

Hexachlorethan

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

Hexachlorethan, Niere, Reizwirkung, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff, Kanzerogenität, Entwicklungstoxizität, Hautresorption

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated hexachloroethane [67-72-1].

The critical effect of hexachloroethane is kidney toxicity in rats and mice. Male rats accumulate hexachloroethane in their kidneys possibly due to its binding to alpha 2u-globulin, a mechanism that is specific for the male rat. Therefore, they are considered to be especially sensitive for kidney toxicity. A subchronic study with oral application via the feed resulted in a LOAEL for nephrotoxicity in female rats of 62 mg/kg body weight and day. Based on the NOAEL of 15 mg/kg body weight and day in female rats, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 1 ml/m³ has been set. According to inhalation studies in dogs and rats, irritation of the nose and neurotoxicity can be ruled out at 1 ml/m³. As the critical effect is systemic, hexachloroethane remains assigned to Peak Limitation Category II. An excursion factor of 8 would

have been possible because of the long half-life; however, to avoid local irritation, an excursion factor of 2 has been established.

The NOAELs for developmental toxicity in rats were 100 and 167 mg/kg body weight and day after oral application and in another inhalation study a NOAEC of 260 ml/m³ was obtained. After toxicokinetic scaling to concentrations at the workplace, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded. Hexachloroethane is therefore classified in Pregnancy Risk Group C. Hexachloroethane is not genotoxic in vitro and not a clastogen in vivo. In carcinogenicity studies in rats and mice, it induces kidney tumours only in male rats which can be explained by an alpha 2u-globulin mechanism that is not relevant to humans.

Model calculations predict that hexachloroethane 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 hexachloroethane is a skin or airway sensitizer.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Hexachlorethan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc026. DOI: [10.34865/mb6772d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb6772d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 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 (1969) | 1 ml/m³ ≙ 9,8 mg/m³ |
| Spitzenbegrenzung (2002) | Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2 |
| Hautresorption (2019) | H |
| Sensibilisierende Wirkung | – |
| Krebserzeugende Wirkung (2019) | Kategorie 3 B |
| Fruchtschädigende Wirkung (2019) | Gruppe C |
| Keimzellmutagene Wirkung | – |
| BAT-Wert | – |

| | |
|--|--|
| Synonyma | Perchlorethan |
| Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name) | 1,1,1,2,2,2-Hexachlorethan |
| CAS-Nr. | 67-72-1 |
| Formel | C ₂ Cl ₆ |
| Molmasse | 236,74 g/mol |
| Schmelzpunkt | sublimiert (US EPA 2011) |
| Siedepunkt | 186,8 °C (US EPA 2011) |
| Dampfdruck bei 20 °C | 0,28 hPa (NLM 2018) |
| log K _{OW} | 4,14 (NLM 2018) |
| Löslichkeit bei 25 °C | 50 mg/l Wasser (NLM 2018) |
| 1 ml/m³ (ppm) ≙ 9,823 mg/m³ | 1 mg/m³ ≙ 0,102 ml/m³ (ppm) |

Hinweis: Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Zu Hexachlorethan gibt es eine Begründung aus dem Jahr 1974 (Henschler 1974) und einen Nachtrag von 2002 zur Spitzenbegrenzung (Greim 2002).

Hexachlorethan wird für den militärischen Einsatz in Rauchgranaten und pyrotechnischen Geräten benutzt. Es wurde u. a. als Polymeradditiv, Mottenmittel, Weichmacher für Celluloseester, in Formulierungen für Insektizide und zur Raffinierung von Aluminiumlegierungen verwendet (US EPA 2011). Es ist bei der Herstellung und Verarbeitung von Nicht-Eisenmetallen in der EU verboten (ECHA 2018). Ein REACH-Dossier liegt nicht vor (Stand 2018). Es gibt keine harmonisierte EU-Einstufung.

Studien zur Exposition gegen Hexachlorethan-haltigen Rauch von Rauchgranaten oder pyrotechnischen Geräten können nicht für die Bewertung von Hexachlorethan verwendet werden, da hierbei eine gleichzeitige Exposition gegen Titandioxid oder Zinkoxid/Zinkchlorid und andere Stoffe stattfindet (US EPA 2011).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Nach oraler Gabe wird Hexachlorethan von Ratten fast vollständig resorbiert und im Fettgewebe angereichert. Männliche Ratten akkumulieren den Stoff auch in der Niere. Die Halbwertszeit in Fettgewebe, Leber und Blut von Ratten beträgt 2,5 Tage. Die Abatmung ist der Hauptausscheidungsweg, jedoch ist unbekannt, welcher Metabolit abgeatmet wird. Hexachlorethan wirkt im Draize-Test reizend am Auge von Kaninchen und bei wiederholter Exposition gegen 260 ml/m³ augenreizend bei Hunden. Bei dieser Konzentration werden zentralnervöse Effekte bei Ratten und Hunden sowie verringerte Körpergewichtszunahme bei Meerschweinchen und Ratten beobachtet. Hexachlorethan ist nephrotoxisch ab 590 mg/kg KG und Tag bei Mäusen und verstärkt die rattentypische Nephropathie ab 10 mg/kg KG und Tag bei männlichen und ab 80 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Ratten. Vermutlich aufgrund einer Bindung von Hexachlorethan an das spezies- und geschlechtsspezifische alpha-2u-Globulin akkumulieren männliche Ratten das Protein, und dies führt zu erhöhter Nierentoxizität, Zellproliferation und Nierentumoren. Weibliche Ratten sowie Mäuse sind von der Akkumulation von alpha-2u-Globulin nicht betroffen. Bei weiblichen F344-Ratten wirkt Hexachlorethan jedoch bei 62 mg/kg KG und Tag in einer subchronischen Studie auch nephrotoxisch. Männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse entwickeln ab 590 mg/kg KG und Tag hepatozelluläre Karzinome. Hexachlorethan besitzt kein relevantes genotoxisches Potential, führt nach Initiation zu Leberfoci bei Ratten und erhöht die replikative DNA-Synthese in Mäusehepatozyten. In Entwicklungstoxizitätsstudien mit Ratten treten bei 500 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl an Resorptionen, eine geringere Anzahl von lebenden Feten pro Wurf sowie verminderte Fetengewichte und eine verzögerte Ossifikation auf.

2 Wirkungsmechanismus

Hexachlorethan führt zu Ablagerung hyaliner Tröpfchen, erhöhter Zellproliferation und Tumoren in der Niere männlicher F344-Ratten, nicht jedoch bei weiblichen Ratten und bei Mäusen. Diese Befunde deuten auf einen alpha-2u-Globulin-vermittelten Mechanismus der Tumorbildung hin, der nur bei männlichen Ratten auftritt. Das Protein selbst wurde allerdings nicht nachgewiesen, jedoch für das strukturell ähnliche Pentachlorethan, das ebenfalls nur bei männlichen Ratten Nierentumoren verursacht und die Zellproliferation erhöht (Goldsworthy et al. 1988). Außerdem findet sich nach Gabe von Hexachlorethan in der Niere männlicher F344-Ratten eine lineare Mineralisation der Nierenpapillen (NTP 1989), die für den alpha-2u-Globulin-Mechanismus typisch ist (Hard et al. 1993). Hexachlorethan verursacht aber auch eine Erhöhung der Inzidenz und des Schweregrads der rattentypischen Nephropathie bei männlichen und weiblichen Ratten, sowie ebenfalls bei Mäusen nephrotoxische Effekte. Dies belegt, dass weitere Mechanismen der Nephrotoxizität neben dem alpha-2u-Globulin-Mechanismus existieren.

Die Entstehung der Phäochromozytome bei männlichen F344-Ratten wird wie folgt erklärt: Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Phäochromozytomen der männlichen F344-Ratte und der stoffbedingten Verstärkung der rattentypischen chronischen Nephropathie bei der Analyse mehrerer vom NTP getesteter Stoffe, u. a. Hexachlorethan, festgestellt (Nyska et al. 1999). Durch die verstärkte Nephropathie kommt es zu einer erhöhten Störung der Calciumhomöostase und einer Erhöhung der Spontaninzidenz (hier 30 %) von Phäochromozytomen. Hexachlorethan ist einer der Beispielstoffe für diesen Mechanismus, dem keine Humanrelevanz zugeschrieben wird (Greim et al. 2009).

Bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen werden hepatozelluläre Karzinome induziert (NCI 1978). Hexachlorethan ist nicht genotoxisch (Abschnitt 5.6), erhöht aber bei Mäusen die replikative DNA-Synthese (Miyagawa et al. 1995) und ist bei Ratten im Leberfoci-Test promovierend, aber nicht initiiierend (Milman et al. 1988; Story et al. 1986). Daher dürfte ein zellproliferierender Effekt mit promovierender Wirkung auf spontan initiierte Zellen den Tumoren bei B6C3F1-Mäusen mechanistisch zu Grunde liegen.

Denkbar wäre auch eine DNA-Schädigung oder eine zytotoxische Wirkung durch das Pentachlorethan-Radikal, das bei der reduktiven Dechlorierung vermutlich in der Leber entsteht. Allerdings zeigten Studien mit Rattenlebermikrosomen bzw. -hepatozyten zur reduktiven Dechlorierung mit mehreren Chloralkanen, dass das Ausmaß der Dechlorierung bzw. Radikalbildung nicht mit der kanzerogenen Potenz der Chloralkane in der Leber der Maus

übereinstimmt (Nastainczyk et al. 1982; Salmon et al. 1981, 1985; Thompson et al. 1984; Tomasi et al. 1984). Daher ist der Beitrag der Radikalbildung zur kanzerogenen Wirkung in der Mausleber unklar.

Bei Ratten wirkt Hexachlorethan nach Initiation promovierend für gamma-Glutamyltransferase-positive Leberfoci, die sich von denen durch Phenobarbital-Promotion ausgelösten unterscheiden und deren Bedeutung als Vorstufe zu Tumoren unsicher ist (Milman et al. 1988; Story et al. 1986).

Die zentralnervöse Wirkung (Tremor und Muskelzuckungen) bei inhalativer Exposition von Ratten und Hunden wäre mit den Wirkungen der Strukturklasse der chlorierten Aliphaten kompatibel. Hexachlorethan weist jedoch eher einen aktivierenden als depressorischen Effekt auf (Weeks et al. 1979). Auch bei oraler Gabe von Hexachlorethan werden neurotoxische Symptome bei Schafen (US EPA 2011) und vereinzelt bei Ratten (Weeks et al. 1979) berichtet. In der Mehrzahl der Studien mit Ratten ist das jedoch nicht der Fall.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es gibt keine quantitativen Daten zur Aufnahme nach inhalativer Exposition.

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient beträgt 52,4 (Gargas et al. 1989).

Bei oraler Gabe von 500 bzw. 1000 mg Hexachlorethan/kg KG an Ratten bzw. Mäuse ergibt sich anhand der ausgetrennten Radioaktivitätsmengen und des Gehalts im Restkörper eine Resorption von ca. 95 % (Mitoma et al. 1985).

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnet sich mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) ein Flux von $159 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche (Fläche von Händen und Unterarmen) würde dies einer Aufnahmemenge von 318 mg entsprechen. Mit dem Algorithmus des IHSkinPerm-Modells (Tibaldi et al. 2014) berechnet, beträgt der Flux $3,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde und die entsprechende Aufnahme aus einer gesättigten wässrigen Lösung 6,6 mg.

Aufgenommenes Hexachlorethan verteilt sich bevorzugt in das Fettgewebe. Bei männlichen F344-Ratten war nach 57-tägiger Fütterung bei einer Dosis von 62 mg/kg KG und Tag die Konzentration von Hexachlorethan im Fettgewebe dreimal so hoch wie in der Niere und mehr als 100-mal so hoch wie in Leber und Blut. Die Halbwertszeit betrug im Fettgewebe 2,7 Tage, in der Leber 2,3 Tage und im Blut ca. 2,5 Tage. In einer weiteren Studie mit 110-tägiger Fütterung war die Konzentration von Hexachlorethan in der Niere der männlichen F344-Ratten bis zu 47-mal so hoch wie die bei weiblichen Ratten. In Blut, Leber und Fettgewebe waren die Konzentrationen dagegen ähnlich. Die Autoren vermuteten, dass eine höhere Belastung der Niere bei den männlichen Tieren der Grund für die Nierentoxizität war (Gorzinski et al. 1985; Tabelle 1).

Tab. 1 Hexachlorethan-Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{g}$) in Geweben von F344-Ratten am letzten Expositionstag nach 110-tägiger Fütterung (Gorzinski et al. 1985)

| Dosis (mg/kg KG und Tag) | | Blut | Leber | Niere | Fettgewebe |
|-----------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 4 ♂ | $0,079 \pm 0,057$ | $0,291 \pm 0,213$ | $1,356 \pm 0,286$ | $3,09 \pm 0,33$ |
| | 2–4 ♀ | $0,067 \pm 0,039$ | $0,260 \pm 0,035$ | $0,369 \pm 0,505$ | $2,59 \pm 0,72$ |
| 15 | 4 ♂ | $0,596 \pm 0,653$ | $1,736 \pm 1,100$ | $24,33 \pm 5,73$ | $37,90 \pm 6,10$ |
| | 3–4 ♀ | $0,162 \pm 0,049$ | $0,472 \pm 0,204$ | $0,69 \pm 0,165$ | $45,27 \pm 11,33$ |
| 62 | 4 ♂ | $0,742 \pm 0,111$ | $0,713 \pm 0,343$ | $95,12 \pm 11,56$ | $176,1 \pm 14,5$ |
| | 4 ♀ | $0,613 \pm 0,231$ | $0,631 \pm 0,262$ | $2,01 \pm 0,66$ | $162,1 \pm 7,1$ |

Die Ausscheidung der Radioaktivität nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Hexachlorethan an Ratten und Mäuse erfolgte zu ca. 70 % mit der Atemluft, zu 2 % als CO₂, zu 6–16 % mit dem Urin und (überwiegend) den Faeces und 6–20 % verblieben im Restkörper. Die Radioaktivität in Urin und Faeces sowie im Restkörper wurde Metaboliten zugeschrieben. Insgesamt wurden 24–30 % metabolisiert, jedoch wurde nicht überprüft, ob auch andere Metaboliten außer CO₂ mit der Atemluft abgeatmet wurden. Die Wiederfindung betrug etwa 95 % (Mitoma et al. 1985).

3.2 Metabolismus

Es gibt keine Daten beim Menschen.

Der postulierte Metabolismus ist nachfolgend in Abbildung 1 dargestellt und basiert auf In-vivo-Daten an Kaninchen und auf In-vitro-Studien:

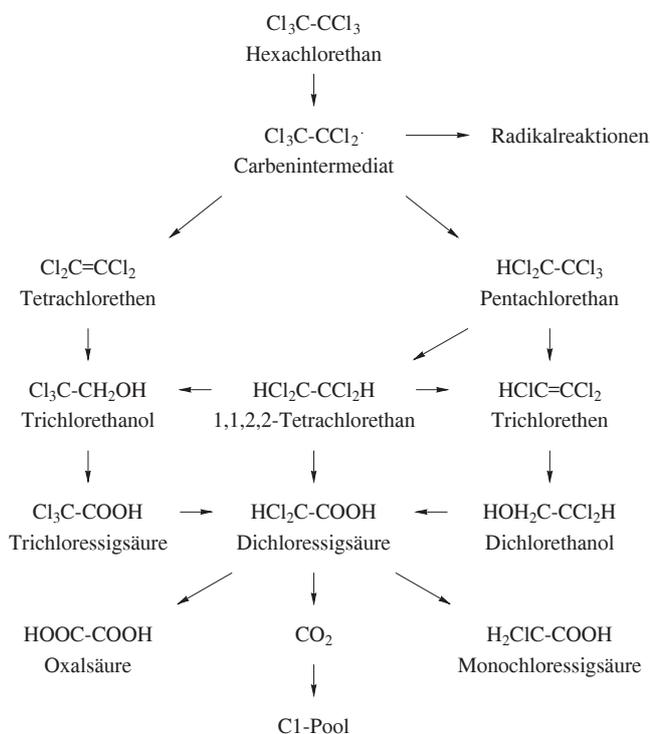


Abb. 1 Metabolismusschema von Hexachlorethan (nach US EPA 2011)

Bei Kaninchen wurden nach oraler Gabe von 500 mg Hexachlorethan/kg KG im Urin 1,3 % Trichlorethanol, 0,4 % Dichlorethanol, 1,3 % Trichloressigsäure, 0,8 % Dichloressigsäure, 0,7 % Monochloressigsäure und 0,1 % Oxalsäure nachgewiesen. In der ausgeatmeten Luft fanden sich Hexachlorethan, Kohlendioxid, Tetrachlorethen und 1,1,2,2-Tetrachlorethan ohne Angabe der prozentualen Verhältnisse (Jondorf et al. 1957).

Nach oraler Gabe von Hexachlorethan an Schafe wurde Pentachlorethan als Ausscheidungsprodukt nachgewiesen (Henschler 1974; US EPA 2011).

Die reduktive Dechlorierung zu Pentachlorethan und Tetrachlorethen wurde auch mit Rattenhepatozyten in vitro nachgewiesen. Verantwortlich für den Metabolismus sind vor allem CYP3A- und auch CYP2A- und CYP2B-Enzyme. Auch mit rekombinantem Ratten-CYP1A2 wurde in einer Studie eine Metabolisierung zu Pentachlorethan, Tetra- und Trichlorethen beobachtet, was durch andere Studien jedoch nicht bestätigt werden konnte (US EPA 2011).

4 Erfahrungen beim Menschen

Studien zur beruflichen Exposition gegen Hexachlorethan bei der Produktion von Rauchbomben können nicht verwertet werden, da gleichzeitig Exposition gegen Zinkoxid, Titandioxid, Aluminiumpulver, Kryolith oder Zinkstearat bestand (US EPA 2011).

Der Gehalt an Hexachlorethan im Plasma vor der Produktion von Rauchmunition war bei 10 von 12 Arbeitern < 0,02–0,06 µg/l, jedoch während der 5-wöchigen Produktionsphase etwa 100-mal so hoch. Bei Unterteilung in niedrig-, mittel- und hochexponierte Personen waren die entsprechenden Plasmawerte 3,99; 7,14 bzw. 10,75 µg/l. Die Arbeiter verwendeten persönliche Schutzausrüstung (k. w. A.). Die Expositionskonzentrationen betrugen bis zu 30 mg/m³. Es wurde über Reizwirkung an der Haut berichtet, jedoch ohne Zuordnung zu Expositionskonzentrationen. Die klinische Untersuchung ergab keine Auffälligkeiten (US EPA 2011).

Eine Reizwirkung auf Haut und Schleimhäute wurde beim Umgang mit heißem Hexachlorethan und hohen Staubkonzentrationen beschrieben (k. w. A.; Weeks et al. 1979).

Außer zur Reizwirkung liegen keine anderen Daten am Menschen vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine LC₅₀ lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Bei 8-stündiger Exposition von jeweils 6 Sprague-Dawley-Ratten traten während der Exposition gegen 2500 mg Hexachlorethan/m³ keine Effekte auf. Bei der anschließenden 14-tägigen Nachbeobachtung war die Körpergewichtszunahme leicht verzögert. Bei einer 6-stündigen Exposition gegen 17 000 mg/m³ wiesen 2 Ratten unsicheren Gang auf, und die Körpergewichtszunahme war leicht verzögert. Bei einer 8-stündigen Exposition gegen 57 000 mg/m³ starben 2 von 6 Tieren, und es kam zu Gangunsicherheiten und verzögerter Körpergewichtszunahme sowie zu interstitieller Pneumonitis und Gefäßstauung. Effekte im oberen Respirationstrakt wurden auf eine Mykoplasma-Infektion zurückgeführt (Weeks et al. 1979). Es handelte sich hierbei um die nominalen Konzentrationen, bestimmt durch Abnahme des Gewichts des auf 25 °C oder 50 °C erhitzten Hexachlorethans, das zur Generierung der Testatmosphäre verwendet wurde.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die oralen LD₅₀-Werte bei Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen liegen über 1000 mg/kg KG (US EPA 2011). Ratten, die starben (k. w. A.), wiesen vor dem Eintritt des Todes Ataxie, Tremor und Konvulsionen auf (Weeks et al. 1979).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ für Kaninchen war bei epikutaner Applikation einer Paste von Hexachlorethan mit Methylcellulose höher als 3160 mg/kg KG. Hautreizung trat nicht auf (Esso Research and Engineering Company 1962).

Die dermale LD₅₀ für Kaninchen wurde mit > 32 000 mg/kg KG angegeben, Hautreizung trat nicht auf (Weeks und Thomasino 1976; Weeks et al. 1979).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie mit wiederholter inhalativer Exposition wurden Ratten, Meerschweinchen und Hunde 6 Wochen lang gegen bis zu 260 ml Hexachlorethan/m³ in Dampfform ganzkörperexponiert. Die Konzentration in der Expositionskammer wurde bestimmt, indem die Luft der Kammer durch zwei hintereinandergeschaltete Waschflaschen mit Toluol geleitet wurde, so dass die Summe von Dampf und möglicherweise vorhandenem Aerosol erfasst wurde. Bei der Hälfte der Tiere wurden nach der letzten Exposition und bei der anderen Hälfte 12 Wochen später histopathologisch 22 Gewebe und Organe inklusive Lungen, Trachea und Nase untersucht. Zusätzliche Gruppen von Ratten wurden auf Verhaltenstoxizität beobachtet. Bei der höchsten Konzentration traten bei Ratten Tremor, verringerte Körpergewichtszunahme, und vermutlich als Folge davon erhöhte relative Nieren-, Milz- und Hodengewichte auf. Bei Hunden kam es zu neurotoxischen Effekten wie Tremor, Gesichtsmuskelzuckungen, Hypersalivation und Ataxie. Meerschweinchen zeigten verringerte Körpergewichtszunahme und erhöhtes relatives Lebergewicht. Die Ratten hatten eine Mykoplasmainfektion, was die Interpretation der lokalen Befunde erschwert. Diese wurden durch Hexachlorethan bei 260 ml/m³ verstärkt. Die NOAEC lag für alle Spezies bei 48 ml/m³ (Tabelle 2; Weeks et al. 1979). Die Studienergebnisse sind nur summarisch dokumentiert.

Tab. 2 Wirkung von Hexachlorethan nach wiederholter inhalativer Verabreichung (Weeks et al. 1979)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde |
|--|---|---|
| Ratte, Sprague Dawley, je 25 ♂ und ♀ | 6 Wochen, 0, 15, 48, 260 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Woche, ohne und mit 12 Wochen Nachbeobachtung | 48 ml/m³: NOAEC; 260 ml/m³: ♂: KG-Zunahme ↓, rel. Nieren-, Milz-, Hodengew. ↑; ♀: rel. Lebergew. ↑; ♂ und ♀: nach 4 Wochen Tremor, gesträubtes Fell, rotes Exsudat um die Augen; Mykoplasma-abhängige Läsionen in Nasenmuschel, Trachea und Lunge ↑, keine weiteren histopathologischen Befunde; Nachbeobachtung: keine adversen Befunde |
| Ratte, Sprague Dawley, 15 ♂ 12–14 Wochen alt | 6 Wochen, 0, 15, 48, 260 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Woche | 48 ml/m³: NOAEC; 260 ml/m³: KG-Zunahme ↓, Vermeidungslatenz und spontane motorische Aktivität unverändert, keine klinischen Zeichen von Toxizität |
| Hund, Beagle, 4 ♂ | 6 Wochen, 0, 15, 48, 260 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Woche, ohne und mit 12 Wochen Nachbeobachtung | 48 ml/m³: NOAEC; 260 ml/m³: Mortalität 1/4 bei erster Exposition, bei 3/4: Tremor, Ataxie, Hypersalivation, Kopfbewegungen, Gesichtsmuskelzuckungen, geschlossene Augen; klinisch-chemische Parameter im Blut unverändert, Lungenfunktion unverändert; keine histopathologischen Befunde; Nachbeobachtung: keine adversen Befunde |
| Meerschweinchen, Hartley, 10 ♂ | 6 Wochen, 0, 15, 48, 260 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Woche, ohne und mit 12 Wochen Nachbeobachtung | 48 ml/m³: NOAEC; 260 ml/m³: KG-Zunahme ↓, rel. Lebergew. ↑; keine histopathologischen Befunde; Nachbeobachtung: keine adversen Befunde |

Neurotoxische Befunde, wie in dieser Studie beobachtet, traten bei den Studien mit oraler Exposition von Ratten zumeist nicht auf (Abschnitt 5.2.2). Möglicherweise erfolgt eine Deaktivierung durch den First-pass-Effekt in der Leber.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Zielorgane der Toxizität bei oraler Aufnahme von Hexachlorethan sind die Leber und die Nieren (Tabelle 3). Bei männlichen Ratten kommt es bereits in subakuten Studien zur Ablagerung hyaliner Tröpfchen im Nierentubulusepithel. In einer subchronischen Studie (NTP 1989) war bei den weiblichen Ratten die Leber betroffen, in den chronischen Studien ist jedoch auch die Niere das Hauptzielorgan bei weiblichen F344-Ratten, ebenso wie bei B6C3F1-Mäusen (NCI 1978). Auch beim Kaninchen kam es zu Nephrosen.

Tab. 3 Wirkung von Hexachlorethan nach wiederholter oraler Verabreichung

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|---|---|---|-------------------|
| Kaninchen , Weiße Neuseeländer, 5 ♂ | 12 Tage , 0, 100, 320, 1000 mg/kg KG u. Tag, täglich, Gavage | 100 mg/kg KG: NOAEL; ab 320 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, rel. Leber- u. Nierengew. ↑, Leberdegeneration, -nekrosen, toxische tubuläre Nephrosen der konvoluten Tubuli und der kortikomedullären Region der Nieren, minimale tubuläre Nephrocalcinosen | Weeks et al. 1979 |
| Ratte , F344/N, je 5 ♂ und ♀ | 16 Tage , 0, 187, 375, 750, 1500, 3000 mg/kg KG u. Tag, 5 d/Woche (12 Gaben in 16 Tagen), Gavage | ab 187 mg/kg KG: ♂: hyaline Tröpfchen im Tubulusepithel, Regeneration, Tubuluszylinder; 375 mg/kg KG: ♀: NOAEL; ab 750 mg/kg KG: ♀: KG ↓ | NTP 1989 |
| Ratte , F344/N, 5 ♂ | 3 Wochen , 0, 146, 293 mg/kg KG u. Tag, 7 d/Woche, Gavage | ab 146 mg/kg KG: hyaline Tröpfchen im Tubulusepithel, Regeneration, Tubuluszy- linder, abs. und rel. Nierengew. ↑, PCNA-labelling-Index ↑, AST, NAG ↑; 293 mg/kg KG: rel. Lebergew. ↑; Urinvolumen ↑, Kreatinin, Glucose, Urindichte ↓ | NTP 1996 |
| Ratte , Osborne-Mendel, je 5 ♂ und ♀ | 6 Wochen , 0, 178, 316, 562, 1000, 1780 mg/kg KG u. Tag, 2 Wochen Nachbeobach- tung, 5 d/Woche, Gavage | ab 1000 mg/kg KG: Mortalität ↑, KG-Zunahme ↓, keine Histopathologie | NCI 1978 |
| Ratte , F344/N, je 10 ♂ und ♀ | 13 Wochen , 0, 47, 94, 188, 375, 750 mg/kg KG u. Tag, 5 d/Woche, Gavage | ab 47 mg/kg KG: ♂: hyaline Tröpfchen im Tubulusepithel, Regeneration, Tubuluszylinder; ab 94 mg/kg KG: ♂: rel. Nierengew. ↑; ♀: rel. Lebergew. 6,5% ↑; ab 188 mg/kg KG: ♂: rel. Lebergew. 9% ↑; ♀: hepatozelluläre zentrilobuläre Nekrosen; ab 375 mg/kg KG: ♂: hepatozelluläre zentrilobuläre Nekrosen; ♀: rel. Nierengew. ↑; 750 mg/kg KG: ♂: Mortalität 5/10; papilläre Nekrosen; hämorrhagische Nekrosen in Harnblase; ♀: Mortalität 2/10, rel. Thymusgew. ↓ | NTP 1989 |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--|--|--|-----------------------|
| Ratte, F344, je 10 ♂ und ♀ | 16 Wochen, 0, 1, 15, 62 mg/kg KG u. Tag, im Futter | 1 mg/kg KG: ♂: NOAEL; ab 15 mg/kg KG: ♂: Hypertrophie, Dilatation des proximalen Nierentubuluskonvoluts (bei 0, 1, 15, 62 mg/kg KG: ♂: 0, 1, 7, 10; ♀: 0, 0, 0, 0); Atrophie und Degeneration der Nierentubuli (♂: 1, 2, 7, 10; ♀: 1, 1, 2, 6); leichte Schwellung der Hepatozyten (♂: 4, 3, 6, 8; ♀: 0, 0, 0, 0); ♀: NOAEL; 62 mg/kg KG: ♂: rel. u. abs. Leber- und Nierengew. ↑; ♀: rel. Lebergew. ↑, Atrophie und Degeneration der Nierentubuli; keine Effekte auf Urin- und Blutparameter sowie auf weitere 35 Organe und Gewebe | Gorzinski et al. 1985 |
| Ratte, Osborne-Mendel, je 50 ♂ und ♀, je 20 Kontrolltiere | 78 Wochen, 0, 250, 500 mg/kg KG u. Tag, ab 23. Woche nach jeweils 4 Wochen 1 Woche ohne Exposition (im Durchschnitt 212, 423 mg/kg KG u. Tag), 33–34 Wochen Nachbeob- achtung, 5 d/Woche, Gavage | ab 212 mg/kg KG: ♂ und ♀: frühere Mortalität als Kontrolltiere (Überlebende nach 70 Wochen (♂/♀): Vehikel-Kontrolle: 55/70 %, 212 mg/kg KG: 48/54 %, 423 mg/kg KG: 38/48 %), tubuläre Nephropathie mit Degeneration, Nekrose und großen hyperchromatischen regenerativen Epithelzellen (trat bei Kontrolltieren nicht auf); 423 mg/kg KG: ♂: Mortalität ↑; Dosisreduktion wegen frühzeitiger Mortalität | NCI 1978 |
| Ratte, F344/N, je 50 ♂ und ♀ | 103 Wochen, ♂: 0, 10, 20 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 80, 160 mg/kg KG u. Tag, 5 d/Woche, Gavage | ab 10 mg/kg KG: ♂: Zunahme des Schweregrads der auch bei Kontrolltieren vorhandenen rattentypischen Nephropathie (tubuläre Zelldegeneration und Regeneration, tubuläre Dilatation und Atrophie, Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose, chronische Entzündung), lineare Mineralisation der Nierenpapillen, Hyperplasie des Nierenbeckenübergangsepithels, Nierentubuluspigmentierung; ab 80 mg/kg KG: ♀: Zunahme des Schweregrads und der Inzidenz der rattentypischen Nephropathie | NTP 1989 |
| Maus, B6C3F1, je 5 ♂ und ♀ | 6 Wochen, 0, 316, 562, 1000, 1780, 3160 mg/kg KG u. Tag, 2 Wochen Nachbeobach- tung, 5 d/Woche, Gavage | ab 1780 mg/kg KG: ♂: Mortalität ↑ (k.w.A.), ♂ u. ♀: KG-Zunahme ↓, keine Histopathologie | NCI 1978 |
| Maus, B6C3F1, je 50 ♂ und ♀ je 20 Kontrolltiere, we- gen hoher Mortalität gepoolte Vehikelkon- trollen aus anderen gleichzeitig laufenden Studien verwendet | 78 Wochen, 0, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, ab 9. Woche Dosis auf 600 bzw. 1200 mg/kg KG u. Tag erhöht (im Durchschnitt 590 bzw. 1180 mg/kg KG u. Tag), 12–13 Wochen Nachbe- obachtung, 5 d/Woche, Gavage | ab 590 mg/kg KG: ♂: unerwartet geringe Zahl an Überlebenden (14%), ♂ u. ♀: tubuläre Nephropathie bei fast allen Tieren: Degeneration des Nierenepithelkonvoluts, regeneratives Tubulusepithel, Infiltration von Entzündungszellen, Fibrose, Calciumablagerung (nicht bei Kontrolltieren); 1180 mg/kg KG: ♂: Mortalität ↑ | NCI 1978 |

AST: Aspartat-Aminotransferase; NAG: N-Acetylglucosaminidase; PCNA: Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen

Hexachlorethan verstärkte die schon bei den Kontrolltieren vorhandene Nephropathie ab den niedrigsten getesteten Dosen von 10 mg/kg KG und Tag für männliche F344-Ratten und von 80 mg/kg KG und Tag bei weiblichen F344-Ratten. Die Inzidenzen für lineare Mineralisation der Nierenpapillen, Hyperplasie des Nierenbecken-Übergangsepithels und Nierentubulus-Pigmentierung waren bei den weiblichen Tieren nicht erhöht (NTP 1989).

In der Toxikokinetikstudie (Gorzinski et al. 1985) wurde gezeigt, dass die Niere männlicher Ratten bei 15 mg/kg KG ca. 40-mal so hoch mit Hexachlorethan belastet ist wie die der weiblichen Ratten. Ursache könnte die Bindung an alpha-2u-Globulin sein, das nachfolgend akkumuliert wird. Dies tritt nur bei männlichen Ratten auf, und da dieser Mechanismus für den Menschen keine Bedeutung besitzt, sind die Ergebnisse bezüglich der Nierentoxizität an männlichen Ratten nicht auf den Menschen zu übertragen. Hexachlorethan wirkt jedoch auch bei Mäusen ab 590 mg/kg KG und Tag (NCI 1978) und weiblichen F344-Ratten bei 62 mg/kg KG und Tag (Gorzinski et al. 1985) nephrotoxisch. Etwaige Unterschiede in der Empfindlichkeit von Osborne-Mendel- und F344-Ratten lassen sich nicht quantifizieren. Für Mäuse gibt es keinen NOAEL für Nierentoxizität, weil keine niedrigeren Dosen untersucht wurden. Der NOAEL der 16-Wochen-Studie (Gorzinski et al. 1985) mit weiblichen F344-Ratten beträgt 15 mg/kg KG und Tag.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Bei täglicher intraperitonealer Applikation von 0,01 ml Hexachlorethan an 17 Tagen wurden bei 5 von 17 ddY-Mäusen Sklerodermie-artige Läsionen der Haut gefunden (US EPA 2011). In den anderen Studien mit Ratten und Mäusen wurden bei wiederholter oraler und inhalativer Gabe solche Effekte nicht beschrieben.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Eine 24-stündige Applikation (k. w. A.) von 500 mg Hexachlorethan-Pulver auf die intakte und abradierte Haut von Weißen-Neuseeland-Kaninchen war nicht reizend. Als wässrige Paste auf intakte Haut appliziert, führte Hexachlorethan zu kaum sichtbaren Erythemen, aber nicht zu Ödemen (Weeks und Thomasino 1976; Weeks et al. 1979).

5.3.2 Auge

Bei Applikation von 100 mg Hexachlorethan-Pulver in den Augenbindehautsack von Weißen-Neuseeland-Kaninchen wurden 24, 48 und 72 Stunden später mäßige Hornhautschäden, Iritis und Konjunktivitis beobachtet. Diese Wirkungen waren nach 7 Tagen vollständig abgeklungen (Weeks und Thomasino 1976; Weeks et al. 1979).

Bei wiederholter Exposition gegen 260 ml/m³ hielten Hunde die Augen geschlossen, vermutlich als Zeichen der Reizwirkung. Bei 48 ml/m³ trat der Effekt nicht auf (Weeks et al. 1979).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem modifizierten Draize-Test wurde 10 männlichen Meerschweinchen eine Lösung von 0,1 % Hexachlorethan in Propylenglykol und physiologischer Kochsalzlösung (1:29) intradermal appliziert. Keines der Tiere reagierte bei einer gleichartig zur Auslösung vorgenommenen Injektion positiv (Weeks und Thomasino 1976).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Je 10 männliche Meerschweinchen wurden gegen 0, 15, 48 oder 260 ml/m³ an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 12 Wochen lang exponiert. Keines der Tiere reagierte auf eine anschließende intradermale Injektion von 0,1 ml einer 0,1%igen Hexachlorethanlösung in physiologischer Kochsalzlösung (Weeks et al. 1979).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Daten vor. Die Reproduktionsorgane von Ratten und Mäusen sind keine Zielorgane in den subchronischen und chronischen Studien.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Von einer Arbeitsgruppe wurden zwei Entwicklungstoxizitätsstudien mit Hexachlorethan an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. In der ersten Studie wurden je 22 Ratten vom 6. bis zum 16. Tag der Gestation für 6 Stunden pro Tag gegen 0, 15, 48 oder 260 ml/m³ exponiert. Bei der höchsten Konzentration kam es zu Tremor, verminderter Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren, aber nicht zu entwicklungstoxischen oder teratogenen Effekten auf die Feten. Die erhöhte Inzidenz von mukopurulentem nasalen Exsudat bei den Muttertieren ab 48 ml/m³ führten die Autoren auf eine Mykoplasma-Infektion zurück. Die maternale NOAEC betrug 48 ml/m³ und die für Entwicklungstoxizität 260 ml/m³ (Weeks et al. 1979). Es wurden makroskopisch auffällig erscheinende Feten sowie pro Wurf je zwei männliche und weibliche Feten auf skelettale und je zwei männliche und weibliche Feten auf Weichteilveränderungen untersucht (OECD-Prüfrichtlinie 414: Untersuchung von 50 % der Feten eines Wurfes auf skelettale bzw. Weichteilveränderungen). Bei der Darstellung der Ergebnisse fehlt eine tabellarische Auflistung.

In der zweiten Studie erhielten je 22 Ratten vom 6. bis zum 16. Tag der Gestation 0, 50, 100 oder 500 mg Hexachlorethan/kg KG und Tag per Schlundsonde. Bei der höchsten Dosis kam es zu Tremor, verminderter Körpergewichtszunahme, mukopurulentem nasalen Exsudat (70 % der Tiere) und subklinischer Pneumonitis (20 %) bei den Muttertieren sowie zu erhöhter Anzahl an Resorptionen und geringerer Anzahl von lebenden Feten pro Muttertier. Anomalien des Skeletts und der Weichteile sowie Missbildungen traten nicht auf. Etwa 10 % der Kontrolltiere hatten nasales Exsudat und subklinische Pneumonitis. Die NOAEC für Muttertiere und Entwicklungstoxizität war 100 mg/kg KG und Tag (Weeks et al. 1979).

Je 20–21 Wistar-Ratten wurde vom 7. bis zum 17. Tag der Gestation 0, 56, 167 oder 500 mg Hexachlorethan/kg KG und Tag per Schlundsonde verabreicht. Ab 167 mg/kg KG und Tag waren maternale Gewichtszunahme, Futeraufnahme und motorische Aktivität verringert. Bei 500 mg/kg KG und Tag traten Piloarrektion und subkutane Hämorrhagien sowie aufgehellte Leber auf. In dieser Dosisgruppe war das Gewicht der Feten reduziert und die Anzahl an skelettalen Variationen an den Lendenrippen statistisch signifikant erhöht (60,3 %, Kontrolle: 1,3 %). Die Ossifikation von Sternebrae, Zehengliedern und der Wirbelsäule war bei dieser Dosis verzögert. Hexachlorethan führte zu keinen viszeralen Anomalien und zu keinen Missbildungen; einem Tier der 500-mg/kg-Gruppe fehlte der Schwanz. Der NOAEL für Muttertiere betrug 56 mg/kg KG und Tag, der für Entwicklungstoxizität 167 mg/kg KG und Tag (Shimizu et al. 1992; US EPA 2011). Der Studienbericht von Shimizu et al. (1992) ist in japanischer Sprache mit Zusammenfassung, Tabellen und Abbildungen auf Englisch.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Daten zur In-vitro-Genotoxizität sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Genotoxizität von Hexachlorethan in vitro

| Endpunkt | Testsystem | Konzentrationsbereich [µg/ml] | Zytotoxizität | Ergebnis | | Literatur |
|--|---|-------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| | | | | -m. A. | +m. A. | |
| SOS-Test | <i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002 | bis 42 | n. a. | - | - | Nakamura et al. 1987 |
| Genmutation | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 | n. a. | n. a. | - | - | US EPA 2011 |
| | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 | 0,1–500 µg/Platte | a) | - | - | Weeks et al. 1979 |
| | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 | 100–10000 µg/Platte | b) | - | - | Haworth et al. 1983 |
| | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 | n. a. | n. a. | - | - | Milman et al. 1988 |
| | <i>S. typhimurium</i> BA13 | 354–7080 µg/Platte | b) | - | - | Roldán-Arjona et al. 1991 |
| mitotische Rekombination | <i>S. cerevisiae</i> D3 | n. a. | n. a. | - | - | US EPA 2011 |
| Genmutation | <i>S. cerevisiae</i> D4 | 0,1–500 µg/Platte | a) | - | - | Weeks et al. 1979 |
| Genmutation | <i>S. cerevisiae</i> D7 | 1185–2963 | b) | - | - | Bronzetti et al. 1989 |
| mitotische Genkonversion | <i>S. cerevisiae</i> D7 | 1185–2963 | b) | - | - | Bronzetti et al. 1989 |
| mitotisches Crossing-over | <i>A. nidulans</i> P1 | 25–400 | ≥ 200 | - | n. d. | Crebelli et al. 1988, 1992, 1995 |
| Aneuploidie | <i>A. nidulans</i> P1 | 25–400 | ≥ 200 | - | n. d. | Crebelli et al. 1988, 1992, 1995 |
| SCE | CHO-Zellen | 10–1000 | b) | - | + ^{d)} | Galloway et al. 1987 |
| Comet-Assay | Humanlymphozyten | 237–3792 | c) | - | - | Tafazoli et al. 1998 |
| gamma-H2AX-Test DNA-Doppelstrangbrüche | Maus-Lymphomzellen L5178Y | 23,7–474 | a) | - | - | Smart et al. 2011 |
| kovalente DNA-Bindung | Kalbsthymus-DNA | ca. 13,5 | | | + | Lattanzi et al. 1988 |
| CA | CHO-Zellen | 150–1000 | b) | - | - | Galloway et al. 1987 |
| MN | Humanlymphozyten von zwei Spendern | 11,9–3792 | c) | ± ^{e)} | ± ^{e)} | Tafazoli et al. 1998 |
| MN | Human-Lymphoblastoid-Zelllinien AHH-1, MCL-5, h2E1 | 2,37–23,7 | ≥ 11,9 | - | n. d. | Doherty et al. 1996 |

a) bis zur Toxizität getestet; b) bis zur Löslichkeitsgrenze getestet; c) bis zur empfohlenen maximalen Konzentration getestet; d) nur bei verzögertem Zellzyklus; e) keine Dosisabhängigkeit

CA: Chromosomenaberrationen; MN: Mikronuklei; n. a.: nicht angegeben; n. d.: nicht durchgeführt; SCE: Schwesterchromatidaustausche

Hexachlorethan bewirkte keine Genmutationen in *S. typhimurium* und *S. cerevisiae*, keine mitotischen Rekombinationen in *S. cerevisiae* sowie keine Genkonversionen oder Aneuploidie in *A. nidulans* (siehe Tabelle 4).

Im gamma-H2AX-Test auf DNA-Doppelstrangbrüche in Maus-Lymphomzellen wurde Hexachlorethan als eines von drei Beispielen nicht genotoxischer zytotoxischer Stoffe zusammen mit als genotoxisch klassifizierten Stoffen zur Validierung des Testsystems getestet. Das an Serin 139 phosphorylierte Histon H2AX ist an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt. Gemessen wird die Menge des Proteins im Zellkern als indirekter Marker für Doppelstrangbrüche. Bei gleicher Zytotoxizität verursachten die genotoxischen Substanzen deutlich höhere Raten an DNA-Doppelstrangbrüchen. Hexachlorethan wurde als negativ in diesem Test bewertet (Smart et al. 2011).

Mit ¹⁴C-markiertem Hexachlorethan wurde eine Bindung an Kalbsthymus-DNA bei Aktivierung mit Mikrosomen von Leber und Niere, nicht aber von Lunge und Magen von Wistar-Ratten und BALB/c-Mäusen nachgewiesen. Die höchsten DNA-Bindungsraten wurden durch Aktivierung mit den zytosolischen Fraktionen der vier Organe bei der Spezies induziert. Die Art der DNA-Bindung (DNA-Addukte oder metabolische Inkorporation von ¹⁴C) wurde jedoch nicht untersucht (Lattanzi et al. 1988).

Im SCE-Test mit CHO-Zellen war Hexachlorethan nur bei verzögertem Zellzyklus positiv (Galloway et al. 1987).

Bis zur höchsten Konzentration von 16 mM waren die Inzidenzen von Mikronuklei in isolierten Humanlymphozyten mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung vereinzelt, aber nicht konzentrationsabhängig erhöht (Tafazoli et al. 1998).

5.6.2 In vivo

Hexachlorethan erhöhte die replikative DNA-Synthese als Maß für Zellproliferation in Hepatozyten von mit 1000 mg Hexachlorethan/kg KG per Schlundsonde behandelten B6C3F1-Mäusen, jedoch nicht bei 2000 mg/kg KG (Miyagawa et al. 1995).

Das positive Ergebnis an *Drosophila* im Test auf mitotische Rekombination (Augenmosaik-Assay) mit 10 mM Hexachlorethan wurde von den Autoren als eher unspezifischer, wahrscheinlich nicht genotoxischer Effekt interpretiert (Vogel und Nivard 1993).

Männliche BALB/c-Mäuse erhielten eine einmalige intraperitoneale Applikation von 900 mg Hexachlorethan/kg KG. DNA-Strangbrüche in der Leber, mit der Methode der alkalischen Entwindung untersucht, waren nicht erhöht (Taningher et al. 1991).

Radioaktiv markiertes Hexachlorethan führte 22 Stunden nach intraperitonealer Applikation von ca. 2 mg/kg KG anhand des kovalenten Bindungs-Index in der Leber bei Wistar-Ratten zu einer „schwachen“ und bei BALB/c-Mäusen zu einer als „mäßig“ eingeschätzten DNA-Bindung (Lattanzi et al. 1988). Es wurde jedoch nicht auf DNA-Addukte untersucht, und daher kann ein möglicher metabolischer Einbau von radioaktivem Kohlenstoff in die DNA nicht ausgeschlossen werden.

Ein Mikronukleustest mit Knochenmarkszellen von je 5 männlichen und weiblichen CD-1-Mäusen und einmaliger intraperitonealer Applikation von 2000 oder 4000 mg/kg KG verlief mit negativem Ergebnis. Die Tiere wiesen deutliche klinische Zeichen von Toxizität auf und wurden 24 und 48 Stunden nach der Applikation untersucht. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war nicht verändert (Crebelli et al. 1999).

Insgesamt deuten die Ergebnisse auf kein relevantes genotoxisches Potential hin.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Im Test auf Initiation und Promotion von gamma-Glutamyltransferase-positiven Leberfoci mit Osborne-Mendel-Ratten war Hexachlorethan in einer Dosis von 500 mg/kg KG und Tag ein Promotor nach Diethylnitrosamin-Gabe,

aber kein Initiator. Die alleinige Applikation von Hexachlorethan erhöhte die Leberfoci-Anzahl nicht (Milman et al. 1988; Story et al. 1986). In einem Zelltransformationstest mit BALB/c-3T3-Zellen war Hexachlorethan bei verwendeten Konzentrationen von 0,16 bis 100 µg/ml negativ (Milman et al. 1988; Tu et al. 1985).

5.7.2 Langzeitstudien

Vom National Cancer Institute wurden Langzeitstudien an B6C3F1-Mäusen und Osborne-Mendel-Ratten mit oraler Gabe durchgeführt. In der Studie mit Ratten wurden bis zur höchsten Dosis von 423 mg/kg KG und Tag keine statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen gefunden. Bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden ab der niedrigsten Dosis von 590 mg/kg KG und Tag erhöhte Inzidenzen von hepatozellulären Karzinomen beobachtet. Adenome wurden nicht berichtet (Tabelle 5; NCI 1978).

Tab. 5 Studien zur Kanzerogenität von Hexachlorethan

| | | | | |
|---------------------------|---|---------------------------|----------------|----------------|
| Autor: | NCI 1978 | | | |
| Stoff: | Hexachlorethan (> 98 % rein) | | | |
| Spezies: | Maus , B6C3F1, je 50 ♂, ♀ exponierte Tiere, je 20 ♂, ♀ Kontrolltiere | | | |
| Applikation: | Gavage | | | |
| Dosis: | 0, 500, 1000 mg/kg KG und Tag, ab 9. Woche auf 600 bzw. 1200 mg/kg KG und Tag erhöht (im Durchschnitt 590, 1180 mg/kg KG und Tag, s. Tabelle 1) | | | |
| Dauer: | 78 Wochen, 5 Tage/Woche, 12–13 Wochen Nachbeobachtung | | | |
| Toxizität: | ab 590 mg/kg KG und Tag: Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 5.2.1) | | | |
| | | Dosis (mg/kg KG und Tag) | | |
| | | Vehikelkontrolle | 590 | 1180 |
| Überlebende | ♂ | 5/20 (25 %) | 7/50 (14 %) | 29/50 (58 %) |
| | ♀ | 16/20 (80 %) | 40/50 (80 %) | 34/50 (68 %) |
| Tumoren | | | | |
| Leber: | | | | |
| hepatozelluläre Karzinome | ♂ | 6/60 (10 %) ^{a)} | 15/50 (30 %)* | 31/49 (63 %)** |
| | ♀ | 2/60 (3 %) ^{a)} | 20/50 (40 %)** | 15/49 (31 %)** |
| Autor: | NCI 1978 | | | |
| Stoff: | Hexachlorethan (> 98 % rein) | | | |
| Spezies: | Ratte , Osborne-Mendel, je 50 ♂, ♀ | | | |
| Applikation: | Gavage | | | |
| Dosis: | 0, 250, 500 mg/kg KG und Tag (im Durchschnitt 212, 423 mg/kg KG und Tag, s. Tabelle 1) | | | |
| Dauer: | 78 Wochen, 5 Tage/Woche, ab 23. Woche nach jeweils 4 Wochen 1 Woche ohne Exposition, 33–34 Wochen Nachbeobachtung | | | |
| Toxizität: | ab 212 mg/kg KG und Tag: Mortalität ↑, Nierentoxizität (siehe Abschnitt 5.2.1) | | | |
| | | Dosis (mg/kg KG und Tag) | | |
| | | Vehikelkontrolle | 212 | 423 |
| Überlebende | ♂ | 11/20 (55 %) | 24/50 (48 %) | 19/50 (38 %) |
| | ♀ | 14/20 (70 %) | 27/50 (54 %) | 24/50 (48 %) |

Tab. 5 (Fortsetzung)

| Tumoren | | | | |
|---|---|-------------|--------------------------|--------------|
| Niere: | | | | |
| Tubulusadenome | ♂ | 0/18 | 4/37 (11%) | 0/29 |
| | ♀ | 0/20 | 0/50 | 0/49 |
| Hamartome | ♂ | 0/18 | 0/37 | 0/29 |
| | ♀ | 0/20 | 0/50 | 3/49 (6%) |
| Schilddrüse: | | | | |
| Follikelzelladenome und -karzinome | ♂ | 2/18 (11%) | 3/36 (8%) | 5/28 (18%) |
| | ♀ | 2/20 (10%) | 3/47 (6%) | 3/47 (6%) |
| Hoden: | | | | |
| Interstitialzelltumoren | ♂ | 0/18 | 0/36 | 3/29 (10%) |
| Autor: NTP 1989 | | | | |
| Stoff: Hexachlorethan (> 99% rein) | | | | |
| Spezies: Ratte, F344/N, je 50 ♂, ♀ | | | | |
| Applikation: Gavage | | | | |
| Dosis: ♂: 0, 10, 20 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 80, 160 mg/kg KG und Tag | | | | |
| Dauer: 2 Jahre, 5 Tage/Woche | | | | |
| Toxizität: ab 10/80 mg/kg KG: Nierentoxizität (siehe Abschnitt 5.2.1) | | | | |
| | | | Dosis (mg/kg KG und Tag) | |
| | | 0 | 10/80 | 20/160 |
| Überlebende | ♂ | 31/50 (62%) | 29/50 (58%) | 26/50 (52%) |
| | ♀ | 32/50 (64%) | 27/50 (54%) | 32/50 (64%) |
| Tumoren und Präneoplasien | | | | |
| Niere: | | | | |
| Tubulushyperplasien | ♂ | 2/50 (4%) | 4/50 (8%) | 11/50 (22%)* |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| Tubulusadenome | ♂ | 1/50 (2%) | 2/50 (4%) | 4/50 (8%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| Tubuluskarzinome | ♂ | 0/50 | 0/50 | 3/50 (6%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| Tubulusadenome und -karzinome | ♂ | 1/50 (2%) | 2/50 (4%) | 7/50 (14%)* |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| Nebenniere: | | | | |
| fokale Hyperplasie | ♂ | 6/50 (12%) | 4/45 (9%) | 10/49 (20%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| Phäochromozytome | ♂ | 14/50 (28%) | 26/45 (58%)* | 19/49 (39%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| komplexe Phäochromozytome | ♂ | 0/50 | 0/45 | 2/49 (4%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| maligne Phäochromozytome | ♂ | 1/50 (2%) | 2/45 (4%) | 1/49 (2%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |
| alle Phäochromozytome | ♂ | 15/50 (30%) | 28/45 (62%)* | 21/49 (43%) |
| | ♀ | 0/50 | 0/50 | 0/50 |

*p < 0,01; **p < 0,001; *** statistisch signifikant im Life-Table-Test und im logistischen Regressionstest

^{a)} gepoolte Vehikelkontrolle von anderen gleichzeitig durchgeführten Studien wegen hoher Mortalität der Versuchs-Kontrolltiere

Bei zweijähriger oraler Gabe von Hexachlorethan an männliche F344-Ratten wurden bei der höchsten Dosis von 20 mg/kg KG und Tag Nierenadenome und -karzinome induziert, die in der Summe statistisch signifikant erhöht waren. Bei dieser Dosis war auch die Inzidenz von Tubulushyperplasien, der Vorstufe der Tumoren, statistisch signifikant erhöht. Die Inzidenzen von Phäochromozytomen waren bei 10 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant erhöht. Die weiblichen Tiere, die die 8-fache Dosis erhielten, zeigten keine Tumoren (Tabelle 5; NTP 1989). Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Phäochromozytomen bei den männlichen F344-Ratten und der stoffbedingten Verstärkung der rattentypischen chronischen Nephropathie bei der Analyse mehrerer vom NTP getesteter Stoffe, u. a. Hexachlorethan, festgestellt (Nyska et al. 1999). Durch die verstärkte Nephropathie kommt es zu einer verstärkten Störung der Calciumhomöostase und einer Erhöhung der Spontaninzidenz (hier 30 %) von Phäochromozytomen. Hexachlorethan ist einer der Beispielstoffe für diesen Mechanismus, dem keine Humanrelevanz zugeschrieben wird (Greim et al. 2009). Bei Mäusen ist die Spontaninzidenz von Phäochromozytomen niedrig, so dass es trotz Nephrotoxizität nicht zu diesen Tumoren kommt.

6 Bewertung

Kritische Effekte sind Reizwirkung, Neurotoxizität, Leber- und Nierentoxizität.

Krebserzeugende Wirkung. Die Nierentumoren bei männlichen F344-Ratten bei 20 mg/kg KG und Tag (NTP 1989) und möglicherweise auch die Tubulusadenome bei männlichen Osborne-Mendel-Ratten bei 212 mg/kg KG und Tag lassen sich plausibel durch eine Akkumulation des geschlechts- und speziesspezifischen alpha-2u-Globulin mit daran gebundenem Hexachlorethan und nachfolgender Zytotoxizität, regenerativer Hyperplasie und sich daraus entwickelnden Adenomen und Karzinomen erklären. Eine erhöhte Zellproliferation in der Niere männlicher F344-Ratten ist nachgewiesen (NTP 1996). Damit übereinstimmend sind weibliche Ratten und B6C3F1-Mäuse nicht von Nierentumoren betroffen. Die Akkumulation von alpha-2u-Globulin ist in der Niere der männlichen F344-Ratten beim Hexachlorethan zwar nicht nachgewiesen, aber beim strukturverwandten Pentachlorethan, das ebenfalls nur bei männlichen F344-Ratten eine geringe Inzidenz von Nierentumoren auslöst. Die durch diesen Mechanismus hervorgerufenen Tumoren haben für den Menschen keine Relevanz. Gleiches gilt für die Phäochromozytome der männlichen F344-Ratten, die sehr wahrscheinlich eine Auswirkung der Störung der Calciumhomöostase durch die erhöhte rattentypische chronische Nephropathie darstellt (Greim et al. 2009; Nyska et al. 1999). Trotz deutlich höherer Dosen und Nephrotoxizität weisen weibliche F344- und Osborne-Mendel-Ratten sowie B6C3F1-Mäuse keine Phäochromozytome auf.

Hexachlorethan verursacht bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen ab 590 mg/kg KG und Tag hepatozelluläre Karzinome (NCI 1978). Da Hexachlorethan kein relevantes genotoxisches Potential zeigt, aber in einem Leberfoci-Test an Ratten promovierend, nicht aber initiiierend wirkt, 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 zur relativ hohen Spontaninzidenz von Lebertumoren bei diesem für die Leberkanzerogenese empfindlichen Mäusestamm. Die Bindung an Leber-DNA bei Mäusen wurde mit radioaktiv markiertem Hexachlorethan zwar nachgewiesen (Lattanzi et al. 1988), jedoch nicht experimentell ausgeschlossen, dass dies auf den metabolischen Einbau von ¹⁴C in die DNA zurückzuführen ist. Osborne-Mendel-Ratten entwickeln mit Hexachlorethan keine Lebertumoren bei Dosen von bis zu 500 mg/kg KG und Tag. Daher steht ein nicht genotoxischer Mechanismus im Vordergrund. Das Tumorspektrum und die Speziesempfindlichkeiten sind ähnlich wie beim Metaboliten Pentachlorethan (Ratte: Niere, Maus: Leber), jedoch ist die kanzerogene Potenz an der Mausleber bei Hexachlorethan geringer. Die im Metabolismus entstehenden Radikale oder oxidativen Stoffwechselprodukte können zytotoxisch in der Leber wirken und so die Lebertumoren auslösen. Dieser Mechanismus kann auch beim Menschen nicht ausgeschlossen werden. Bei Ratten wirkt Hexachlorethan promovierend für gamma-Glutamyltransferase-positive Leberfoci, die sich von denen durch Phenobarbital ausgelösten unterscheiden, und deren Bedeutung als Vorstufe zu Tumoren unsicher ist. Insgesamt ist von einem Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung in der Leber auszugehen, bei der nicht die Genotoxizität im Vordergrund steht. Ein Beleg an einer zweiten Spezies fehlt jedoch. Daher wird Hexachlorethan in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft.

MAK-Wert. Daten beim Menschen für die Ableitung eines MAK-Wertes liegen nicht vor. Hexachlorethan ist nephrotoxisch, sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen. Der NOAEL bei männlichen Ratten ist in einer 16-Wochen-Studie mit Gabe von Hexachlorethan im Futter 1 mg/kg KG und Tag, der für weibliche 15 mg/kg KG und Tag. Die LOAEL betragen 15 und 62 mg/kg KG und Tag. Die Niere männlicher Ratten ist bei diesen Dosen bis zu 47-mal so hoch mit Hexachlorethan belastet wie die Niere weiblicher Ratten (Gorzinski et al. 1985). Der Grund dafür dürfte die Bindung von Hexachlorethan an das alpha-2u-Protein sein (s. oben), das bei der weiblichen Ratte in sehr geringer Konzentration und beim Menschen nicht vorkommt. Deshalb wird der MAK-Wert nicht von dem NOAEL für männliche Ratten abgeleitet. Der NOAEL für die weiblichen Ratten gilt für die Verstärkung der Schwere und Inzidenz der rattentypischen Nephropathie und ist nur bedingt auf den Menschen zu übertragen, da es kein entsprechendes Krankheitsbild beim Menschen gibt (Hard et al. 2009). Die Ableitung des MAK-Werts von diesem Endpunkt ist deshalb ein Worst-Case. Für Mäuse liegt der LOAEL für Nierentoxizität bei 590 mg/kg KG und Tag, der niedrigsten getesteten Dosis in einer 2-Jahre-Studie. Deshalb wird der MAK-Wert vom subchronischen NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten abgeleitet.

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 der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die orale Resorption von 95 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Ein Absinken des NOAEL bei chronischer Exposition kann nicht ausgeschlossen werden (1:2). Damit errechnet sich eine Konzentration von $17,5 \text{ mg/m}^3$. Dies entspricht $1,7 \text{ ml/m}^3$, weil Hexachlorethan bei dieser Konzentration als Dampf vorliegen kann. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, aber für den Menschen als Worst-Case zu betrachten ist, kann der bisherige MAK-Wert von 1 ml/m^3 beibehalten werden. Da der NOAEL auch für Wirkungen auf die Leber gilt, schützt der MAK-Wert vor der Toxizität in der Leber und damit der möglichen Leberkanzerogenität.

Eine Ableitung aus der eingeschränkt validen 6-Wochen-Inhalationsstudie (Weeks et al. 1979) mit Exposition an 5 Tagen pro Woche widerspricht diesem Wert nicht: Hier sind die kritischen Effekte bei Ratten und Hunden die klinisch beobachtete zentrale Neurotoxizität und bei Meerschweinchen die verminderte Körpergewichtszunahme bei 260 ml/m^3 mit einer NOAEC von 48 ml/m^3 . Ein Absinken der NOAEC bei chronischer Exposition kann nicht ausgeschlossen werden (1:6). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 8 ml/m^3 . Da dieser Wert von einer NOAEC aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) und unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2), errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 2 ml/m^3 ($19,6 \text{ mg/m}^3$).

Eine Konzentration von 260 ml/m^3 ist bei Hunden augenreizend. Die NOAEC ist 48 ml/m^3 . Die Histopathologie der Nasenmuscheln der Ratten ergibt im subakuten Versuch keinen substanzbedingten Befund bei 48 ml/m^3 . Bei 260 ml/m^3 werden in den Nasenmuscheln Veränderungen festgestellt, die aber möglicherweise mit einer Mykoplasmainfektion in Zusammenhang standen. Aus der klaren NOAEC von 48 ml/m^3 ergibt sich nach den Vorschlägen von Brüning et al. (2014) zur Extrapolation einer subakuten auf eine chronische Exposition (1:6) und zur Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen bei lokalen Wirkungen (1:3) eine Konzentration von $2,7 \text{ ml/m}^3$, so dass bei einem MAK-Wert von 1 ml/m^3 keine sensorische Irritation zu erwarten ist.

Spitzenbegrenzung. Wegen der kritischen systemischen Wirkung wird die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II beibehalten. Wegen der langen Halbwertszeit könnte der Überschreitungsfaktor 8 betragen. Um jedoch Reizwirkungen zu vermeiden, wird der Überschreitungsfaktor von 2 beibehalten, da bei der dann zulässigen Kurzzeit-Konzentration von 2 ml/m^3 keine sensorische Irritation zu erwarten ist (siehe oben).

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten führte Hexachlorethan nach Inhalation von bis zu 260 ml/m^3 , einer maternaltoxischen Konzentration (Tremor, erniedrigte Körpergewichtszunahme), zu keinen entwicklungstoxischen Effekten. Die NOAEC für Maternaltoxizität liegt bei 48 ml/m^3 und die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei 260 ml/m^3 (Weeks et al. 1979). Nach Schlundsondegabe kam es beim gleichen Rattenstamm in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie

bei der maternaltoxischen Dosis von 500 mg/kg KG und Tag (Tremor, erniedrigtes Körpergewicht) zu einer erhöhten Anzahl von Resorptionen und einer erniedrigten Anzahl von Feten pro Muttertier. Der NOAEL für Maternaltoxizität und Entwicklungstoxizität beträgt 100 mg/kg KG und Tag (Weeks et al. 1979). In einer weiteren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten mit Schlundsondengabe wurden ab 167 mg/kg KG und Tag maternaltoxische Effekte, wie erniedrigte Körpergewichtszunahme und motorische Aktivität, gesehen. Bei der nächsthöheren Dosis von 500 mg/kg KG und Tag traten bei den Feten erniedrigte Körpergewichte und vermehrt skelettale Variationen und Ossifikationsverzögerungen auf. Es ergibt sich ein NOAEL für Maternaltoxizität von 56 mg/kg KG und Tag und ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 167 mg/kg KG und Tag (Shimizu et al. 1992; US EPA 2011). Die mit den oben beschriebenen Annahmen (siehe „MAK-Wert“ ohne die Umrechnung von der täglichen Exposition der Tiere auf die fünftägige Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5)) in eine Luftkonzentration umgerechneten oralen NOAEL für Entwicklungstoxizität (100 bzw. 167 mg/kg KG und Tag) liegen bei 166 bzw. 278 mg/m³. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität besitzt unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2; Blut:Luft-Verteilungskoeffizient > 5; Abschnitt 3.1) einen 130-fachen Abstand und die beiden umgerechneten NOAEL 17- bzw. 28-fache Abstände zum MAK-Wert von 1 ml/m³ (9,8 mg/m³). Zusammen mit der fehlenden Teratogenität werden diese Abstände als ausreichend groß betrachtet, und Hexachlorethan wird der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Studien mit Keimzellen liegen nicht vor. Da Hexachlorethan in den In-vitro-Tests weder mutagen in Bakterien noch klastogen in Säugerzellen und in vivo nicht klastogen ist, wird der Stoff nicht in eine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 318 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Die für den Menschen abgeschätzte systemische NOAEC beträgt 17,5 mg/m³ und die systemisch tolerable Menge bei 100 % inhalativer Resorption und einem Atemvolumen von 10 m³ beträgt 175 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge und Hexachlorethan wird mit „H“ markiert.

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

Literatur

- 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 Carcinogen Mutagen* 9: 349–357. DOI: [10.1002/tcm.1770090603](https://doi.org/10.1002/tcm.1770090603)
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879. DOI: [10.1007/s00204-014-1346-z](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z)
- Crebelli R, Benigni R, Franekic J, Conti G, Conti L, Carere A (1988) Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism? *Mutat Res* 201: 401–411. DOI: [10.1016/0027-5107\(88\)90027-9](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90027-9)
- Crebelli R, Andreoli C, Carere A, Conti G, Conti L, Cotta-Ramusino M, Benigni R (1992) The induction of mitotic chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. Quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis with chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Mutat Res* 266: 117–134. DOI: [10.1016/0027-5107\(92\)90179-6](https://doi.org/10.1016/0027-5107(92)90179-6)
- Crebelli R, Andreoli C, Carere A, Conti L, Crochi B, Cotta-Ramusino M, Benigni R (1995) Toxicology of halogenated aliphatic hydrocarbons: structural and molecular determinants for the disturbance of chromosome segregation and the induction of lipid peroxidation. *Chem Biol Interact* 98: 113–129. DOI: [10.1016/0009-2797\(95\)03639-3](https://doi.org/10.1016/0009-2797(95)03639-3)
- 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)
- Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry M (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11: 247–274. DOI: [10.1093/mutage/11.3.247](https://doi.org/10.1093/mutage/11.3.247)

- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Annex XVII to REACH – Conditions of restriction. ECHA, Helsinki. <https://echa.europa.eu/documents/10162/81999653-d3c7-4f71-88a3-2c9373b12d52>, abgerufen am 01 Aug 2018
- Esso Research and Engineering Company (1962) Acute toxicity of hexachloroethane, April 17, 1962. NTIS/OTS0206402. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206402.xhtml>, abgerufen am 03 Aug 2018
- 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)
- Galloway S, Armstrong M, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom A, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin B, Resnick M, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10: 1–175. DOI: [10.1002/em.2850100502](https://doi.org/10.1002/em.2850100502)
- Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, Cason GH, Andersen ME (1989) Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 98: 87–99. DOI: [10.1016/0041-008x\(89\)90137-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(89)90137-3)
- Goldsworthy TL, Lyght O, Burnett VL, Popp JA (1988) Potential role of α -2 μ -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)
- Gorzinski SJ, Nolan RJ, McCollister SB, Kociba RJ, Mattsson JL (1985) Subchronic oral toxicity, tissue distribution and clearance of hexachloroethane in the rat. *Drug Chem Toxicol* 8: 155–169. DOI: [10.3109/01480548508999167](https://doi.org/10.3109/01480548508999167)
- Greim H (Hrsg) (2002) Hexachlorethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 34. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6772d0034](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6772d0034)
- Greim H, Hartwig A, Reuter U, Richter-Reichhelm H-B, Thielmann H-W (2009) Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 39: 695–718. DOI: [10.1080/10408440903190861](https://doi.org/10.1080/10408440903190861)
- Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect* 99: 313–349. DOI: [10.1289/ehp.9399313](https://doi.org/10.1289/ehp.9399313)
- Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM (2009) A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease – implications for human risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 39: 332–346. DOI: [10.1080/10408440802368642](https://doi.org/10.1080/10408440802368642)
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 5 Suppl 1: 1–142. DOI: [10.1002/em.2860050703](https://doi.org/10.1002/em.2860050703)
- Henschler D (Hrsg) (1974) Hexachlorethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 3. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6772d0003](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6772d0003)
- Jondorf W, Parke D, Williams R (1957) The metabolism of [¹⁴C]hexachloroethane. *Biochem J* 65: 14P–15P. DOI: [10.1042/bj0650013P](https://doi.org/10.1042/bj0650013P)
- Lattanzi G, Colacci A, Grilli S, Mazzullo M, Prodi G, Taningher M, Turina MP (1988) Binding of hexachloroethane to biological macromolecules from rat and mouse organs. *J Toxicol Environ Health* 24: 403–411. DOI: [10.1080/15287398809531170](https://doi.org/10.1080/15287398809531170)
- Milman HA, Story DL, Riccio ES, Sivak A, Tu AS, Williams GM, Tong C, Tyson CA (1988) Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Ann N Y Acad Sci* 534: 521–530. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1988.tb30143.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb30143.x)
- Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Millman HA (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 8: 183–194. DOI: [10.3109/01480548508999169](https://doi.org/10.3109/01480548508999169)
- Miyagawa M, Takasawa H, Sugiyama A, Inoue Y, Murata T, Uno Y, Yoshikawa K (1995) The in vivo-in vitro replicative DNA synthesis (RDS) test with hepatocytes prepared from male B6C3F1 mice as an early prediction assay for putative nongenotoxic (Ames-negative) mouse hepatocarcinogens. *Mutat Res* 343: 157–183. DOI: [10.1016/0165-1218\(95\)90082-9](https://doi.org/10.1016/0165-1218(95)90082-9)
- Nakamura SI, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res* 192: 239–246. DOI: [10.1016/0165-7992\(87\)90063-7](https://doi.org/10.1016/0165-7992(87)90063-7)
- 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. TR 68. NCI, Bethesda, MD. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr068.pdf, abgerufen am 01 Aug 2018
- NLM (National Library of Medicine) (2018) Hexachloroethane. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/67-72-1>, abgerufen am 01 Aug 2018
- NTP (National Toxicology Program) (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of hexachloroethane (CAS No. 67-72-1) in F344/N rats (gavage studies). TR 361. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr361.pdf, abgerufen am 01 Aug 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 45. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox045.pdf, abgerufen am 22 Jun 2020
- Nyska A, Haseman JK, Hailey JR, Smetana S, Maronpot RR (1999) The association between severe nephropathy and pheochromocytoma in the male F344 rat – the National Toxicology Program experience. *Toxicol Pathol* 27: 456–462. DOI: [10.1177/019262339902700410](https://doi.org/10.1177/019262339902700410)
- Roldán-Arjona T, García-Pedrajas MD, Luque-Romero FL, Hera C, Pueyo C (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis* 6: 199–205. DOI: [10.1093/mutage/6.3.199](https://doi.org/10.1093/mutage/6.3.199)
- Salmon AG, Jones RB, Mackrodt WC (1981) Microsomal dechlorination of chloroethanes: Structure-reactivity relationships. *Xenobiotica* 11: 723–734. DOI: [10.3109/00498258109045876](https://doi.org/10.3109/00498258109045876)
- Salmon AG, Nash JA, Walklin CM, Freedman RB (1985) Dechlorination of halocarbons by microsomes and vesicular reconstituted cytochrome P-450 systems under reductive conditions. *Br J Ind Med* 42: 305–311. DOI: [10.1136/oem.42.5.305](https://doi.org/10.1136/oem.42.5.305)
- Shimizu M, Noda T, Yamano T, Yamada A, Morita S (1992) [Safety evaluation of chemicals for use in household products (XII) – A teratological study on hexachloroethane in rats]. *Annu Rep Osaka City Inst Pub Health Environ Sci* 54: 70–75
- Smart DJ, Ahmedi KP, Harvey JS, Lynch AM (2011) Genotoxicity screening via the γ H2AX by flow assay. *Mutat Res* 715: 25–31. DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2011.07.001](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.07.001)
- Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2: 351–362. DOI: [10.1177/074823378600200402](https://doi.org/10.1177/074823378600200402)
- Tafazolli M, Baeten A, Geerlings P, Kirsch-Volders M (1998) In vitro mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis* 13: 115–126. DOI: [10.1093/mutage/13.2.115](https://doi.org/10.1093/mutage/13.2.115)
- Taningher M, Parodi S, Grilli S, Colacci A, Mazzullo M, Bordone R, Santi L (1991) Lack of correlation between alkaline DNA fragmentation and DNA covalent binding induced by polychloroethanes after in vivo administration. Problems related to the assessment of a carcinogenic hazard. *Cancer Detect Prev* 15: 35–39
- Thompson JA, Ho B, Mastovich SL (1984) Reductive metabolism of 1,1,1,2-tetrachloroethane and related chloroethanes by rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 51: 321–333. DOI: [10.1016/0009-2797\(84\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0009-2797(84)90157-1)
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11: 19–31. DOI: [10.1080/15459624.2013.831983](https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983)
- Tomasi A, Albano E, Bini A, Botti B, Slater TF, Vannini V (1984) Free radical intermediates under hypoxic conditions in the metabolism of halogenated carcinogens. *Toxicol Pathol* 12: 240–246. DOI: [10.1177/019262338401200306](https://doi.org/10.1177/019262338401200306)
- Tu AS, Murray TA, Hatch KM, Sivak A, Milman HA (1985) In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett* 28: 85–92. DOI: [10.1016/0304-3835\(85\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0304-3835(85)90096-5)
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2011) Toxicological review of hexachloroethane (CAS No. 67-72-1) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2011. US EPA, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0167tr.pdf, abgerufen am 01 Aug 2018
- Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8: 57–81. DOI: [10.1093/mutage/8.1.57](https://doi.org/10.1093/mutage/8.1.57)
- Weeks MH, Thomasino JA (1976) Assessment of acute toxicity of hexachloroethane in laboratory animals, study no. 51-0075-78, July – October 1976. US Army Environmental Hygiene Agency, Aberdeen Proving Ground, MD. NTIS ADA049034. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/ADA049034.xhtml>, abgerufen am 22 Feb 2019
- Weeks MH, Angerhofer RA, Bishop R, Thomasino J, Pope CR (1979) The toxicity of hexachloroethane in laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 40: 187–199. DOI: [10.1080/15298667991429499](https://doi.org/10.1080/15298667991429499)