitere 30 Mäuse erhielten eine subkutane Injektion von reinem Paraffinöl. Alle Injektionen erfolgten einmal wöchentlich für die Lebenszeit der Tiere (mittlere Lebenszeit 656 Tage). Als weitere Kontrolle verblieben 60 Mäuse unbehandelt. Alle Tiere wurden nach dem Tod untersucht. Hierbei wurden Sektionen der Einstichstelle aller Tiere durchgeführt und zusätzlich Organe und Gewebe der Tiere untersucht, die makroskopische Auffälligkeiten zeigten. Es wurden Sarkome an der Injektionsstelle bei zwei von 30 mit 2,2'-Dichlordiethylether behandelten Mäusen, jedoch keine Neoplasien in anderen Geweben und Organen festgestellt. In den Kontrollgruppen traten keine Sarkome auf (Van Duuren et al. 1972). Die Potenz der Substanz, Sarkome an der Haut zu bilden, wird als gering beschrieben (ECHA 2022).

In einer weiteren Langzeitstudie erhielten je 50 weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten (Gewicht 200–250 g) pro Dosisgruppe einmal wöchentlich für einen Zeitraum von zwei Jahren eine subkutane Injektion in die Nackenhaut von 4,36 oder 11,3 µmol 2,2'-Dichlordiethylether (3,1 mg oder 9,4 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG bei 200 g) gelöst in 0,25 ml Dimethylsulfoxid. Die Reinheit der kommerziell erhältlichen Testsubstanz wurde mit > 98 % angegeben. Kontrollgruppen zu je 35 männlichen und 50 weiblichen Tieren erhielten nur Injektionen des Lösungsmittels oder keine Injektionen. Von vorzeitig gestorbenen Tieren und den nach zwei Jahren überlebenden Tieren wurden nur Organe und Gewebe der Tiere histologisch untersucht, die makroskopische Auffälligkeiten zeigten. Es wurden im Vergleich zu den Kontrollgruppen keine signifikant erhöhten Inzidenzen von benignen oder malignen Tumoren nach Gabe von 2,2'-Dichlordiethylether festgestellt (Norpoth et al. 1986).

5.7.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Je 20 männlichen A/St-Mäusen (6–8 Wochen alt) wurde dreimal pro Woche, acht Wochen lang, 0, 8 oder 20 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG, jeweils gelöst im Vehikel Tricaprylin, injiziert. Die Reinheit der kommerziell erhältlichen Testsubstanz wurde mit 95–99,9 % angegeben. Die Dosen entsprachen 20 bzw. 50 % der maximal tolerierbaren Dosis gemäß eines Vortests und einer jeweiligen Gesamtdosis von 192 bzw. 480 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG. Eine Kontrollgruppe von 50 Tieren erhielt nur das Vehikel. Zusätzlich erhielten 20 Mäuse vier Injektionen der maximal tolerierbaren Dosis von 40 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG. Die Tiere wurden 24 Wochen nach der ersten Injektion getötet, ihre Lungen entnommen und auf Adenome an deren Oberflächen hin mikroskopisch untersucht. Einige Adenome wurden daraufhin auch histologisch betrachtet (k. w. A.). In den gegen 8 oder 20 mg 2,2'-Dichlordiethylether/kg KG exponierten Gruppen überlebten 18 bzw. 20 Tiere und in der gegen 40 mg/kg KG exponierten Gruppe überlebten 15 Tiere. In der Kontrollgruppe überlebten 46 Tiere. Die Inzidenz von Lungenadenomen, berechnet als Anzahl der Tumore je Maus, war bei den exponierten Tieren niedriger als in der untersuchten Kontrollgruppe (Theiss et al. 1977).

5.7.3 Fazit

An Mäusen von zwei Stämmen wurden nach oraler Applikation nicht näher definierte Hepatome festgestellt. Eine Studie mit oraler Gabe an Ratten konnte diesen Befund jedoch nicht bestätigen. Es wurde keine Bildung präneoplastischer ATPase-defizienter Areale in der Rattenleber beobachtet. Da die Hepatombildung in der nur eingeschränkt bewertbaren Studie auf zwei für diese Tumorart besonders susceptible Mausstämmen beschränkt ist (Laube et al. 2019; Maronpot 2009), ist eine kanzerogene Wirkung von 2,2'-Dichlordiethylether für den Menschen nicht ableitbar. Nach subkutaner Injektion wurde eine geringe Potenz für Sarkombildung an der Mäusehaut, aber nicht an der Rattenhaut, festgestellt, was vermutlich auf die reizende Wirkung der Substanz zurückzuführen ist. Eine intraperitoneale Injektion führte nicht zu einer Bildung von Lungentumoren bei Mäusen. Alle beschriebenen Studien weisen Mängel bezüglich ihrer Methodik, der Dosierung und der Berichterstattung der Befunde auf. In der Gesamtschau der bisher vorliegenden Daten zeigt 2,2'-Dichlordiethylether keine kanzerogene Wirkung.

5.8 Sonstige Wirkungen

Es liegen keine Studien zu immunologischen Effekten nach inhalativer oder oraler Exposition vor. In einer In-vitro-Untersuchung wurde die Mitogenese von T- und B-Zelllymphozyten der Milz von BALB/c bzw. C3H/He-Mäusen untersucht. Als Mitogene wurden Lipopolysaccharide bzw. Concanavalin A eingesetzt. Es wurde keine Inhibition der Mitogenese von T-Zelllymphozyten und eine dosisabhängige Inhibition der Mitogenese von B-Zelllymphozyten bei 3×10^{-5} mol/l festgestellt (Sakazaki et al. 2001).

6 Bewertung

Kritische Effekte sind allgemeine systemische Toxizität in Form von verringerter Körpergewichtszunahme bei chronischer Exposition bei Ratten und sensorische Reizwirkung bei Probanden.

MAK-Wert. In einer älteren, nur eingeschränkt bewertbaren Studie, führten Konzentrationen ab 100 ml/m^3 zu Reizwirkungen beim Menschen. Bei 35 ml/m^3 wurde noch von leicht wahrnehmbarem, unangenehmem Geruch und nahezu keinen Reizwirkungen berichtet (k. w. A.; Schrenk et al. 1933). Angaben zur Reizwirkung auf die Haut und Augen von Tieren widersprechen sich, jedoch ist basierend auf validen Studiendaten keine ätzende oder stark reizende Wirkung abzuleiten. Es fehlt jedoch eine valide Studie mit wiederholter inhalativer Exposition, um die Reizwirkung am Atemtrakt bewerten zu können.

Allgemeine systemische Toxizität in Form von verringerten Körpergewichten bei chronischer Exposition von Ratten wurde ab 25 mg/kg KG beobachtet (Weisburger et al. 1981). In einer Studie mit wiederholter täglicher oraler Gabe nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurde an Ratten ein NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag erhalten (CERI Hita 2007).

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die nachgewiesene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Zusätzlich werden eine Zeitextrapolation von subakuter auf chronische Exposition (1:6) und die Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) berücksichtigt. Damit errechnet sich eine Konzentration von $0,52 \text{ ml/m}^3$. Mit dem Preferred-Value-Approach ergibt sich ein MAK-Wert von $0,5 \text{ ml/m}^3$ ($3,0 \text{ mg/m}^3$).

Aus der nur eingeschränkt bewertbaren (siehe [Abschnitt 5.7.2.2](#)) 78-wöchigen Studie von Weisburger et al. (1981) an Ratten mit einem LOAEL (vermindertes Körpergewicht) von 25 mg/kg KG und Tag ergibt sich der gleiche MAK-Wert: Es werden dieselben Umrechnungsschritte verwendet, aber die zweimal wöchentliche Exposition (2:5), die Extrapolation auf einen NAEL (1:3) und keine Zeitextrapolation berücksichtigt.

Dieser MAK-Wert liegt unterhalb oder im Bereich der MAK-Werte von stärker reizend wirkenden Substanzen wie 2-Chlorethanol (2 ml/m³; Hartwig und MAK Commission 2019 a) oder Monochloressigsäure (0,5 ml/m³; Hartwig und MAK Commission 2019 b). Daher schützt der MAK-Wert auch vor Reizeffekten.

Spitzenbegrenzung. Wegen der kritischen systemischen Wirkung erfolgt die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II. Eine genaue Halbwertszeit wurde nicht bestimmt, deshalb wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 angewendet. Die dann zulässige Kurzzeit-Konzentration von 1 ml/m³ entspricht der Kurzzeitkonzentration von Monochloressigsäure bzw. liegt unterhalb des MAK-Werts von 2-Chlorethanol (siehe oben). Somit führt die Kurzzeitkonzentration nicht zu Reizeffekten.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer kombinierten Studie nach wiederholter Verabreichung mit einem Screening-Test auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten kommt es ab der niedrigsten Dosis von 0,6 mg/kg KG und Tag zu statistisch signifikant erhöhten Postimplantationsverlusten auf Fetenbasis, jedoch nicht auf Wurfbasis (nachträgliche statistische Auswertung). Dies ist daher nicht als entwicklungstoxischer Effekt zu werten. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 15 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. Da eine detaillierte Untersuchung der Teratogenität in einer Studie nach Prüfrichtlinie 422 nicht vorgenommen wird und keine anderen validen Daten zur Entwicklungstoxizität vorliegen, wird 2,2'-Dichlordiethylether der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. In zwei Mausstämmen bedingte die orale Exposition gegen die maximal tolerierbare Dosis von 2,2'-Dichlordiethylether die Bildung von Hepatomen. Eine orale Gabe an Ratten konnte diesen Befund jedoch nicht bestätigen und es wurde auch keine Bildung präneoplastischer ATPase-defizienter Areale in der Rattenleber beobachtet. Da die Hepatombildung auf zwei für diese Tumorart besonders suszeptible Mausstämme beschränkt ist (Laube et al. 2019; Maronpot 2009) und die Studie methodische Einschränkungen hat, ist eine kanzerogene Wirkung auf Basis dieser Studie nicht abzuleiten. Nach subkutaner Injektion wurde eine geringe Potenz für Sarkombildung an der Mäusehaut, aber nicht an der Rattenhaut festgestellt, was auf die reizende Wirkung der Substanz zurückzuführen ist. Eine intraperitoneale Injektion führte nicht zu einer Bildung von Lungentumoren bei Mäusen. Alle beschriebenen Studien weisen Mängel bezüglich ihrer Methodik, der Dosierung und der Berichterstattung der Befunde auf. In der Gesamtschau zeigt 2,2'-Dichlordiethylether keine kanzerogene Wirkung und wird nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Die Datenlage zur Genotoxizität ist insgesamt lückenhaft. Untersuchungen an Keimzellen liegen nicht vor. Für die abschließende Bewertung der positiven Befunde in vitro fehlen entsprechende Belege zur mutagenen Wirkung in vivo. DNA-Addukte werden nach Exposition von Ratten gegen 2,2'-Dichlordiethylether in deren Lebern nicht detektiert. Ein negativer Test auf erbliche Translokationen bei *Drosophila* und ein negativer Mikronukleustest an Mauslymphomzellen in vitro geben keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung. Aufgrund dieser Daten wird 2,2'-Dichlordiethylether nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Daten zur Hautresorption von 2,2'-Dichlordiethylether liegen nicht vor. Da akute toxische Wirkungen nach dermalen Gabe beobachtet wurden, ist eine Aufnahme der Substanz über die Haut anzunehmen. Aufgrund von Modellrechnungen ist eine dermale Aufnahme von 50 (IH SkinPerm; Tibaldi et al. 2014) bzw. 417 mg (Fiserova-Bergerova et al. 1990) bei einer einstündigen Exposition über beide Hände und Unterarme zu erwarten. Nach achtstündiger inhalativer Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 3 mg/m³ werden unter Annahme eines Atemvolumens von 10 m³ und einer vollständigen pulmonalen Resorption 30 mg aufgenommen. Demnach ist der mögliche Beitrag einer dermalen Aufnahme zur systemischen Toxizität nicht vernachlässigbar und 2,2'-Dichlordiethylether bleibt weiterhin mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine klinischen Befunde und keine positiven Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung von 2,2'-Dichlordiethylether vor. 2,2'-Dichlordiethylether wird daher

weiterhin nicht mit „Sh“ markiert. Daten zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen fehlen, so dass ebenfalls keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3(6): 272–290. <https://doi.org/10.1002/jat.2550030603>
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2017) Toxicological profile for bis(2-chloroethyl)ether (BCEE). Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp127.pdf>, abgerufen am 21 Apr 2021
- Ballering LAP, Nivard MJM, Vogel EW (1996) Characterization by two-endpoint comparisons of the genetic toxicity profiles of vinyl chloride and related etheno-adduct forming carcinogens in *Drosophila*. *Carcinogenesis* 17(5): 1083–1092. <https://doi.org/10.1093/carcin/17.5.1083>
- BUA (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker), Hrsg (1992) Bis(2-chloroethyl)ether. BUA report. 21. Weinheim: VCH
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62(1): 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019>
- Carpenter CP, Smyth HF Jr (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 29(11): 1363–1372. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(46\)92032-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(46)92032-6)
- CERI Hita (Chemicals Evaluation and Research Institute) (2007) Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 2,2'-dichlorodiethylether by oral administration in rats. C11-0013. Hita: CERI. https://www.nite.go.jp/chem/jcheck//tempfile_list.action?tpk=17860&ppk=6038&kinou=100&type=ja
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022) Bis(2-chloroethyl) ether (CAS Number 111-44-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 27 Oct 2011, last modification 09 Mar 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/20699>, abgerufen am 30 Mrz 2022
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mol Mutagen* 23(1): 51–63. <https://doi.org/10.1002/em.2850230109>
- Greim H, Hrsg (1998) Chloracetaldehyd. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 27. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10720d0027>
- Greim H, Hrsg (2002) 2,2-Dichlorodiethylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 34. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11144d0034>
- Gwinner LM, Laib RJ, Filser JG, Bolt HM (1983) Evidence of chloroethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride towards DNA: comparative studies with 2,2'-dichloro-diethylether. *Carcinogenesis* 4(11): 1483–1486. <https://doi.org/10.1093/carcin/4.11.1483>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 a) 2-Chlorethanol. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(2): 559–612. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10707d0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 b) Monochloressigsäure, Natriummonochloracetat. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(2): 769–792. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7911d0067>
- Henschler D, Hrsg (1977) 2,2'-Dichlordiäthyläther. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 5. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11144d0005>
- Henschler D, Hrsg (1978) 2,2'-Dichlordiäthyläther. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 6. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11144d0006>

- Henschler D, Hrsg (1984) 2,2'-Dichlorodiethylether. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 10. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11144d0010>
- Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallota AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst* 42(6): 1101–1114. <https://doi.org/10.1093/jnci/42.6.1101>
- Izmerov NF, Sanotsky IV, Sidorov KK (1982) International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC). Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure. United Nations Environment Programme (UNEP). Moskau: Centre of International Projects, GKNT. <https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/28265/TxcPram.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am 08 Jul 2021
- Jorgenson TA, Rushbrook CJ, Newell GW, Tardiff RG (1978) Study of the mutagenic potential of bis(2-chloroethyl) and bis(2-chloroisopropyl) ethers in mice by the heritable translocation test. *Mutat Res* 53(1): 124. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(78\)90481-8](https://doi.org/10.1016/0165-1161(78)90481-8)
- Laube B, Michaelsen S, Meischner V, Hartwig A, Epe B, Schwarz M (2019) Classification or non-classification of substances with positive tumor findings in animal studies: guidance by the German MAK commission. *Regul Toxicol Pharmacol* 108: 104444. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104444>
- Ling RD, Kaylor WH, Pyle SM, Tardiff RG (1979) Thiodiglycolic acid: a major metabolite of bis(2-chloroethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 47(1): 23–34. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(79\)90067-X](https://doi.org/10.1016/0041-008X(79)90067-X)
- Ling RD, Kaylor WH, Pyle SM, Domino MM, Smith CC, Wolfe GF (1982) Metabolism of bis(2-chloroethyl)ether and bis(2-chloroisopropyl)ether in the rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 11(2): 173–183. <https://doi.org/10.1007/BF01054894>
- Maronpot RR (2009) Biological basis of differential susceptibility to hepatocarcinogenesis among mouse strains. *J Toxicol Pathol* 22(1): 11–33. <https://doi.org/10.1293/tox.22.11>
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Trainer B, Zeiger E (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8 (S7): 1–119. <https://doi.org/10.1002/em.2860080703>
- Müller G, Norph K, Eckard R (1979) Identification of S-(carboxymethyl)-L-cysteine and thiodiglycolic acid, urinary metabolites of 2,2'-bis-(chloroethyl)-ether in the rat. *Cancer Lett* 7(5): 299–305. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(79\)80057-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(79)80057-9)
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2021) Bis(2-chloroethyl) ether. PubChem compound summary for CID 8115. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8115>, abgerufen am 21 Jul 2021
- Norpoth K, Heger M, Müller G, Mohtashampur E, Kemena A, Witting C (1986) Investigations on metabolism, genotoxic effects and carcinogenicity of 2,2'-dichlorodiethylether. *J Cancer Res Clin Oncol* 112(2): 125–130. <https://doi.org/10.1007/BF00404394>
- Quinto I, Radman M (1987) Carcinogenic potency in rodents versus genotoxic potency in *E. coli*: a correlation analysis for bifunctional alkylating agents. *Mutat Res* 181(2): 235–242. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(87\)90101-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(87)90101-1)
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47(3): A142–A151. <https://doi.org/10.1080/15298668691389595>
- Sakazaki H, Ueno H, Umetani K, Utsumi H, Nakamuro K (2001) Immunotoxicological evaluation of environmental chemicals utilizing mouse lymphocyte mitogenesis test. *J Health Sci* 47(3): 258–271. <https://doi.org/10.1248/jhs.47.258>
- Schrenk HH, Patty FA, Yant WP (1933) Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: VII. Dichloroethyl ether. *Public Health Rep* (1986) 48(46): 1389–1398. <https://doi.org/10.2307/4580982>
- Shooter KV (1975) Assays for phosphotriester formation in the reaction of bacteriophage R17 with a group of alkylating agents. *Chem Biol Interact* 11(6): 575–588. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(75\)90032-0](https://doi.org/10.1016/0009-2797(75)90032-0)
- Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges B, Sobel F, Hrsg. Progress in genetic toxicology: proceedings of the Second International Conference on Environmental Mutagens. Developments in toxicology and environmental science. Band 2. New York, NY: Elsevier Science. S. 249–258
- Stump DG, Nemeč MD, Parker GA, Coder PS, Slotter ED, Varsho BJ (2012) Significance, reliability, and interpretation of developmental and reproductive toxicity study findings. In: Hood RD, Hrsg. Developmental and reproductive toxicology. A practical approach. 3. Aufl. Boca Raton, FL: CRC Press. S. 229–301. <https://doi.org/10.3109/9781841848211>
- Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisburger EK (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 37 (8 Pt 1): 2717–2720
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Van Duuren BL, Katz C, Goldschmidt BM, Frenkel K, Sivak A (1972) Carcinogenicity of halo-ethers. II. Structure-activity relationships of analogs of bis(chloromethyl)ether. *J Natl Cancer Inst* 48(5): 1431–1439. <https://doi.org/10.1093/jnci/48.5.1431>
- Weisburger EK, Ulland BM, Nam J-M, Gart JJ, Weisburger JH (1981) Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J Natl Cancer Inst* 67(1): 75–88. <https://doi.org/10.1093/jnci/67.1.75>