

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

2-Ethylhexanal Nr. 113

CAS-Nr. 123-05-7



BG Chemie

Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

2-Ethylhexanal

2-Ethylhexanal

Neben 2-Ethylhexanal (Nr. 113) existieren noch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu 2-Ethylhexansäure (Nr. 275) und 2-Ethylhexanol (Nr. 114), die zum Vergleich herangezogen werden können. Sowohl zu 2-Ethylhexanol als auch zu 2-Ethylhexansäure liegen umfangreiche Daten vor. Metabolismusstudien zeigen, dass 2-Ethylhexanol rasch und quantitativ zu 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird. Die toxischen Wirkungen von 2-Ethylhexanol und 2-Ethylhexansäure nach subchronischer Aufnahme sind nahezu identisch. Da 2-Ethylhexanal die oxidative Zwischenstufe bei der Umsetzung von 2-Ethylhexanol in 2-Ethylhexansäure ist, kann unterstellt werden, dass 2-Ethylhexanal nach systemischer Aufnahme ein mit diesen Verbindungen vergleichbares toxikologisches Wirkprofil hat.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Die akute orale und dermale Toxizität von 2-Ethylhexanal ist mit LD_{50} -Werten > 2000 mg/kg Körpergewicht gering (LD_{50} Ratte oral 2630 bis 6600 mg/kg Körpergewicht, LD_{50} Maus oral 3550 bzw. 3200 bis 6400 mg/kg Körpergewicht, LD_{50} Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen dermal > 6830 mg/kg Körpergewicht bei 24-stündiger Applikation). Schwäche, Prostration, Ataxie, Narkose, Taumeln, Bauchlage, gesträubtes Fell, Diarrhö, Krämpfe und leichter Tremor sind als Vergiftungssymptome nach akuter oraler Aufnahme beschrieben worden. Nach dermaler Applikation haben sich im Applikationsbereich Erytheme und Ödeme gebildet, in einer Studie am Meerschweinchen auch narbig verheilende Nekrosen. Als Sektionsbefunde der verendeten Tiere in oralen Studien sind Kongestion bzw. Hämorrhagien der Lungen, Kongestion von Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt, Opazität und Ödeme des Gastrointestinaltraktes genannt worden. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende ist ohne Befund gewesen bzw. hat in einer Studie eine Hyperkeratose der Schleimhaut des Vormagens bei 2/5 mit 2500 mg/kg Körpergewicht behandelten Ratten ergeben.

Auch die akute inhalative Toxizität ist gering. So hat die 4-stündige Ganzkörperexposition gegenüber der bei 20 °C maximalen technisch herstellba-

ren Konzentration von ca. 6830 ± 1320 mg 2-Ethylhexanal/m³ in einer akuten Inhalationsstudie nach der OECD-Richtlinie Nr. 403 bei der Ratte nicht letal gewirkt. Als klinische Symptome haben die Tiere starke Nasen- und Augenreizungen, eine reduzierte Atemfrequenz und eine verminderte Reaktion auf äußere Reize gezeigt. Bei der Sektion nach der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit sind tief rosa bis rot gesprenkelte Bezirke auf der Lungenoberfläche festgestellt worden. Nach intraperitonealer Applikation ist 2-Ethylhexanal toxischer. Es sind für die Maus LD₅₀-Werte von ca. 247 (0,3 ml), ca. 329 (0,4 ml) bzw. 1600 bis 3200 mg/kg Körpergewicht und für die Ratte von 500 bzw. 800 bis 1600 mg/kg Körpergewicht berichtet worden.

Die sensorische Reizwirkung von 2-Ethylhexanal auf die oberen Atemwege ist in einem Alarie-Test an der Swiss-Webster-Maus geprüft worden. 2-Ethylhexanal hat in diesem Test zu einer konzentrationsabhängigen Herabsetzung der Atemfrequenz geführt. Von den Autoren ist 2-Ethylhexanal als sensorisch reizend beurteilt worden, da die Atemfrequenz aufgrund einer Verzögerung der Expiration herabgesetzt worden ist und nicht, wie bei einer pulmonalen Reizung, aufgrund einer Verlängerung der Intervalle zwischen den einzelnen Atemzügen. Die Untersuchung ist gemäß der Standard-Test-Methode der American Society for Testing and Materials (E 9/81-84) durchgeführt worden. Legt man die Kriterien zugrunde, die anlässlich analoger Untersuchungen mit 4-Chlorbuttersäurechlorid (Nr. 163) angewendet worden sind, so wäre 2-Ethylhexanal hinsichtlich seiner sensorischen Reizwirkung noch unterhalb von „leicht sensorisch reizend“ zu bewerten.

Zur toxischen Wirkung von 2-Ethylhexanal bei wiederholter Applikation ist eine subakute Inhalationsstudie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 412 an Fischer-344-Ratten durchgeführt worden. Zusätzlich zum Untersuchungsumfang der OECD-Richtlinie Nr. 412 ist die Peroxisomenproliferation in der Leber im Vergleich zu einer mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat behandelten Positivkontrolle untersucht worden. Die Behandlung mit der obersten geprüften Konzentration von 250 ppm (ca. 1334 mg/m³) hat zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und der Futtermittelverwertung, zu einer Linksverschiebung des weißen Blutbildes mit Verringerung der Lymphozyten und Anstieg der neutrophilen Granulozyten und ohne makroskopisches oder histopathologisches Korrelat zu Veränderungen der Organgewichte der Hoden, Nebennieren, Nieren, Leber und Lungen sowie des Thymus und bei den Männchen auch des Herzens geführt. Nur bei den Weibchen sind außerdem ab der untersten geprüften Konzentration von 25 ppm (ca.

136 mg/m³) die relativen Nebennierengewichte und auch in der mittleren geprüften Konzentration von 100 ppm (ca. 543 mg/m³) die relativen Nierengewichte erhöht gewesen. In der obersten geprüften Konzentrationsgruppe von 250 ppm ist es zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Reduzierung des Nüchtern-Blutzuckers) und des Fettstoffwechsels (Anstieg der Triglyzeride und Abfall des Cholesterins) gekommen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma ist, bis auf die 100 ppm-Gruppe der Männchen, in allen Konzentrationsgruppen erhöht gewesen, während die Aktivitäten der weiteren Markerenzyme der Lebertoxizität, Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase, nicht verändert gewesen sind. Im Vergleich zu Di-(2-ethylhexyl)phthalat ist die durch 2-Ethylhexanal in der Leber induzierte Peroxisomenproliferation sehr gering gewesen. Die Aktivitäten der Markerenzyme einer Peroxisomenproliferation, der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, der Laurinsäure-11-Hydroxylase und der Laurinsäure-12-Hydroxylase, sind im Vergleich zu der Positivkontrolle nur schwach gesteigert gewesen. Die Anzahl und Größe der Peroxisomen und auch die Menge an glattem endoplasmatischem Retikulum sind in den zentrilobulären und den periportalen Hepatozyten nicht erhöht gewesen. Die Autoren haben 2-Ethylhexanal als sehr schwachen Peroxisomenproliferator bewertet und für diese Wirkung einen no effect level (NOEL) von 25 ppm (ca. 136 mg/m³) abgeleitet. Auch in einer weiteren Studie, in der männliche Ratten über 3 Wochen Futter mit 2 % 2-Ethylhexanal (ca. 1333 mg/kg Körpergewicht/Tag) erhalten hatten, hat sich nur eine mäßige peroxisomenproliferative Wirkung der Verbindung gezeigt.

Die Applikation von 2-Ethylhexanal auf die Haut von Kaninchen oder von Meerschweinchen führt zu binnen 14 bis 19 Tagen reversiblen deutlichen Reizeffekten mit Erythem-, Ödem- und Schorfbildung. Ferner ist die behandelte Haut als verhärtet, trocken, spröde und/oder schuppig beschrieben worden. Die Bewertung der Hautreizwirkung von 2-Ethylhexanal anhand von Studien am Kaninchen, die gemäß der Richtlinie 84/449/EWG bzw. der OECD-Richtlinie Nr. 404 durchgeführt worden sind, umfasst die Spanne von reizend bis stark reizend. In einer Studie am Meerschweinchen, in der die Verbindung für 24 Stunden okklusiv auf die enthaarte Bauchhaut der Tiere appliziert worden ist, ist 2-Ethylhexanal als mäßig reizend, nicht ätzend bewertet worden.

Am Kaninchenaugen bewirkt 2-Ethylhexanal temporäre deutliche Reizeffekte mit Rötung, Ödembildung, Iritis, Augenausfluss und positiven Befunden

im Fluorescein-Test. 2-Ethylhexanal hat sich in einer gemäß der Richtlinie 84/449/EWG durchgeführten und nach der Richtlinie 83/467/EWG bewerteten Studie, in der sich numerische mittlere Reizindizes für Hornhauttrübung von 0,0, Regenbogenhautentzündung von 0,4, Bindehautrötung von 0,6 und Bindehautschwellung von 0,2 ergeben haben und sämtliche Befunde 72 Stunden nach der Applikation reversibel gewesen sind, als geringfügig schleimhautreizend erwiesen. Als leicht reizend am Auge ist 2-Ethylhexanal in einer gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 405 durchgeführten Studie bewertet worden, in der die Befunde nach 72 Stunden deutlich und nach 10 bis 13 Tagen voll reversibel gewesen sind.

2-Ethylhexanal hat im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100 und TA 1535 weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung mutagen gewirkt. Im Mikronukleustest an der Maus ist nach oraler Applikation von 500, 1000 bzw. 2000 mg 2-Ethylhexanal/kg Körpergewicht 24 Stunden nach der Applikation ein dosisabhängiger und in der oberen Dosisgruppe signifikanter Anstieg der mikrokernhaltigen polychromatischen Erythrozyten festgestellt und damit ein positiver Befund erhoben worden. Zum Befundungszeitpunkt 48 Stunden nach der Applikation sind die Mikronukleiraten nur leicht und nicht statistisch signifikant erhöht gewesen. Insgesamt hat 2-Ethylhexanal somit in diesem Testsystem positiv gewirkt.

In der nicht maternaltoxischen oralen Dosis von 300 mg/kg Körpergewicht hat 2-Ethylhexanal in einer Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie nach der OECD-Richtlinie Nr. 414 an der CD-Ratte die Ossifikation der Feten verzögert und das Gewicht der Feten minimal retardiert. Diese Veränderungen sind vorübergehender Natur und kein Ausdruck einer permanenten Schädigung und haben für die spätere Entwicklung der Tiere keine toxikologische Relevanz. Nach Behandlung der Muttertiere mit der für sie toxischen Dosierung von 800 mg/kg Körpergewicht (ausgeprägte klinische Symptome und Körpergewichtsabnahme bzw. -retardierung bei reduziertem Futterverbrauch) sind bei den Feten eine Vielzahl von viszeralen und skelettalen Veränderungen und Missbildungen festgestellt worden. Der no observed adverse effect level (NOAEL) in dieser oralen Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie an der CD-Ratte hat für die maternale Toxizität und die Entwicklungstoxizität 300 mg/kg Körpergewicht betragen.

In einem Maximierungstest an Probanden hat 2-Ethylhexanal nicht hautsensibilisierend gewirkt.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2-Ethylhexanal in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	2-Ethylhexanal
2.2	IUPAC-Name	2-Ethylhexanal
2.3	CAS-Nr.	123-05-7
2.4	EINECS-Nr.	204-596-5

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

2-Äthylcapronaldehyde
2-Äthylhexanal
2-Äthylhexanal-1
Butylethylacetaldehyde
Butylethylethanal
Ethylbutylacetaldehyd
Ethylbutylacetaldehyde
 α -Ethylcaproaldehyde
2-Ethylcaproaldehyde
2-Ethylcapronaldehyde
Ethylhexaldehyde
2-Ethylhexaldehyde
 α -Ethylhexanal
2-Ethylhexanal-1
2-Ethylhexylaldehyd
2-Ethylhexylaldehyde
3-Formylheptane
Hexanal, 2-ethyl-
 β -Propyl- α -ethylacrolein
Secondary Octylaldehyde

4 Struktur- und Summenformel

4.1	Strukturformel	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\substack{ \\ \text{C}_2\text{H}_5}}{\text{CH}}\text{CHO}$
4.2	Summenformel	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	128,21
5.2	Schmelzpunkt, °C	< - 50 (Creanova, 1998; Hüls, 1995) < - 60 (Hoechst, 1993; Kohlpaintner et al., 2000) - 85 (BASF, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	ca. 160 (Creanova, 1998; Hüls, 1995) 162 (BASF, 1997) 163 (Kohlpaintner et al., 2000) 163,4 (Sax, 1999) 168 (Hoechst, 1993)
5.4	Dampfdruck, hPa	2 (bei 20 °C) (BASF, 1997; Creanova, 1998; Hüls, 1995) 2,4 (bei 20 °C) (Hoechst, 1993) 7 (bei 50 °C) (BASF, 1988 a)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,818 - 0,821 (bei 20 °C) (Hoechst, 1996) 0,820 (bei 20 °C) (Creanova, 1998; Hüls, 1995; Kohlpaintner et al., 2000) 0,8205 (Sax, 1999) 0,822 (bei 20 °C) (BASF, 1997) 0,8540 (bei 20 °C) (Lide und Frederikse, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	< 0,02 % (bei 20 °C) (Falbe et al., 1985) 0,04 g/100 ml (Brabec, 1993) < 0,2 g/l (bei 20 °C) (Hoechst, 1993) ca. 0,8 g/l (Creanova, 1998; Hüls, 1995) 10 mg/l (bei 20 °C) (BASF, 1997)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethylether, Ethanol und wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff (Lide und Frederikse, 1996)

5.8	Löslichkeit in Fett	log P _{ow} : 2,518 (berechnet) (BASF, 1989) log P _{ow} : 2,71 (berechnet) (Hoechst, 1997) log P _{ow} : 2,73 (berechnet) (Hüls, 1995; Creanova, 1998; Hoechst, 1994) log P _{ow} : 3,07 (experimentell bestimmt bei 25 °C nach OECD-Richtlinie Nr. 107) (BASF, 1988 b)
5.9	pH-Wert	ca. 4 (Creanova, 1998; Hüls, 1995) schwach sauer (0,2 g/l Wasser) (Hoechst, 1993)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,32 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,188 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Die durch Basen katalysierte Aldol-Kondensation von Butanal führt unter Wasserabspaltung zu 2-Ethyl-2-hexenal, das anschließend hydriert wird (Kohlpaintner et al., 2000).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zwischenprodukt bei der Herstellung von 2-Ethylhexanol, 2-Ethylhexansäure und 2-Ethylhexylaminen. Kondensationsprodukte mit aromatischen Aminen werden als Vulkanisationsmittel und als Antioxidantien in der Gummiindustrie eingesetzt (Kohlpaintner et al., 2000).

In Kombination mit anderen Stoffen als Flächendesinfektionsmittel verwendet (Eggensperger, 1976; Kohlpaintner et al., 2000).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information zu 2-Ethylhexanal vorhanden.

Metabolisierung von 2-Ethylhexanol (Nr. 114) zu 2-Ethylhexansäure (Nr. 275)

2-Ethylhexanol wird oxidativ und nahezu quantitativ zu 2-Ethylhexansäure metabolisiert (vergleiche BG Chemie, 1995; Deisinger et al., 1994). Aldehyde sind die oxidativen Zwischenstufen bei der metabolischen Umwandlung von primären Alkoholen in die korrespondierenden Säuren. Es kann daher angenommen werden, dass 2-Ethylhexanal nach systemischer Aufnahme ebenfalls oxidativ zu 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird. 2-Ethylhexansäure wird über eine Konjugation an Glukuronsäure sowie die Zytochrom P-450-abhängige ω -Oxidation und ω -1-Oxidation verstoffwechselt. Ferner kann 2-Ethylhexansäure wahrscheinlich wie Fettsäuren über die insbesondere in den Mitochondrien und Peroxisomen lokalisierte β -Oxidation letztlich zu Acetyl-CoA abgebaut werden. Als Hauptmetaboliten erscheinen im Urin das Glukuronsäurekonjugat der 2-Ethylhexansäure sowie 2-Ethyl-1,6-hexandisäure und 6-Hydroxy-2-ethylhexansäure und deren Glukuronsäurekonjugate. Unmetabolisierte 2-Ethylhexansäure stellt nur einen geringen Anteil der über den Urin ausgeschiedenen Mengen dar. Mit steigender Dosis nimmt der Anteil der glukuronidierten 2-Ethylhexansäure zu und die Anteile der Zytochrom P-450-abhängigen höher oxidierten Metaboliten ab. Bei wiederholter Applikation verringert sich im Vergleich zur einmaligen Applikation die Gesamtausscheidung, die Menge der glukuronidierten 2-Ethylhexansäure und der Zytochrom P-450-abhängigen Metaboliten. Es wird vermutet, dass bei wiederholter Applikation die β -Oxidation von 2-Ethylhexansäure induziert und die Verbindung verstärkt in die physiologischen Stoffwechselfvorgänge integriert wird (vergleiche BG Chemie, 2000 a; Eastman Kodak, 1987; English et al., 1989; Pennanen et al., 1991; Rettenmeier, 1997).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Ergebnisse der Studien zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexanal nach oraler, dermaler, inhalativer und intraperitonealer Applikation sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt.

Bei der Ratte und bei der Maus wies 2-Ethylhexanal nach oraler Applikation mit LD₅₀-Werten von > 2000 mg/kg Körpergewicht (Ratte: 2630 bis 6600 mg/kg Körpergewicht, Maus: 3550 bzw. 3200 bis 6400 mg/kg Körpergewicht) eine geringe akute Toxizität auf. Schwäche, Prostration, Ataxie, Narkose, Taumeln, Bauchlage, gesträubtes Fell, Diarrhö, Krämpfe und leichter Tremor wurden als Vergiftungssymptome beschrieben (BASF, 1964; Eastman Kodak, 1957, 1960, 1988; Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1951). Als Sektionsbefunde der verendeten Tiere wurden Kongestion bzw. Hämorrhagien der Lungen, Kongestion von Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt, Opazität und Ödeme des Gastrointestinaltraktes genannt (Eastman Kodak, 1988; Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1951). Die Sektion der überlebenden Tiere war ohne Befund bzw. zeigte bei 2/5 mit 2500 mg/kg Körpergewicht behandelten weiblichen Ratten eine Hyperkeratose der Schleimhaut des Vormagens (Eastman Kodak, 1988).

Auch die inhalative akute Toxizität von 2-Ethylhexanal ist gering. So wirkte die 4-stündige Ganzkörperexposition gegenüber der bei 20 °C maximalen technisch herstellbaren Konzentration von ca. 6830 ± 1320 mg 2-Ethylhexanal/m³ (Reinheit 97,96 %) bei der Ratte in einer akuten Inhalationsstudie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 403 nicht letal. Als klinische Symptome zeigten die Tiere starke Nasen- und Augenreizungen, eine reduzierte Atemfrequenz und eine verminderte Reaktion auf äußere Reize. Die Sektion nach der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit zeigte tief rosa bis rot gesprenkelte Bezirke auf der Lungenoberfläche (BIBRA, 1991 a).

Auf eine geringe toxische Wirkung bei akuter inhalativer Aufnahme deuten auch die Befunde der Inhalations-Risiko-Teste an der Ratte hin, in denen nach 8-stündiger bzw. 42-minütiger Exposition gegenüber einer bei 20 °C bzw. Raumtemperatur angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre (berechnete Konzentration 30100 mg 2-Ethylhexanal/m³) kein Tier verendete und nur die Exposition gegenüber einer bei 100 °C generierten Atmosphä-

re (berechnete Konzentration 130000 mg 2-Ethylhexanal/m³) bei 3/3 Tieren letal wirkte (BASF, 1964; Eastman Kodak, 1960).

In weiteren Prüfungen zur akuten inhalativen Toxizität von 2-Ethylhexanal starben nach 4-stündiger Exposition gegenüber 8000 ppm (ca. 42560 mg/m³) alle 6 eingesetzten Tiere. Nach 4-stündiger Exposition gegenüber 4000 ppm (ca. 21280 mg/m³) verendete nur eine der 6 eingesetzten Ratten und die 6-stündige Exposition gegenüber 145 ppm (ca. 760 mg/m³) wurde von allen Tieren überlebt (Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1951).

Die akute dermale Toxizität, die am Kaninchen, an der Ratte und am Meerschweinchen untersucht wurde, ist mit LD₅₀-Werten von deutlich > 2000 mg/kg Körpergewicht (4143 bis > 16400 mg/kg Körpergewicht) ebenfalls sehr gering (Eastman Kodak, 1957, 1960, 1988; Smyth et al., 1951; Mellon Institute, 1951; Anonym, 1988).

Bei intraperitonealer Applikation war 2-Ethylhexanal deutlich toxischer. Es wurden für die Maus LD₅₀-Werte von ca. 247, ca. 329 bzw. 1600 bis 3200 mg/kg Körpergewicht und für die Ratte von 500 bzw. 800 bis 1600 mg/kg Körpergewicht berichtet (BASF, 1964; Eastman Kodak, 1957, 1960; Dave und Lidman, 1978).

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexanal						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	ca. 2630 (3,2 ml), als 30-prozentige wässrige Emulsion in Traganth appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Taumeln, Bauchlage, Durchfall, narkoseähnlicher Zustand; Sektion: ohne Befund	14 Tage	BASF, 1964
Ratte	oral	ca. 2877 (3,5 ml), als 30-prozentige wässrige Emulsion in Traganth appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Taumeln, Bauchlage, Durchfall, narkoseähnlicher Zustand; Sektion: ohne Befund	7 Tage	BASF, 1964
Ratte, Crl:CD(SD)@BR, männlich	oral	3078	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, Eintritt des Todes bis 24 Stunden nach der Applikation; Sektion der verendeten Tiere: ödematöse glanduläre Magenschleimhaut, je 1/5 Tieren mit blasser bzw. braun verfärbter glandulärer Magenschleimhaut; Sektion bei Versuchsende: ohne Befund	14 Tage	Eastman Kodak, 1988
Ratte	oral	3200, unverdünnt appliziert	keine Angaben	Mortalität: 0/5, Körpergewichtsentwicklung unbeeinflusst, Schwäche, leichter Tremor	14 Tage	Eastman Kodak, 1960
Ratte	oral	3200 - 6400, unverdünnt appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, Ataxie, Eintritt des Todes bis 5 Tage nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
Ratte, Crl:CD(SR)@BR, weiblich	oral	3536	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, Eintritt des Todes bis 24 Stunden nach der Applikation; Sektion der verendeten Tiere: blasse, ödematöse glanduläre Magenschleimhaut; Sektion bei Versuchsende: Hyperkeratose der Vormagenschleimhaut bei 2/5 mit 2500 mg/kg Körpergewicht behandelten Tieren	14 Tage	Eastman Kodak, 1988
Ratte, Sherman, männlich	oral	3730, als 20-prozentige Dispersion in 1 % Tergitol (Tenside aus nicht ionischen Ethoxylaten von Nonylphenol und linearen Alkoholen) appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Trägheit, gestäubtes Fell, Prostration, Narkose; Sektion der verendeten Tiere: Kongestion bzw. Hämorrhagie der Lungen, Kongestion der Leber und der Nieren, Kongestion und Opazität des Gastrointestinaltraktes als Folge der reizenden Wirkung des Stoffes	14 Tage	Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1951
Ratte	oral	6600	keine Angaben	LD ₅₀	keine Angaben	Izmerov et al., 1982

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexanal

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Maus	oral	3200, als 5-prozentige Lösung in Maiskeimöl appliziert	keine Angaben	Mortalität: 0/5; Körpergewichtsentwicklung unbeeinflusst, Schwäche, gesträubtes Fell, leichter Tremor, Diarrhö	14 Tage	Eastman Kodak, 1960
Maus	oral	3200 - 6400, unverdünnt appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, Ataxie, Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Eintritt des Todes bis 2 Tage nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
Maus	oral	3550	keine Angabe	LD ₅₀	keine Angaben	Izmerov et al., 1982
Ratte	inhalativ	760, berechnet (nach Angabe der Autoren entsprechend 145 ppm), 6 Stunden exponiert	keine Angaben	Mortalität: 0/3; keine klinischen Symptome, normale Körpergewichtsentwicklung	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
Ratte, Fischer 344, männlich, weiblich	inhalativ	6830 ± 1320 (1279 ± 247 ppm, gemessen, maximale technisch herstellbare Dampfkonzentration bei 20 °C), Ganzkörperexposition über 4 Stunden	97,96 %	Mortalität: 0/10; starke Nasen- und Augenreizungen, reduzierte Atemfrequenz, verminderte Reaktion auf akustische Reize, Schwäche, Körpergewichtsretardierung (alle Symptome binnen 1 bis 3 Tagen reversibel); Sektion: tief rosa bis dunkelrot gesprenkelte Bezirke auf der Lungenoberfläche, die über alle Lungenlappen verteilt waren, blasse Nieren bei 2/10 Tieren, opake Augen bei 1/10 Tieren	14 Tage	BIBRA, 1991 a
Der Test wurde gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 403 durchgeführt.						
Ratte	inhalativ	10700 (berechnet, nach Angabe der Autoren entsprechend 2045 ppm)	keine Angaben	Mortalität: 3/3 binnen 23 Minuten; Atemstörungen, Krämpfe, Narkose	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
Ratte, Sherman, weiblich	inhalativ	> ca. 12555* (2360 ppm, berechnete Dampfsättigungskonzentration bei 20 °C), eine Stunde exponiert	keine Angabe	Mortalität: 2/6	14 Tage	Mellon Institute, 1951
* Die Dampfsättigungskonzentration sollte erreicht werden, indem bei Raumtemperatur Luft durch die Substanz geleitet wurde. Nach Diskussion der Autoren kam es in der Waschflasche durch Polymerisation zu einer Erwärmung auf 50 °C, wodurch aufgrund Nebelbildung die angestrebte Konzentration möglicherweise beträchtlich überschritten wurde.						
Ratte, Sherman, weiblich	inhalativ	ca. 21280 (4000 ppm, gemessen), 4 Stunden exponiert	keine Angaben	Mortalität: 1/6	14 Tage	Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1951

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexanal

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	inhalativ	30100 (berechnet, nach Angabe der Autoren entsprechend 5749 ppm), die Tiere wurden 42 Minuten gegenüber Luft, die bei Raumtemperatur durch die Substanz geleitet wurde, exponiert	keine Angaben	Mortalität: 0/3; Prostration; 3 Stunden nach Expositionsende leicht erhöhte Blutgerinnungszeiten (3,5 Minuten in der Kontrolle, exponierte Tiere: 3,5, 5,5 bzw. 9 Minuten)	14 Tage	Eastman Kodak, 1960
Ratte, Sherman, weiblich	inhalativ	ca. 42560 (8000 ppm, berechnet), 4 Stunden exponiert	keine Angaben	Mortalität: 6/6; Sektion der verendeten Tiere: ausgeprägte Lungenschäden mit Kongestion und Hämorrhagien	14 Tage	Mellon Institute, 1951
Ratte	inhalativ	130000 (berechnet, nach Angabe der Autoren entsprechend 24830 ppm), die Tiere wurden 13 Minuten gegenüber Luft, die bei 100 °C durch die Substanz geleitet wurde, exponiert	keine Angaben	Mortalität: 3/3; Krämpfe, Vasodilatation; Sektion: Herz und Lungen stark gerötet, keine Blutgerinnung	14 Tage	Eastman Kodak, 1960
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Atmosphäre, Exposition über 8 Stunden	keine Angaben	Mortalität: 0/12; leichte Schleimhautreizungen, fragliche leichte Narkose; Sektion: ohne Befund	keine Angaben	BASF, 1964
Maus	inhalativ	2 ml wurden bei Zimmertemperatur in 7 l Luftraum verdampft, Exposition über eine Stunde	> 95 %	Mortalität: 0/3; Unruhe	keine Angaben	Hoechst, 1951
Ratte, Crl:CD(SD)@BR, männlich, weiblich	dermal	ca. 16440 (20 ml), unverdünnt okklusiv für 24 Stunden auf die enthaarte Haut appliziert	keine Angaben	Mortalität: 0/10; reversible Erytheme, normale Körpergewichtsentwicklung	14 Tage	Eastman Kodak, 1988
Kaninchen, Neuseeland, männlich	dermal	ca. 4143 (5040 ml), unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die enthaarte Haut appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Erytheme und später Abschuppung der Haut; Sektion der verendeten Tiere: Kongestion der Lungen, blasse oder gefleckte Leber und Nieren, Kongestion des Gastrointestinaltraktes	14 Tage	Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1951
Meerschweinchen	dermal	ca. 8220 (10 ml), unverdünnt okklusiv für 24 Stunden appliziert	keine Angaben	Mortalität: 0/2; Erytheme und Ödeme	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
Meerschweinchen	dermal	> 16000	keine Angaben	LD ₅₀	keine Angaben	Anonym, 1988

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexanal

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Meerschweinchen	dermal	ca. 16440 (20 ml), unverdünnt für 24 Stunden auf die enthaarte Haut appliziert	keine Angaben	Mortalität: 0/3; Erythem- und Ödembildung, narbig verheilende Nekrosen und Schorfbildung, Körpergewichtsretardierung	14 Tage	Eastman Kodak, 1960
Ratte	intraperitoneal	800 - 1600, unverdünnt appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, Ataxie, Eintritt des Todes bis 3 Stunden nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
Ratte	intraperitoneal	800 - 1600, unverdünnt appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, gesträubtes Fell, Ataxie, Verlust von Reflexen, Prostration, Atemstörungen, Zyanose, Eintritt des Todes bis 2 Stunden nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1960
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	intraperitoneal	500 - 1000	keine Angaben	LD ₅₀ ; Mortalität bei 500 mg/kg Körpergewicht 0/12, bei 1000 mg/kg Körpergewicht 11/12; Koma, Eintritt des Todes bis 2 Stunden nach der Applikation, Sektion ohne Befund	14 Tage	Dave und Lidman, 1978
Maus	intraperitoneal	ca. 247 (0,3 ml), als 8-prozentige wässrige Emulsion in Traganth appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Taumeln, Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe, Bauch- und Seitenlage, narkoseähnlicher Zustand; Spättodesfälle; Sektion: ohne Befund	14 Tage	BASF, 1964
Maus	intraperitoneal	ca. 329 (0,4 ml), als 8-prozentige wässrige Emulsion in Traganth appliziert	keine Angaben	LC ₅₀ ; Taumeln, Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe, Bauch- und Seitenlage, narkoseähnlicher Zustand; Spättodesfälle; Sektion: ohne Befund	7 Tage	BASF, 1964
Maus	intraperitoneal	< 400	keine Angaben	LD ₅₀ *; Eintritt des Todes bis 9 Tage nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1957
* Von den Autoren zwar als LD ₅₀ bezeichnet, jedoch eigentlich keine LD ₅₀ -Bestimmung. Appliziert wurden 400 bis 6400 mg/kg Körpergewicht, wobei in der untersten Dosisgruppe von 400 mg/kg Körpergewicht die Tiere verendeten, die nächst höhere geprüfte Dosis von 800 mg/kg Körpergewicht aber alle Tiere überlebten (keine weiteren Angaben).						
Maus	intraperitoneal	1600 - 3200, als 5-prozentige Lösung in Maiskeimöl appliziert	keine Angaben	LD ₅₀ ; Schwäche, gesträubtes Fell, Ataxie, Bewusstlosigkeit, Prostration, Eintritt des Todes 2 Stunden nach der Applikation	14 Tage	Eastman Kodak, 1960

¹ soweit angegeben

Ende Tabelle 1

Sensorische Reizwirkung

2-Ethylhexanal (97,96-prozentig) wurde im Alarie-Test auf seine sensorische Reizwirkung untersucht. Je 4 männliche Swiss-Webster-Mäuse (25 bis 32 g) inhalierten (Kopfexposition) einmal 30 Minuten lang Nominalkonzentrationen von 0,18, 0,36, 0,67, 1,34, 2,67, 5,34 bzw. 10,68 mg/l. Analytisch nachweisbar waren 0,04, 0,14, 0,41, 0,79, 1,27, 3,08 bzw. 2,46 mg/l. Das Atemmuster wurde ganzkörperplethysmographisch in Intervallen über einen Zeitraum von 10 Minuten vor der Exposition bis 10 Minuten nach der Exposition erfasst. Alle Tiere überlebten die Versuchs- und die 8-tägige Nachbeobachtungszeit, zeigten eine normale Körpergewichtsentwicklung und waren während der Nachbeobachtungszeit klinisch ohne Befund. Bei Entnahme aus dem Plethysmographen wiesen alle gegenüber Konzentrationen von $\geq 0,14$ mg/l exponierten Tiere konzentrationsabhängige Nasenreizungen auf. Die Auswertung des Versuchs war erheblich dadurch erschwert, dass alle Tiere sowohl vor als auch nach der Exposition irreguläre Atemmuster aufwiesen und die Basisatemfrequenz individuell sehr unterschiedlich war (150,7 bis 340,7 Atemzüge/Minute). Die individuelle prozentuale Atemfrequenzveränderung wurde durch Vergleich des mittleren Basislinienniveaus des sich in Ruhe befindenden Tieres und der mindestens für eine Minute andauernden maximalen Atemfrequenzsenkung ermittelt. Konzentrationsabhängig kam es zu einer Herabsetzung der Atemfrequenz. Die Autoren beurteilten 2-Ethylhexanal als sensorisch reizend, da die Atemfrequenz aufgrund einer Verzögerung der Expiration und nicht, wie bei einer pulmonalen Reizung, aufgrund einer Verlängerung der Intervalle zwischen den einzelnen Atemzügen herabgesetzt war. Mittels Regressionsanalyse wurde ein RD_{50} -Wert (Konzentration, die die Respirationsrate um 50 % herabsetzt) von 1,20 mg/l (entsprechend 1200 mg/m³ bzw. 225 ppm) mit einem Regressionskoeffizienten von 13,3 errechnet. Die Berechnung eines aussagekräftigen 95 %-Vertrauensintervalls war nach Angabe der Autoren aufgrund der großen Streubreite der Daten nicht möglich (BIBRA, 1991 b). Die Untersuchungen wurden gemäß der Standard-Test-Methode der American Society for Testing and Materials (E 9/81-84) durchgeführt. Legt man die Kriterien zugrunde, die anlässlich analoger Untersuchungen mit 4-Chlorbuttersäurechlorid (Nr. 163, BG Chemie, 2000 b) angewendet wurden, so wäre 2-Ethylhexanal hinsichtlich seiner sensorischen Reizwirkung noch unterhalb von „leicht sensorisch reizend“ einzustufen.

Subakute Toxizität

Zur toxischen Wirkung von 2-Ethylhexanal bei subakuter Applikation wurde eine Inhalationsstudie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412 an männlichen und weiblichen Fischer-344-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 194,6 bzw. 138,4 g) durchgeführt. Je 5 Tiere/Konzentration und Geschlecht wurden täglich über 28 Tage an 6 Stunden/Tag gegenüber nominal 0 (Kontrolle), 25, 100 bzw. 250 ppm 2-Ethylhexanal (Reinheit 97,3 %) exponiert (Kopf-Nasen-Exposition). Die analytisch ermittelten Konzentrationen betragen 0 (Kontrolle), 25,5, 102,0 bzw. 250,7 ppm (entsprechend ca. 0 (Kontrolle), 136, 543 bzw. 1334 mg/m³). Zusätzlich zum Untersuchungsumfang der OECD-Richtlinie Nr. 412 wurde die Peroxisomenproliferation in der Leber untersucht. Als Positivkontrolle für diese Wirkung inhalierten je 5 männliche und weibliche Ratten Frischluft und erhielten nominal 1,2 % (nach Analyse 1,18 %) Di-(2-ethylhexyl)phthalat über 28 Tage im Futter. Bezogen auf den Futtermittelverbrauch entsprach dies einer täglichen Aufnahme von 912 mg Di-(2-ethylhexyl)phthalat/kg Körpergewicht durch die Männchen und von 962 mg Di-(2-ethylhexyl)phthalat/kg Körpergewicht durch die Weibchen. Die klinischen Symptome der gegenüber 2-Ethylhexanal exponierten Tiere beschränkten sich auf eine „Porphyrin-Akkumulation“ in den Augen bei 3/10 Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe an einigen Tagen während der ersten Behandlungswoche. Bis auf ein weibliches Tier der höchsten Konzentrationsgruppe, das akzidentiell starb, verendete kein Tier. Das Körpergewicht der höchsten Konzentrationsgruppe war gegenüber der Kontrolle bei zeitweisem Körpergewichtsverlust und insgesamt retardierter Körpergewichtsentwicklung bei den männlichen Ratten während der ganzen Versuchszeit und bei den weiblichen Tieren am 17. und am 28. Versuchstag signifikant reduziert. Parallel dazu ergaben sich erniedrigte Futtermittelverwertungsfaktoren. Die Befundung der hämatologischen Parameter ergab in der oberen Konzentrationsgruppe bei beiden Geschlechtern eine Veränderung des Differentialblutbildes mit Verringerung der Lymphozyten und Anstieg der neutrophilen Granulozyten, wobei diese Linksverschiebung im weißen Blutbild nur bei den weiblichen Ratten signifikant war. Die absolute Zahl der Lymphozyten war tendenziell, aber nicht statistisch signifikant verringert. Von den befundeten klinisch-chemischen Parametern waren in der oberen Konzentrationsgruppe am 26. Versuchstag der Nüchtern-Blutzucker-Wert (Befundung nach 24-stündigem Futterentzug) bei beiden Geschlechtern signifikant reduziert sowie bei Versuchsende im Plasma bei

den Männchen tendenziell und bei den Weibchen signifikant die Menge der Triglyzeride erhöht und die des Cholesterins reduziert. Statistisch signifikant, aber ohne klare Konzentrationsabhängigkeit war in allen Konzentrationsgruppen, bis auf die 100 ppm-Gruppe der Männchen, die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma erhöht. Ohne Korrelat bei der makroskopischen oder der histopathologischen Befundung waren diverse Organgewichte verändert: das relative Hodengewicht konzentrationsunabhängig in der unteren und der oberen Konzentrationsgruppe erhöht, das relative und das absolute Nebennierengewicht konzentrationsabhängig in allen Konzentrationsgruppen der Weibchen und das relative Nebennierengewicht in der oberen Konzentrationsgruppe der Männchen erhöht, das relative Nierengewicht bei den Weibchen konzentrationsabhängig in der mittleren und der oberen und bei den Männchen konzentrationsunabhängig in der unteren und der oberen Konzentrationsgruppe erhöht, das absolute und das relative Thymusgewicht bei beiden Geschlechtern in der oberen Konzentrationsgruppe reduziert, das absolute Herzgewicht konzentrationsunabhängig in der unteren und der mittleren und das relative Herzgewicht ebenfalls konzentrationsunabhängig in der unteren und der oberen Konzentrationsgruppe bei den Männchen erhöht, das relative Lebergewicht konzentrationsunabhängig bei den Männchen der unteren und der oberen Konzentrationsgruppe und den Weibchen der oberen Konzentrationsgruppe erhöht sowie das relative Lungengewicht bei beiden Geschlechtern in der oberen Konzentrationsgruppe erhöht. Behandlungsbedingte makroskopische oder histopathologische Veränderungen wurden bei den mit 2-Ethylhexanal behandelten Tieren nicht festgestellt. Bei den mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat behandelten Tieren bestand neben Leberveränderungen insbesondere eine mäßige bis starke Hodenatrophie. Die zur peroxisomenproliferativen Wirkung erhobenen Befunde sind in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Befunde zur peroxisomenproliferativen Wirkung von 2-Ethylhexanal bei männlichen und weiblichen F344-Ratten nach 4-wöchiger Inhalation, Mittelwerte von je 5 Ratten, im Vergleich zu einer mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) behandelten Positivkontrolle (nach BIBRA, 1997)					
	Negativkontrolle	25 ppm	100 ppm	250 ppm	DEHP (1,2 % im Futter, Positivkontrolle)
Befunde der männlichen Tiere					
Absolutes Lebergewicht (g)	6,47	6,64 ns	6,69 ns	6,71 ns	12,34 ²
Relatives Lebergewicht (g/kg Körpergewicht)	31,2	33,8 ¹	31,7 ns	35,4 ²	59,0 ²
Histopathologische Befundung der Leber	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	Hypertrophie der Hepatozyten, stärkere Eosinophilie des Zytoplasmas, bei 1/5 Tieren Zellnekrosen
Elektronenmikroskopische Befundung der Leber hinsichtlich Anzahl und Morphologie der Peroxisomen sowie der Menge an glattem endoplasmatischem Retikulum in zentrilobulären und periportal Hepatozyten	ohne Befund	nicht befundet	nicht befundet	ohne Befund	Zahl und Größe der Peroxisomen periportal und zentrilobulär stark erhöht, Menge des glatten endoplasmatischen Retikulums periportal stark und zentrilobulär schwach erhöht
Gesamtproteingehalt im Leberhomogenat (mg/g Leber)	202	200 ns	199 ns	205 ns	220 ²
Mikrosomaler Proteingehalt (mg/g Leber)	33,4	33,4 ns	36,8 ¹	31,5 ns	40,8 ²
Aktivität der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase im Gesamtleberhomogenat (nmol/Minute/mg Protein)	5,26	5,33 ns	5,62 ns	8,29 ³	58,70 ³
Aktivität der Laurinsäure-11-Hydroxylase in der mikrosomalen Leberfraktion (nmol/Minute/mg Protein)	0,35	0,39 ns	0,39 ns	0,46 ²	1,62 ³
Aktivität der Laurinsäure-12-Hydroxylase in der mikrosomalen Leberfraktion (nmol/Minute/mg Protein)	0,59	0,82 ³	0,83 ³	1,32 ³	6,92 ³
Befunde der weiblichen Tiere					
Absolutes Lebergewicht (g)	4,64	4,57 ns	4,55 ns	4,94 ns	7,32 ²
Relatives Lebergewicht (g/kg Körpergewicht)	31,3	31,6 ns	32,4 ns	36,0 ²	52,0 ²
Histopathologische Befundung der Leber	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	Hypertrophie der Hepatozyten, stärkere Eosinophilie des Zytoplasmas
Elektronenmikroskopische Befundung der Leber hinsichtlich Anzahl und Morphologie der Peroxisomen in zentrilobulären und periportal Hepatozyten	ohne Befund	nicht befundet	nicht befundet	ohne Befund	Zahl und Größe der Peroxisomen periportal und zentrilobulär stark erhöht, Menge des glatten endoplasmatischen Retikulums periportal und zentrilobulär erhöht
Gesamtproteingehalt im Leberhomogenat (mg/g Leber)	121	217 ns	216 ns	214 ns	228 ²
Mikrosomaler Proteingehalt (mg/g Leber)	33,7	33,4 ns	33,6 ns	32,8 ns	36,2 ns

Tabelle 2. Befunde zur peroxisomenproliferativen Wirkung von 2-Ethylhexanal bei männlichen und weiblichen F344-Ratten nach 4-wöchiger Inhalation, Mittelwerte von je 5 Ratten, im Vergleich zu einer mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) behandelten Positivkontrolle (nach BIBRA, 1997)

	Negativkontrolle	25 ppm	100 ppm	250 ppm	DEHP (1,2 % im Futter, Positivkontrolle)
Aktivität der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase im Gesamtleberhomogenat (nmol/Minute/mg Protein)	5,63	6,16 ns	6,62 ²	8,39 ³	53,17 ³
Aktivität der Laurinsäure-11-Hydroxylase in der mikrosomalen Leberfraktion (nmol/Minute/mg Protein)	0,21	0,23 ns	0,27 ¹	0,29 ²	0,64 ¹
Aktivität der Laurinsäure-12-Hydroxylase in der mikrosomalen Leberfraktion (nmol/Minute/mg Protein)	0,36	0,40 ns	0,46 ¹	0,65 ¹	2,87 ²
ns	nicht signifikant p > 0,05		²	signifikant p ≤ 0,01	
¹	signifikant p ≤ 0,05		³	signifikant p ≤ 0,001	

Ende Tabelle 2

Die subakute Exposition in dieser 28-Tage-Studie gegenüber bis zu 250 ppm 2-Ethylhexanal führte nur zu geringgradigen Veränderungen im Sinne einer Peroxisomenproliferation. Bei der mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat behandelten Positivkontrolle wurde die erwartete deutliche Peroxisomenproliferation festgestellt. Mit Ausnahme eines konzentrationsunabhängig geringfügig erhöhten mikrosomalen Proteingehalts (110 % der Kontrolle) in der mittleren Konzentrationsgruppe der Männchen wurde durch die Behandlung mit 2-Ethylhexanal weder der Gesamtproteingehalt noch der mikrosomale Proteingehalt der Leber erhöht. Eine Erhöhung der Aktivität der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase im Gesamtleberhomogenat wurde bei den männlichen Tieren der oberen Konzentrationsgruppe und bei den weiblichen Tieren in der mittleren und der oberen Konzentrationsgruppe festgestellt. Die Aktivität der mikrosomalen Laurinsäure-11-Hydroxylase war bei den Männchen in der oberen Konzentrationsgruppe und bei den Weibchen konzentrationsabhängig in der mittleren und der oberen Konzentrationsgruppe erhöht und die Aktivität der mikrosomalen Laurinsäure-12-Hydroxylase war konzentrationsabhängig bei den Männchen in allen drei und bei den Weibchen in den beiden oberen Konzentrationsgruppen erhöht. Allerdings waren die Steigerungen dieser Enzymaktivitäten bei den mit 2-Ethylhexanal behandelten Tiere wesentlich geringer als die bei der Positivkontrolle. Zusätzlich zu den biochemischen Untersuchungen zur Peroxisomenproliferation

wurden die Lebern elektronenmikroskopisch hinsichtlich Anzahl und Morphologie der Peroxisomen sowie der Menge des glatten endoplasmatischen Retikulums befundet. Diese ultrastrukturellen Untersuchungen wurden an je 2 männlichen und je 2 weiblichen Ratten der mit 250 ppm 2-Ethylhexanal behandelten Gruppe, der Negativkontrolle und der mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat behandelten Positivkontrolle vorgenommen. Die Befunde der mit 2-Ethylhexanal behandelten Tiere entsprachen denen der Negativkontrolle (Grad +). Im Gegensatz dazu bewirkte 1,2 % Di-(2-ethylhexyl)phthalat bei den männlichen und den weiblichen Ratten einen deutlichen Anstieg der Peroxisomenzahl und der Peroxisomengröße in den zentrilobulären und den periportalen Hepatozyten (Grad ++++). Außerdem war eine erhebliche Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums in den periportalen Hepatozyten der mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat behandelten Tiere zu verzeichnen, die bei den mit 2-Ethylhexanal behandelten Tieren ebenfalls nicht festzustellen war. Die Befunde der ultrastrukturellen Untersuchungen erhärteten nach Diskussion der Autoren die Ergebnisse der biochemischen Analysen, wonach sich 2-Ethylhexanal nur als ein sehr schwacher Peroxisomenproliferator erwiesen hatte. **Zusammenfassend** erwies sich 2-Ethylhexanal in der Konzentration von 250 ppm (ca. 1334 mg/m³) als systemisch toxisch mit einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und Futtermittelverwertung, Linksverschiebung des weißen Blutbildes, Veränderung der Organgewichte der Hoden, Nebennieren, Nieren, Leber und Lungen sowie des Thymus und bei den Männchen auch des Herzens. Nur bei den Weibchen waren außerdem ab der untersten geprüften Konzentration von 25 ppm (ca. 136 mg/m³) die relativen Nebennierengewichte und auch in der mittleren geprüften Konzentration von 100 ppm (ca. 543 mg/m³) die relativen Nierengewichte erhöht. In der obersten geprüften Konzentrationsgruppe von 250 ppm kam es zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Reduzierung des Nüchtern-Blutzuckers) und des Fettstoffwechsels (Erhöhung der Triglyzeride und Reduzierung des Cholesterins). Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma war in allen Konzentrationsgruppen, bis auf die 100 ppm-Gruppe der Männchen, erhöht, während die weiteren Markerenzyme der Lebertoxizität, Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase, nicht verändert waren. Im Vergleich zu Di-(2-ethylhexyl)phthalat war die durch 2-Ethylhexanal in der Leber induzierte Peroxisomenproliferation sehr gering. Die Autoren bewerteten 2-Ethylhexanal als sehr schwachen Peroxisomenproliferator und leiteten für diese Wirkung einen no effect level (NOEL) von 25 ppm (ca. 136 mg/m³) ab (BIBRA, 1997).

Auch in einer weiteren Studie, in der je 5 männliche Ratten über 3 Wochen Futter mit 0 (Kontrolle) bzw. 2 % 2-Ethylhexanal (ca. 1333 mg/kg Körpergewicht/Tag, keine Angaben zur Reinheit) erhalten hatten, zeigte sich nur eine mäßige peroxisomenproliferative Wirkung der Verbindung. Im Vergleich zur Kontrolle waren das relative Lebergewicht, die Aktivitäten der Carnitin-Acetyl-Transferase und die der Katalase in der Leber signifikant erhöht und die Cholesterin- sowie die Triglyzeridkonzentration im Blutserum signifikant reduziert. Elektronenmikroskopisch wurde eine von den Autoren als mäßig bewertete Peroxisomenproliferation festgestellt (Veränderung des Verhältnisses von Mitochondrien zu Peroxisomen von 5 : 1 in der Kontrolle auf 5 : 3). Die Körpergewichtsentwicklung der mit 2-Ethylhexanal behandelten Tiere entsprach der der Kontrolle (Moody und Reddy, 1978, 1982).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Studien zur Hautreizwirkung von 2-Ethylhexanal sind in [Tabelle 3](#) dargestellt. Die Applikation von 2-Ethylhexanal auf die Haut von Kaninchen führte zu deutlichen Reizeffekten mit Erythem-, Ödem- und Schorfbildung. Ferner wurde die behandelte Haut als verhärtet, trocken, spröde und/oder schuppig beschrieben. Soweit befundet waren die Reizeffekte nach 14 bzw. 19 Tagen reversibel. Die Bewertung der Reizwirkung durch die Autoren in Studien gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 und/oder der Richtlinie 84/449/EWG (Bewertung der Reizwirkung gemäß Richtlinie 83/467/EWG) umfasst die Spanne von reizend bis stark reizend. In diesen Studien wurden Reizindizes von 3,88 und 6,08 bei einem maximal möglichen Reizindex von 8 bzw. Mittelwerten für die Erythem- und Schorfbildung von 2,0 bis 3,0 und die Ödembildung von 0,9 bis 3,33 ermittelt (Hoechst, 1988 a; Hüls, 1986 a; Bagley et al., 1996; ECETOC, 1995). Weitere Prüfungen der Reizwirkung an der Haut von Kaninchen führten zu Beurteilungen der Hautreizwirkung durch die Autoren von reizend, mäßig reizend bzw. mit einem Grad 5 bei einem maximal möglichen Grad von 10 (BASF, 1964, 1978, 1987; Union Carbide, 1965; Mellon Institute, 1951; Smyth et al., 1949, 1951). In einem Hautreiztest am Meerschweinchen, in dem 500 µl unverdünntes 2-Ethylhexanal für 24 Stunden auf die enthaarte Bauchhaut okklusiv appliziert worden war, bewerteten die Autoren den Stoff als mäßig reizend, nicht ätzend an der Haut. Die Tiere zeigten folgende, binnen 14 Tagen voll reversible Befunde: leichte bis mäßige Erytheme, sehr leichte Ödeme, leichte bis mäßige Nekrosen, mäßige Schorfbildung (Eastman Kodak, 1988).

Anfang Tabelle 3

Tabelle 3. Hautreizende Wirkung von 2-Ethylhexanal

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	Richtlinie 84/449/EWG bzw. OECD-Richtlinie Nr. 404 (Reinheit der Probe 99 %)	1 bis 72 Stunden p.a. wurden kaum wahrnehmbare bis mittelschwere Erytheme und sehr leichte Ödeme, begleitet von trockener, spröder, verhärteter Haut, befundet; außerdem war eine Stunde p.a. die Haut eines Tieres leicht weißlich und 72 Stunden p.a. die Haut von 2 Tieren kleinflächig hellbraun verfärbt; 7 Tage p.a. war die Haut trocken, spröde, rissig sowie fein- und grobschuppig und 2 Tiere zeigten kaum noch wahrnehmbare Erytheme; numerische Bewertung (Mittelwerte von 3 Tieren) der Erythem- und Schorfbildung 2,1 und der Ödembildung 0,9	Reizeffekte binnen 14 Tagen reversibel, die Haut war lediglich noch trocken, spröde und grobschuppig	reizend (gemäß Richtlinie 83/467/EWG)	Hoechst, 1988 a
Kaninchen	OECD-Richtlinie Nr. 404 (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	1 bis 72 Stunden p.a. wurden definierte bis mittelschwere Erytheme und eine Stunde bis 6 Tage p.a. mäßige bis starke Ödeme befundet; die Applikationsfläche war außerdem gelb gefärbt, verhärtet und trocken; 5 bzw. 6 Tage nach der Applikation setzte Schorfbildung ein; numerische Bewertung (Mittelwerte von 3 Tieren) der Erythembildung 3,00 und der Ödembildung 3,33	am 16. Tag p.a. Ablösung des Schorfs; 19 Tage p.a. alle Tiere ohne Befund	stark reizend (Reizindex 6,08/8)	Hüls, 1986 a
Kaninchen	OECD-Richtlinie Nr. 404 (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	eine Stunde bis 7 Tage p.a. wurden leichte bis wohl definierte Erytheme und bis 72 Stunden p.a. sehr leichte bis mäßige Ödeme befundet; 7 Tage p.a. wurde eine starke Schuppung der Haut festgestellt; numerische Bewertung (Mittelwerte von 4 Tieren) der Erythembildung 2,0 und der Ödembildung 1,88	am 7. Tag p.a. sehr leichte Erytheme und starke Schuppung, Ödeme reversibel (keine Befundung über 7 Tage hinaus)	reizend (Reizindex 3,88/8)	Bagley et al., 1996; ECETOC, 1995
Kaninchen, 2 Weibchen der Rasse weiße Wiener	unverdünnte Verbindung, 4 Stunden okklusiv auf die enthaarte, dorsale und laterale Rumpfhaut appliziert, Entfernung der Testsubstanz mit einem Wasser/Lutrol-Gemisch (1 : 1; keine Angabe zur Reinheit der Probe)	am Applikationsende bei beiden Tieren leichte Rötung und Ödembildung, nach einem Tag starke Rötung (bei einem Tier übergreifend) mit leichter Ödembildung, nach 2 Tagen leichte Rötung (bei einem Tier übergreifend) mit leichter Ödembildung, nach 8 Tagen fragliche Rötung mit Schuppenbildung, während der gesamten Versuchsdauer keine resorptiven Vergiftungssymptome	tendenziell reversibel nach 8 Tagen, keine Befundung über 8 Tage hinaus	reizend	BASF, 1978, 1987

Tabelle 3. Hautreizende Wirkung von 2-Ethylhexanal

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, Rücken- und Ohrhaut, 1, 5, 15 Minuten bzw. 20 Stunden (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	Applikation über 1, 5 bzw. 15 Minuten: nach 24 Stunden übergreifende starke Rötung und Ödem- bildung, nach 8 Tagen starke Schuppung; Applika- tion über 20 Stunden, Rücken- und Ohrhaut: nach 24 Stunden leichte Nekrose mit starker Rötung und Ödem- bildung, nach 8 Tagen leichte Nekrose und starke Schuppung; Applikation über 20 Stunden, Ohrhaut: nach 24 Stunden und 8 Tagen starke Nekrose sowie 8 Tage nach der Applikation starke Rötung	Reizeffekte binnen 8 Tagen nicht re- versibel, keine Be- fundung über 8 Tage hinaus	reizend	BASF, 1964, 1987
Kaninchen	425 mg offen appliziert (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	keine Angaben	keine Angaben	leicht reizend	Union Car- bide, 1965
Kaninchen	0,01 ml unverdünnt appliziert (Test in Anlehnung an den Draize-Test, keine Angabe zur Reinheit der Probe)	mäßige bis starke Erytheme	keine Angaben	Grad 5 (bei ma- ximal möglichem Grad von 10)	Mellon In- stitute, 1951; Smyth et al., 1949, 1951
Meer- schweinchen	0,5 ml der unverdünnten Ver- bindung 24 Stunden okklusiv auf die enthaarte Bauchhaut appliziert (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	24 Stunden nach der Applikation leichte (3/5) bis mäßige (2/5) Erytheme, sehr leichte Ödeme (5/5), leichte (2/5) bis mäßige (1/5) Nekrose und mäßige Schorfbildung (3/5), 7 Tage nach der Applikation leichte (1/5) bis mäßige (2/5) Schorfbildung	Befunde binnen 14 Tagen voll re- versibel	mäßig reizend, nicht ätzend	Eastman Kodak, 1988
Meer- schweinchen	5 bzw. 10 ml der unverdünnten Verbindung 24 Stunden okklusiv appliziert (keine An- gabe zur Reinheit der Probe)	dosisabhängig leichte bis starke Rötung mit rand- ständigen bzw. übergreifenden Ödemen, leichte Nekrose	keine Angaben	mäßig reizend	Eastman Kodak, 1957
Meer- schweinchen	5 bis 20 ml der unverdünnten Verbindung vermutlich 24 Stunden okklusiv appliziert (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	dosisabhängig leichte bis starke Ödeme mit rand- ständigen Nekrosen, binnen 2 Wochen Schorf- und Narbenbildung	binnen 2 Wochen nicht reversibel, keine Befundung über 2 Wochen hinaus	mäßig reizend	Eastman Kodak, 1960
¹ soweit angegeben p.a. post applicationem					

Ende Tabelle 3

Die Studien zur Schleimhautverträglichkeit von 2-Ethylhexanal sind in [Tabelle 4](#) dargestellt. Am Kaninchenauge bewirkte 2-Ethylhexanal temporäre Reizeffekte mit starker Rötung, Ödembildung, Iritis, Augenausfluss und positiven Befunden im Fluorescein-Test. In den zwei vorliegenden Prüfungen gemäß Richtlinie 84/449/EWG bzw. OECD-Richtlinie Nr. 405 ergaben sich folgende numerische Bewertungen der Einzelbefunde als Mittelwerte von jeweils 3 Tieren: Hornhauttrübung 0,0 bzw. 0,56, Regenbogenhautentzündung 0,4 bzw. 0,33, Bindehautrötung 0,6 bzw. 1,78 und Bindehautschwellung 0,2 bzw. 0,89. Sämtliche Befunde waren nach 72 Stunden bzw. 10 bis 13 Tagen voll reversibel. Die Autoren bewerteten 2-Ethylhexanal in diesen beiden Prüfungen als nicht kennzeichnungspflichtig (gemäß Richtlinie 83/467/EWG) bzw. als leicht reizend (Reizindex 13,58 bei einem maximal möglichen Reizindex von 110; Hoechst, 1988 b; Hüls, 1986 b). In weiteren Prüfungen zur Schleimhautreizwirkung wurde 2-Ethylhexanal als reizend bzw. mit dem Grad 2 bei einem maximal möglichen Grad von 10 bewertet (BASF, 1964, 1987; Mellon Institute, 1951; Carpenter und Smyth, 1946; Smyth et al., 1951).

Anfang Tabelle 4

Tabelle 4. Schleimhautreizende Wirkung von 2-Ethylhexanal					
Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	Richtlinie 84/449/EWG bzw. OECD-Richtlinie Nr. 405 (Reinheit der Probe 99 %)	1 und 24 Stunden p.a. zeigten die Bindehäute eine leichte Schwellung sowie eine deutliche Hyperämie bis diffuse karmesinrote Färbung; 24 Stunden p.a. war die Iris bei allen Tieren und 48 Stunden p.a. bei 1/3 Tieren gerötet; die Cornea wies im Fluorescein-Test 24 Stunden p.a. bei 2/3 Tieren punktförmige bis maximal ¼ der Fläche umfassende Aufhellungen auf; Augenausfluss trat bei allen Tieren bis 24 Stunden p.a. auf; numerische Bewertung (Mittelwert von 3 Tieren): Hornhauttrübung 0,0, Regenbogenhautentzündung 0,4, Bindehautrötung 0,6 und Bindehautschwellung 0,2	72 Stunden p.a. waren alle Reizerscheinungen reversibel	nicht kennzeichnungspflichtig (gemäß Richtlinie 83/467/EWG)	Hoechst, 1988 b
Kaninchen	OECD-Richtlinie Nr. 405 (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	1 bis 24 Stunden p.a. zeigten die Bindehäute aller Tiere eine deutliche Hyperämie bis diffuse kräftige rote Färbung; 48 Stunden p.a. waren bei 2/3 Tieren nur noch einzelne Bindehautblutgefäße deutlich injiziert; bei 1/3 Tieren persistierte die kräftig rote Färbung der Bindehäute bis 72 Stunden p.a.; zu diesem Zeitpunkt wies dieses Tier zusätzlich auf der Schleimhaut einen blutigen Fleck auf; 6 bzw. 8 Tage p.a. waren noch bei 2/3 Tieren einige der Bindehautblutgefäße deutlich injiziert; bis 24 Stunden p.a. wurde bei allen Tieren eine eindeutige Schwellung der Bindehäute befundet, 48 und 72 Stunden p.a. bei jeweils 2/3 Tieren eine leichte Schwellung; Augenausfluss trat bis 48 Stunden p.a. auf; die Iris war 24 bzw. 48 Stunden p.a. bei 2/3 bzw. 1/3 Tieren leicht gerötet; die Cornea wies im Fluorescein-Test 24 und 48 Stunden p.a. bei 2/3 und 72 Stunden p.a. bei 1/3 Tieren verstreute bzw. diffuse Opazitätsbereiche auf, die bei einem der betroffenen Tiere zeitweise die gesamte und bei dem zweiten betroffenen Tier maximal ¼ der Corneafläche umfassten; numerische Bewertung (Mittelwert von 3 Tieren): Hornhauttrübung 0,56, Regenbogenhautentzündung 0,33, Bindehautrötung 1,78, Bindehautschwellung 0,89	nach 10 bis 13 Tagen waren alle Tiere ohne Befund	leicht reizend (Reizindex 13,58/110)	Hüls, 1986 b

Tabelle 4. Schleimhautreizende Wirkung von 2-Ethylhexanal

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	50 µl unverdünnte Verbindung, einmalig appliziert (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	nach einer Stunde leichte Rötung und Ödembildung, nach 24 Stunden starke Rötung	Befunde binnen 8 Tagen voll reversibel	reizend	BASF, 1964, 1987
Kaninchen (ein Tier)	ein Tropfen der unverdünnten Verbindung (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	unmittelbar nach der Applikation geschlossene Augen, Konjunktiven und Nickhaut leicht gerötet, Lider mäßig gerötet, eine Stunde nach der Applikation Lider und Konjunktiven leicht gerötet, leichter wässriger Ausfluss; 24 Stunden nach der Applikation Konjunktiven leicht gerötet und mit Fluorescein anfärbbar, Lider mäßig gerötet, weniger als $\frac{1}{8}$ der Cornea mit Fluorescein anfärbbar	Befunde binnen 14 Tagen voll reversibel	keine Angaben	Eastman Kodak, 1960
Kaninchen	500 µl unverdünnte Verbindung 24 Stunden appliziert (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	bei sehr großen individuellen Schwankungen in der Reaktion der insgesamt 15 geprüften Tiere leichte bis sehr starke Reizeffekte	keine Angaben	Grad 2 (bei maximal möglichem Grad von 10)	Mellon Institute, 1951; Carpenter und Smyth, 1946; Smyth et al., 1951
¹ soweit angegeben p.a. post applicationem					

Ende Tabelle 4

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Präinkubationstest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100 und TA 1535, zeigte 2-Ethylhexanal weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Ratten- und Hamsterleber) ein mutagenes Potenzial. Die geprüften Konzentrationen, die anhand eines vorab durchgeführten Toxizitätstestes festgelegt wurden, betragen 0 bis 666 µg/Platte (keine Angaben zur Reinheit; Zeiger et al., 1988).

7.6.2 In vivo

2-Ethylhexanal (Reinheit 97,95 %) wirkte im gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 durchgeführten Mikronukleustest positiv. Je 6 männliche NMRI-Mäuse/Dosis und Untersuchungszeitpunkt erhielten einmalig 0 (Kontrolle), 500, 1000 bzw. 2000 mg 2-Ethylhexanal/kg Körpergewicht formuliert in Maiskeimöl oral per Schlundsonde. 2000 mg/kg Körpergewicht, die gemäß der Prüfrichtlinie maximale zu prüfende Dosis, hatten sich in einem Vorversuch als leicht toxisch erwiesen. Die Aufarbeitung des Knochenmarks mit Auswertung von 2000 polychromatischen Erythrozyten/Tier von je 5 Tieren/Dosis erfolgte 24 und 48 Stunden nach der Applikation. Zum Befundungszeitpunkt 24 Stunden nach der Applikation war dosisabhängig in allen Dosisgruppen mit 0,110, 0,160 bzw. 0,280 % die Zahl der mikrokernhaltigen polychromatischen Erythrozyten gegenüber der Vehikelkontrolle (0,080 %) numerisch erhöht. Signifikant und über den höchsten Werten der historischen Negativkontrollen des Labors liegend (0,16 %) war diese Erhöhung in der obersten Dosisgruppe. Zum Befundungszeitpunkt 48 Stun-

den nach der Applikation waren die Mikronukleiraten nur leicht und nicht statistisch signifikant erhöht. Eine zytotoxische Wirkung von 2-Ethylhexanal zeigte sich 48 Stunden nach der Applikation in einer Erhöhung der Zahl der normochromatischen Erythrozyten im Knochenmark (1671, 2028 und 2438, Kontrolle 1629). Die mit 40 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht oral behandelte Positivkontrolle wies die erwarteten Befunde auf. Somit wirkte 2-Ethylhexanal in diesem Testsystem positiv (RCC, 1999).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

In einer Vorstudie für eine Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie erhielten je 6 trächtige CD-Ratten täglich an den Gestationstagen 6 bis 19 (Gestationstag 0 = Tag des Spermiennachweises) 2-Ethylhexanal (Reinheit 98 %) formuliert in Maiskeimöl in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 100, 400 oder 1200 mg/kg Körpergewicht/Tag oral per Schlundsonde. Während des Versuches wurden die Tiere hinsichtlich Mortalität, klinischer Symptome, Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch befundet. Bei Versuchsende am Gestationstag 20 erfolgte bei den Muttertieren eine umfassende Untersuchung hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter sowie eine makroskopische Befundung einschließlich der Gewichtsbestimmung von Leber, Nieren und Milz. Der Reproduktionstrakt einschließlich der Ovarien wurde präpariert und das Uterusgewicht, das individuelle Plazentagewichte, die individuellen Plazentaanomalien, die Zahlen der Corpora lutea, der Implantationen, der Resorptionen und der lebenden sowie der toten Feten bestimmt. Die Befundung der Feten umfasste Geschlecht, Gewicht, äußerlich sichtbare sowie makroskopisch erfassbare Organveränderungen. Ein Weibchen der 400 mg/kg Körpergewicht-Gruppe wurde im moribunden Zustand am Gestationstag 19 getötet. Da bei der Sektion Blutungen im Uterus festgestellt wurden, wurde der Zustand dieses Tieres von den Autoren als möglicherweise behandlungsbedingt diskutiert. Außer dem Tod dieses Tieres wurden weder in der unteren noch in der mittleren Dosisgruppe signifikant von der Kontrollgruppe abweichende Befunde erhoben. In der obersten, mit 1200 mg/kg Körpergewicht behandelten Gruppe kam es bei

den Muttertieren zu ausgeprägten klinischen Symptomen mit stark eingeschränkter Aktivität, Ptosis, Salivation, flacher Atmung sowie anfänglicher Körpergewichtsabnahme und im weiteren Versuchsverlauf Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch; zwischen dem 8. und 17. Gestationstag wurden 5/6 Weibchen im moribunden Zustand getötet. Bei dem bis zum Versuchsende überlebenden Weibchen der obersten Dosisgruppe waren das relative Lebergewicht und das relative Nierengewicht erhöht. Es wies keinen lebenden Fötus auf; von den 15 Implantaten waren 14 früh und eine spät resorbiert worden (Huntingdon, 1998).

In Ergänzung der oben geschilderten Vorstudie (Huntingdon, 1998) wurde unter identischen Versuchsbedingungen eine weitere Dosis von 800 mg 2-Ethylhexanal/kg Körpergewicht/Tag im Vergleich zu einer Kontrollgruppe geprüft. Die mit 2-Ethylhexanal behandelten Muttertiere wiesen Speichelfluss und eine Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch auf. Die Thromboplastinzeit, die Gesamtzahl der Leukozyten sowie die Zahlen der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten waren leicht reduziert und die Werte für Harnstoff, Kreatinin, Triglyzeride und die Aktivität der Aspartataminotransferase sowie das absolute und das relative Lebergewicht leicht erhöht. Das Gewicht der Feten und das Plazentagewicht waren leicht reduziert. Weitere signifikante Abweichungen von der Kontrolle wurden nicht festgestellt (Huntingdon, 1999).

In der anschließenden, gemäß OECD-Richtlinie Nr. 414 durchgeführten Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie wurden je 25 trächtigen CD-Ratten 0 (Kontrolle), 100, 300 oder 800 mg 2-Ethylhexanal (Reinheit 98 %, formuliert in Maiskeimöl)/kg Körpergewicht an den Gestationstagen 6 bis 19 oral per Schlundsonde verabreicht. Alle Versuchstiere überlebten bis zur Befundung am 20. Gestationstag. Dosisabhängig kam es in allen Dosisgruppen im Anschluss an die Applikationen zu Speichelfluss, der nach Diskussion der Autoren eine Folge der mangelnden Palatibilität von 2-Ethylhexanal war und kein Zeichen einer toxischen Wirkung des Stoffes darstellt. Weitere behandlungsbedingte Befunde wurden bei den Muttertieren der unteren und der mittleren Dosisgruppe nicht festgestellt. Wie auch in der Vorstudie (siehe oben; Huntingdon, 1999) wirkten 800 mg 2-Ethylhexanal/kg Körpergewicht/Tag bei den Muttertieren toxisch. Die Tiere zeigten als klinische Symptome Piloarrektion, eingeschränkte Aktivität, Hockstellung und zeitweise geschlossene Augenlider. Nach anfänglichem Körpergewichtsverlust war ihre Körpergewichtsentwicklung bei reduziertem Futterverbrauch deut-

lich retardiert. Das Gewicht des graviden Uterus war reduziert. Morphologische Veränderungen wurden bei der Sektion nicht festgestellt. Klinisch-chemische und hämatologische Befundungen wurden nicht durchgeführt. Alle Versuchstiere waren trächtig und in keiner Dosisgruppe kam es im Vergleich zur Kontrolle zu Abweichungen der Zahlen der Corpora lutea, der Implantationen, der Resorptionen und der lebenden Feten. In der 300 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppe, in der die Muttertiere ohne Befund waren, wiesen die Feten eine minimale Körpergewichtsretardierung sowie eine erhöhte Inzidenz unvollständig ossifizierter Brustbeine und sakrokaudaler Wirbelbögen auf. Die Autoren wiesen darauf hin, dass diese Veränderungen vorübergehender Natur und kein Ausdruck einer permanenten Schädigung sind und für die spätere Entwicklung der Tiere keine toxikologische Relevanz haben. Nach Verabreichung der obersten, für die Muttertiere deutlich toxischen Dosis von 800 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden bei den Feten eine Vielzahl von viszeralen und skelettalen Veränderungen und Missbildungen festgestellt: Dilatation der Gehirnventrikel, fehlende oder rudimentäre Schilddrüse, zum Teil nicht abgestiegener Thymus, kardiovaskuläre Missbildungen und Veränderungen der Arteria umbilicalis, rudimentäre oder fehlende Nierenpapillen, subkutane Ödeme, verdickte, verkrümmte und/oder irregulär ossifizierte Rippen, mit Schwanzanomalien verbundene Verkürzungen der Wirbelsäule, vertebrale Konfigurationsveränderungen (zervikale Rippen, vollständige 14. Rippen, zusätzliche lumbale Rippen und thorakolumbale Wirbel, Veränderungen im Bereich des Beckengürtels (offset pelvic girdle)) sowie unvollständig ossifizierte und in ihrer Struktur veränderte thorakale und lumbale Wirbel, unvollständige Ossifikation der Schädelknochen, der zervikalen und der sakrokaudalen Wirbelbögen, der Hüft-, Hand- und Fußknochen sowie der Brustbeine. Als no observed adverse effect level (NOAEL) für die maternale Toxizität und die Entwicklungstoxizität wurden von den Autoren 300 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben (Huntingdon, 2002).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Nierenzellen von C3H-Mäusen wurden mit dem karzinogenen SV₄₀-Virus infiziert und die so erhaltenen W2K11-Krebszellen in vitro kultiviert und mit verschiedenen Aldehyden inkubiert. Geprüft werden sollte die antineoplastische Wirkung der Aldehyde. 500 µg 2-Ethylhexanal/ml hemmten das Wachstum der Zellen um 89 % im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (keine weiteren Angaben; Kochi und Kakei, 1981).

8 Erfahrungen beim Menschen

Im geschlossenen Patch-Test über 48 Stunden wirkte eine 2-prozentige Formulierung von 2-Ethylhexanal in Vaseline bei 27 Probanden an der Rückenhaut nicht reizend (keine weiteren Angaben; Epstein, 1980).

Ein Maximierungstest nach Kligman, durchgeführt an 27 Probanden, die mit einer maximalen Konzentration von 2 %, formuliert in Vaseline, behandelt worden waren, erbrachte keinen Hinweis auf ein hautsensibilisierendes Potenzial von 2-Ethylhexanal. Alle 27 Probanden blieben ohne Befund. Die Konzentrationswahl erfolgte anhand einer berichteten maximalen Konzentration des Stoffes von 0,2 % in Konsumgütern (keine weiteren Angaben; Epstein, 1980).

Hautsensibilisierungen durch 2-Ethylhexanal beim Menschen sind nach Angaben eines Herstellers im Zeitraum von 1988 bis Mai 1996 nicht bekannt geworden (BASF, 1996).

Nach Mitteilung des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) sind bis 1996 weder aus den Kliniken noch aus der Literatur Hautsensibilisierungen durch 2-Ethylhexanal beim Menschen bekannt geworden (IVDK, 1996).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2-Ethylhexanal in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt (DFG, 2004).

In der ehemaligen UDSSR galt für 2-Ethylhexanal eine Arbeitsplatzkonzentration von 20 mg/m³ (Sidorov und Golubovich, 1991).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der möglichen fruchtschädigenden Wirkung.

Literatur

Anonym

Food and Chemical Toxicology, 26, 319 (1988)

zitiert in: RTECS (1996)

Bagley, D.M., Gardner, J.R., Holland, G., Lewis, R.W., Regnier, J.F., Stringer, D.A., Walker, A.P.

Skin irritation: reference chemicals data bank

Toxicol. in Vitro, 10, 1 - 6 (1996)

BASF AG, Gewerbehygienisch-pharmakologisches Institut

Aethylhexanal - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung

unveröffentlichter Bericht Nr. XIII/406 (1964)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie

Bericht über die Prüfung der Ätzwirkung von 2-Äthylhexanal an Kaninchen

unveröffentlichter Bericht (1978)

BASF AG

Grunddatensatz für Großstoffe (1987)

BASF AG

DIN-Sicherheitsdatenblatt 2-Ethylhexanal (1988 a)

BASF AG, Analytisches Labor

Unveröffentlichte Untersuchung J.Nr. 127043/01 (1988 b)

zitiert in: EC (2000)

BASF AG, Labor für Umweltanalytik

Unveröffentlichte Untersuchung (1989)

zitiert in: EC (2000)

BASF AG, Werksärztlicher Dienst

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 21.08.1996

BASF AG

Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 2-Ethylhexanal (1997)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 114 2-Ethylhexanol (1995)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 275 2-Ethylhexansäure (2000 a)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG BG-Nr. 163 4-Chlorbuttersäurechlorid (2000 b)

BIBRA Toxicology International, Carshalton, Great Britain

An acute inhalation study with 2-ethylhexanal in rats

unveröffentlichter Bericht Nr. 784/1/91 (1991 a)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BIBRA Toxicology International, Carshalton, Great Britain
An inhalation study for the determination of the sensory irritation of 2-ethylhexanal in mice
unveröffentlichter Bericht Nr. 790/1/91 (1991 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BIBRA International, Carshalton, UK
A 28-day inhalation study in the rat with 2-ethylhexanal including investigations of hepatic peroxisomal activity
unveröffentlichter Bericht Nr. 1554/1/3/97 (1997)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Brabec, M.J.
Aldehydes and acetals
in: Clayton, G.D., Clayton, F.E. (eds.)
Patty's industrial hygiene and toxicology
4th ed., vol. 2A, p. 283 - 327
John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1993)

Carpenter, C.P., Smyth, H.F., jr.
Chemical burns of the rabbit cornea
Am. J. Ophthalmol., 29, 1363 - 1372 (1946)

Creanova Spezialchemie GmbH
EG-Sicherheitsdatenblatt 2-Ethylhexanal (1998)

Dave, G., Lidman, U.
Biological and toxicological effects of solvent extraction chemicals. Range finding acute toxicity in the rainbow trout (*Salmo gairdnerii* Rich.) and in the rat (*Rattus norvegicus* L.)
Hydrometallurgy, 3, 201 - 216 (1978)

Deisinger, P.J., Boatman, R.J., Guest, D.
Metabolism of 2-ethylhexanol administered orally and dermally to the female Fisher 344 rat
Xenobiotica, 24, 429 - 440 (1994)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte Liste 2004
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine
Toxicity report - 2-ethylhexyl aldehyde
Bericht (1957)
NTIS/OTS 0533623

Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine
Toxicity report - 2-ethylhexaldehyde
Bericht (1960)
NTIS/OTS 0533623

Eastman Kodak Company, Health and Environment Laboratories
Pharmakokinetic studies with 2-ethylhexanoic acid in the female Fischer 344 rat
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525547

Eastman Kodak Company, Toxicological Sciences Laboratory, Health and Environment Laboratories

Acute toxicity of 2-ethylhexanal
Bericht HAEL No. 88-0109 (1988)
NTIS/OTS 0533623

EC (European Commission)
European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID Datensatz 2-ethylhexanal (2000)

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels)
Skin irritation and corrosion: reference chemicals data bank
Technical Report No. 66 (1995)

Eggensperger, H.
Fortschritte in der Entwicklung mikrobizider Wirkstoffe
Hospital-Hygiene, Gesundheitswesen und Desinfektion, 2, 39 - 55 (1976)

English, J.C., Deisinger, P.J., Perry, L.G., Guest, D.
Pharmacokinetic studies with [2-¹⁴C-hexyl]2-ethylhexanoic acid (¹⁴C-EHA) in the female Fischer 344 rat
Toxicologist, 9, 87 (1989)

Epstein, W.L.
Report to RIFM, 7 November (1980)
zitiert in: Ford, R.A. et al.
Fragrance raw material monographs - 2-ethylhexanal
Food. Chem. Toxicol., 26, 319 - 320 (1988)

Falbe, J., Lappe, P., Weber, J.
Aldehydes, aliphatic and araliphatic
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A1, p. 321
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1985)

Hoechst AG, Pharmakologisches Laboratorium
Gewerbetoxikologische Prüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. 49/51 (1951)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
2-Ethylhexanal - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1072 (1988 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
2-Ethylhexanal - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1073 (1988 b)

Hoechst AG
EG-Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 2-Ethylhexanal (1993)

Hoechst AG
Interne Berechnung LOGP der Abt. UCV (1994)
zitiert in: EC (2000)

Hoechst AG
Produktinformation 2-Ethylhexanal, GB Chemikalien (1996)
zitiert in: EC (2000)

Hoechst AG
Interne Berechnung, Abt. SU Umwelt/Produktsicherheit (1997)
zitiert in: EC (2000)

Hüls AG, Marl
Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Ethylhexanal
unveröffentlichter Bericht Nr. 0558 (1986 a)

Hüls AG, Marl
Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizwirkung von Ethylhexanal
unveröffentlichter Bericht Nr. 0559 (1986 b)

Hüls AG, Marl
EG-Sicherheitsdatenblatt 2-Ethylhexanal (1995)

Huntingdon Life Science Ltd.
2-Ethylhexanal (No. 113, CAS No. 123-05-7) - preliminary study of embryo-fetal toxicity
in the CD rat by oral gavage administration
unveröffentlichter Bericht No. BGH061/980121 (1998)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Huntingdon Life Science Ltd.
2-Ethylhexanal (No. 113, CAS No. 123-05-7) - preliminary study of embryo-fetal toxicity
in the CD rat by oral gavage administration
unveröffentlichter Bericht No. BGH064/980174 (1999)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Huntingdon Life Science Ltd.
2-Ethylhexanal (No. 113, CAS No. 123-05-7) - study of embryo-fetal toxicity in the CD
rat by oral gavage administration
unveröffentlichter Bericht No. BGH062/993418 (2002)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Göttingen)
schriftliche Mitteilung an den Werksärztlichen Dienst der BASF AG vom 13.06.1996

Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K.
Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure
Moscow, Centre of International Projects, GKNT, 103 (1982)

Kochi, M., Kakei, K.
Aldehyde als Neoplasmainhibitoren (deutsche Übersetzung aus dem Japanischen)
Japanische Offenlegungsschrift Nr. 56-12 312 (1981)

Kohlpaintner, C., Schulte, M., Falbe, J., Lappe, P., Weber, J.
Aldehydes, aliphatic and araliphatic - saturated aldehydes
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-185
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Mellon Institute of Industrial Research
Range finding tests on 2-ethylhexaldehyde
Report 14-14 (1951)
im Auftrag von U.C.C., Carbide & Carbon Chem. Div.
NTIS/OTS 0535072

Moody, D.E., Reddy, J.K.
Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds
Toxicol. Appl. Pharmacol., 45, 497 - 504 (1978)

Moody, D.E., Reddy, J.K.
Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol
Toxicol. Lett., 10, 379 - 383 (1982)

Pennanen, S., Auriola, S., Manninen, A., Komulainen, H.
Identification of the main metabolites of 2-ethylhexanoic acid in rat urine using gas chromatograph-mass spectrometry
J. Chromatogr., 568, 125 - 134 (1991)

RCC Cytotest Cell Research GmbH
Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with 2-ethylhexanal (BG-No.: 113)
unveröffentlichter Bericht, Project 587700 (1999)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Rettenmeier, A.W.
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 16.09.1997

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
Hexanal, 2-ethyl-, RTECS-Number MN7525000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1996)

Sax's dangerous properties of industrial materials
Butyl ethyl acetaldehyde
10th ed.
John Wiley & Sons, Inc. (1999)

Sidorov, K.K., Golubovich, E.Y.
Maximum permissible concentrations of harmful substances in the air of a work approved by the Ministry of the Public Health of the USSR in 1990
Gig. Tr. Prof. Zabol., 0 (8), 39 - 43 (1991)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S.
Range-finding toxicity data: list III
J. Ind. Hyg. Toxicol., 31, 60 - 62 (1949)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S.
Range-finding toxicity data: list IV
Arch. Ind. Health, 4, 119 - 122 (1951)

Union Carbide
Data sheet 7/21/65 (1965)
zitiert in: RTECS (1996)

VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K.
Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals
Environ. Mol. Mutagen., 11, Suppl. 12, 1 - 158 (1988)