

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

2-Ethylhexan- säure

Nr. 275

CAS-Nr. 149-57-5



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: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

2-Ethylhexansäure

2-Ethylhexanoic acid

Neben 2-Ethylhexansäure (Nr. 275) existieren noch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu 2-Ethylhexanal (Nr. 113) und 2-Ethylhexanol (Nr. 114), die zum Vergleich herangezogen werden können. Insbesondere zu 2-Ethylhexanol liegen umfangreiche Daten vor. Metabolismusstudien zeigen, daß 2-Ethylhexanol rasch und quantitativ zu 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird. Aufgrund dieser Metabolisierung kann unterstellt werden, daß beide Verbindungen ein nahezu identisches toxikologisches Wirkprofil haben.

1 Zusammenfassung und Bewertung

2-Ethylhexansäure wird aus dem Gastrointestinaltrakt, über die Haut und nach den Erfahrungen am Menschen auch über die Atemwege resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden bei Schlundsondenapplikation nach ca. 19 Minuten erreicht. Nach okklusiver dermaler Verabreichung werden 63 % resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach dermaler Applikation, die mit einer Resorptionshalbwertszeit von 3,2 Stunden nach 5,7 Stunden erreicht werden, liegen um ca. den Faktor 10 niedriger als nach oraler Applikation. 2-Ethylhexansäure zeigt bei Maus und Ratte eine bevorzugte Verteilung in Nieren, Leber und Blut. Bei trächtigen Mäusen ist ein Übertritt von 2-Ethylhexansäure in die Embryonen nachweisbar; die in den Embryonen gemessenen Konzentrationen entsprechen in etwa denen der Muttertiere. Unabhängig vom Applikationsweg wird bei der Ratte nach oraler, dermaler bzw. intravenöser Applikation der überwiegende Anteil der applizierten 2-Ethylhexansäure-Menge mit Eliminationshalbwertszeiten von 4,2 bis 6,8 Stunden im wesentlichen mit dem Urin und zu geringeren Anteilen mit den Faeces ausgeschieden. Die vollständige Elimination aus dem Blut der Ratte nach oraler bzw. intravenöser Applikation erfolgt dreiphasig mit Eliminationshalbwertszeiten von 19 Minuten, 6,8 und 92,2 Stunden bzw. 11,1 Minuten, 6,6 und 117 Stunden; nach dermaler Applikation ist eine zweiphasige Gesamtelimination mit Halbwertszeiten von durchschnittlich 4,2 und 251 Stunden ermittelt worden. Die Gesamtausscheidung im Urin und in den Faeces innerhalb von 96 Stunden beträgt ca.

90 % nach einmaliger oraler, ca. 75 % nach wiederholter oraler Applikation, ca. 77 % der resorbierten Radioaktivität nach einmaliger dermalen Applikation und ca. 71 % nach intravenöser Applikation. Die Ausscheidung über die Atemwege ist nicht untersucht worden. 2-Ethylhexansäure wird über eine Konjugation an Glukuronsäure sowie eine Cytochrom 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 Cytochrom 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 Cytochrom 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.

2-Ethylhexansäure erweist sich bei akuter oraler Applikation als gering toxisch (LD_{50} Ratte oral 2043 bis 3640 mg/kg Körpergewicht). Bei dermalen Applikation ist es nach den für die Ratte bzw. das Meerschweinchen ermittelten LD_{50} -Werten (> 2000 bzw. 6300 mg/kg Körpergewicht) ebenfalls gering toxisch und nach dem für das Kaninchen berichteten LD_{50} -Wert für die dermale Applikation von 1260 mg/kg Körpergewicht gesundheitsschädlich. Ohne Befund wird die 6stündige inhalative Exposition gegenüber ca. 2356 mg/m³ von Ratten bzw. die 8stündige Exposition gegenüber einer bei Raumtemperatur angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre von Ratten und Meerschweinchen vertragen. Nach oraler Applikation sind Dyspnoe, Apathie, Bauchlage, Schwäche und Prostration als Vergiftungssymptome und gefleckte Leber, denaturierter Magen und oberer Gastrointestinaltrakt als Sektionsbefunde der verendeten Tiere beschrieben worden. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende ist ohne Befund gewesen.

Die Bewertung der Hautreizwirkung der 2-Ethylhexansäure ist sehr divergierend und umfaßt die Spanne von nicht reizend bis ätzend. Als ätzend an

der Haut ist 2-Ethylhexansäure in einer gemäß der amerikanischen Transportrichtlinie (21 CFR § 191.11) durchgeführten Studie bewertet worden. Die Reversibilität der Befunde ist in dieser Studie nicht untersucht worden. 2-Ethylhexansäure ist anhand einer gemäß der EG-Richtlinie Nr. 84/449/EWG durchgeführten Studie nach der EG-Richtlinie Nr. 83/467/EWG als nicht reizend, nach EG-Richtlinie Nr. 93/21/EWG als reizend an der Haut zu beurteilen.

Am Kaninchenauge bewirkt 2-Ethylhexansäure starke Reizeffekte mit Hornhauttrübung, starker Rötung und Ödembildung, Iritis und Sekretabsonderungen. 2-Ethylhexansäure ist anhand einer gemäß der EG-Richtlinie Nr. 84/449/EWG durchgeführten und nach der EG-Richtlinie Nr. 83/467/EWG bewerteten Studie, in der sämtliche Befunde 7 Tage nach der Applikation reversibel gewesen sind, als nicht reizend am Auge beurteilt worden. Als stark reizend am Auge ist 2-Ethylhexansäure in einer Studie bewertet worden, in der die Befunde binnen der 8tägigen Nachbeobachtungszeit nicht reversibel gewesen sind.

Durch die subchronische Applikation von bis zu 1,5 % 2-Ethylhexansäure im Futter von Ratte und Maus kommt es zu Veränderungen der Leber und zu einer Retardierung der Körpergewichtsentwicklung bei reduzierter Futtermittelaufnahme. Die Leberveränderungen sind durch eine dosisabhängige Organgewichtserhöhung, histopathologische Veränderungen in Form einer dosisabhängigen leichten bis mäßigen Hypertrophie der Hepatozyten und einer reduzierten Anzahl kleiner zytoplasmatischer Vakuolen sowie Veränderungen klinisch-chemischer Parameter (Erhöhung der Serumcholesterinwerte sowie der Aktivität der Alaninaminotransferase) charakterisiert. Bei Mäusen werden außerdem reversible geringgradige histopathologische Veränderungen der proximalen Nierentubuli ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion sowie Veränderungen des Vormagens gesehen. Sämtliche Befunde sind während einer 28tägigen Nachbeobachtungsperiode reversibel oder zeigen die Tendenz zur Reversibilität. Übereinstimmend ergibt sich für Ratte und Maus bei subchronischer Applikation ein no effect level (NOEL) von 0,1 % 2-Ethylhexansäure im Futter (entsprechend 61 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche Ratte, 71 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weibliche Ratte, 180 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche Maus und 205 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weibliche Maus). In Vorstudien mit 14tägiger oraler Applikation im Futter bzw. per Schlundsonde (Ratte und Maus) haben sich qualitativ identische Befunde gezeigt. Für die

14tägige Applikation per Schlundsonde beträgt der no effect level (NOEL) für die Maus 800 mg/kg Körpergewicht. Der lowest observed effect level (LOEL) für die Ratte bei 14tägiger oraler Applikation per Schlundsonde hat 200 mg/kg Körpergewicht betragen und für Ratte und Maus bei Applikation im Futter 0,75 % (entsprechend 706 bzw. 756 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche bzw. weibliche Ratte und 1608 bzw. 1965 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche bzw. weibliche Maus). Bei Applikation dieser Dosen sind jeweils noch geringgradige Leberveränderungen festgestellt worden.

2-Ethylhexansäure bewirkt sowohl in vitro als auch in vivo bei Ratte und Maus in der Leber eine Peroxisomenproliferation bzw. eine Aktivitätssteigerung der Markerenzyme einer Peroxisomenproliferation, der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, Lauroyl-CoA-Oxidase und der Carnitin-Acetyl-Transferase. Nach in vitro-Studien in Hepatozyten ist eine Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure bei Meerschweinchen und Affe nicht festzustellen.

2-Ethylhexansäure wirkt im Salmonella/Mikrosomen-Test weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung mutagen. Im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters zeigt sich ohne metabolische Aktivierung ein negativer und mit metabolischer Aktivierung ein schwach positiver Befund. Im Schwester-Chromatid-Austausch-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters wirkt 2-Ethylhexansäure mit und ohne metabolische Aktivierung positiv. In Humanlymphozyten induziert 2-Ethylhexansäure ohne metabolische Aktivierung eine schwache Erhöhung der Schwester-Chromatid-Austauschrate.

2-Ethylhexanol (Nr. 114), das quantitativ über 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird, ist umfassend hinsichtlich gentoxischer Wirkungen in vitro im Salmonella/Mikrosomen-Test, Maus-Lymphoma-Test, HPRT-Test, DNA-Repair-Test, UDS-Test, Chromosomenaberrationstest sowie in vivo im Mikrokernstest und Dominant-Letal-Test untersucht worden. Die Prüfungen von 2-Ethylhexanol in diesen Testsystemen haben keine relevanten Hinweise auf ein gentoxisches Potential der Verbindung ergeben. Bei gemeinsamer Betrachtung der für 2-Ethylhexansäure und 2-Ethylhexanol ermittelten Befunde zur gentoxischen Wirkung unter Berücksichtigung der Metabolisierung der beiden Verbindungen, erscheint auch für 2-Ethylhexansäure eine gentoxische Wirkung wenig wahrscheinlich.

Bei der Fischer-344-Ratte hat 2-Ethylhexansäure bei oraler Applikation der nicht maternaltoxischen Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht per Schlundsonde fetotoxisch gewirkt (Ossifikation verzögert). Teratogene Veränderungen sind bei der Fischer-344-Ratte bis zur maternaltoxischen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht nicht festgestellt worden. Im Widerspruch zu diesen Befunden stehen die Ergebnisse einer Studie mit oraler Applikation über das Trinkwasser an der Han:Wistar-Ratte, in der 2-Ethylhexansäurenatriumsalz von den Autoren als teratogen in nicht maternaltoxischen Dosen bewertet worden ist. Dosisabhängig ist numerisch ab 100 mg/kg Körpergewicht und statistisch signifikant ab 300 mg/kg Körpergewicht die Summe der skelettalen Mißbildungen vermehrt gewesen (Klumpfuß). Dosisabhängig, aber nicht statistisch signifikant sind noch folgende, von den Autoren als Mißbildungen gewertete Befunde festgestellt worden: eine Unterentwicklung der Beine und eine leichte Skoliose und Lordose in allen Dosisgruppen, abnormaler Knöchelknorpel ab 300 mg/kg Körpergewicht und in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht ein Fehlen des Wadenbeins sowie zusätzliche Brustrippen. Als signifikant vermehrte viszerale Mißbildungen sind von den Autoren ferner dosisunabhängig eine Dilatation des Harntraktes in der unteren und mittleren Dosisgruppe sowie in der oberen Dosisgruppe eine Gehirnentrikeldilatation berichtet worden. Fetotoxische Effekte in Form von Skelettvariationen sind ab 100 mg/kg Körpergewicht und reduzierte Fetengewichte ab 300 mg/kg Körpergewicht festgestellt worden. Maternaltoxische Effekte in Form einer Gewichtsreduzierung der Plazenta sind ab 300 mg/kg Körpergewicht und in Form eines geringeren Körpergewichtes sowie einer verminderten Trinkwasseraufnahme in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht gesehen worden. In einer Fertilitätsstudie der selben Autorengruppe mit Erfassung der postnatalen Entwicklung sind bei der Han:Wistar-Ratte in der für die Eltern-tiere leicht toxischen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht (appliziert im Trinkwasser) tendenziell die Fertilität reduziert, die Paarungszeit verlängert und die Implantation inhibiert sowie die Entwicklung der Jungtiere während der Laktation verlangsamt gewesen. Eine Entwicklungsverzögerung ist auch in der mittleren Dosisgruppe von 300 mg/kg Körpergewicht festgestellt worden, für die nicht eindeutig ist, ob sich in ihr bei den Eltern-tieren signifikante toxische Effekte gezeigt haben. Ohne genauere Angaben zu maternaltoxischen Effekten ist berichtet worden, daß die einmalige orale Applikation von ca. 1820 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht per Schlundsonde am 12. Gestationstag bei der Wistar- und der Sprague-

Dawley-Ratte teratogene Veränderungen bewirkt. Bei der NMRI- und der SWV-Maus, nicht aber der C57BL/6NCrIBR-Maus, sind durch invasive Applikation von Dosierungen ≥ 500 mg/kg Körpergewicht (3- bzw. 4mal im Abstand von 12 Stunden appliziert) teratogene Veränderungen in Form einer Exenzephalie induziert worden. Dabei hat sich gezeigt, daß das R-(-)-Enantiomer der 2-Ethylhexansäure stark teratogen wirkt, während das S-(+)-Enantiomer nur eine sehr geringe bzw. keine teratogene Wirkung hat. Beim Neuseeland-Kaninchen sind bis zur obersten geprüften maternaltoxischen Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht keinerlei Befunde, die auf ein embryotoxisches, fetotoxisches oder teratogenes Potential der 2-Ethylhexansäure hindeuten würden, erhoben worden. Zusammenfassend liegen bei den insgesamt uneinheitlichen Befunden hinreichende Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung der 2-Ethylhexansäure in Dosen ohne ausgeprägte maternale Toxizität vor.

Bei Arbeitern finnischer Sägewerke ist nach dem Einsatz des Holzschutzmittels Sinesto B, das zu 26 % aus 2-Ethylhexansäurenatriumsalz besteht, die Aufnahme von 2-Ethylhexansäure über die Atemwege und die Ausscheidung mit dem Urin nachgewiesen worden. Da die Werte für Ornithin und Arginin im Urin der Arbeiter erhöht waren, ist vermutet worden, daß 2-Ethylhexansäure die Citrullin-Synthese im Harnstoffzyklus hemmt. In einem Produktionsbetrieb für 2-Ethylhexansäure sind im Zeitraum von 1989 bis 1996 je zwei Fälle von Reizungen der Haut, der Augen und der Atemwege nach akuter lokaler bzw. inhalativer Einwirkung aufgetreten. Ferner ist ein Fall einer unter Behandlung reversiblen Corneaverätzung durch 2-Ethylhexansäure beschrieben worden. Aus den Erfahrungen beim Menschen liegen keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential der 2-Ethylhexansäure vor.

In addition to 2-ethylhexanoic acid, Toxicological Evaluations on 2-ethylhexanal (No. 113) and 2-ethylhexanol (No. 114) are available and can be consulted for comparison. In particular, there is a large body of data on 2-ethylhexanol. Biotransformation studies demonstrate that 2-ethylhexanol is rapidly and quantitatively metabolised to 2-ethylhexanoic acid. In view of such metabolisation, both chemicals may be assumed to have virtually identical toxicity profiles.

Summary and assessment

2-Ethylhexanoic acid is absorbed via the gastrointestinal tract, the skin and, as human studies demonstrate, the airways. On administration by oral gavage, maximum plasma levels are attained after approx. 19 minutes. Following occlusive dermal application, 63% of the dose is absorbed. The maximum plasma levels following dermal application, which are reached after 5.7 hours and have a half-life of 3.2 hours, are approx. ten times lower than those seen after oral administration. In the mouse and rat, 2-ethylhexanoic acid exhibits preferential distribution in the kidneys, liver and blood. In pregnant mice, 2-ethylhexanoic acid is able to cross the placenta and can be detected in the embryos. The concentrations found in the embryos are similar to those in the dams. Irrespective of the route of administration, in rats the predominant portion of the orally, dermally or intravenously administered dose of 2-ethylhexanoic acid is excreted essentially in the urine and to a lesser extent in the faeces, the half-lives ranging between 4.2 and 6.8 hours. In the rat, complete elimination from the blood after oral and intravenous administration takes place in three phases with half-lives of elimination of 19 minutes, 6.8 hours and 92.2 hours, and 11.1 minutes, 6.6 hours and 117 hours, respectively. Following dermal application, complete elimination is biphasic, the mean half-lives of the phases being 4.2 and 251 hours. Total excretion in urine and faeces to take place within 96 hours of administration amounts to approx. 90% following a single oral dose, approx. 75% upon repeated oral administration, approx. 77% of the radioactivity absorbed after single dermal exposure and approx. 71% after intravenous injection. Excretion via the airways has not been investigated. 2-Ethylhexanoic acid is metabolised by conjugation with glucuronic acid as well as by cytochrome P-450-dependent ω -oxidation and ω -1-oxidation. In addition, 2-ethylhexanoic acid, similarly to fatty acids, is likely to

be broken down by β -oxidation, with mitochondrial and, in particular, peroxisomal catabolism ultimately leading to acetyl-CoA. The major metabolites to be found in urine include the glucuronide conjugate of 2-ethylhexanoic acid as well as 2-ethyl-1,6-hexanedioic acid and 6-hydroxy-2-ethylhexanoic acid and their glucuronide conjugates. Unmetabolised 2-ethylhexanoic acid accounts for only a small percentage of the amounts excreted in urine. With increasing doses, the portion of glucuronidated 2-ethylhexanoic acid increases, while the portion of cytochrome P-450-dependent more strongly oxidised metabolites decreases. Following repeated administration, there is a decrease in total elimination and in the amounts of glucuronidated 2-ethylhexanoic acid and cytochrome P-450-dependent metabolites, compared with single-dose administration. It has been suggested that repeated administration induces β -oxidation of 2-ethylhexanoic acid and results in the compound being incorporated into normal cellular metabolism to a greater extent.

2-Ethylhexanoic acid is of low acute oral toxicity (LD_{50} rat oral 2043 to 3640 mg/kg body weight). In the rat and guinea pig, LD_{50} values (> 2000 and 6300 mg/kg body weight, respectively) also indicate low dermal toxicity, whereas the LD_{50} value of 1260 mg/kg body weight reported for dermal application in the rabbit indicates that the chemical is harmful. A 6-hour inhalation exposure of rats to approx. 2356 mg/m³ and an 8-hour exposure of rats or guinea pigs to an atmosphere enriched or saturated at room temperature is tolerated without findings. On oral administration, signs of toxicity have been reported to include dyspnoea, apathy, lying on the abdomen, weakness and prostration, while at necropsy of the deceased animals the liver has been found to be mottled and the stomach and upper gastrointestinal tract have been observed to have an opaque white, cooked appearance. Terminal necropsy of the animals surviving to the end of the study has been without findings.

As regards skin irritancy, the evaluation of 2-ethylhexanoic acid varies considerably from nonirritating to corrosive. Thus, the chemical has been assessed as corrosive to the skin in a study conducted in accordance with a guideline (21 CFR § 191.11) issued by the U.S. Department of Transportation. Reversibility of the findings was not addressed in the study. In a study carried out in accordance with EC directive No. 84/449/EEC, 2-ethylhexanoic acid must be evaluated as nonirritating or irritating to the skin, de-

pending on whether judgement is based on EC directive No. 83/467/EEC or EC directive No. 93/21/EEC.

In the rabbit eye, 2-ethylhexanoic acid causes severe irritation with clouding of the cornea, marked redness and oedema formation, iritis and ocular discharge. 2-Ethylhexanoic acid has been assessed as nonirritating to the eye, based on a study which was carried out and evaluated in accordance with EC directives Nos. 84/449/EEC and 83/467/EEC, respectively, and showed all findings to be reversible 7 days after treatment. 2-Ethylhexanoic acid was evaluated as severely irritating to the eye in a study in which the findings were not reversible within an observation period of 8 days after exposure.

Subchronic administration to rats and mice of up to 1.5% 2-ethylhexanoic acid in the diet results in liver changes and retardation of body weight gain in conjunction with reduced feed consumption. The liver changes characteristically consist in dose-dependently increased organ weights, histopathological changes in the form of dose-dependent slight to moderate hepatocyte hypertrophy and reduction in the number of cytoplasmic vacuoles as well as in altered clinical chemistry parameters (elevated serum cholesterol levels and alanine aminotransferase activity). In addition, mice have shown reversible low-grade histopathological changes in the proximal renal tubules without impairment of renal function as well as changes of the forestomach. All findings are reversible within a 28-day observation period or exhibit a tendency towards reversibility. The results in the rat and the mouse are in good agreement, the no effect level (NOEL) for subchronic administration being 0.1% 2-ethylhexanoic acid in the diet (equivalent to 61 and 71 mg/kg body weight per day for male and female rats, respectively, and 180 and 205 mg/kg body weight per day for male and female mice, respectively). Preliminary studies with 14-day oral treatment administered in the diet or by gavage (rat and mouse) have produced qualitatively identical results. For the 14-day administration by oral gavage, the no effect level (NOEL) for mice is 800 mg/kg body weight. The lowest observed effect level (LOEL) for rats receiving 14-day administration by oral gavage has been established as 200 mg/kg body weight, and it has been found to be 0.75% for rats and mice receiving 2-ethylhexanoic acid in the feed (equivalent to daily doses of 706 and 756 mg/kg body weight for male and female rats, respectively, and 1608 and 1965 mg/kg body weight for male and fe-

male mice, respectively). At these dose levels, liver changes have been found to be low-grade.

In vitro and in vivo, 2-ethylhexanoic acid causes peroxisome proliferation or an increase in activity of the marker enzymes for peroxisome proliferation, cyanide-insensitive palmitoyl-CoA oxidase, lauroyl-CoA oxidase and carnitine acetyltransferase in the liver of the rat and the mouse. According to in-vitro studies, 2-ethylhexanoic acid does not induce peroxisome proliferation in hepatocytes of guinea pigs and monkeys.

2-Ethylhexanoic acid exhibits no mutagenic potential in the Salmonella/microsome assay, either with or without metabolic activation. In the chromosome aberration test in Chinese hamster ovary cells, the result is negative in the absence of metabolic activation but weakly positive in the presence of metabolic activation. The sister chromatid exchange test in Chinese hamster ovary cells gives a positive result for 2-ethylhexanoic acid, both with and without metabolic activation. In human lymphocytes, 2-ethylhexanoic acid induces a slight increase in the sister chromatid exchange rate in the absence of metabolic activation.

2-Ethylhexanol (cf. Toxicological Evaluations, volume 14), which undergoes quantitative metabolism via 2-ethylhexanoic acid, has been comprehensively studied in vitro with respect to its genotoxic potential in the Salmonella/microsome assay, mouse lymphoma test, HPRT test, DNA repair test, UDS test, chromosome aberration test as well as in vivo in the micronucleus test and the dominant lethal test. The studies of 2-ethylhexanol employing these test systems have not produced any relevant indications of a genotoxic potential for that chemical. Combined evaluation of the genotoxicity results obtained for 2-ethylhexanoic acid and 2-ethylhexanol under the aspect of their metabolic pathways also makes it seem unlikely that 2-ethylhexanoic acid possesses a genotoxic potential.

In the Fischer-344 rat, administration by oral gavage of 250 mg/kg body weight 2-ethylhexanoic acid, a dose which does not cause maternal toxicity, exhibits foetotoxic activity (reduced ossification). No teratogenic alterations have been found in Fischer-344 rats up to 500 mg/kg body weight, the dose which causes maternal toxicity. In contradiction with these findings, sodium 2-ethylhexanoate was evaluated as teratogenic at dose levels devoid of maternal toxicity by the authors of a study in the Han:Wistar

rat. The overall number of skeletal malformations (club foot) exhibited a dose-dependent increase which was numerically evident at 100 mg/kg body weight and statistically significant at doses of 300 mg/kg body weight and higher. Other findings which were evaluated as malformations by the authors occurred dose-dependently but were not statistically significant, included flabby legs as well as slight scoliosis and lordosis in all dose groups, abnormal cartilage in the ankles at 300 mg/kg body weight and higher, and the absence of a fibula and supernumerary thoracic ribs in the top dose group of 600 mg/kg body weight. In addition, the authors reported significantly increased frequencies of dose-independent visceral malformations including dilatation of the urinary tract in the low and mid dose groups as well as dilated ventricles of the brain in the top dose group. Foetotoxic effects in the form of skeletal variations were observed at 100 mg/kg body weight and higher, while foetal body weights were reduced at dose levels of 300 mg/kg body weight and higher. Maternal toxicity was seen in the form of reduced placental weights at 300 mg/kg body weight and higher, and in the form of lower body weights and reduction in drinking water consumption in the top dose group receiving 600 mg/kg body weight. A fertility study by the same team of authors which included monitoring of postnatal development found that in the Han:Wistar rat, 600 mg/kg body weight administered in the drinking water, a dose mildly toxic to the parent rats, tended to reduce fertility, increase time to mating, inhibit implantation and cause delay in physical development of the pups during lactation. Retardation of physical development was also observed in the mid dose group receiving 300 mg/kg body weight, for which it is not absolutely clear whether or not the parents in this group exhibited signs of toxicity. Without giving details as to maternal toxicity, it has been reported that administration by gavage of a single oral dose of approx. 1820 mg 2-ethylhexanoic acid/kg body weight on day 12 of gestation causes teratogenic alterations in Wistar and Sprague-Dawley rats. In NMRI and SWV mice, but not C57BL/6NCrIBR mice, receiving doses of ≥ 500 mg/kg body weight (3 or 4 times at 12-hour intervals) by invasive routes of administration, teratogenic alterations in the form of exencephaly have been induced. These studies show that the R-(-)-enantiomer of 2-ethylhexanoic acid appears to be highly teratogenic, while the S-(+)-enantiomer is only a weak teratogen, or lacks teratogenicity altogether. In the New Zealand rabbit, there are no findings to indicate that 2-ethylhexanoic acid might have an embryotoxic, foetotoxic or teratogenic potential, even at 250 mg/kg body weight, the highest

tested dose causing maternal toxicity. In summary, even though the overall results are not consistent, there is sufficient evidence to indicate that 2-ethylhexanoic acid is harmful to the foetus at dose levels devoid of marked maternal toxicity.

Studies in Finnish sawmill workers exposed to Sinesto B, a wood preservative containing 26% sodium 2-ethylhexanoate, have demonstrated that the main route of exposure to 2-ethylhexanoic acid is by inhalation and that the chemical is excreted in the urine. As urinary ornithine and arginine levels were found to be elevated in the workers, it was suggested that 2-ethylhexanoic acid inhibits citrulline synthesis in the urea cycle. In a plant manufacturing 2-ethylhexanoic acid, two cases each of irritation of the skin, the eyes and the respiratory tract occurred after acute local or inhalation exposure during the 1989–1996 period. Furthermore, in one case 2-ethylhexanoic acid is reported to have caused corrosive injury to the cornea which healed up after treatment. From the experience in humans, there are no indications that 2-ethylhexanoic acid has a sensitising potential.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	2-Ethylhexansäure
2.2	IUPAC-Name	2-Ethylhexansäure
2.3	CAS-Nr.	149-57-5
2.4	EINECS-Nr.	205-743-6

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

2-Aethylcapronsäure
 α -Aethylhexansäure
2-Butylbutanoic acid
Butylethylacetic acid
 α -Ethylcaproic acid
2-Ethylcaproic acid
2-Ethylcapronsäure
 α -Ethylhexanoic acid
2-Ethylhexanoic acid
2-Ethyl-1-hexanoic acid
 α -Ethylhexansäure
2-Ethylhexoic acid
3-Heptanecarboxylic acid
Hexanoic acid, 2-ethyl- (8CI, 9CI)
Sinesto B

4 Struktur- und Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	144,21
-----	-----------------------	--------

5.2	Schmelzpunkt, °C	- 35 ca. - 59 < - 60	(Merck, 1987) (BASF, 1981 a) (EC, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	218 - 222 220 ca. 226 - 229 226 - 230 (Handelsprodukt) 228	(Merck, 1987) (Riemenschneider, 1986) (BASF, 1981 a, b) (Riemenschneider, 1986) (EC, 1996; Katz und Guest, 1994; Lide und Frederikse, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,03 (bei 20 °C) 0,04 (bei 20 °C) < 0,1 (bei 20 °C) 0,3 (bei 50 °C)	(Katz und Guest, 1994) (BASF, 1981 a; Merck, 1987) (EC, 1996)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,91 (bei 20 °C) 0,908 (bei 20 °C) 0,906 0,905 - 0,907 (Handelsprodukt) 0,904 - 0,909 (bei 20 °C) 0,9031 (bei 25 °C) 0,902 (bei 25 °C)	(BASF, 1981 a; Merck, 1987) (Riemenschneider, 1986) (EC, 1996) (Riemenschneider, 1986) (BASF, 1981 b) (Lide und Frederikse, 1996) (Katz und Guest, 1994)
5.6	Löslichkeit in Wasser	1,4 g/l (bei 20 °C) 2 g/l absorbiert bei 20 °C 1,2 Vol.% Wasser	(BASF, 1981 a; Merck, 1987) (Fassett, 1963; EC, 1996; Riemenschneider, 1986) (Riemenschneider, 1986)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ether und Tetrachlorkohlenstoff, schwach löslich in Alkohol in polaren Lösemitteln löslich	(Katz und Guest, 1994; Lide und Frederikse, 1996) (Hoechst, 1986)

5.8	Löslichkeit in Fett	log P _{ow} : 2,7 (nach OECD-Richtlinie Nr. 107 experimentell bestimmt) (BASF, 1988)
		log P _{ow} : 2,64 (nach OECD-Richtlinie Nr. 107 experimentell bestimmt) (EC, 1996)
		log P _{ow} : 2,81 (berechnet) (BASF, 1988)
5.9	pH-Wert	ca. 3 (1,4 g/l Wasser) (BASF, 1981 a) ca. 3,3 (2 g/l Wasser) (EC, 1996)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,89 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,170 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

2-Ethylhexansäure wird durch Oxidation aus 2-Ethyl-1-hexanol oder 2-Ethylhexanal hergestellt. Zur Herstellung von 2-Ethylhexanal wird 2-Ethylhexenal, das wiederum mittels Aldol-Kondensation aus n-Butyraldehyd gewonnen wird, hydriert (Riemenschneider, 1986).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zwischenprodukt zur Herstellung von Sikkativen für Lacke und Anstrichmittel, Email, Katalysatoren für die Oxidation von Kohlenwasserstoffen, Verdickungsmitteln für Mineralöle und Benzin, Netzmitteln, Emulgatoren und Weichmachern, Stabilisatoren für Silikone, Korrosionsinhibitoren, Fungiziden, 2-Ethylhexenat-Metallseifen und Peroxyestern (BASF, 1981 b; Eastman Kodak, 1987 f; Riemenschneider, 1986).

Das Natriumsalz der 2-Ethylhexansäure wird als Ersatzprodukt für Pentachlorphenol in der Holzindustrie eingesetzt (Katz und Guest, 1994; Kröger et al., 1990).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

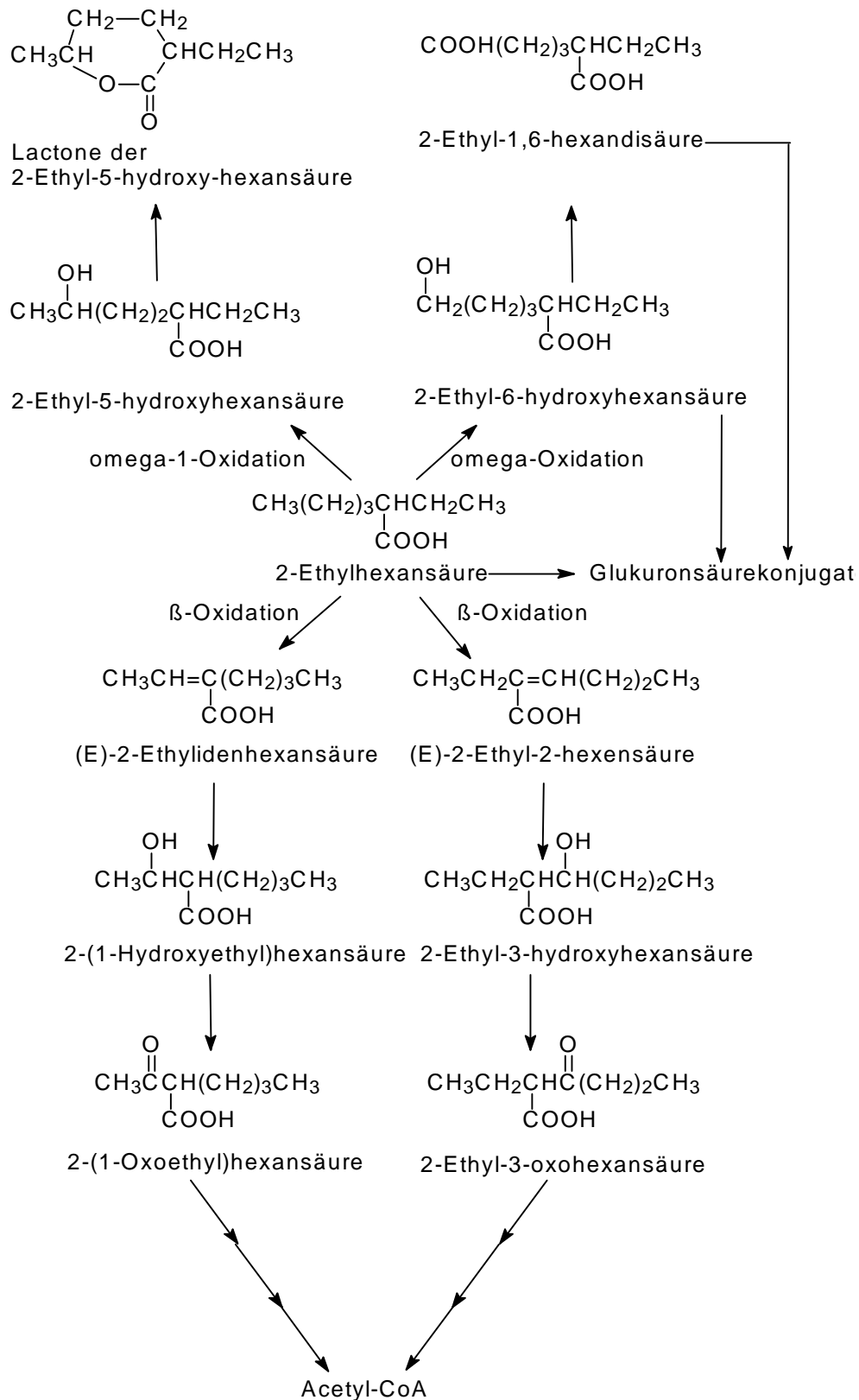
Toxikokinetik und Metabolismus der 2-Ethylhexansäure wurden entsprechend der „2-Ethylhexanoic Acid Final Test Rule“ der EPA (1986) an der weiblichen Fischer-344-Ratte untersucht. In einer Serie von Einzelstudien wurden 100 bzw. 1000 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht einmalig oral per Schlundsonde, 100 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht einmalig dermal für 96 Stunden okklusiv auf die enthaarte Rückenhaut sowie 1 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht einmalig intravenös jeweils 8 Tieren/Dosis appliziert. Unabhängig von der Gesamtdosis wurden als Mischung aus [2-¹⁴C-hexyl]-2-Ethylhexansäure (radiochemische Reinheit 97,6 %, spezifische Radioaktivität 25 mCi/mmol, keine radioaktiv markierten Verunreinigungen) und unmarkierter 2-Ethylhexansäure (Reinheit 99,6 %) jeweils 10 µCi/Tier verabreicht. In einem weiteren Versuch erhielten 4 Ratten über 14 Tage einmal täglich per Schlundsonde 100 mg unmarkierte 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht und am 15. Tag eine entsprechende Dosis der radioaktiv markierten Verbindung. In Intervallen über einen Gesamtzeitraum von 96 Stunden wurde die Radioaktivität in Urin, Faeces und Plasma bestimmt; die Ausscheidung mit der Atemluft und die Restaktivität im Körper wurden nicht untersucht. Die Metaboliten wurden quantitativ und qualitativ im über 24 bzw. 48 Stunden gesammelten Urin mittels HPLC und GC/MS analysiert; eine Metabolitenbestimmung in den Faeces erfolgte nicht. Eine vergleichende Zusammenfassung der ermittelten toxikokinetischen Daten zeigt [Tabelle 1](#) im Anhang. 2-Ethylhexansäure wurde sowohl aus dem Gastrointestinaltrakt als auch über die Haut gut resorbiert. Maximale Plasmagehalte von 85,1 µg 2-Ethylhexansäure-Äquivalenten/g Blut wurden bei oraler Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht nach 18,8 Minuten erreicht. Die Resorption über die Haut war nach dermalen Verabreichung einer entsprechenden Dosis 7,9 Minuten nach der Applikation nachweisbar. Mit einer Resorptionshalbwertszeit von 3,2 Stunden wurde bei der dermalen Applikation die im Vergleich zur oralen Applikation

um den Faktor 10 niedrigere maximale Plasmakonzentration von 8,5 µg 2-Ethylhexansäure-Äquivalenten/g Blut nach 5,7 Stunden erreicht. Wurde 5 Minuten nach dermalen Applikation von 1000 mg/kg Körpergewicht die behandelte Hautfläche intensiv gewaschen, konnte noch die gesamte applizierte Radioaktivität in der Waschflüssigkeit analysiert werden (101,9 %); weniger als 0,2 % der applizierten Radioaktivität erschienen innerhalb von 96 Stunden im Urin oder den Faeces. Im Vergleich zur intravenösen Applikation waren nach dermalen Applikation 63 bis 70 % der verabreichten Radioaktivität bioverfügbar. Die Verteilung in den einzelnen Organen und Geweben wurde nicht verfolgt. Für die vollständige Elimination aus dem Blut nach oraler Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht bzw. nach intravenöser Applikation von 1 mg/kg Körpergewicht wurde ein dreiphasiger Verlauf mit Eliminationshalbwertszeiten von 19 Minuten, 6,8 und 92,2 Stunden bzw. 11,1 Minuten, 6,6 und 117 Stunden ermittelt. Die vollständige Elimination aus dem Blut nach dermalen Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht verlief zweiphasig mit Eliminationshalbwertszeiten von durchschnittlich 4,2 und 251 Stunden. In allen Einzelstudien wurde unabhängig vom Applikationsweg der überwiegende Teil der applizierten Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden mit Eliminationshalbwertszeiten von 4,2 bis 6,8 Stunden im Urin und in den Faeces ausgeschieden. Die Gesamtausscheidung mit Urin und Faeces innerhalb von 96 Stunden betrug nach einmaliger oraler Applikation ca. 90 % und nach wiederholter oraler Applikation ca. 75 %, nach dermalen Applikation ca. 77 % der resorbierten Radioaktivität (ca. 51 % der applizierten Radioaktivität) und nach intravenöser Applikation ca. 71 % der applizierten Radioaktivität. 2-Ethylhexansäure wurde über eine Konjugation an Glukuronsäure sowie eine Cytochrom P-450-abhängige ω -Oxidation und ω -1-Oxidation verstoffwechselt. Ferner kann es wahrscheinlich in den oxidativen Abbau der Nährstoffe eingeschleust und wie Fettsäuren über die insbesondere in den Mitochondrien und Peroxisomen lokalisierte β -Oxidation letztlich zu Acetyl-CoA abgebaut werden (siehe [Abbildung 1](#)). Als Hauptmetaboliten im Urin wurden das Glukuronsäurekonjugat der 2-Ethylhexansäure sowie 2-Ethyl-1,6-hexandisäure und 6-Hydroxy-2-ethylhexansäure und deren Glukuronsäurekonjugate analysiert. Unmetabolisierte 2-Ethylhexansäure stellte, wie auch die Metaboliten 5-Hydroxy-2-ethylhexansäure, dessen Lactone, 2-(1-Oxoethyl)hexansäure, ein vermutlich weiteres Lacton einer dihydroxylierten Disäure mit dem Molekulargewicht von 188, eine Verbindung mit dem Molekulargewicht 112 (vermutlich 5-Hepten-2-on) sowie eine Verbindung mit dem Molekulargewicht 136 nur einen ge-

ringen Anteil der über den Urin ausgeschiedenen Radioaktivität dar. Mit steigender einmal applizierter Dosis nahm der Anteil der glukuronidierten 2-Ethylhexansäure zu und die Anteile der Cytochrom P-450-abhängigen höher oxidierten Metaboliten (2-Ethyl-1,6-hexandisäure, 6-Hydroxy-2-ethylhexansäure) ab. Bei wiederholter Applikation verringerte sich im Vergleich zur einmaligen Applikation die Gesamtausscheidung, die Menge der glukuronidierten 2-Ethylhexansäure und der Cytochrom P-450-abhängigen Metaboliten. Daraufhin postulierten die Autoren, daß bei wiederholter Applikation die β -Oxidation von 2-Ethylhexansäure, die quasi eine kurzkettige verzweigte Fettsäure darstellt, induziert und die Verbindung verstärkt in die physiologischen Stoffwechselforgänge integriert wird (Eastman Kodak, 1987 f; English et al., 1989).

Auch im 48-Stunden-Urin von Sprague-Dawley-Ratten wurden nach intraperitonealer Applikation von einmalig 400 mg des Natriumsalzes der 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht gaschromatographisch und massenspektrometrisch die Folgeprodukte einer ω -, ω -1- und β -Oxidation der Verbindung analysiert. Zusätzlich zu den bereits genannten Metaboliten (vergleiche Eastman Kodak, 1987 f; English et al., 1989; oben) und eindeutig anhand entsprechender Referenzverbindungen identifiziert, wurden besonders die Strukturen einiger β -Oxidationsprodukte aufgeklärt. Es wurden (E)-2-Ethyl-2-hexensäure, 2-Ethyl-3-hydroxyhexansäure und 2-Ethyl-3-oxohexansäure als Produkte einer β -Oxidation in Position 3 des Moleküls sowie (E)-2-Ethylidenhexansäure, 2-(1-Hydroxyethyl)hexansäure und 2-(1-Oxoethyl)hexansäure als Produkte einer β -Oxidation in Position 1' des Moleküls analysiert. Ferner identifizierten die Autoren noch 2-Ethyl-5-oxohexansäure, die sich von dem ω -1-Oxidationsprodukt 2-Ethyl-5-hydroxyhexansäure ableitet, sowie 2-Ethyl-5-hexensäure, ein Metabolit, der möglicherweise als Folgeprodukt des ω -1-Oxidationsproduktes 2-Ethyl-5-hydroxyhexansäure bzw. des ω -Oxidationsproduktes 2-Ethyl-6-hydroxyhexansäure entsteht und auch von Pennanen et al. (1991 a; siehe unten) analysiert worden ist, dort aber als 5,6-Dehydro-2-ethylhexansäure bezeichnet wurde (Rettenmeier, 1997).

**Abbildung 1. Metabolisierung von 2-Ethylhexansäure bei der Ratte
(nach Eastman Kodak, 1987 f; English et al., 1989; Rettenmeier, 1997)**



Einzelaspekte der Toxikokinetik und des Metabolismus der 2-Ethylhexansäure wurden noch in einer Reihe weiterer Studien untersucht:

Die Verteilung von 2-¹⁴C-Ethylhexansäure im Organismus wurde nach intraperitonealer Applikation bei männlichen Balb/C-Mäusen und männlichen Han:Wistar-Ratten verfolgt. Bei den Mäusen wurde an je 4 Tieren/Befundungszeitpunkt 0,5, 1 bzw. 6 Stunden nach einmaliger Applikation von 2-¹⁴C-Ethylhexansäure (5 µCi (spezifische Aktivität 6,7 mCi/mmol)/Maus) eine Ganzkörperautoradiographie durchgeführt. Der überwiegende Anteil der Aktivität war 30 Minuten nach der Applikation in Nieren, Leber und Gastrointestinaltrakt nachweisbar; geringe Anteile fanden sich auch in den Lungen. Nach einer Stunde waren die Konzentrationen in den Nieren und der Leber am höchsten. Speicheldrüse und Haut wiesen geringe Anteile auf. Geringe Mengen waren im Bulbus olfactorius, nicht aber im Gehirn nachweisbar. Nach 6 Stunden fanden sich noch Restaktivitäten in Leber und Nieren. Bei je 4 Ratten/Befundungszeitpunkt wurde 2, 6 bzw. 24 Stunden nach Applikation von 2-¹⁴C-Ethylhexansäure (2 µCi (spezifische Aktivität 6,7 mCi/mmol)/Ratte) die Aktivität in Blut, Gehirn, Leber und Nieren bestimmt. Die höchsten Werte fanden sich 2 Stunden nach der Applikation in Blut, Leber und Nieren (0,3, 0,2 bzw. 0,1 % der applizierten Aktivität/g Gewebe). Im Gehirn waren nur 0,02 % der applizierten Aktivität/g Gewebe nachweisbar. Nach 6 Stunden waren die Werte in Blut, Leber und Nieren auf ca. ein Fünftel der nach 2 Stunden erhobenen Werte gefallen; im Gehirn war keine Aktivität mehr nachweisbar. 24 Stunden nach der Applikation war auch im Blut keine Radioaktivität mehr meßbar; die Werte in Leber und Lungen waren auf 0,01 % der applizierten Aktivität/g Gewebe gefallen (Pennanen und Manninen, 1991).

Trächtigen SWV-Mäusen wurden an den Gestationstagen 8,5, 9,0 und 9,5 jeweils 576 mg des S- bzw. R-Enantiomers der 2-Ethylhexansäure als Natriumsalz/kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert (entsprechend ca. 500 mg des Anions der Säure, Enantiomerenreinheit > 99 %). Der 2-Ethylhexansäure-Gehalt in Plasma und Muskelgewebe der Muttertiere sowie der Embryonen wurde 0,25, 0,5, 1, 2 und 4 Stunden nach der letzten Applikation bestimmt. Enantiomerenunabhängig wurden maximale Werte (C_{max}) im Plasma (freie und proteingebundene 2-Ethylhexansäure), im maternalen Muskelgewebe und in den Embryonen 15 Minuten nach der letzten Applikation erreicht, mit höchsten Werten im Plasma (überwiegend nicht proteingebundene 2-Ethylhexansäure) und niedrigsten Werten im maternalen

Muskelgewebe. Die in den Embryonen nachgewiesene maximale Konzentration lag nur geringfügig unter der im maternalen Plasma bestimmten maximalen Konzentration. Während die maximal erreichten Konzentrationen für die beiden Enantiomeren in den vier untersuchten Kompartimenten keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, waren die Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) für das S-(+)-Enantiomer, bedingt durch eine etwas schnellere Elimination, im Vergleich zum R-(-)-Enantiomer durchschnittlich 10 % kleiner. Eine metabolische Umwandlung des R- in das S-Enantiomer bzw. des S- in das R-Enantiomer war nicht nachweisbar (Collins et al., 1992).

Auch bei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten, denen am 12. Gestationstag einmalig ca. 1800 mg (12,5 mmol) unverdünnte 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht oral per Schlundsonde appliziert worden war, wurde über 24 Stunden nach der Applikation die Verteilung von 2-Ethylhexansäure im Plasma der Muttertiere und in den Embryonen verfolgt. Nach der graphischen Befunddarstellung korrelierten die in den Embryonen gemessenen Werte eng mit den im Plasma der Muttertiere festgestellten Konzentrationen, lagen aber deutlich unter diesen (keine genaueren Angaben; Scott et al., 1994).

Bei 4 männlichen anästhesierten und mit Pfortader- und Brustlymphgangkanülen versehenen Wistar-Ratten wurden nach intragastraler Applikation von 150 mg 2-¹⁴C-Ethylhexansäure (3,2 µCi) binnen bzw. nach 8 Stunden von der applizierten Radioaktivität ca. 50 % im Pfortaderblut, weniger als 3 % in der Lymphe des Brustlymphgangs und 1 % in der Darmwand analysiert. Die höchsten Konzentrationen in der Lymphflüssigkeit fanden sich 2 bis 4 Stunden und im Pfortaderblut 30 Minuten nach der Applikation (Hyun et al., 1967).

Für die renale Ausscheidung von 2-Ethylhexansäure bei der männlichen Wistar-Ratte (4 Tiere) nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 150 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht wurde ein zweiphasiger Verlauf mit einer Initialhalbwertszeit von 3 Stunden angegeben (keine weiteren Angaben). Bei 20tägiger Applikation mit dem Trinkwasser (5 bzw. 10 g/l Wasser, nach Angaben der Autoren entsprechend ca. 130 bzw. 200 mg/Tag (keine Angabe, ob pro kg Körpergewicht oder pro Tier)) zeigte sich bei der männlichen Wistar-Ratte (5 Tiere/Dosis) in der 5 g/l-Dosisgruppe 2 Tage nach Applikationsbeginn eine gleichbleibende Ausscheidung von

2-Ethylhexansäure mit dem Urin (ca. 500 mmol/mol Kreatinin). Nach 11 Tagen stieg die 2-Ethylhexansäure-Ausscheidung deutlich an und verlief vom 14. Tag an wiederum plateauartig, jedoch mit Werten, die um ca. den Faktor 4 höher lagen als vom 2. bis 11. Versuchstag (ca. 2000 mmol/mol Kreatinin). In der oberen Dosisgruppe stieg die Ausscheidung bis zum 11. Versuchstag kontinuierlich auf Werte von ca. 2000 mmol/mol Kreatinin leicht an. Danach zeigte sich ebenfalls ein sprunghafter Anstieg der Ausscheidung ab dem 13. Versuchstag auf gleichbleibende Werte von ca. 5000 mmol/mol Kreatinin (keine weiteren Angaben; Manninen et al., 1989).

In einer weiteren Metabolisierungsstudie wurden einige der bereits genannten Metaboliten bestätigt (vergleiche Eastman Kodak, 1987 f; English et al., 1989; oben). Im 24-Stunden-Urin von männlichen Han:Wistar-Ratten, die zuvor über 9 Wochen im Trinkwasser 600 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht/Tag als Natriumsalz erhalten hatten (Reinheit 99,5 %, nicht radioaktiv markiert), wurden ebenfalls das Glukuronsäurekonjugat der 2-Ethylhexansäure, freie 2-Ethylhexansäure, 6-Hydroxy-2-ethylhexansäure und 2-Ethyl-1,6-hexandisäure mittels GC/MS eindeutig qualitativ nachgewiesen. Die Metabolitenverteilung wurde nicht genauer quantifiziert. Anhand der nach saurer Hydrolyse aufgenommenen Gaschromatogramme stellte jedoch 2-Ethyl-1,6-hexandisäure den Hauptmetaboliten dar. Als weiterer, nur in Spuren vorhandener Metabolit wurde 5,6-Dehydro-2-ethylhexansäure analysiert. Diese Verbindung wurde von Eastman Kodak (1987 f) und English et al. (1989) nicht nachgewiesen. Die Autoren diskutierten, daß 5,6-Dehydro-2-ethylhexansäure möglicherweise über die Cytochrom P-450-katalysierte ω -1-Oxidation gebildet worden ist. Des Weiteren haben die Autoren 2 Lactone mit einem Molekulargewicht von 142 und 5 hydroxylierte Verbindungen mit einem Molekulargewicht von 160 analysiert, ohne deren Struktur genau aufgeklärt zu haben (Pennanen et al., 1991 a).

Anmerkung: Im Vergleich zu der oben geschilderten Studie (Eastman Kodak, 1987 f; English et al., 1989) handelt es sich zumindest bei einem Teil der Verbindungen mit dem Molekulargewicht von 160 vermutlich um Enantiomere der 5-Hydroxy-2-ethylhexansäure und bei den Lactonen um die Lactone der 5-Hydroxy-2-ethylhexansäure. Die verwendeten Tiere waren eine Teilgruppe der Tiere, die in der im Kapitel 7.8 geschilderten Fertilitätsstudie (vergleiche Pennanen et al., 1991 b, 1992 a, 1993) eingesetzt wurden.

In einer Folgestudie konnten die Autoren in in vivo-Versuchen an der männlichen Han:Wistar-Ratte und in in vitro-Versuchen an Rattenleber-, Mäuseleber- und Humanlebermikrosomen die Beteiligung der Cytochrom P-450-Isoenzyme an der Metabolisierung der 2-Ethylhexansäure bestätigen. Sie zeigten insbesondere die Beteiligung der Isoenzyme CYP2A, CYP3A, CYP2B und CYP2D an der Bildung des in geringen Mengen auftretenden ungesättigten Metaboliten 5,6-Dehydro-2-ethylhexansäure (in dieser Studie als 2-Ethyl-5-hexensäure bezeichnet; Pennanen et al., 1996).

Bereits 1949 wurde nach oraler bzw. subkutaner Applikation des Natriumsalzes der 2-Ethylhexansäure (jeweils 1 g/Tier, entsprechend 867 mg der freien Säure) beim Kaninchen eine Erhöhung der Glukuronsäure-Ausscheidung im Urin nachgewiesen. Unter der Annahme, daß es sich dabei ausschließlich um Konjugate der 2-Ethylhexansäure handelte, wurden nach oraler Applikation 83 bis 86 % (4 Tiere) und nach subkutaner Applikation 87 % (ein Tier) der verabreichten Dosis als Glukuronsäurekonjugate ausgeschieden. Ketonderivate der 2-Ethylhexansäure waren im Urin nicht nachweisbar (keine Angabe, über welchen Zeitraum der Urin gesammelt wurde; Dziewiatkowski et al., 1949).

Auch in einer noch früheren Studie waren im Blut von Kaninchen, die 6 mmol (ca. 865 mg) 2-Ethylhexansäurenatriumsalz/kg Körpergewicht intravenös erhalten hatten, Ketonkörper nicht nachweisbar (Wick, 1941).

In vitro wurde die Glukuronidierung der 2-Ethylhexansäure genauer untersucht. 2-Ethylhexansäure wurde durch Lebermikrosomen aller untersuchten Spezies (Ratte, Kaninchen, Hund, Meerschweinchen, Rhesusaffe, Mensch) glukuronidiert. Die Aktivität der UDP-Glukuronosyltransferase war in Hundelebermikrosomen am höchsten und in Lebermikrosomen des Menschen und des Kaninchens am niedrigsten. In Studien zur enantiomere-selektiven Glukuronidierung zeigten sich mit Lebermikrosomen von Mensch, Ratte, Rhesusaffe und Hund keine Unterschiede in der Glukuronidierung der beiden Enantiomere; Meerschweinchen- und Kaninchenmikrosomen glukuronidierten stärker das R-Enantiomer (Verhältnis der Glukuronidierung des R- zum S-Enantiomer 3,2 bzw. 2). Die Glukuronidierung war bei der Ratte enantiomerenunabhängig durch eine Vorbehandlung der Leberspendertiere mit Phenobarbital und in geringerem Ausmaß auch mit 3-Methylcholanthren induzierbar; Clofibrat hatte keinen induzierenden Effekt. 2-Ethylhexansäure wurde insbesondere durch das Isoenzym UDP-

Glukuronosyltransferase-2B1, nicht aber durch Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase umgesetzt. Die Autoren diskutierten, daß neben UDP-Glukuronosyltransferase-2B1 vermutlich noch weitere Isoenzyme der UDP-Glukuronosyltransferase an der Glukuronidierung der 2-Ethylhexansäure beteiligt sind (Hamdoune et al., 1995).

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

Primärer Schritt der Metabolisierung von 2-Ethylhexanol ist eine Oxidation zu 2-Ethylhexansäure. Nach dieser Oxidation unterliegt 2-Ethylhexanol einer der 2-Ethylhexansäure entsprechenden Metabolisierung (vergleiche BG Chemie, 1995; Deisinger et al., 1994).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Ergebnisse der Studien zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure nach oraler, dermalen, inhalativer und invasiver Applikation sind in [Tabelle 2](#) im Anhang zusammengestellt.

Bei der Ratte wies 2-Ethylhexansäure nach oraler Applikation mit LD₅₀-Werten von 2043 bis ca. 3640 mg/kg Körpergewicht eine geringe akute Toxizität auf. Dyspnoe, Apathie, Bauchlage, Schwäche und Prostration wurden als Vergiftungssymptome beschrieben. Als Sektionsbefunde der verendeten Tiere wurden eine gefleckte Leber, denaturierter Magen und oberer Gastrointestinaltrakt, nicht resorbierte Testsubstanz im Gastrointestinaltrakt und veränderte Kotfarbe genannt. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende war ohne Befund (BASF, 1953, 1967; Eastman Kodak, 1987 e; Mellon Institute, 1942; Smyth und Carpenter, 1944). Beim Meerschweinchen wirkte in einer orientierenden Studie die einmalige orale Applikation von 1600 mg/kg Körpergewicht letal, 800 mg/kg Körpergewicht wurden überlebt (Eastman Kodak, 1966, 1982).

In einer entsprechend der EG- und OECD-Richtlinien durchgeführten Studie zur akuten dermalen Toxizität wurde für die Ratte eine LD₅₀ von > 2000 mg/kg Körpergewicht erhoben. Bei dieser Dosierung starb keines der 10 eingesetzten Tiere. Bis auf eine leichte temporäre Schorfbildung an der

Haut von 2 Tieren wurden keine Symptome festgestellt und auch die Sektion am Versuchsende war ohne Befund (Hoechst, 1986). Im Widerspruch zu diesem Befund, der auf eine geringe akute dermale Toxizität bei der Ratte hindeutet, stehen die Befunde einer älteren Studie an der Ratte, nach der selbst das nur 10minütige Eintauchen der Bauchhaut in 2 ml unverdünnte 2-Ethylhexansäure bzw. das 4stündige Eintauchen in 2 ml einer 50prozentigen Formulierung bei einigen Tieren noch letal wirkte (BASF, 1953). Für das Meerschweinchen wurde eine dermale LD₅₀ von 6300 mg/kg Körpergewicht und für das Kaninchen eine solche von 1260 mg/kg Körpergewicht berichtet (Mellon Institute, 1942; Smyth und Carpenter, 1944; BASF, 1981 a; Union Carbide, 1971).

Die inhalative Exposition gegenüber ca. 2356 mg/m³ (400 ppm) über 6 Stunden bzw. in Inhalations-Risiko-Testen die 8stündige Exposition gegenüber einer bei 20 °C bzw. Raumtemperatur angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre wirkte bei Ratte und Meerschweinchen nicht letal. Die Tiere zeigten auch keine klinischen Symptome. Die nach einem Inhalations-Risiko-Test an der Ratte durchgeführte Sektion war ohne Befund (BASF, 1967; Eastman Kodak, 1966, 1982; Mellon Institute, 1943; Smyth und Carpenter, 1944).

Als LD₅₀ nach parenteraler Applikation wurden für die Maus ca. 910 mg (1 ml)/kg Körpergewicht für die subkutane und ca. 273 mg (0,3 ml)/kg Körpergewicht für die intraperitoneale Applikation berichtet. Die einmalige intraperitoneale Applikation von 1600 bzw. 400 mg/kg Körpergewicht wirkte bei der Ratte bzw. beim Meerschweinchen letal; 800 bzw. 200 mg/kg Körpergewicht wurden überlebt (Eastman Kodak, 1966, 1982).

Subakute Toxizität

Zur toxischen Wirkung der 2-Ethylhexansäure bei subakuter Applikation liegen Vorstudien zu den in Kapitel 7.5 ausführlich beschriebenen subchronischen Studien (Eastman Kodak, 1988 a, b; Topping et al., 1989; Juberg et al., 1998) vor. In diesen in Anlehnung an die OECD-Richtlinie Nr. 407 an F344-Ratten bzw. B6C3F1-Mäusen durchgeführten Studien wurden je 5 Tieren/Dosis/Geschlecht über 14 Tage 0 (Kontrollen), 200, 800 bzw. 1600 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht oral per Schlundsonde bzw. 0,75, 1,5 bzw. 3 % 2-Ethylhexansäure im Futter appliziert. Die täglich aufgenom-

menen Dosierungen betragen bei Applikation im Futter, bezogen auf den Futtermittelverbrauch, für die männlichen Ratten 706, 1351 bzw. 2276, die weiblichen Ratten 756, 1411 bzw. 2658, die männlichen Mäuse 1608, 3084 bzw. 5794 sowie die weiblichen Mäuse 1965, 3986 bzw. 9229 mg/kg Körpergewicht. Es wurde 2-Ethylhexansäure mit einer Reinheit von 99,8 bis 99,9 % appliziert. Klinisch-chemische und hämatologische Parameter wurden nicht befundet und die histopathologische Befundung umfaßte nach den Studienplänen nur Leber und Nieren und gegebenenfalls makroskopisch auffällige Organe. Eine vergleichende Darstellung der Studien zeigt [Tabelle 4](#) im Anhang. Bei den Ratten kam es sowohl bei Applikation im Futter als auch bei Applikation per Schlundsonde und bei den Mäusen bei Applikation im Futter in allen Dosisgruppen zu dosisabhängigen Leberveränderungen mit Organgewichtserhöhungen und Hypertrophie sowie degenerativen Veränderungen der Hepatozyten. Eine Körpergewichtsretardierung und/oder Reduzierung des Futtermittelverbrauchs wurde dosisabhängig ab den mittleren Dosierungen von 800 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht per Schlundsonde bei den Ratten bzw. von 1,5 % 2-Ethylhexansäure im Futter bei den Ratten und den Mäusen festgestellt. Zusätzlich zeigten die Ratten unspezifische klinische Symptome, wie Schwäche, Lethargie, Speichelfluß und mit Urin verschmiertes Fell. In der obersten per Schlundsonde behandelten Dosisgruppe von 1600 mg/kg Körpergewicht starben 8/10 Ratten bzw. wurden im moribunden Zustand getötet. Ohne Befund blieben die mit 200 bzw. 800 mg/kg Körpergewicht per Schlundsonde behandelten Mäuse. Bei den mit 1600 mg/kg Körpergewicht per Schlundsonde behandelten Mäusen wurden nur bei einem Männchen ein erhöhtes Lebergewicht und Hypertrophie der Hepatozyten und bei nur einem Weibchen temporäre klinische Symptome festgestellt (siehe [Tabelle 4](#); Eastman Kodak, 1987 a, b, c, d).

Die Studien zur hepatischen Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure sind in Kapitel 7.11 zusammengefaßt. 2-Ethylhexansäure bewirkte bei Ratte und Maus bei 4tägiger bis 3wöchiger oraler Applikation in der Leber eine Peroxisomenproliferation bzw. eine Aktivitätssteigerung der Markerenzyme einer Peroxisomenproliferation, der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, Lauroyl-CoA-Oxidase und der Carnitin-Acetyl-Transferase. Nach in vitro-Studien ist diese Wirkung bei Meerschweinchen und Affe nicht festzustellen (siehe auch [Tabelle 8](#) im Anhang).

Die Befunde weiterer Studien zur systemischen Wirkung einer subakuten Applikation von 2-Ethylhexansäure, die nur als orientierend bewertet werden können, da nur Einzelparameter befundet wurden, nur 1 oder 2 Tiere/Dosis eingesetzt wurden und Kontrollen fehlen, sind in [Tabelle 3](#) im Anhang zusammengestellt.

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Studien zur Hautreizwirkung von 2-Ethylhexansäure sind in [Tabelle 5](#) im Anhang zusammengefasst. Eine Applikation von 2-Ethylhexansäure auf die Haut von Kaninchen führte zu starken Reizeffekten mit Erythembildung, Ödembildung und nekrotischen Veränderungen, die während der Nachbeobachtungszeiten nicht bzw. nur sehr langsam reversibel waren. Die Bewertung der Hautreizwirkung durch die Autoren ist extrem divergierend und umfasst die Spanne von nicht reizend über leicht reizend, mäßig reizend, stark reizend bis ätzend (siehe [Tabelle 5](#)). Ätzend wurde 2-Ethylhexansäure aufgrund der Befunde einer gemäß der amerikanischen Transportrichtlinie (21 CFR § 191.11) durchgeführten Studie bewertet, in der nach 4stündiger okklusiver Applikation 2 der 4 behandelten Tiere Nekrosen zeigten. Die Reversibilität der Befunde wurde in dieser Studie nicht untersucht (Mellon Institute, 1972 b). Nicht reizend wurde 2-Ethylhexansäure in einer gemäß der EG-Richtlinie Nr. 84/449/EWG durchgeführten und nach der EG-Richtlinie Nr. 83/467/EWG bewerteten Studie beurteilt. Die Bewertung der Reizwirkung erfolgte anhand der numerisch bewerteten Einzelbefunde der Erythem- und Schorfbildung sowie der Ödembildung 24, 48 und 72 Stunden nach Ende der Applikation, bei der sich für die Erythem- und Schorfbildung ein Mittelwert für alle Tiere von 0,7 und für die Ödembildung ein solcher von 0,3 ergab (Hoechst, 1985 a). Anmerkung: Nach der aktuellen Einstufungsrichtlinie Nr. 93/21/EWG müsste 2-Ethylhexansäure anhand der Befunde dieser Studie mit semiokklusiver 4stündiger Applikation auf die enthaarte Rückenhaut jedoch als reizend an der Haut bewertet werden, da am Ende der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen 2 der 3 Tiere noch deutliche Reizeffekte zeigten. Bei einem Tier wurde noch ein sehr leichtes Erythem und sehr leichtes Ödem und bei dem zweiten Tier noch ein klar umschriebenes Erythem und leichtes Ödem festgestellt. Beide Tiere hatten zusätzlich eine trockene spröde pergamentartige Haut und bei einem Tier war die Haut großflächig hellbraun gefärbt.

Am Kaninchenauge bewirkte 2-Ethylhexansäure starke Reizeffekte mit Hornhauttrübung, starker Rötung und Ödembildung, Iritis und Sekretabsonderungen. In einer gemäß der EG-Richtlinie Nr. 84/449/EWG an 3 Tieren durchgeführten Studie wurden nach Applikation einer 99prozentigen Prüfsubstanz eine leichte bis eindeutige Schwellung sowie deutliche Hyperämie bis diffuse karmesinrote Färbung der Bindehäute, bei 2/3 Tieren eine Rötung der Iris und leichte Corneatrübung sowie ein anfänglich klarer, farbloser Ausfluß, gefolgt von weiß-schleimigem Augenausfluß beschrieben. Binde- und Nickhaut waren eine Stunde nach der Applikation weißlich verfärbt. Die Corneatrübung war 72 Stunden und sämtliche weiteren Befunde 7 Tage nach der Applikation reversibel. In Anwendung der EG-Richtlinie Nr. 83/467/EWG wurde 2-Ethylhexansäure aufgrund der mittleren numerisch bewerteten Einzelbefunde dieser Studie von 0,44 für die Hornhauttrübung, 0,56 für die Regenbogenhautentzündung, 1,2 für die Bindehautrötung und 0,89 für die Bindehautschwellung als nicht reizend am Auge bewertet (Hoechst, 1985 b). Als stark reizend am Auge mit dem Hinweis, daß es Hornhautschäden verursachen kann, wurde 2-Ethylhexansäure (keine Angabe zur Reinheit) in Studien bewertet, in denen die Befunde während der 8- bzw. 6tägigen Nachbeobachtungszeit nicht bzw. nicht bei allen Tieren reversibel waren (BASF, 1953, 1967, 1978 a, b; siehe [Tabelle 6](#)).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Die systemische Wirkung einer subchronischen oralen Applikation von 2-Ethylhexansäure wurde in einer GLP-Studie entsprechend der „2-Ethylhexanoic Acid Final Test Rule“ der EPA (1986) an der Fischer-344-Ratte geprüft. Je 10 Tiere/Dosis und Geschlecht erhielten Futter mit 0,1, 0,5 bzw. 1,5 % 2-Ethylhexansäure (Reinheit 99,9 %) über 91 bis 93 Tage. Mit der höchsten Dosis wurde zusätzlich eine Satellitengruppe aus je 10 Ratten/Geschlecht behandelt, die nach einer 93tägigen Applikation von 1,5 % 2-Ethylhexansäure im Futter noch weitere 27 bis 28 Tage nachbeobachtet wurden. Entsprechende Kontrollgruppen erhielten das Futter ohne Zusatz der Testsubstanz. Die durchschnittliche Substanzaufnahme betrug bei den

männlichen Ratten 61, 303 bzw. 917 mg/kg Körpergewicht/Tag und bei den weiblichen Ratten 71, 360 bzw. 1068 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Tiere wurden hinsichtlich klinischer, hämatologischer, klinisch-chemischer, makroskopischer und histopathologischer Veränderungen umfassend befundet. Bei den Ratten waren signifikante, toxikologisch relevante Effekte auf eine Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futteraufnahme in der oberen Dosisgruppe und dosisabhängige Leberveränderungen begrenzt. Die Leberveränderungen äußerten sich in einer dosisabhängigen Erhöhung des absoluten und relativen Organgewichtes bei den Männchen und den Weibchen der mittleren und oberen Dosisgruppe, histopathologischen Veränderungen in Form einer dosisabhängigen leichten bis mäßigen Hypertrophie der Hepatozyten und einer reduzierten Anzahl kleiner zytoplasmatischer Vakuolen bei den Männchen und Weibchen der oberen Dosisgruppe und den Männchen der mittleren Dosisgruppe. Außerdem kam es zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Serumcholesterinwerte um 25 bis 78 % gegenüber der Kontrolle bei allen behandelten Männchen sowie einer Erhöhung der Albuminwerte im Serum der Männchen der oberen Dosisgruppe. Die Triglyzeride im Serum waren nicht erhöht. Da 2-Ethylhexansäure möglicherweise aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Fettsäuren als Nährstoff dienen kann, wurden von den Autoren die nur bei den Männchen erhöhten Serumcholesterinwerte als Folge normaler geschlechtsabhängiger Unterschiede im Fettsäuremetabolismus diskutiert. Sämtliche Befunde waren während der Nachbeobachtungsperiode reversibel oder zeigten eine Tendenz zur Reversibilität. Bei einer Futteraufnahme, die während der Nachbeobachtungsperiode der Kontrolltiere entsprach (Weibchen) bzw. darüber lag (Männchen), wurde die Körpergewichtsretardierung bei den Männchen teilweise und bei den Weibchen voll kompensiert. Nur bei den Männchen wurde noch eine Erhöhung des relativen Lebergewichtes festgestellt; das absolute Lebergewicht, die histopathologischen Leberbefunde und die Serumwerte von Cholesterin und Albumin unterschieden sich nicht mehr signifikant von der Kontrolle. Die Leberbefunde der Weibchen waren voll reversibel. Alle weiteren Befunde waren unauffällig bzw. wurden als toxikologisch nicht relevant bewertet. Die Mortalität war nicht erhöht. Es wurden keine behandlungsbedingten signifikanten klinischen Symptome und keine ophthalmologischen Veränderungen festgestellt. Geringfügige Veränderungen des roten Blutbildes wurden von den Autoren als klinisch nicht signifikant bewertet (mittleres Erythrozytenvolumen und mittlerer Hämoglobingehalt in den beiden oberen Dosisgruppen

minimal reduziert, leichte Poikilozytose in allen behandelten Gruppen und der Kontrollgruppe, Sphärozytose bei 2/5 Männchen und Mikrozytose bei 1/5 Weibchen der oberen Dosisgruppe). Ebenfalls ohne klinische Signifikanz war in der oberen Dosisgruppe der Harnstoff-Stickstoffwert im Serum der Männchen im Vergleich zur Kontrolle marginal erhöht. Nur bei den Weibchen war in allen Dosisgruppen das Urinvolumen reduziert und in der oberen Dosisgruppe die spezifische Urindichte leicht erhöht. Da die Osmolalität des Urins in allen Dosisgruppen der Kontrolle entsprach, schlossen die Autoren, daß die Tiere in der Lage waren, den Urin normal zu konzentrieren. Sie diskutierten die veränderten Werte für das Urinvolumen und die Urindichte als Zufallsbefund bzw. als Folge der reduzierten Futteraufnahme. Die in der oberen Dosisgruppe und teilweise auch mittleren Dosisgruppe festgestellten leichten Veränderungen der relativen und/oder absoluten Gewichte von Nieren, Gehirn und Hoden jeweils ohne makroskopisches oder histopathologisches Korrelat wurden von den Autoren als Folge der beeinträchtigten Körpergewichtsentwicklung interpretiert und nicht als Hinweise auf Zielorgane einer toxischen Wirkung von 2-Ethylhexansäure bewertet. Zusammenfassend ergab sich ein no effect level von 0,1 % im Futter, entsprechend 61 mg/kg Körpergewicht/Tag für männliche Ratten und 71 mg/kg Körpergewicht/Tag für weibliche Ratten. Dieser Wert wird durch die Leberveränderungen determiniert, die von den Autoren nicht als Zeichen einer toxischen Wirkung, sondern als adaptative Veränderungen bewertet wurden (Eastman Kodak, 1988 a; Topping et al., 1989; Juberg et al., 1998).

Eine hinsichtlich Aufbau und Untersuchungsumfang identische Studie wurde parallel an der B6C3F1-Maus durchgeführt. Auch in dieser Studie erhielten die Tiere Futter mit 0 (Kontrollen), 0,1, 0,5 bzw. 1,5 % 2-Ethylhexansäure (Reinheit 99,9 %) über 91 bis 93 Tage (entsprechend 0, 180, 885 bzw. 2728 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen Mäuse und 0, 205, 1038 bzw. 3139 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weiblichen Mäuse). Mit der höchsten Dosis wurde ebenfalls zusätzlich eine Satellitengruppe aus je 10 Mäusen/Geschlecht behandelt, die nach einer 93tägigen Applikation von 1,5 % 2-Ethylhexansäure im Futter noch weitere 28 bis 29 Tage nachbeobachtet wurden. Wie auch die Ratten, zeigten die Mäuse eine behandlungsbedingte Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und dosisabhängige Leberveränderungen. Die männlichen und weiblichen Mäuse der oberen Dosisgruppe sowie die weiblichen Mäuse der mittleren Dosis-

gruppe wiesen eine Körpergewichtsretardierung auf. Bei insgesamt, bedingt durch Futterverluste, sehr stark schwankenden Daten für die Futteraufnahme wurde für die obere Dosisgruppe eine verminderte Futteraufnahme angegeben. Das relative Lebergewicht war dosisabhängig in der oberen und der mittleren Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern und das absolute Lebergewicht in der oberen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern sowie in der mittleren Dosisgruppe nur bei den männlichen Tieren erhöht. Die Männchen und die Weibchen der oberen Dosisgruppe und die Männchen der mittleren Dosisgruppe wiesen eine dosisabhängige leichte bis mäßige Hypertrophie der Hepatozyten auf. Die betroffenen Zellen waren in der oberen Dosisgruppe außerdem stärker eosinophil. Die Anzahl kleiner zytoplasmatischer Vakuolen der Hepatozyten war dosisabhängig bei den Männchen und den Weibchen der beiden oberen Dosisgruppen reduziert. In der oberen Dosisgruppe war die Aktivität der Alaninaminotransferase erhöht. Dosisabhängig signifikant erhöhte Serumcholesterinwerte, die nach Diskussion der Autoren möglicherweise auf einen Einbau von 2-Ethylhexansäure in den normalen intermediären Fettsäuremetabolismus hinweisen, wurden in der mittleren und hohen Dosisgruppe sowohl bei den Männchen als auch bei den Weibchen festgestellt. Die Triglyzeridwerte im Serum waren bei den Männchen und Weibchen der oberen Dosisgruppe und den Weibchen der mittleren Dosisgruppe signifikant reduziert. Als histopathologische Befunde, die in der parallel durchgeführten Studie an der Ratte nicht aufgetreten waren, zeigten sich außerdem marginale Veränderungen der Epithelzellen der proximalen Nierentubuli ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei jeweils 4/10 Männchen bzw. Weibchen der oberen Dosisgruppe sowie eine geringgradige Akanthose und Hyperkeratose des Vormagens bei 6/10 Männchen der oberen Dosisgruppe. Wie auch bei der Ratte, waren bei der Maus sämtliche Befunde während der Nachbeobachtungsperiode reversibel oder zeigten eine Tendenz zur Reversibilität. Bei einer Futteraufnahme, die sich während der Nachbeobachtungsperiode nicht signifikant von der der Kontrolltiere unterschied, wurde nur noch für die Weibchen am Ende der Nachbeobachtungsperiode ein gegenüber der Kontrolle signifikant niedrigeres Körpergewicht festgestellt. Das absolute und relative Lebergewicht der Männchen entsprach der Kontrolle. Bei den Weibchen war das relative Lebergewicht am Ende der Nachbeobachtungsperiode noch erhöht, wobei nach Angabe der Autoren diese Erhöhung aber eher auf das niedrige Körpergewicht als auf eine Organvergrößerung zurückzuführen war. Das absolute Lebergewicht der Weibchen am Ende der

Nachbeobachtungsperiode lag unter dem der Kontrollgruppe. Die histopathologischen Leberveränderungen und die Veränderungen klinisch-chemischer Leberparameter waren weitestgehend reversibel. Nur noch bei einzelnen Tieren wurde eine geringgradige Hypertrophie der Hepatozyten festgestellt. Der Kontrolle entsprachen die Serumcholesterinwerte der Männchen und der Weibchen sowie die Triglyzeridwerte der Weibchen. Bei den Männchen waren die Triglyzeridwerte nahezu reversibel. Die am Ende der Behandlungsperiode als Zeichen einer veränderten Leberfunktion erhöhte Aktivität der Alaninaminotransferase lag bei den Männchen am Ende der Nachbeobachtungsperiode leicht unter der der Kontrolle; bei den Weibchen entsprach die Aktivität der der Kontrolle. Nieren und Magen waren bei den Tieren der Nachbeobachtungsgruppe histopathologisch ohne Befund. Wie auch in der Studie an der Ratte waren alle weiteren Befunde unauffällig bzw. wurden als toxikologisch nicht relevant bewertet. Die Mortalität war nicht erhöht. Es wurden keine behandlungsbedingten signifikanten klinischen Symptome, keine ophthalmologischen Veränderungen und keine Veränderungen hämatologischer Parameter festgestellt. Minimal reduzierte Serumbilirubinwerte bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe und den weiblichen Tieren der mittleren Dosisgruppe wurden von den Autoren als klinisch nicht signifikant bewertet. Aufgrund sehr hoher Harnstoff-Stickstoffwerte im Serum von 2 Kontrolltieren war im Vergleich zur Kontrolle der Harnstoff-Stickstoffwert im Serum aller behandelten Männchen reduziert. Der Harnstoff-Stickstoffwert im Serum der Weibchen der oberen Dosisgruppe war gegenüber der Kontrolle erhöht. Bei den Weibchen aller Dosisgruppen wurde im Urin ein erhöhter Ketonwert analysiert, der von den Autoren mit der Ausscheidung von metabolischen Ketonkörpern erklärt wurde. Die in der oberen Dosisgruppe und teilweise auch mittleren Dosisgruppe festgestellten leichten Veränderungen der relativen und/oder absoluten Gewichte von Nieren, Nebennieren, Gehirn und Hoden wurden von den Autoren, wie auch in der Studie an der Ratte, als Folge der beeinträchtigten Körpergewichtsentwicklung interpretiert und nicht als Hinweise auf Zielorgane einer toxischen Wirkung von 2-Ethylhexansäure bewertet. Zusammenfassend ergab sich, wie auch bei der Ratte, ein durch die Körpergewichtsretardierung und Leberveränderungen determinierter no effect level von 0,1 % im Futter, entsprechend 180 mg/kg Körpergewicht/Tag für männliche Mäuse und 205 mg/kg Körpergewicht/Tag für weibliche Mäuse (Eastman Kodak, 1988 b; Topping et al., 1989; Juberg et al., 1998).

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

2-Ethylhexansäure zeigte im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowie an Escherichia coli WP2uvrA weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) ein mutagenes Potential. Der Test wurde als Platteninkorporationstest mit Konzentrationen von 4 bis 2500 µg/Platte durchgeführt (keine Angabe zur Reinheit der Testsubstanz). Konzentrationen ≥ 500 µg/Platte wirkten bakteriotoxisch (Hoechst, 1982).

Ein weiterer Salmonella/Mikrosomen-Test wurde als Präinkubationstest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100 und TA 1535 ebenfalls sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Ratten- und Hamsterleber) durchgeführt. In den geprüften Konzentrationen von 0 bis 3333 bzw. 6666 µg/Platte wirkte 2-Ethylhexansäure (Reinheit > 99 %) auch in diesem Test weder mit noch ohne metabolische Aktivierung mutagen. Die oberen Konzentrationen waren bakteriotoxisch (NTP, 1985; Zeiger et al., 1988).

In einem Salmonella/Mikrosomen-Test, der nur an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98 und TA 100 durchgeführt wurde, wirkte 2-Ethylhexansäure im Konzentrationsbereich von 10^{-6} bis 10^{-2} M (ca. 0,14 bis 1442 µg/ml) ebenfalls weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Rattenleber, keine Angaben zu einem eventuellen Induktor) mutagen (keine weiteren Angaben; Warren et al., 1982).

Im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters zeigte sich mit 2-Ethylhexansäure ohne metabolische Aktivierung ein negativer Befund. Mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) wurde, da in der obersten auswertbaren Konzentration von 3000 bzw. 3500 µg/ml in der Wiederholungsstudie die Aberrationsrate statistisch signifikant erhöht war, der Test von den Autoren als schwach positiv bewertet. Es wurden ohne metabolische Aktivierung Konzentrationen von 1030 bis 2530 µg/ml und mit metabolischer Aktivierung 2250 bis 3470 µg/ml bzw. in einem Wiederholungstest 2700 bis 4000 µg/ml geprüft, wobei die obere Konzentration jeweils toxisch und nicht auswert-

bar war (keine Angabe zur Reinheit der Testsubstanz). Pro Konzentration wurden 100 Zellen ausgewertet, mit Ausnahme der Konzentrationsgruppe von 3500 µg/ml des Wiederholungstestes, in der vermutlich aus Toxizitätsgründen nur 25 Zellen ausgewertet wurden (NTP, 1986, 1991).

2-Ethylhexansäure wirkte im Schwester-Chromatid-Austausch-Test (SCE-Test) an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) positiv. Das Ergebnis war auch bei Zusatz eines Puffers, der die substanzbedingte Erniedrigung des pH-Wertes im Medium verhinderte, positiv. Ohne metabolische Aktivierung wurden Konzentrationen von 199 bis 2500 µg/ml (ohne Pufferzusatz) bzw. 400 bis 1000 µg/ml (mit Pufferzusatz) und mit metabolischer Aktivierung 9,38 bis 313 µg/ml (ohne Pufferzusatz) bzw. 505 bis 5200 µg/ml (mit Pufferzusatz) geprüft, wobei die obere Konzentration jeweils toxisch und nicht auswertbar war. Die Schwester-Chromatid-Austauschraten waren konzentrationsabhängig ab 199 bzw. 400 µg/ml (ohne metabolische Aktivierung) und 93,8 bzw. 1000 µg/ml (mit metabolischer Aktivierung) statistisch signifikant erhöht. Es wurden 50 Zellen/Konzentration ausgewertet (NTP, 1986, 1991).

Ein weiterer SCE-Test wurde an Humanlymphozyten durchgeführt. Die Humanlymphozytenkulturen, gewonnen aus dem Blut eines 34 Jahre alten gesunden männlichen Spenders, wurden mit 2-Ethylhexansäure in Konzentrationen von 0,63 bis 20 mM (ca. 91 bis 2884 µg/ml, Reinheit 99 %) für 48 Stunden inkubiert. Nach der textlichen Befunddarstellung zeigte sich im Konzentrationsbereich von 0,63 bis 2,5 mM ein konzentrationsabhängiger positiver Effekt. Nach der graphischen Befunddarstellung war in diesem Konzentrationsbereich die Schwester-Chromatid-Austauschraten konzentrationsabhängig leicht erhöht, aber gegenüber der Kontrolle nicht verdoppelt. In jeder Konzentration wurden insgesamt 50 bis 60 Metaphasen aus zwei Parallelkulturen ausgewertet. Dosisabhängige zytotoxische Effekte (Reduzierung des Replikationsindex) zeigten sich nach der graphischen Befunddarstellung ab 0,63 mM; nach Angabe der Autoren waren 5 mM deutlich toxisch (Sipi et al., 1992).

Zusammenfassend zeigte 2-Ethylhexansäure im Salmonella/Mikrosomen-Test und an Escherichia coli weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine genmutagene Wirkung. Im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters ergab sich ohne metabolische Akti-

vierung ein negativer und mit metabolischer Aktivierung ein schwach positiver Befund hinsichtlich der Induktion von Chromosomenschäden. Im Schwester-Chromatid-Austausch-Test wirkte 2-Ethylhexansäure an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung positiv. In Humanlymphozyten induzierte 2-Ethylhexansäure in diesem Testsystem ohne metabolische Aktivierung eine schwach erhöhte Schwester-Chromatid-Austauschrate.

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

Gentoxizität von 2-Ethylhexanol (Nr. 114)

2-Ethylhexanol (Nr. 114), das quantitativ über 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird, wurde umfassend hinsichtlich gentoxischer Wirkungen in vitro im Salmonella/Mikrosomen-Test, Maus-Lymphoma-Test, HPRT-Test, DNA-Repair-Test, UDS-Test, Chromosomenaberrationstest sowie in vivo im Mikrokerntest und Dominant-Letal-Test untersucht. Die Prüfungen von 2-Ethylhexanol in diesen Testsystemen ergaben keine relevanten Hinweise auf ein gentoxisches Potential der Verbindung (vergleiche BG Chemie, 1995).

Bei gemeinsamer Betrachtung der für 2-Ethylhexansäure und 2-Ethylhexanol (Nr. 114) ermittelten Befunde zur gentoxischen Wirkung unter Berücksichtigung der Metabolisierung der beiden Verbindungen, erscheint auch für 2-Ethylhexansäure eine gentoxische Wirkung wenig wahrscheinlich.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Die vorliegenden Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudien und Screening-Teste zur reproduktionstoxischen Wirkung von 2-Ethylhexansäure in vivo sind in der [Tabelle 7](#) im Anhang ausführlich dargestellt.

Die Befunde sind uneinheitlich. In einer entsprechend der „2-Ethylhexanoic Acid Final Test Rule“ der EPA (1986) zur Abschätzung des reproduktionstoxischen Risikos der 2-Ethylhexansäure an der Fischer-344-Ratte durchgeführten Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie traten bis zur obersten geprüften, maternaltoxischen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht keine teratogenen Veränderungen auf. Fetotoxische Effekte in Form einer verzögerten Ossifikation wurden nach Applikation von 250 mg/kg Körpergewicht und besonders nach Applikation der maternaltoxischen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht in Form eines reduzierten Fetengewichtes, viszeraler Variationen (Dilatation der lateralen Gehirnentrikel ohne Gewebekompression) sowie skelettaler Variationen (verzögerte Ossifikation, Variationen am 14. Wirbel) festgestellt. Als Befunde eines maternaltoxischen Effektes in der obersten Dosisgruppe von 500 mg/kg Körpergewicht wurden Hypoaktivität, Ataxie, laute Respiration, okulärer Ausfluß und periokulare Verkrüstungen sowie ein erhöhtes Lebergewicht beschrieben. In einer parallel am Neuseeland-Kaninchen durchgeführten Studie wurden bis zur obersten geprüften maternaltoxischen Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht keinerlei Befunde, die auf ein embryotoxisches, fetotoxisches oder teratogenes Potential der 2-Ethylhexansäure hindeuten würden, erhoben. Bei den Muttertieren starb in der 125 und der 250 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppe jeweils 1/15 Tieren, ferner kam es in der 125 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppe zu einem Abort und in der oberen Dosisgruppe zu einer Körpergewichtsretardierung der Muttertiere bei reduzierter Futteraufnahme und klinischen Symptomen. Die während der Organogenese vom 6. bis 15. bzw. 18. Gestationstag in diesen beiden Studien täglich oral in Maiskeimöl formulierten, per Schlundsonde applizierten Dosen von 100, 250 sowie 500 mg/kg Körpergewicht (Ratte) bzw. 25, 125 sowie 250 mg/kg Körpergewicht (Kaninchen) wurden anhand von Vorversuchen festgelegt. In diesen Vorversuchen, die im Dosisbereich von 100 bis 1000 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht (Ratte) bzw. 25 bis 1000 mg/kg Körpergewicht (Kaninchen) durchgeführt wurden, wirkte die Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht bei der Ratte und Dosen ab 500 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen maternallletal. Die no effect level für reproduktionstoxische Effekte betragen für die Ratte 100 mg/kg Körpergewicht und für das Kaninchen 250 mg/kg Körpergewicht und für maternaltoxische Effekte 250 mg/kg Körpergewicht für die Ratte und 25 mg/kg Körpergewicht für das Kaninchen (Bushy Run, 1988 a, b; Fisher et al., 1989; Hendrickx et al., 1993; siehe [Tabelle 7](#)). Im Widerspruch zu diesen Befunden, nach denen 2-Ethylhexan-

säure selbst in maternaltoxischen Dosen keine fruchtschädigenden Veränderungen induziert, stehen die Ergebnisse einer Studie mit oraler Applikation im Trinkwasser an der Han:Wistar-Ratte, in der fetotoxische und teratogene Veränderungen festgestellt wurden. In dieser Studie, bei der die 2-Ethylhexansäure in Form des Natriumsalzes an den Gestationstagen 6 bis 19 zugeführt wurde, kam es numerisch ab 100 mg/kg Körpergewicht und statistisch signifikant ab 300 mg/kg Körpergewicht zu einer Vermehrung skelettaler Mißbildungen, wobei als Einzelmißbildung vor allem die Ausprägung eines Klumpfußes hervortrat. Daneben traten weitestgehend dosisabhängig, aber nicht signifikant noch folgende, von den Autoren als Mißbildungen bewertete Veränderungen auf: eine Unterentwicklung der Beine und eine leichte Skoliose und Lordose in allen Dosisgruppen, abnormaler Knöchelknorpel ab 300 mg/kg Körpergewicht und in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht ein Fehlen des Wadenbeins sowie zusätzliche Brustrippen. Als signifikant vermehrte viszerale Mißbildungen wurden dosisunabhängig eine Dilatation des Harntraktes in der unteren und mittleren Dosisgruppe sowie in der oberen Dosisgruppe eine Gehirnentrikeldilatation (keine genaueren Angaben welcher Art, aber nach Diskussion der Autoren mit dem reduzierten Fetengewicht korrelierend) berichtet. In der Kontrollgruppe wurden zusätzliche Rippen, eine Dilatation des Harntraktes und eine Ventrikeldilatation gesehen; die weiteren, oben genannten Mißbildungen traten nicht auf. Fetotoxische Effekte in Form von Skelettvariationen wurden ab 100 mg/kg Körpergewicht und reduzierte Fetengewichte ab 300 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Maternaltoxische Effekte in Form einer Gewichtsreduzierung der Plazenta wurden ab 300 mg/kg Körpergewicht und in Form eines geringeren Körpergewichtes sowie einer verminderten Trinkwasseraufnahme in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht gesehen. Zusammenfassend wurde 2-Ethylhexansäure von den Autoren als teratogen in nicht maternaltoxischen Dosen bewertet (Pennanen et al., 1992 b, c; siehe [Tabelle 7](#)). In weiteren Studien an der Wistar-Ratte und der Sprague-Dawley-Ratte wurden nach einmaliger oraler Applikation von ca. 1820 mg unverdünnter 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht per Schlundsonde am 12. Gestationstag teratogene Veränderungen der Extremitäten, des Schwanzes und des Herzens sowie eine Hydronephrose festgestellt. Auch die Autoren dieser Studien bewerteten 2-Ethylhexansäure als teratogen (Ritter et al., 1985, 1987; Scott et al., 1994; University of Cincinnati, 1985). Da jedoch in den Publikationen zu diesen Studien sowohl genauere Angaben über maternaltoxische Effekte

dieser im Vergleich zu den weiteren Studien an der Ratte sehr hohen Dosis als auch Aussagen zur statistischen Auswertung fehlen bzw. nicht eindeutig sind, können diese Studien zur Bewertung der reproduktionstoxischen Wirkung von 2-Ethylhexansäure nur eingeschränkt verwendet werden. Für ein teratogenes Potential der 2-Ethylhexansäure sprechen jedoch auch die Studien einer weiteren Arbeitsgruppe, in denen bei der NMRI- und der SWV-Maus, nicht aber bei der C57BL/6NCrIBR-Maus, nach parenteraler Applikation hoher Dosierungen von 2-Ethylhexansäure (≥ 500 mg/kg Körpergewicht 3- bzw. 4mal im 12stündigen Abstand) teratogene Veränderungen in Form einer Exenzephalie induziert werden konnten. Diese Arbeitsgruppe hat auch gezeigt, daß das teratogene Potential der 2-Ethylhexansäure vom applizierten Enantiomer abhängt. Das C-Atom 2 der 2-Ethylhexansäure ist ein asymmetrisches C-Atom. Dadurch existieren von der 2-Ethylhexansäure die zwei Enantiomere (R)- und (S)-2-Ethylhexansäure. Technische Bedeutung hat ausschließlich die Mischung der beiden Enantiomeren, das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure. Es zeigte sich, daß das S-(+)-Enantiomer nicht bzw. nicht eindeutig teratogen wirkt, das R-(-)-Enantiomer stark teratogen wirkt und das teratogene Potential des Racemates zwischen dem der beiden Enantiomeren liegt. Anhand der Befunde einer Pharmakokinetikstudie, die zu einer der Untersuchungen parallel durchgeführt wurde, konnte ausgeschlossen werden, daß dieses unterschiedliche teratogene Potential in einer unterschiedlichen Pharmakokinetik der beiden Enantiomere begründet ist. Die Autoren diskutierten als Ursache für die deutlichen Unterschiede der teratogenen Wirkung stereoselektive Wechselwirkungen der Enantiomere mit Proteinen (Enzyme, Rezeptoren) oder anderen chiralen Zellbestandteilen (Collins et al., 1992; Hauck et al., 1990; siehe [Tabelle 7](#)). Da auch zu diesen Studien Angaben zu maternaltoxischen Befunden weitestgehend fehlen, zumeist keine Kontrollen mitgeführt und häufig keine statistische Auswertung vorgenommen wurde und zudem die 2-Ethylhexansäure subkutan bzw. intraperitoneal appliziert wurde, sind auch diese Studien zur Bewertung des reproduktionstoxischen Potentials der 2-Ethylhexansäure unter Arbeitsplatzbedingungen nur sehr eingeschränkt geeignet. In einem Screening-Test nach Chernoff und Kavlock an der Sprague-Dawley-Ratte war nach Applikation der maternalletalen Dosen von 900 bzw. 1200 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht an den Gestationstagen 6 bis 15 die Inzidenz postimplantativer Verluste sowie von Skelettvariationen erhöht und die postnatale Entwicklung der Jungtiere beeinträchtigt (Narotsky et al., 1989, 1991, 1994).

Der Einfluß von 2-Ethylhexansäure auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung wurde an der Han:Wistar-Ratte untersucht. Je 24 Tiere/Dosis und Geschlecht (Weibchen 9 bis 10 Wochen, Männchen 5 bis 6 Wochen alt) erhielten oral mit dem Trinkwasser während 10 Wochen vor der Paarung und einer 3wöchigen Paarungszeit (Männchen) bzw. während 2 Wochen vor der Paarung, der 3wöchigen Paarungszeit, der Trächtigkeit und 3 Wochen post partum (Weibchen) 2-Ethylhexansäure (Reinheit 99,5 %) in einer äquimolaren Lösung mit NaOH und somit als Natriumsalz. Es wurden 100, 300 bzw. 600 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht und Tag appliziert; die Kontrollgruppe erhielt normales Trinkwasser. Bis zum Ende der Paarungszeit wurden durch die Behandlung das klinische Erscheinungsbild, die Körpergewichtsentwicklung, die Futter- sowie die Trinkwasseraufnahme nicht beeinflusst. Während der Trächtigkeit war bei den mit 600 mg/kg Körpergewicht behandelten Weibchen die Trinkwasseraufnahme reduziert und die Körpergewichtsentwicklung ab dem 7. Trächtigkeitstag retardiert. Bis zum Ende der Laktationszeit (3 Wochen post partum) war diese Körpergewichtsretardierung voll reversibel. Bei den am Ende der Paarungszeit befundeten Männchen war in der obersten Dosisgruppe gegenüber der Kontrolle das absolute Nebenhodengewicht nicht signifikant und das relative Nebenhodengewicht um 12 % statistisch signifikant erhöht sowie nicht statistisch signifikant die Spermienzahl in den Nebenhoden um 14 % reduziert. Die Motilität der Spermien war statistisch signifikant in der unteren Dosisgruppe um 37 % und in der oberen Dosisgruppe um 22 % gegenüber der Kontrolle reduziert. In der mittleren Dosisgruppe war die Motilität der Spermien nicht beeinträchtigt. Die Zahl morphologisch veränderter Spermien (agglutinierte Spermien und Spermien mit abnormalen Köpfen) war in der mittleren und der oberen Dosisgruppe statistisch nicht signifikant erhöht. Nach Interpretation der Autoren war die Fertilität dosisabhängig beeinträchtigt, da die Kontrolltiere innerhalb von ein bis zwei Östruszyklen, 1/25, 2/24 bzw. 4/24 der mit 100, 300 bzw. 600 mg 2-Ethylhexansäure/kg behandelten Tiere zum Teil aber erst nach dem 3. oder 4. Östruszyklus trächtig waren sowie 3 bzw. 6 der Männchen der mittleren bzw. oberen Dosisgruppe auch während des Diöstruses kopulierten und alle auch nach einer 21tägigen Paarungszeit (4 Östruszyklen) nicht trächtigen Weibchen mit 2-Ethylhexansäure behandelt worden waren (2/23 mit 100 mg und 1/23 mit 600 mg). Angaben, inwieweit dieser Einfluß auf die Fertilität statistisch signifikant war, fehlen. Von den Autoren wurde diskutiert, daß die beeinträchtigte Paarungseffizienz nicht mit den festgestellten Spermienverände-

rungen (reduzierte Zahl und Motilität sowie veränderte Morphologie) korrelierte, da diese Veränderungen bei erfolgreich und erfolglos verpaarten Männchen gleich häufig festgestellt wurden. Die histopathologische Befundung der Reproduktionsorgane der nicht trächtigen Weibchen und der mit ihnen verpaarten Männchen war unauffällig. Die Wurfgröße war in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht um 16 % gegenüber der Kontrolle statistisch signifikant reduziert. Die Autoren wiesen darauf hin, daß Jungtiere mit ausgeprägten Anomalien (sehr schwache Beine) von den Muttertieren gefressen wurden, was möglicherweise einen Einfluß auf die erfaßte Wurfgröße hatte (werfende Muttertiere wurden 2mal täglich befundet). Das Geburtsgewicht und die Zahl der Totgeburten entsprach in allen Dosisgruppen der Kontrolle. Äußerlich sichtbare Anomalien waren statistisch signifikant bei den Jungtieren der mittleren Dosisgruppe (verdrehete/geknickte Schwänze, Lethargie) und der oberen Dosisgruppe (verdrehete/geknickte Schwänze) erhöht. Zusätzlich wiesen die Autoren auf eine erhöhte Zahl von Tieren mit Hämatomen, abnormal dünnem Fell und Beinveränderungen (lange dünne Beine, verdrehte Hinterbeine, schwache Beine) hin; die Inzidenzen dieser Veränderungen waren jedoch statistisch nicht signifikant erhöht. Klumpfüße aber, wie sie in einer von der selben Autorengruppe durchgeführten Teratogenitätsstudie unter vergleichbaren Applikationsbedingungen (Applikation im Trinkwasser an den Gestationstagen 6 bis 19 von ebenfalls 100, 300 bzw. 600 mg 2-Ethylhexansäureatriumsalz/kg Körpergewicht) als statistisch signifikante dosisabhängige Mißbildung festgestellt wurden (siehe oben und [Tabelle 7](#) im Anhang; Pennanen et al., 1992 b), wurden nicht beschrieben. Ein Einfluß der Behandlung mit 2-Ethylhexansäure auf die postnatale Entwicklung zeigte sich bei den Jungtieren der oberen Dosisgruppe (Körpergewichtsretardierung, geringeres Fellwachstum, späterer Zahndurchbruch und spätere Augenöffnung, Aufstellung der Ohren sowie Nachweisbarkeit des Greif- und des Höhenvermeidungsreflexes) und in geringerer Ausprägung auch bei den Jungtieren der mittleren Dosisgruppe (Nachweisbarkeit des Greifreflexes und Zeitpunkt des Aufstellens der Ohren verzögert). Bei der makroskopischen Befundung 21 Tage post partum wurde bei einem Jungtier der oberen Dosisgruppe eine nicht näher charakterisierte Masse im linken Hoden und das Fehlen des linken Nebenhodens festgestellt; eine Befundung hinsichtlich innerer teratogener Veränderungen erfolgte nicht. Die histopathologische Befundung der Reproduktionsorgane der Muttertiere ergab bei jeweils 2 von 5 befundeten Tieren der mittleren und der oberen Dosisgruppe

eine leichte Dilatation des Uteruslumens und Hyperplasie des Vaginaepithels; Gebärmutterhals und Ovarien waren ohne Befund. In einem Zusatzversuch zum Einfluß von 2-Ethylhexansäure auf die Implantation erhielten 5 bis 12 mit unbehandelten Männchen verpaarte Weibchen am 4., 5., 6. bzw. 7. Trächtigkeitstag einmalig 600 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht als Natriumsalz oral mit der Schlundsonde und wurden am 10. Gestationstag befundet. Zum Zeitpunkt der Verpaarung waren die Weibchen 15 bis 16 Wochen und die Männchen 16 Wochen alt. Angaben zu eventuellen maternaltoxischen Effekten fehlen. Die Behandlung am 4. oder 5. Gestationstag hatte keinen Einfluß auf die Zahl der Implantationen und Resorptionen. Bei 4 von den 5 am 6. Trächtigkeitstag behandelten und trächtigen Weibchen war die mittlere Implantationszahl/Tier bei großer Streuung der individuellen Implantationszahlen/Tier und die Zahl der Resorptionen erhöht; bei 2 der 5 trächtigen Weibchen waren die Würfe vollständig resorbiert. Die Behandlung am 7. Gestationstag führte bei 3 der 10 trächtigen Weibchen zu Resorptionen, beeinflusste die Implantationsrate aber nicht. Aus diesen Befunden schlossen die Autoren, daß 2-Ethylhexansäure aufgrund einer Beeinflussung der Implantation embryotoxisch wirkt. Die im Widerspruch zu einer früheren Teratogenitätsstudie der Autoren stehende erhöhte Resorptionsrate (siehe [Tabelle 7](#), orale Applikation mit dem Trinkwasser von bis zu 600 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht und Tag in äquimolarer Lösung mit NaOH an den Gestationstagen 6 bis 19, Zahl der Corpora lutea, Geschlechtsverteilung, prä- und postimplantative Verluste der Kontrolle entsprechend; Pennanen et al., 1992 b) erklärten die Autoren mit stark unterschiedlichen Plasmahöchstspiegeln bei kontinuierlicher Applikation mit dem Trinkwasser und einmaliger Applikation per Schlundsonde. Sie diskutierten, daß 2-Ethylhexansäure zwar potentiell embryotoxisch wirke, diese Embryotoxizität, ähnlich wie bei der strukturisomeren Valproinsäure (2-Propylpentansäure), sich aber erst bei Überschreitung bestimmter relativ hoch liegender Plasmakonzentrationen manifestiere. Da 2-Ethylhexansäure eine Plasmahalbwertszeit von nur ca. 3 Stunden hat (vergleiche Kapitel 7.1; Pennanen und Manninen, 1991; Studie mit intraperitonealer Verabreichung), würden bei gleicher Dosis/Tag nach einmaliger oraler Applikation per Schlundsonde voraussichtlich deutlich höhere Plasmaspiegel erreicht, als bei kontinuierlicher Applikation mit dem Trinkwasser. Zusammenfassend stellten die Autoren fest, daß die Behandlung mit 2-Ethylhexansäure in der Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht tendenziell die Fertilität reduzierte, die Paarungszeit verlängerte und die Implantation inhi-

bierte sowie die Entwicklung der Jungtiere während der Laktation verlangsamte und eine Entwicklungsverzögerung auch in der mittleren Dosisgruppe von 300 mg/kg Körpergewicht festzustellen war (Pennanen et al., 1991 b, 1992 a, 1993). Anmerkung: Die zu dieser Studie insgesamt drei vorliegenden Veröffentlichungen enthalten zum Teil uneinheitliche Angaben zur Durchführung und zur Befundung der Studie. Hier sind weitestgehend die Angaben der ausführlichen Publikation Pennanen et al., 1993, wiedergegeben. Sich widersprechende Angaben finden sich zur Exposition der Männchen; in den Publikationen Pennanen et al., 1991 b, 1992 a, wurden 12 Wochen vor der Verpaarung angegeben, in der Publikation Pennanen et al., 1993, 10 Wochen. Zusätzlich zu den oben genannten Befunden wurde in einer Kurzveröffentlichung der Autoren mitgeteilt (Pennanen et al., 1991 b), daß bei den Männchen dosisabhängig eine Erhöhung der relativen Gewichte von Nieren und Leber und eine Reduzierung der Triglyzerid-, Cholesterin- und Bilirubinwerte im Serum festgestellt wurden; es fehlen zwar Angaben, ob diese Befunde bei den Elterntieren oder den Jungtieren erhoben wurden, doch nach dem bei Pennanen et al. (1993) umfassend angegebenen Untersuchungsumfang muß es sich um Befunde bei den Elterntieren gehandelt haben. Bei den mit 600 mg/kg Körpergewicht behandelten Tieren wurde vor der Verpaarung die Metabolitenausscheidung mit dem Urin bestimmt (vergleiche Kapitel 7.1; Pennanen et al., 1991 a).

Nach einer mechanistischen Studie ist die reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure möglicherweise auf eine durch die Verbindung induzierte Veränderung der endogenen Zinkverteilung zurückzuführen. Es wurde gezeigt, daß 2-Ethylhexansäure in den Lebern der Muttertiere die Synthese des Zink-bindenden Proteins Metallothionein induziert, wodurch mehr Zink in den Lebern der Muttertiere fixiert und die Zink-Versorgung der Embryonen bzw. Feten beeinträchtigt wird. Nach Diskussion der Autoren führt eine Zink-Unterversorgung der Embryonen bzw. Feten zu Entwicklungsretardierungen und zur Ausbildung von Mißbildungen. Trächtige Sprague-Dawley-Ratten (6 bis 8 Tiere/Dosisgruppe) erhielten Futter mit einer für eine Normalversorgung ausreichenden Zink-Menge (25 µg Zink/g Futter). Am Gestationstag 11,5 (Tag des Kopulationsnachweises = Trächtigkeitstag 0) wurde ihnen einmalig 2-Ethylhexansäure (keine Angabe zur Reinheit) in Dosierungen von 0 (Kontrollen), 451, 902, 1355 bzw. 1804 mg/kg Körpergewicht, formuliert in Maiskeimöl, per Schlundsonde appli-

ziert. Nach 8 Stunden erhielten die Tiere 32 μCi ^{65}Zn (Reinheit 99 %, spezifische Aktivität 2,47 mCi/mg) per Schlundsonde und wurden nach weiteren 10 Stunden befundet. In keiner Dosisgruppe zeigten sich gegenüber der Kontrolle Abweichungen in der Futteraufnahme und der Zahl der Resorptionen. Bei allen Muttertieren, die 2-Ethylhexansäure erhalten hatten, war der Zink-Gehalt in den Lebern gegenüber der Kontrolle numerisch erhöht; signifikant war diese Veränderung in den oberen drei Dosisgruppen. Die Erhöhung der Zink-Gehalte korrelierte mit erhöhten Konzentrationen des Zink-bindenden Proteins Metallothionein in den maternalen Lebern. Die Zink-Menge im Plasma entsprach in allen Dosisgruppen der der Kontrolle. Die in den Embryonen analysierten Zink-Mengen waren in den oberen zwei Dosisgruppen gegenüber der Kontrolle signifikant reduziert. In einem Folgeexperiment wurden 7 bis 10 Tiere/Gruppe, die Futter mit unterschiedlichen Zink-Gehalten erhielten (1,15 μg Zink/g Futter (Zink-Unterversorgung), 25,44 μg Zink/g Futter (normale Zink-Versorgung), 97,46 μg Zink/g Futter (Zink-Übersorgung)), an den Gestationstagen 8 bis 15 mit 0 (Kontrollen) und 3,5 mmol (ca. 505 mg) 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht, formuliert in Maiskeimöl, per Schlundsonde behandelt und an den Gestationstagen 16 bzw. 19 befundet. In der Zink-unterversorgten Kontrollgruppe und in den mit 2-Ethylhexansäure behandelten Gruppen war die Futteraufnahme reduziert. Erwartungsgemäß waren bei den Zink-unterversorgten Kontrolltieren die Metallothionein-Menge in der Leber sowie die Zink-Konzentrationen in Leber und Plasma, die Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere und der Feten sowie die Länge der Feten reduziert und die Anzahl der Resorptionen sowie der Feten mit morphologischen Veränderungen (Enzephalozele und Schwanzanomalien) erhöht. Eine Zink-Übersorgung führte zu einer Erhöhung der Metallothionein-Werte in der Leber sowie der Zink-Konzentrationen in Leber und Plasma, hatte aber keinen Einfluß auf die Entwicklung der Muttertiere und der Feten. Bei gleichzeitiger Gabe von 2-Ethylhexansäure waren die Inzidenzen morphologischer Veränderungen in den Zink-unterversorgten Tieren erhöht und auch bei den Zink-normalversorgten Tieren wurden erhöhte Inzidenzen an Feten mit Hydrozephalus, Enzephalozele und Schwanzanomalien festgestellt. Nur bei Zink-Übersorgung hatte die Applikation von 2-Ethylhexansäure keinen Einfluß auf die Entwicklung der Jungtiere und die Inzidenz an mißgebildeten Feten entsprach der der Zink-normalversorgten Kontrolle. Bei Zink-unterversorgten Tieren führte die gleichzeitige Gabe von 2-Ethylhexansäure zu einer weiteren Reduzierung der Zink-Konzentrationen im Plas-

ma; die Metallothionein-Werte in der Leber wurden nicht verändert. Die mit 2-Ethylhexansäure behandelten und mit Zink normal- bzw. überversorgten Muttertiere wiesen gegenüber den normal mit Zink versorgten Ratten keine signifikanten Veränderungen der Zink-Konzentrationen im Plasma auf; die Metallothionein-Werte in der Leber waren erhöht, aber nicht so deutlich wie nach einmaliger Applikation (siehe oben). In einem anschließenden in vitro-Experiment wurden am Gestationstag 10,5 explantierte Embryonen für 48 Stunden in Plasma mit unterschiedlichen Zink-Konzentrationen inkubiert. Das Plasma wurde aus männlichen Tieren gewonnen, die über 3 Wochen Zink-unterversorgt (4,5 µg Zink/g Futter) bzw. Zink-normalversorgt (25,0 µg Zink/g Futter) worden waren und 48 Stunden vor der Plasmagewinnung einmalig mit 9,38 mmol (ca. 1353 mg) 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht per Schlundsonde behandelt worden waren bzw. unbehandelt blieben. Die im Serum aus Zink-normalversorgten Tieren ohne Gabe von 2-Ethylhexansäure inkubierten Embryonen zeigten eine normale Entwicklung. Die Sera aus den Zink-unterversorgten Tieren und den mit 2-Ethylhexansäure behandelten Tieren wiesen geringere Zink-Gehalte auf und die in ihnen inkubierten Embryonen zeigten Entwicklungsretardierungen. Wurden die Sera mit niedrigen Zink-Konzentrationen künstlich durch Zugabe von Zinkchlorid auf normale Zink-Werte aufgestockt, entwickelten sich die Embryonen ebenfalls normal (Bui et al., 1998).

Zusammenfassend liegen bei den insgesamt uneinheitlichen Befunden hinreichende Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung der 2-Ethylhexansäure in Dosen ohne ausgeprägte maternale Toxizität vor.

In vitro wurden bei Inkubation von am Gestationstag 9,5 explantierten und für 48 Stunden mit 0,5 bis 2 mM 2-Ethylhexansäure (ca. 72 bis 288 µg/ml) inkubierten Rattenembryonen morphologische Veränderungen an den Embryonen induziert. Die Inkubation mit 1 mM (ca. 144 µg/ml) bewirkte geringgradige morphologische Veränderungen, eine Verringerung des Proteingehaltes der Embryonen und Veränderungen des Dottersackes bei 25 % der Embryonen. Bei Inkubation mit 2 mM waren alle erfaßten Parameter gegenüber der Kontrolle verändert (Inzidenz morphologischer Mißbildungen bzw. Retardierungserscheinungen erhöht, Scheitel-Steiß-Länge, Somitenzahl und Proteingehalt der Embryonen reduziert sowie sämtliche Dottersäcke abnormal ausgebildet, Durchmesser und Proteingehalt der Dottersäcke reduziert; Brown und Coakley, 1984; Brown et al., 1988).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Die krampfhemmende Wirkung von 2-Ethylhexansäure im Vergleich zum strukturisomeren Antiepileptikum Valproinsäure (2-Propylpentansäure) wurde an männlichen NMRI-Mäusen nach intraperitonealer Gabe untersucht. Bei Applikation äquimolarer Dosen betrug die Wirksamkeit der 2-Ethylhexansäure bei mittels Augenelektroden verabreichten Elektroschocks im Vergleich zur Valproinsäure 40 % (Löscher und Nau, 1985).

Je 10 männlichen IFFA-CREDO-OF1-Mäusen wurde in Olivenöl formulierte 2-Ethylhexansäure 30 Minuten vor Injektion einer Pentylentetrazol-Dosis, die bei 95 % der Tiere Krämpfe auslöst (130 mg/kg Körpergewicht), intraperitoneal appliziert. 1,14 mmol (ca. 164 mg) 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht wirkten bei 50 % der Tiere krampfhemmend (ED_{50}). Die ED_{50} für das Antiepileptikum Valproinsäure betrug unter gleichen Versuchsbedingungen 0,81 mmol/kg Körpergewicht. Weitere Gruppen aus je 6 Mäusen wurden 30 Minuten nach Injektion von 0,5, 1, 2 bzw. 4 mmol (ca. 72 bis 576 mg) 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht getötet und der Gehalt des hemmend wirkenden Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) im Gehirngewebe bestimmt. Die Behandlung mit 0,5 und 1 mmol 2-Ethylhexansäure hatte keinen Einfluß auf die GABA-Werte; 2 bzw. 4 mmol führten zu einer signifikanten Erhöhung der GABA-Werte gegenüber der unbehandelten Kontrolle um ca. 22 bzw. 50 %. Die Autoren teilten mit, daß die Behandlung mit 2-Ethylhexansäure auch zu sedativen (Verlust des Stellreflexes) bzw. toxischen Effekten (Letalität) geführt hat (keine weiteren Angaben; Keane et al., 1983).

7.11 Sonstige Wirkungen

Die Studien zur hepatischen Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure sind in [Tabelle 8](#) im Anhang zusammengefaßt.

2-Ethylhexansäure bewirkte bei Ratte und Maus nach kurzzeitiger oraler Applikation eine dosisabhängige Erhöhung des relativen Lebergewichtes

(Hamdoune et al., 1995; Keith et al., 1988, 1992; Lundgren et al., 1987 a, 1988 a, b; Moody und Reddy, 1978, 1982; Sundberg et al., 1994; siehe [Tabelle 8](#)). Die für eine Peroxisomenproliferation charakteristischen Aktivitätssteigerungen der hepatischen Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, Lauroyl-CoA-Oxidase und/oder der Carnitin-Acetyl-Transferase wurde für die Ratte und die Maus in zahlreichen Einzelversuchen mit 4- bis 14tägiger oraler Applikation gezeigt (siehe [Tabelle 8](#)). Mittels Elektronenmikroskopie wurde bei der Ratte nach 3wöchiger oraler Applikation von ca. 1333 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht (2 % im Futter) der proliferative Effekt auf die Peroxisomen bestätigt (Moody und Reddy, 1978, 1982). Als Sekundäreffekt der Peroxisomenproliferation wurde die in der Leber der Maus festgestellte Erhöhung der Aktivität der zytosolischen und der mikrosomalen Epoxid-Hydrolase bewertet (Lundgren et al., 1987 a, 1988 a, b; Sundberg et al., 1994). Die Aktivität der Katalase ist in zytosolischen und mitochondrialen Fraktionen der Hepatozyten von Mäusen erhöht; in der mikrosomalen (peroxisomalen) Zellfraktion konnte keine Aktivitätssteigerung festgestellt werden (Lundgren et al., 1987 a, 1988 a, b; Sundberg et al., 1994). Bei der Maus war 4 Tage nach Applikationsende die Peroxisomenproliferation voll reversibel; die Aktivitäten der Epoxid-Hydrolase und der Carnitin-Acetyl-Transferase entsprachen wieder der Kontrolle (Lundgren et al., 1987 a, 1988 a, b). In in vitro-Studien konnte die für die Peroxisomenproliferation charakteristische Steigerung der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation in Hepatozyten der Ratte und der Maus ebenfalls nachgewiesen werden (Cornu et al., 1992; ICI, 1985; Macherey et al., 1992, 1993). Dagegen war in Hepatozyten vom Meerschweinchen und vom Kralenaffen nach Inkubation mit bis zu 2 mM 2-Ethylhexansäure (ca. 288 µg/ml, höhere Konzentrationen waren zytotoxisch) keine erhöhte Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation festzustellen (Cornu et al., 1992; ICI, 1985). In Untersuchungen zur Enantiomerenabhängigkeit der peroxisomenproliferativen Wirkung der 2-Ethylhexansäure in vivo an der Maus und in vitro an Hepatozyten der Ratte zeigte sich, daß die Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation und die Lauroyl-CoA-Oxidase-Aktivität durch das S-(+)-Enantiomer etwas stärker induziert wird als durch das R-(-)-Enantiomer (Macherey et al., 1992, 1993; Sundberg et al., 1994). Bei längerer in vivo-Applikation war dieser Effekt nicht mehr festzustellen (Sundberg et al., 1994).

8 Erfahrungen beim Menschen

In 4 finnischen Sägewerken wurde die Exposition von 19 Arbeitern (4 Frauen und 15 Männer) gegenüber dem Holzschutzmittel Sinesto B, das zu 26 % aus dem Natriumsalz der 2-Ethylhexansäure besteht, untersucht. Es wurden sowohl Luftproben, die im Atembereich der Arbeiter gesammelt wurden (auf der Schulter befestigte Impingersammler und Milliporefilter), als auch Patch-Proben (an und unter der Kleidung befestigte Filterpapiere) zur Charakterisierung der Hautexposition analysiert. Von Arbeitsende bis zum Arbeitsbeginn am nächsten Morgen wurde der Urin der Arbeiter gesammelt und der Gehalt an 2-Ethylhexansäure bestimmt. Die im Urin analysierten Konzentrationen von 0,01 bis 1,4 mmol 2-Ethylhexansäure/mol Kreatinin korrelierten mit den in der Atemluft nachgewiesenen 2-Ethylhexansäure-Konzentrationen von 0,01 bis 0,7 mg 2-Ethylhexansäure/m³ Luft. Zwischen den auf und unter der Kleidung analysierten Konzentrationen und der Ausscheidung mit dem Urin bestand keine Korrelation. In den Urinproben, die unmittelbar nach Arbeitsende gesammelt wurden, wurden die höchsten 2-Ethylhexansäure-Mengen analysiert. Die Autoren diskutierten anhand der Ergebnisse, daß die 2-Ethylhexansäure überwiegend mit der Atemluft aufgenommen wurde und zur Charakterisierung der 2-Ethylhexansäure-Exposition die 2-Ethylhexansäure-Ausscheidung im nach Arbeitsende gesammelten Urin bestimmt werden sollte (Kröger et al., 1990).

In einer Folgestudie wurde bei 9 gesunden Sägewerkearbeitern (20 bis 30 Jahre alt), von denen 5 als hoch exponiert und 4 als niedrig exponiert bezeichnet wurden (absolute Exposition nicht angegeben), die Ausscheidung von 2-Ethylhexansäure, Arginin, Ornithin und Glutamin im Urin sowie die Aminotransferase-Aktivität im Serum bestimmt. 20 nicht exponierte Personen dienten als Kontrolle. Die im nach einer Arbeitszeit von 8 Stunden gesammelten Urin analysierte 2-Ethylhexansäure-Menge betrug bei den als hoch exponiert klassifizierten Arbeitern $1,8 \pm 1,6$ µmol/mmol Kreatinin und bei den als niedrig klassifizierten Arbeitern $0,03 \pm 0,01$ µmol/mmol Kreatinin. Die Ausscheidung von Ornithin und Arginin/mmol Kreatinin war bei den hoch exponierten Arbeitern gegenüber der Kontrolle und den niedrig exponierten Arbeitern signifikant erhöht (Ornithin: Kontrolle $1,5 \pm 0,8$ µmol, niedrig exponierte Arbeiter $1,4 \pm 0,4$ µmol, hoch exponierte Arbeiter $4,5 \pm 2,5$ µmol; Arginin: Kontrolle und niedrig exponierte Arbeiter $1,5 \pm 0,8$ µmol, hoch exponierte Arbeiter $3,2 \pm 1,5$ µmol). Die Glutamin-Ausscheidung und

die Aminotransferase-Aktivität im Serum waren in den exponierten Gruppen im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant verändert. Von den Autoren wurde diskutiert, daß 2-Ethylhexansäure die Citrullin-Synthese im Harnstoffzyklus durch Beeinflussung der hepatischen mitochondrialen Carbamoylphosphatsynthase und/oder Ornithincarbamyltransferase hemmt und in einer Kompensationsreaktion zur Vermeidung einer Hyperammonämie mehr Arginin und Ornithin gebildet wird, wie es auch bei einigen angeborenen Störungen des Harnstoffzyklus zu beobachten ist. Sie schlugen vor, daß zur Beurteilung der Exposition am Arbeitsplatz neben 2-Ethylhexansäure im Urin auch die Aminosäureausscheidung im Urin bestimmt werden sollte (Pennanen et al., 1990).

Von seiten des werksärztlichen Dienstes eines Herstellers von 2-Ethylhexansäure wurden im Zeitraum von 1989 bis 1996 je zwei Fälle von Reizungen der Haut, der Augen und der Atemwege nach lokaler bzw. inhalativer Einwirkung von 2-Ethylhexansäure in der Ambulanzdatenbank registriert (BASF, 1997).

Ferner wurde ein Fall einer Corneaverätzung durch 2-Ethylhexansäure beschrieben, die nach ärztlicher Versorgung (Denudationstechnik) binnen 48 Stunden vollständig reversibel war (keine weiteren Angaben; McLaughlin, 1946).

Nach Mitteilung des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) liegen keine Daten zu allergenen Eigenschaften der 2-Ethylhexansäure vor. Unter Betrachtung von Struktur-/Wirkungsbeziehungen wurde, da der Verbindung markante Strukturelemente eines Allergens fehlen, eine allergene Potenz der 2-Ethylhexansäure als unwahrscheinlich angenommen (IVDK, 1997).

Die werksärztlichen Dienste zweier Firmen berichteten, daß nach langjähriger Erfahrung aus Produktion bzw. Weiterverarbeitung der 2-Ethylhexansäure keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung vorliegen (BASF, 1997; Hoechst, 1997).

9 Grenzwerte

2-Ethylhexansäure wurde in die Kategorie R_E3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher fruchtschädigender (entwick-

lungsschädigender) Wirkungen beim Menschen zu Besorgnis Anlass geben“ gemäß den EU-Einstufungskriterien in der TRGS 905 legal eingestuft.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) wird die Möglichkeit der Aufstellung eines MAK-Wertes sowie die Notwendigkeit einer Einstufung der Reproduktionstoxizität überprüfen.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Anhang

- [Tabelle 1](#) Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Ethylhexansäure bei der weiblichen Fischer-344-Ratte (nach Eastman Kodak, 1987 f, und English et al., 1989)
- [Tabelle 2](#) Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure
- [Tabelle 3](#) Wirkung von 2-Ethylhexansäure in orientierenden subakuten Studien
- [Tabelle 4](#) Studien zur subakuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure
- [Tabelle 5](#) Hautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure
- [Tabelle 6](#) Schleimhautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure
- [Tabelle 7](#) Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure
- [Tabelle 8](#) Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure

Tabelle 1. Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Ethylhexansäure bei der weiblichen Fischer-344-Ratte (nach Eastman Kodak, 1987 f, und English et al., 1989)						
	100 mg/kg Körpergewicht einmalig oral	1000 mg/kg Körpergewicht einmalig oral	100 mg/kg Körpergewicht wiederholt oral (15 Tage)	100 mg/kg Körpergewicht einmalig dermal	1000 mg/kg Körpergewicht einmalig dermal	1 mg/kg Körpergewicht einmalig intravenös
Bioverfügbarkeit (% der applizierten Radioaktivität)	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	63 %	70 %	nicht bestimmt
C _{max} (µg EHS-Äquivalente/g Blut)	85,1 µg/g	nicht bestimmt	nicht bestimmt	8,5 µg/g	nicht bestimmt	nicht bestimmt
t _{max}	18,8 Minuten	nicht bestimmt	nicht bestimmt	5,7 Stunden	nicht bestimmt	nicht bestimmt
Eliminationshalbwertszeiten für die drei- bzw. zweiphasige Gesamtausscheidung aus dem Blut	19,0 Minuten 6,8 Stunden 98,2 Stunden	nicht bestimmt	nicht bestimmt	4,2 Stunden 251 Stunden	nicht bestimmt	11,1 Minuten 6,6 Stunden 117,0 Stunden
Ausscheidung in Urin und Faeces innerhalb von 8 Stunden (% der applizierten Radioaktivität)	50,4 % (Urin) 0,02 % (Faeces)	19,8 % (Urin) 0,01 % (Faeces)	37,9 % (Urin) 0,03 % (Faeces)	10,3 % (Urin) 0,16 % (Faeces)	4,0 % (Urin) 0,05 % (Faeces)	47,9 % (Urin) 0,03 % (Faeces)
Ausscheidung in Urin und Faeces innerhalb von 24 Stunden (% der applizierten Radioaktivität)	75,7 % (Urin) 11,2 % (Faeces)	72,4 % (Urin) 3,8 % (Faeces)	57,3 % (Urin) 13,8 % (Faeces)	33,2 % (Urin) 5,8 % (Faeces)	29,7 % (Urin) 3,3 % (Faeces)	64,2 % (Urin) 2,9 % (Faeces)
Ausscheidung in Urin und Faeces innerhalb von 96 Stunden (% der applizierten Radioaktivität)	79,3 % (Urin) 12,4 % (Faeces)	82,3 % (Urin) 6,7 % (Faeces)	60,6 % (Urin) 14,9 % (Faeces)	41,7 % (Urin) 7,5 % (Faeces)	46,6 % (Urin) 7,1 % (Faeces)	66,6 % (Urin) 3,6 % (Faeces)
Gesamtausscheidung in Urin und Faeces innerhalb von 96 Stunden (% der applizierten Radioaktivität)	91,7 %	88,9 %	75,5 %	49,2 %	53,7 %	70,2 %
Gesamtausscheidung in Urin und Faeces innerhalb von 96 Stunden (% der resorbierten Radioaktivität)	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	78,1 %	76,7 %	-
Metabolitenverteilung im über 24 bzw. 48 Stunden gesammelten Urin: - 2-Ethylhexansäureglukuronid - 2-Ethyl-1,6-hexandisäure und 6-Hydroxy-2-ethylhexansäure - 2-Ethylhexansäure (% der applizierten Radioaktivität)	(24-Stunden- Urin) 20,11 % 14,26 % 6,69 %	(48-Stunden- Urin) 45,03 % 7,26 % 2,39 %	(24-Stunden- Urin) 12,36 % 11,56 % 4,50 %	(24-Stunden- Urin) 3,95 % 8,6 % 1,56 %	(48-Stunden- Urin) 16,92 % 3,44 % 2,86 %	nicht bestimmt nicht bestimmt nicht bestimmt
C _{max}	maximale Plasmakonzentration		t _{max}	Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration		

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹⁾	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	ca. 3640 (4 ml)	keine Angaben	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Apathie, Bauchlage; Sektion: ohne Befund	7 Tage	BASF, 1967
Ratte	oral	ca. 3276 (3,6 ml)	keine Angaben	LD ₅₀ ; keine charakteristischen Vergiftungssymptome	8 Tage	BASF, 1953
Ratte, Wistar, männlich	oral	3000	commercial grade	LD ₅₀ ; 10000 mg/kg Körpergewicht letal, 1000 mg/kg Körpergewicht nicht letal; Sektion verendeter Tiere: Leber gefleckt, Magen und oberer Intestinaltrakt denaturiert	14 Tage	Mellon Institute, 1942; Smyth and Carpenter, 1944
Ratte, F344, weiblich	oral	2043	99,6 %	LD ₅₀ ; Schwäche, Prostration, der Tod trat binnen 24 Stunden nach der Applikation ein; Sektion verendeter Tiere: Testsubstanz im Gastrointestinaltrakt, veränderte Kotfarbe, nasses Fell im Abdominalbereich; Sektion bei Versuchsende: ohne Befund	14 Tage	Eastman Kodak, 1987 e
Ratte	oral	1600 - 3200	keine Angaben	LD ₅₀ *	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966, 1982
* Von den Autoren zwar als LD ₅₀ bezeichnet, jedoch ist die LD ₅₀ eigentlich > 1600 < 3200, da 3200 mg/kg Körpergewicht letal und 1600 mg/kg Körpergewicht nicht letal waren.						
Meerschweinchen	oral	800 - 1600	keine Angaben	LD ₅₀ *	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966, 1982
* Von den Autoren zwar als LD ₅₀ bezeichnet, jedoch ist die LD ₅₀ eigentlich > 800 < 1600, da 1600 mg/kg Körpergewicht letal und 800 mg/kg Körpergewicht nicht letal waren.						
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	dermal (24 Stunden auf die enthaarte Rückenhaut okklusiv appliziert)	> 2000	> 99 %	LD ₅₀ ; Mortalität: 0/10; bei 2/10 Tieren vom 5. bis 8. Versuchstag Schorfbildung, ansonsten symptomlos; Sektion am Versuchsende: ohne Befund	14 Tage	Hoechst, 1986
Studie entsprechend der EG- und OECD-Richtlinien.						

Tabelle 2. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹⁾	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	dermal	Eintauchen der enthaarten Bauchhaut in 2 ml der unverdünnten Substanz bzw. 50- bzw. 20%ige ölige Formulierungen über 10 Minuten bis 4 Stunden	keine Angaben	Die länger als 30 Minuten dauernde Einwirkung des konzentrierten Produktes führte unter Benommenheit und Seitenlage binnen weniger Stunden zum Tod. Nach einer Einwirkungszeit von 10 Minuten starben noch 4/6 Tieren. Bei Exposition gegenüber der 50%igen öligen Lösung starb nach 4stündiger Einwirkungszeit eines von 3 Tieren. Die Applikation der 20%igen Formulierung wurde mit Ausnahme leichter Reizeffekte ohne Befund vertragen.	keine Angaben	BASF, 1953
Kaninchen	dermal	1260	keine Angaben	LD ₅₀	keine Angaben	BASF, 1981 a; Union Carbide, 1971
Meerschweinchen	dermal	6300* (einmalig über 4 Tage auf die intakte Bauchhaut appliziert)	commercial grade	LD ₅₀ ; 10000 mg/kg Körpergewicht für ca. 66 % der Tiere letal, 1000 mg/kg Körpergewicht nicht letal; verendete Tiere: Haut trocken und rissig, überlebende Tiere: Haut ohne Befund	14 Tage	Mellon Institute, 1942; Smyth und Carpenter, 1944
* Im Testreport des Mellon Institute (1942) wird die LD ₅₀ mit 6,3 g/kg Körpergewicht angegeben, in der Publikation von Smyth und Carpenter (1944) als 6,3 ml/kg Körpergewicht (ca. 5733 mg/kg Körpergewicht).						
Meerschweinchen	dermal	ca. 5700	keine Angaben	LD ₅₀	keine Angaben	BASF, 1978 a, b
Anmerkung: Es ist nicht nachzuvollziehen, ob sich diese Angabe aus Sicherheitsdatenblättern der BASF (1978 a, b) auf die Publikation von Smyth und Carpenter (1944) bezieht, was aber aufgrund der Ähnlichkeit der Werte zu vermuten ist.						
Meerschweinchen	dermal	ca. 4550 (5 ml unverdünnte Verbindung)	keine Angaben	letal binnen 2 Tagen	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966, 1982
Meerschweinchen	dermal	ca. 3640 (20 ml einer 20%igen Lösung in Aceton und Maiskeimöl)	keine Angaben	nicht letal; Körpergewichtsabnahme, leichte Reizeffekte	keine Angaben	Eastman Kodak, 1982
Ratte	inhalativ	ca. 2356 (400 ppm, berechnet, 6 Stunden)	keine Angaben	nicht letal; keine klinischen Symptome	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966

Tabelle 2. Untersuchungen zur akuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹⁾	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Atmosphäre (8 Stunden)	keine Angaben	Mortalität: 0/12; keine klinischen Symptome; Sektion: ohne Befund	keine Angaben	BASF, 1967
Ratte, Albino, männlich	inhalativ	bei Raumtemperatur angereicherte bzw. gesättigte Atmosphäre (8 Stunden)	keine Angaben	Mortalität: 0/6	keine Angaben	Smyth und Carpenter, 1944
Meerschweinchen	inhalativ	> ca. 2356 (400 ppm, 6 Stunden)	keine Angaben	LC ₅₀	keine Angaben	Eastman Kodak, 1982
Meerschweinchen	inhalativ	bei Raumtemperatur angereicherte bzw. gesättigte Atmosphäre (8 Stunden)	keine Angaben	Mortalität: 0/6	keine Angaben	Mellon Institute, 1943
Maus	subkutan	ca. 910 (1 ml)	keine Angaben	LD ₅₀ ; keine charakteristischen Vergiftungssymptome	8 Tage	BASF, 1953
Ratte	intraperitoneal	800 - 1600	keine Angaben	LD ₅₀ *	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966, 1982
* Von den Autoren zwar als LD ₅₀ bezeichnet, jedoch ist die LD ₅₀ eigentlich > 800 < 1600, da 1600 mg/kg Körpergewicht letal und niedrigere Dosen (vermutlich nur 800 mg/kg Körpergewicht geprüft) nicht letal waren.						
Maus	intraperitoneal	ca. 273 (0,3 ml)	keine Angaben	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Apathie, Bauchlage, Taumeln, Narkose, Spättodesfälle; Sektion: vereinzelt Verklebungen im Bauchraum	7 Tage	BASF, 1967
Meerschweinchen	intraperitoneal	200 - 400	keine Angaben	LD ₅₀ *	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966, 1982
* Von den Autoren zwar als LD ₅₀ bezeichnet, jedoch ist die LD ₅₀ eigentlich > 200 < 400, da 400 mg/kg Körpergewicht letal und niedrigere Dosen (vermutlich nur 200 mg/kg Körpergewicht geprüft) nicht letal waren.						
¹⁾ soweit angegeben i.p. intraperitoneal						

Ende Tabelle 2

Tabelle 3. Wirkung von 2-Ethylhexansäure in orientierenden subakuten Studien

Spezies, Geschlecht, Zahl/Gruppe, untersuchte Parameter ¹⁾	Zufuhrweg, Applikationszeit/-schema	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Befunde	Literatur
Kaninchen, 2 Tiere, Mortalität, Vergiftungsbild	oral per Schlundsonde, 5mal innerhalb 5 Tagen bzw. 10mal innerhalb 12 Tagen appliziert	keine Kontrolle 1000	letal, Körpergewichtsabnahme, Benommenheit, Seitenlage, im Urin Zylinder und Eiweiß; Sektion: leichtes Lungenödem bei einem Tier, ansonsten makroskopisch ohne Befund	BASF, 1953
Es wurde eine auf pH 7 eingestellte 5%ige wässrige Lösung des Natriumsalzes appliziert (keine Angabe zur Reinheit).				
Kaninchen, 2 Tiere, Mortalität, Vergiftungsbild	oral per Schlundsonde, 2mal innerhalb 2 Tagen bzw. 4mal innerhalb 4 Tagen appliziert	keine Kontrolle 1000	letal, Körpergewichtsabnahme, Benommenheit, Seitenlage, im Urin Zylinder, im Urinsediment Erythrozyten und Leukozyten, Harnsäurekristalle, Durchfall; Sektion: Blutungen des Magen-Darm-Kanals, bei einem Tier Lunge stark flüssigkeitsgefüllt	BASF, 1953
Es wurde eine 10%ige ölige Formulierung appliziert (keine Angabe zur Reinheit).				
Katze, 1 Tier/Dosis, Mortalität, Vergiftungsbild	oral per Schlundsonde, maximal 7mal innerhalb 9 Tagen appliziert	keine Kontrolle 1000 100 10	letal nach einmaliger Applikation, Gleichgewichtsstörungen, Eiweiß im Urin; Sektion ohne Befund letal nach der zweiten Applikation, Seitenlage, Bewußtlosigkeit; Sektion ohne Befund letal einen Tag nach der letzten Applikation, Erbrechen nach der letzten Applikation, schlechter Allgemeinzustand, Seitenlage, Differentialblutbild linksverschoben; Sektion: umschriebene, eitrig-fibrinöse Pleuritis, mikroskopisch geringe Bronchopneumonie	BASF, 1953
Es wurde eine 20- bzw. 1%ige ölige Formulierung appliziert (keine Angabe zur Reinheit).				
Katze, 1 bzw. 2 Tiere/Dosis, Mortalität, Vergiftungsbild	oral per Schlundsonde, maximal 40mal innerhalb 58 Tagen appliziert	keine Kontrolle 1000 100 (10mal als 5%ige Lösung) 100 (17mal als 10%ige Lösung) 10 (25- bzw. 40mal als 1%ige Lösung)	letal nach der 2. bzw. 3. Applikation, Gleichgewichtsstörungen, Seitenlage; Sektion ohne Befund nicht letal, anfänglich Gleichgewichtsstörungen, Erythrozyten und Leukozyten erhöht, Eiweiß im Urin nicht letal, klinisch ohne Befund, im Blut Anstieg der Eosinophilen und Lymphozyten, Abfall der Neutrophilen, Urin ohne Befund; Sektion: makroskopisch und mikroskopisch ohne Befund nicht letal, Erbrechen, Durchfall, Blutbild ohne Befund, bei einem Tier Eiweiß im Urin; Sektion: makroskopisch und mikroskopisch ohne Befund (nur ein Tier befundet)	BASF, 1953
Es wurden auf pH 7 eingestellte 10-, 5- bzw. 1%ige wässrige Lösungen des Natriumsalzes appliziert (keine Angabe zur Reinheit).				
¹⁾ soweit angegeben				

Anfang Tabelle 4

Tabelle 4. Studien zur subakuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure					
Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Symptome	Makroskopische/histopathologische Veränderungen	Klinisch-chemische/hämatologische Veränderungen
F344-Ratte, je 5 Männchen und Weibchen/Dosis, oral per Schlundsonde, 5 Tage/Woche, 15 Tage (11 Applikationen)	Kontrolle	0/10	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	200	0/10	ohne Befund	relatives Lebergewicht erhöht (Weibchen)	nicht untersucht
	800	0/10	Schwäche, Lethargie, Speichelfluß, ungepflegtes Fell (nur Weibchen), Körpergewichtsretardierung (nur Männchen)	relatives und absolutes Lebergewicht erhöht, geringgradige Hypertrophie der Hepatozyten (ein Männchen)	nicht untersucht
	1600	8/10*	Schwäche, Lethargie, Speichelfluß, Untertemperatur, mit Urin verschmiertes Fell, nasale Porphyrinausscheidung, Tremor, Körpergewichtsretardierung, reduzierter Futterverbrauch	relatives und absolutes Lebergewicht erhöht, bei den verendeten bzw. getöteten Tieren geringgradige zytoplasmatische Vakuolisierung und Degeneration der Hepatozyten, bei den am Versuchsende getöteten 2 Tieren geringgradige Hypertrophie der Hepatozyten	nicht untersucht
<p>* Die Tiere starben spontan bzw. wurden im moribunden Zustand am ersten oder zweiten Versuchstag getötet. GLP-Studie in Anlehnung an OECD-Richtlinie Nr. 407 entsprechend EPA (1986), histopathologische Befundung nur von Leber, Nieren und gegebenenfalls makroskopisch auffälligen Organen, Reinheit der applizierten 2-Ethylhexansäure 99,8 bis 99,9 %. (Eastman Kodak, 1987 a)</p>					
F344-Ratte, je 5 Männchen und Weibchen/Dosis, oral im Futter*, täglich über 15 Tage	Kontrolle	0/10	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	706 (Männchen)	0/10	ohne Befund	dosisabhängig in allen Dosisgruppen erhöhtes relatives und absolutes Lebergewicht und in den beiden oberen Dosisgruppen Hypertrophie der Hepatozyten und Koagulationsnekrose in der Leber	nicht untersucht
	1351 (Männchen)	0/10	Körpergewichtsretardierung (Männchen) bei reduzierter Futteraufnahme (Männchen und Weibchen), im Abdominalbereich durch Urin verfärbtes Fell (Weibchen)		nicht untersucht
	1411 (Weibchen)				
	2276 (Männchen)	0/10	Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futteraufnahme, im Abdominalbereich durch Urin verfärbtes Fell (Weibchen), bei einem Weibchen temporär beeinträchtigtes Allgemeinbefinden		nicht untersucht
	2658 (Weibchen)*				
<p>* Es wurden 0,75, 1,5 bzw. 3 % im Futter appliziert, Umrechnung in mg/kg Körpergewicht entsprechend der Angaben der Autoren, Reinheit der verwendeten 2-Ethylhexansäure 99,9 %. GLP-Studie in Anlehnung an OECD-Richtlinie Nr. 407 entsprechend EPA (1986), histopathologische Befundung nur von Leber, Nieren und gegebenenfalls makroskopisch auffälligen Organen. (Eastman Kodak, 1987 c)</p>					

Tabelle 4. Studien zur subakuten Toxizität von 2-Ethylhexansäure

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Symptome	Makroskopische/histopathologische Veränderungen	Klinisch-chemische/hämatologische Veränderungen
B6C3F1-Maus, je 5 Männchen und Weibchen/Dosis, oral per Schlundsonde, 5 Tage/Woche, 15 Tage (11 Applikationen)	Kontrolle 200 800 1600	1/10* 0/10 1/10 0/10	ohne Befund ohne Befund ohne Befund bei einem Weibchen während der ersten 2 Versuchstage Gangstörungen, Schwäche, Gewichtsverlust	ohne Befund ohne Befund ohne Befund nur bei den Männchen erhöhtes relatives und absolutes Lebergewicht und Hypertrophie der Hepatozyten	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht
<p>* Ein Männchen wurde nach einer Fehlsondierung im moribunden Zustand getötet. GLP-Studie in Anlehnung an OECD-Richtlinie Nr. 407 entsprechend EPA (1986), histopathologische Befundung nur von Leber, Nieren und gegebenenfalls makroskopisch auffälligen Organen, Reinheit der applizierten 2-Ethylhexansäure 99,8 bis 99,9 %. (Eastman Kodak, 1987 b)</p>					
B6C3F1-Maus, je 5 Männchen und Weibchen/Dosis, oral im Futter*, täglich über 15 Tage	Kontrolle 1608 (Männchen) 1965 (Weibchen) 3084 (Männchen) 3986 (Weibchen) 5794 (Männchen) 9229 (Weibchen)*	0/10 1/10 0/10 0/10	ohne Befund reduzierte Futtermittelaufnahme (Männchen) geringgradige Körpergewichtsretardierung (Männchen) bei reduzierter Futtermittelaufnahme Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futtermittelaufnahme (Männchen, Weibchen)	ohne Befund dosisabhängig in allen Dosisgruppen erhöhtes absolutes und relatives Lebergewicht, Hypertrophie der Hepatozyten und Koagulationsnekrosen in der Leber, in der oberen Dosisgruppe zusätzlich Milz und Thymus verkleinert mit Atrophien der Thymusrinde und des Milzmarks (von den Autoren als streßbedingt und nicht substanzbedingt diskutiert)	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht
<p>* Es wurden 0,75, 1,5 bzw. 3 % im Futter appliziert, Umrechnung in mg/kg Körpergewicht entsprechend der Angaben der Autoren, wobei diese darauf hinweisen, daß die Angabe für die mit 3 % behandelten Weibchen aufgrund einer zu kleinen Probenzahl und sehr starken Streuung der erhobenen Futtermittelaufnahmedaten möglicherweise nicht korrekt ist, Reinheit der verwendeten 2-Ethylhexansäure 99,9 %. GLP-Studie in Anlehnung an OECD-Richtlinie Nr. 407 entsprechend EPA (1986), histopathologische Befundung nur von Leber, Nieren und gegebenenfalls makroskopisch auffälligen Organen. (Eastman Kodak, 1987 d)</p>					

Ende Tabelle 4

Anfang Tabelle 5

Tabelle 5. Hautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹⁾	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	EG-Richtlinie 84/449/EWG (Reinheit der Probe 99 %)	bis 14 Tage p.a. leichte bis klar umschriebene Erytheme und sehr leichte bis leichte Ödeme, begleitet von trockener, spröder, verhärteter, pergamentartiger sowie hellbraun verfärbter Haut, numerische Bewertung (Mittelwert von 3 Tieren) der Erythem- und Schorfbildung 0,7 und der Ödembildung 0,3	Reizeffekte binnen 14 Tagen nicht reversibel, keine Befundung über 14 Tage hinaus	nicht reizend (gemäß EG-Richtlinie 83/467/EWG)	Hoechst, 1985 a
Anmerkung: Nach der aktuellen Einstufungsrichtlinie 93/21/EWG müsste 2-Ethylhexansäure anhand der Befunde dieser Studie jedoch als reizend an der Haut bewertet werden, da am Ende der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen 2 der 3 Tiere noch deutliche Reizeffekte gezeigt haben. Bei einem Tier wurde noch ein sehr leichtes Erythem und sehr leichtes Ödem und bei dem zweiten Tier noch ein klar umschriebenes Erythem und leichtes Ödem festgestellt. Beide Tiere hatten zusätzlich eine trockene, spröde, pergamentartige Haut und bei einem Tier war die Haut großflächig hellbraun verfärbt.					
Kaninchen	Test gemäß amerikanischer Transportrichtlinie (21 CFR § 191.11), unverdünnte Verbindung, 4 Stunden okklusiv appliziert (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	bei 2/4 Tieren Nekrosen	keine Angaben	ätzend	Mellon Institute, 1972 b
Kaninchen	unverdünnte Verbindung (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	mäßige bis ausgeprägte Erytheme	keine Angaben	leicht reizend Grad 4 (keine Angabe zum maximal möglichen Grad)	Mellon Institute, 1972 a
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, 1, 5, 15 Minuten bzw. 20 Stunden bzw. Ohrhaut 20 Stunden (BASF-Test, keine Angabe zur Reinheit der Probe)	Applikation über 1 bzw. 5 Minuten: ohne Befund; Applikation über 15 Minuten: nach 24 Stunden fragliche Rötung, nach 8 Tagen leichte Schuppung; Applikation über 20 Stunden Rückenhaut: nach 24 Stunden starke Rötung und leichtes Ödem, nach 8 Tagen fragliche Rötung und starke Schuppung; Applikation über 20 Stunden Ohrhaut: nach 24 Stunden leichte Rötung, nach 8 Tagen leichte Rötung und leichte fleckige Nekrose, starke Schuppung	Reizeffekte bei Applikationszeiten > 5 Minuten binnen 8 Tagen nicht reversibel, keine Befundung über 8 Tage hinaus	mäßig reizend	BASF, 1967, 1978 a, b

Tabelle 5. Hautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹⁾	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, 20 Stunden, Rückenhaul (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	starke nekrotische Entzündungen	nach 23 Tagen ohne Befund bzw. groblamelläre Schuppung	stark reizend	BASF, 1953
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, 20 Stunden, Ohrhaul (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	starke nekrotische Entzündungen	nach 23 bzw. 30 Tagen Perforation der Ohrmuschel bzw. harte durchgehende Kruste	stark reizend	BASF, 1953
Kaninchen	50-, 20-, 10- bzw. 5%ige Formulierung in Öl, 20 Stunden, Rückenhaul (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	leichte Reizeffekte 2 Tage nach der Applikation, 5%ige Formulierung ohne Befund	nach 3 Tagen ohne Befund	keine Angaben	BASF, 1953
Kaninchen	50-, 20- bzw. 10%ige Formulierung in Öl, 20 Stunden, Ohrhaul (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	konzentrationsabhängige stärkere Hautschädigungen mit Ödembildung und nekrotischen Veränderungen	keine Angaben	keine Angaben	BASF, 1953
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, 4 Stunden (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	bei 5/6 Tieren leichte Nekrose mit späterer leichter bis mäßiger Schorfbildung	keine Angaben	keine Angaben	Eastman Kodak, 1986
Kaninchen	unverdünnte Verbindung sowie 10- bzw. 1%ige Lösung in Aceton, Bauchhaul („vesicant test“, „commercial grade“ als Angabe zur Reinheit, keine weiteren Angaben)	unverdünnte Verbindung und 10%ige Lösung: Erythembildung; 1%ige Lösung: ohne Befund	keine Angaben	keine Angaben	Mellon Institute, 1942
Kaninchen	0,01 ml unverdünnte Verbindung, enthaarte Bauchhaul (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	Reizeffekte entsprachen denen von Morpholin	keine Angaben	keine Angaben	Smyth und Carpenter, 1944

Tabelle 5. Hautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹⁾	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Ratte	1000 mg 99,6%ige unverdünnte Verbindung/kg Körpergewicht 24, 48, 72, 96 Stunden okklusiv, enthaarte Rückenhaut (Vorstudie zu einer dermalen Toxikokinetikstudie; Reinheit der Probe > 99 %)	makroskopisch minimale Veränderungen in Form von Hautschuppen und geringgradiger Rötung, histopathologisch ausgeprägte Schädigungen der Epidermis mit nekrotischen und entzündlichen Veränderungen, vollständige Resorption der applizierten Dosis innerhalb der ersten 24 Stunden	ab 48 bis 96 Stunden nach der Applikation Zeichen einer fortschreitenden Regeneration der Epidermis, keine Befundung über 96 Stunden hinaus	keine Angaben	Eastman Kodak, 1987 g
Meerschweinchen	5, 10 bzw. 20 ml der unverdünnten Verbindung oder einer 20%igen Formulierung in Aceton/Maiskeimöl (90/10), 24 Stunden okklusiv (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	unverdünnte Verbindung: leichte Ödeme, Erytheme und Nekrosen; 20%ige Formulierung: keine oder sehr leichte Ödeme mit leichter bis mäßiger Erythembildung	keine Angaben	keine Angaben	Eastman Kodak, 1955
keine Angaben	unverdünnte Verbindung, 24 Stunden, okklusiv (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	leichte Reizeffekte	keine Angaben	keine Angaben	Eastman Kodak, 1966, 1982

¹⁾ soweit angegeben

Ende Tabelle 5

Anfang Tabelle 6

Tabelle 6. Schleimhautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure					
Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹⁾	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	EG-Richtlinie 84/449/EWG (Reinheit der Probe 99 %)	leichte bis eindeutige Schwellung sowie deutliche Hyperämie bis diffuse karmesinrote Färbung der Bindehäute, bei 2/3 Tieren Rötung der Iris und leichte Corneatrübung, anfänglich klarer, farbloser Augenausfluß gefolgt von weiß-schleimigem Augenausfluß, eine Stunde p.a. Binde- und Nickhaut weißlich verfärbt, numerische Bewertung (Mittelwert von 3 Tieren): Hornhauttrübung 0,44, Regenbogenhautentzündung 0,56, Bindehautrötung 1,2 und Bindehautschwellung 0,89	Bindehautrötung und -schwellung sowie Regenbogenhautentzündung 7 Tage p.a., Corneatrübung 72 Stunden p.a. bei allen Tieren reversibel	nicht reizend (gemäß EG-Richtlinie 83/467/EWG)	Hoechst, 1985 b
Kaninchen	50 µl unverdünnte Verbindung, einmalig appliziert (BASF-Test, keine Angabe zur Reinheit der Probe)	nach einer Stunde starke Rötung und Ödembildung sowie leichte Trübung, nach 24 Stunden starke Rötung, leichtes Ödem, leichte Trübung und Schleimhautblutung, nach 8 Tagen leichte Rötung und fragile Trübung	binnen 8 Tagen nicht reversibel, keine Befundung über 8 Tage hinaus	stark reizend, kann Hornhautschäden verursachen	BASF, 1967, 1978 a, b
Kaninchen	unverdünnte Verbindung (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	starke Rötung und Schwellung, Sekretabsonderung, Hornhauttrübung, Iritis	nach 6 Tagen bei 1/2 Tieren persistente Hornhauttrübung und Sekretabsonderung, 2. Tier ohne Befund	stark reizend	BASF, 1953
Kaninchen	50- bzw. 20%ige Formulierungen in Öl (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	konzentrationsabhängige Rötung, Schwellung, Tränensekretion und Hornhauttrübung	konzentrationsabhängig nach 6 bzw. 3 Tagen ohne Befund	keine Angaben	BASF, 1953
Kaninchen	0,005 ml unverdünnte Verbindung sowie 0,5 ml von 40-, 15-, 5- bzw. 1%igen Formulierungen in Propylenglykol (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	unverdünnte Verbindung sowie 40-, 15- und 5%ige Formulierungen: ausgeprägte Corneanschäden, leichte Iritis; 1%ige Formulierung: geringe Reizeffekte	keine Angaben	Grad 9 (keine Angabe zum maximal möglichen Grad)	Mellon Institute, 1972 a

Tabelle 6. Schleimhautreizende Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer ¹⁾	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	0,001 ml unverdünnte Verbindung („commercial grade“ als Angabe zur Reinheit, keine weiteren Angaben)	Corneanekrose	keine Angaben	Grad 5 (keine Angabe zum maximal möglichen Grad)	Mellon Institute, 1942
Kaninchen	0,02 bzw. 0,05 ml unverdünnte Verbindung (keine Angabe zur Reinheit der Probe)	keine Angaben	keine Angaben	Grad 5 (bei maximal möglichem Grad von 10)	Carpenter und Smyth, 1946
Kaninchen	unverdünnte Verbindung („commercial grade“ als Angabe zur Reinheit)	Reizeffekte entsprachen denen von Essigsäureanhydrid	keine Angaben	keine Angaben	Smyth und Carpenter, 1944

¹⁾ soweit angegeben

Ende Tabelle 6

Anfang Tabelle 7

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure					
Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Fischer-344-Ratte, 25 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 15, Tötung am 21. Gestationstag, Reinheit der 2-Ethylhexansäure 99,4 %, in Maiskeimöl appliziert (GLP-Studie entsprechend EPA (1986)) (Bushy Run, 1988 a; Fisher et al., 1989; Hendrickx et al., 1993)	Kontrolle	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	100 250 500	ohne Befund ohne Befund ohne Befund	ohne Befund ohne Befund Zahl skelettaler Variationen (verzögerte Ossifikation) erhöht Fetengewicht reduziert, Zahl viszeraler Variationen (Dilatation der lateralen Gehirnventrikel ohne Gewebekompression) und skelettaler Variationen (verzögerte Ossifikation, Variationen am 14. Wirbel) erhöht	ohne Befund ohne Befund ohne Befund	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Fischer-344-Ratte, 8 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 15, Tötung am 21. Gestationstag, Reinheit der 2-Ethylhexansäure 99,4 %, in Maiskeimöl appliziert (Dosisfindungsstudie zur oben zitierten Studie Bushy Run, 1988 a; Fisher et al., 1989; Hendrickx et al., 1993; Feten nur hinsichtlich äußerlich erkennbarer Mißbildungen befundet) (Hendrickx et al., 1993)	Kontrolle	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	125 250 500 1000	ohne Befund ohne Befund ohne Befund ohne Befund	ohne Befund ohne Befund Zahl postimplantativer Verluste erhöht (frühe und späte Resorptionen, tote Feten), Zahl lebender Feten und Fetengewicht reduziert bei dem einzigen überlebenden Weibchen Wurf vollständig resorbiert	ohne Befund ohne Befund ohne Befund ohne Befund	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Han:Wistar-Ratte, 20 bzw. 21 Tiere/Dosis, orale Applikation im Trinkwasser an den Gestationstagen 6 bis 19, Tötung am 20. Gestationstag, Reinheit der 2-Ethylhexansäure 99,5 %, appliziert wurde das Natriumsalz in Form einer äquimolaren Lösung mit NaOH	Kontrolle	ohne Befund	ohne Befund	Mißbildungen bei 2,4 % der Feten*	nicht untersucht
	100	ohne Befund	Skelettvariationen (wellige Rippen, verzögerte Ossifikation)	Mißbildungen bei 4,9 % der Feten (nicht signifikant)*	nicht untersucht
	300	Plazentagewicht leicht reduziert	Gewicht der weiblichen Feten leicht reduziert, Skelettvariationen (wellige Rippen, verdrehte Hinterbeine), Trächtigkeitsrate nicht signifikant leicht reduziert	8,9 % der Feten (signifikant)*	nicht untersucht
	600	geringeres Körpergewicht bei Versuchsende (11 %), verminderte Trinkwasseraufnahme, Plazentagewicht leicht reduziert	Fetengewicht leicht reduziert, Skelettvariationen (wellige Rippen, verzögerte bzw. fehlende Ossifikation), Trächtigkeitsrate nicht signifikant leicht reduziert	Mißbildungen bei 15,3 % der Feten (signifikant)*	nicht untersucht

* Dosisabhängig war numerisch ab 100 mg/kg Körpergewicht und statistisch signifikant ab 300 mg/kg Körpergewicht die Summe der skelettalen Mißbildungen und als Einzelmißbildung die Ausprägung eines Klumpfußes erhöht. Daneben wurden weitestgehend dosisabhängig, aber nicht statistisch signifikant noch folgende von den Autoren als Mißbildungen bezeichnete Veränderungen festgestellt: eine Unterentwicklung der Beine und eine leichte Skoliose und Lordose in allen Dosisgruppen, abnormaler Knöchelknorpel ab 300 mg/kg Körpergewicht und in der oberen Dosisgruppe ein Fehlen des Wadenbeins sowie zusätzliche Brustrippen und ferner als signifikante viszerale Mißbildungen dosisunabhängig eine Dilatation des Harntrakts in der unteren und mittleren Dosisgruppe und in der oberen Dosisgruppe eine Gehirnvtrikeldilatation (keine genaueren Angaben welcher Art, aber nach Diskussion der Autoren mit dem reduzierten Fetengewicht korrelierend, was bedeuten würde, daß diese Veränderung eher den fetotoxischen Effekten zuzuordnen wäre, als den teratogenen (vergleiche oben genannte Studie Bushy Run, 1988 a; Fisher et al., 1989; Hendrickx et al., 1993)). In der Kontrollgruppe traten diese Veränderungen bis auf die zusätzlichen Rippen, die Dilatation des Harntrakts und die Ventrikeldilatation nicht auf. Zusammenfassend wurde 2-Ethylhexansäure von den Autoren als teratogen in nicht maternaltoxischen Dosen bewertet. (Pennanen et al., 1992 b, c)

Anmerkung: Die Publikationen Pennanen et al., 1992 b, c, enthalten zur offensichtlich selben Studie geringfügig abweichende Inzidenzangaben. Hier wurden die Daten der ausführlichen Publikation Pennanen et al., 1992 b, wiedergegeben.

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Wistar-Ratte, 7 bis 10 Tiere/Gruppe, einmalige orale Applikation per Schlundsonde am 12. Gestationstag, Tötung am 20. Gestationstag, die 2-Ethylhexansäure wurde unverdünnt appliziert, keine Angabe zur Reinheit der verwendeten 2-Ethylhexansäure	Kontrolle	keine Angaben	9,6 ± 4,1 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 4,1 g	keine Mißbildungen	nicht untersucht
	ca. 910 (1 ml)	keine Angaben	5,9 ± 2,4 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 4,0 g*	0,8 ± 0,8 % der Feten (vermutlich 1 Tier) mit Hydronephrose*	nicht untersucht
	ca. 1820 (2 ml)	keine Angaben	12,9 ± 3,3 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 2,9 g*	67,8 ± 10,9 % der Feten mißgebildet, davon 51,2 % an den Extremitäten, 15,5 % am Schwanz, 20,9 % mit Hydronephrose, 10,1 % mit Herzdefekten und 10,9 % nicht spezifizierte Mißbildungen*	nicht untersucht
	ca. 910 (1 ml) plus 150 mg Koffein/kg Körpergewicht intraperitoneal	keine Angaben	15,2 ± 6,0 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 3,6 g*	31,5 ± 15,4 % der Feten mißgebildet*	nicht untersucht

* Obwohl eine statistische Auswertung vorgenommen wurde, fehlen genaue Angaben, inwieweit sich diese Werte signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden. Von den Autoren wurde 2-Ethylhexansäure insgesamt als teratogen bewertet. In dem Parallelversuch mit zusätzlicher Applikation von Koffein zeigte sich nach Interpretation der Autoren eine potenzierende Wirkung des Koffeins auf die teratogene Wirkung der 2-Ethylhexansäure. (Ritter et al., 1985, 1987; University of Cincinnati, 1985)

Anmerkung: Da Angaben zur maternaltoxischen Wirkung und eindeutige Angaben zur Signifikanz der Befunde (insbesondere in der unteren Dosisgruppe) fehlen, kann diese Studie zur Bewertung der reproduktionstoxischen Wirkung der 2-Ethylhexansäure nur eingeschränkt verwendet werden. Die Publikationen Ritter et al., 1985, 1987; University of Cincinnati, 1985, enthalten zur offensichtlich selben Studie geringfügig abweichende Inzidenzangaben. Hier wurden weitestgehend die Daten der ausführlichen Publikation Ritter et al., 1987, wiedergegeben.

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Sprague-Dawley-Ratte, 7 bis 10 Tiere/Gruppe, einmalige orale Applikation per Schlundsonde am 12. Gestationstag, Tötung am 20. Gestationstag, die 2-Ethylhexansäure wurde unverdünnt appliziert, keine Angabe zur Reinheit der verwendeten 2-Ethylhexansäure	Kontrolle	keine genauen Angaben (maternale Mortalität nicht erhöht)	6 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 3,90 (männliche Feten) bzw. 3,71 g (weibliche Feten)	keine Angaben	nicht untersucht
	ca. 1803 (12,5 mmol/kg)	keine genauen Angaben (maternale Mortalität nicht erhöht)	14 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 2,82 (männliche Feten) bzw. 2,68 g (weibliche Feten)	bei insgesamt 97 befundeten Feten wurden 41 Einzelmißbildungen beschrieben*	nicht untersucht
	ca. 2253 (15,625 mmol/kg)	keine genauen Angaben (maternale Mortalität nicht erhöht)	60 % der Implantationen resorbiert oder tot, mittleres Fetengewicht 2,06 (männliche Feten) bzw. 1,93 g (weibliche Feten)	keine Angaben	nicht untersucht
<p>* Von den insgesamt 97 befundeten Feten wurden alle hinsichtlich äußerlich sichtbarer, 65 hinsichtlich viszeraler und 32 hinsichtlich skelettaler Mißbildungen befundet. Es wurden Mißbildungen der Extremitäten (20/97 Feten mit Ektrdaktylie bzw. Polydaktylie und 5 weitere Veränderungen der Speiche bzw. des Wadenbeins bei 32 befundeten Feten), des kardiovaskulären Systems (8 Einzelmißbildungen bei 65 befundeten Feten), des Urogenitalsystems (6 Hydronephrosen bei 65 befundeten Feten) und am Schwanz (2 Mißbildungen bei 97 befundeten Feten) beschrieben. Eine statistische Auswertung fehlt. (Scott et al., 1994) Anmerkung: Da Angaben zur maternaltoxischen Wirkung (außer zur maternalletalen Wirkung) und Angaben zur Signifikanz der Befunde fehlen, kann diese Studie zur Bewertung der reproduktionstoxischen Wirkung der 2-Ethylhexansäure nur eingeschränkt verwendet werden.</p>					
Teratogenitätsstudie, Sprague-Dawley-Ratte, orale Applikation am Gestationstag 12 (keine weiteren Angaben)	keine Angaben zu einer eventuellen Kontrolle ca. 2048 (2,25 ml)	keine Angaben	keine Angaben	teratogen (keine weiteren Angaben)	keine Angaben
<p>Nach Angaben der Autoren korrelierte die teratogene Wirkung mit einer Erhöhung des intrazellulären pH-Wertes der Embryonen eine Stunde nach der Applikation (keine genaueren Angaben im vorliegenden Abstract). (Collins et al., 1986)</p>					

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Neuseeland-Kaninchen, 15 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 18, Tötung am 29. Gestationstag, Reinheit der 2-Ethylhexansäure 99,4 %, in Maiskeimöl appliziert (GLP-Studie entsprechend EPA (1986)) (Bushy Run, 1988 b; Fisher et al., 1989; Hendrickx et al., 1993)	Kontrolle	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	25 125 250	ohne Befund Mortalität 1/15, 1 Abort Mortalität 1/15, Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futteraufnahme (Gestationstage 18 bis 29), nicht signifikante, aber nur in dieser Dosisgruppe aufgetretene klinische Symptome (u. a. Ataxie, Hypoaktivität, Atemstörungen)	ohne Befund ohne Befund ohne Befund ohne Befund	ohne Befund ohne Befund ohne Befund	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Neuseeland-Kaninchen, 8 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 18, Tötung am 29. Gestationstag, Reinheit der 2-Ethylhexansäure 99,4 %, in Maiskeimöl appliziert (Dosisfindungsstudie zur oben zitierten Studie Bushy Run, 1988 b; Fisher et al., 1989; Hendrickx et al., 1993, Feten nur hinsichtlich äußerlich erkennbarer Mißbildungen befundet)	Kontrolle	Mortalität: 1/8	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	125	Mortalität: 1/8, 1 Abort	mittleres Fetengewicht reduziert*	ohne Befund	nicht untersucht
	250	Mortalität: 1/8, 1 Abort, Hypoaktivität	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht
	500 1000	Mortalität: 7/8, Hypoaktivität Mortalität: 8/8, Hypoaktivität, erschwerte Atmung, Ataxie	ohne Befund nicht untersucht	ohne Befund nicht untersucht	nicht untersucht nicht untersucht

* Von den Autoren auf die größere Wurfgröße (11,3 Feten/Wurf) im Vergleich zur Kontrolle (7,0 Feten/Wurf) zurückgeführt. (Hendrickx et al., 1993)

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryoletalitätsstudie, NMRI-Maus, 9 bis 20 Würfe/Dosis ausgewertet, i.p. Applikation 1mal am 8. Gestationstag bzw. 2mal täglich im Abstand von 12 Stunden an den Gestationstagen 7 und 8 (als Natriumsalz), Tötung am 18. Gestationstag, Befundung nur hinsichtlich Embryoletalität, Fetengewicht und Exenzephalie	Kontrolle	keine Angaben	6 % der Implantationen resorbiert oder tot	keine Exenzephalie	nicht untersucht
	4 x 500 (R-(-)-Enantiomer)	keine Angaben	11 % der Implantationen resorbiert oder tot, Fetengewicht leicht reduziert	Exenzephalie bei 59 % der Feten	nicht untersucht
	4 x 500 (S-(+)-Enantiomer)	keine Angaben	1 % der Implantationen resorbiert oder tot	Exenzephalie bei 1 % der Feten	nicht untersucht
	4 x 500 (Racemat)	keine Angaben	10 % der Implantationen resorbiert oder tot	Exenzephalie bei 32 % der Feten	nicht untersucht
	1 x 500 (Racemat)	keine Angaben	7 % der Implantationen resorbiert oder tot	Exenzephalie bei 5 % der Feten	nicht untersucht

(Hauck et al., 1990)

Anmerkung: Keine Angaben zu einer statistischen Auswertung. Das C-Atom 2 der 2-Ethylhexansäure ist ein asymmetrisches C-Atom. Dadurch existieren von 2-Ethylhexansäure die zwei Enantiomere R-(-)- und S-(+)-2-Ethylhexansäure. Technische Bedeutung hat ausschließlich die Mischung der beiden Enantiomeren, das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede in der teratogenen Potenz (Induktion von Neuralrohrdefekten in Form von Exenzephalie) der beiden Enantiomere zu untersuchen. Dabei zeigte sich, wie aus der obigen Tabelle zu ersehen, daß das S-(+)-Enantiomer nicht teratogen wirkt, das R-(-)-Enantiomer stark teratogen wirkt (Exenzephalie bei 59 % der Feten) und das teratogene Potential des Racemates zwischen dem der beiden Enantiomeren liegt (Exenzephalie bei 32 % der Feten). Die Autoren diskutierten als Ursache für diese deutlichen Unterschiede in der teratogenen Wirkung der Enantiomere stereoselektive Wechselwirkungen der Enantiomere mit Proteinen (Enzyme, Rezeptoren) oder anderen chiralen Zellbestandteilen. Das R-(-)-Enantiomer hatte eine optische Reinheit von 93 % und das S-(+)-Enantiomer von 90 % (vergleiche Collins et al., 1992).

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryoletalitätsstudie, SWV-Maus, 6 bis 10 Würfe/Dosis ausgewertet, 3malige i.p. Applikation im 12stündigen Abstand an den Gestationstagen 8, 8,5 und 9, Tötung am 17,5. bzw. 18. Gestationstag, Befundung hinsichtlich Embryoletalität und skelettaler und viszeraler Mißbildungen, insbesondere Exenzephalie	keine Kontrolle, keine Angaben zu einer statistischen Auswertung				
	3 x 576* (S-(+)-Enantiomer)	keine Angaben	12,5 % (13/104) der Implantationen tot oder resorbiert	keine Exenzephalie oder deutliche Erhöhung anderer teratogener Veränderungen	nicht untersucht
	3 x 864* (S-(+)-Enantiomer)	Mortalität 4/10	18 % (12/68) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 18 % (10/56) der Feten	nicht untersucht
	3 x 576* (Racemat)	keine Angaben	14 % (17/122) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 43,8 % (46/105) der Feten	nicht untersucht
	3 x 403* (R-(-)-Enantiomer)	keine Angaben	9 % (6/67) der Implantationen tot oder resorbiert	keine Exenzephalie	nicht untersucht
	3 x 518* (R-(-)-Enantiomer)	keine Angaben	20 % (21/105) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 33,3 % (28/84) der Feten	nicht untersucht
3 x 576* (R-(-)-Enantiomer)	keine Angaben	11,8 % (14/119) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 50 % (53/105) der Feten und weitere Mißbildungen, insbesondere der Wirbel und Rippen, sowie Fehlen der Augenlider bzw. geöffnete Augen	nicht untersucht	

* Das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure bzw. die jeweiligen Enantiomere wurden als Natriumsalz appliziert (403, 518, 576 bzw. 864 mg des Natriumsalzes entsprechen ca. 350, 450, 500 bzw. 750 mg des Anions der Säure). Die beiden Enantiomeren hatten eine optische Reinheit von > 99 % (Collins et al., 1992)

Anmerkung: Das C-Atom 2 der 2-Ethylhexansäure ist ein asymmetrisches C-Atom. Dadurch existieren von 2-Ethylhexansäure die zwei Enantiomere R-(-)- und S-(+)-2-Ethylhexansäure. Technische Bedeutung hat ausschließlich die Mischung der beiden Enantiomeren, das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede in der teratogenen Potenz der beiden Enantiomere zu untersuchen. Dabei zeigte sich, wie aus der obigen Tabelle zu ersehen und auch schon in einer früheren Arbeit der Arbeitsgruppe gezeigt (Hauck et al., 1990; siehe oben), daß das S-Enantiomer nicht bzw. nicht eindeutig teratogen wirkt, das R-(-)-Enantiomer stark teratogen wirkt und das teratogene Potential des Racemates zwischen dem der beiden Enantiomeren liegt. In einer parallel durchgeführten Pharmakokinetikstudie konnten diese Unterschiede nicht auf eine unterschiedliche Pharmakokinetik der beiden Enantiomere zurückgeführt werden.

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryoletalitätsstudie, SWV-Maus, geringe, unterschiedliche Tierzahlen/Dosis, i.p. bzw. s.c.), Applikation 1mal am 8. oder 8,5. Gestationstag, Tötung am 17,5. oder 18. Gestationstag, Befundung nur hinsichtlich Embryoletalität und Exenzephalie	keine Kontrolle, keine statistische Auswertung				
	Dosen ± 864 i.p.*	maternalletal	keine Angaben	keine Angaben	nicht untersucht
	Dosen < 864 i.p.*	nicht letal	keine Angaben	relativ geringe Inzidenz an Exenzephalie (keine genaueren Angaben)	nicht untersucht
	807 s.c.* (Gestationstag 8)	Mortalität: 0/3	12,8 % (5/39) der Implantationen resorbiert	Exenzephalie bei 8,8 % (3/34) der Feten	nicht untersucht
	864 s.c.* (Gestationstag 8)	Mortalität: 1/7	22 % (13/59) der Implantationen resorbiert	Exenzephalie bei 10,9 % (5/46) der Feten	nicht untersucht
864 s.c.* (Gestationstag 8,5)	Mortalität: 0/3	39,5 % (15/38) der Implantationen resorbiert	keine Exenzephalie	nicht untersucht	
1037 s.c.* (Gestationstag 8)	Mortalität: 5/6	27,3 % (3/11) der Implantationen resorbiert	keine Exenzephalie	nicht untersucht	
* Es wurde das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure als Natriumsalz appliziert (807, 864 bzw. 1037 mg des Natriumsalzes entsprechen ca. 700, 750 bzw. 900 mg des Anions der Säure). Hintergrund des Versuches war das Auffinden einer Exenzephalie erzeugenden Dosis von 2-Ethylhexansäure bei SWV-Mäusen. Da weder eine Kontrollgruppe mitgeführt noch eine statistische Auswertung durchgeführt wurde, ist die Studie zur Bewertung des reproduktionstoxischen Potentials von 2-Ethylhexansäure nicht geeignet. (Collins et al., 1992)					
Teratogenitäts-/Embryoletalitätsstudie, SWV- bzw. C57BL/6NCrIBR-Maus, 19 bzw. 22 Würfe in den Kontrollen, 10 bzw. 11 mit 2-Ethylhexansäure behandelte Würfe ausgewertet, 4malige i.p. Applikation in 12stündigem Abstand an den Gestationstagen 7,5, 8, 8,5 und 9, Tötung am 17,5. oder 18. Gestationstag, Befundung nur hinsichtlich Embryoletalität und Exenzephalie	Kontrolle (SWV-Maus)	keine Angaben	8,6 % (20/232) der Implantationen tot oder resorbiert	keine Exenzephalie	nicht untersucht
	4 x 576* (SWV-Maus)	keine Angaben	21,2 % (28/132) der Implantationen tot oder resorbiert (statistisch signifikant)	Exenzephalie bei 49 % (51/104) der Feten (statistisch signifikant)	nicht untersucht
	Kontrolle (C57BL/6NCrIBR-Maus)	keine Angaben	12,5 % (22/176) der Implantationen tot oder resorbiert	keine Exenzephalie	nicht untersucht
	4 x 576* (C57BL/6NCrIBR-Maus)	keine Angaben	17,2 % (17/99) der Implantationen tot oder resorbiert (nicht statistisch signifikant)	Exenzephalie bei 7,3 % (6/82) der Feten (nicht statistisch signifikant)	nicht untersucht
* Es wurde das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure als Natriumsalz appliziert (576 mg des Natriumsalzes entsprechen ca. 500 mg des Anions der Säure). Ziel des Versuches war, den gegenüber 2-Ethylhexansäure empfindlicheren Mäusestamm zu selektieren (SWV-Maus). (Collins et al., 1992)					

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure

Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Teratogenitäts-/Embryoletalitätsstudie, SWV-Maus, 7 bis 10 Würfe/Applikationsintervall ausgewertet, 3malige i.p. Applikation in 12stündigem Abstand an den Gestationstagen 7 bis 10, Tötung am 17,5. oder 18. Gestationstag, Befundung nur hinsichtlich Embryoletalität und Exenzephalie	keine Kontrolle	keine Angaben	12 % (13/110) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 30 % (29/97) der Feten	nicht untersucht
	3 x 576* (an den Gestationstagen 7, 7,5 und 8)	keine Angaben	6,3 % (6/95) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 24 % (21/89) der Feten	nicht untersucht
	3 x 576* (an den Gestationstagen 7,5, 8 und 9,5)	keine Angaben	14 % (17/122) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 44 % (46/105) der Feten (signifikant unterschiedlich gegenüber den anderen Applikationsintervallen)	nicht untersucht
	3 x 576* (an den Gestationstagen 8, 8,5 und 9)	keine Angaben	3,5 % (4/115) der Implantationen tot oder resorbiert	Exenzephalie bei 12 % (13/111) der Feten	nicht untersucht
	3 x 576* (an den Gestationstagen 8,5, 9 und 9,5)	keine Angaben	25 % (22/88) der Implantationen tot oder resorbiert	keine Exenzephalie	nicht untersucht

* Es wurde das Racemat (+/-)-2-Ethylhexansäure als Natriumsalz appliziert (576 mg des Natriumsalzes entsprechen ca. 500 mg des Anions der Säure). Ziel des Versuches war, die zur Induktion einer Exenzephalie empfindlichste Gestationszeit zu selektieren (8. bis 9. Gestationstag). (Collins et al., 1992)

Tabelle 7. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Ethylhexansäure					
Studientyp, Testsystem (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen
Screening-Test nach Chernoff und Kavlock (einschließlich Befundung der toten Feten hinsichtlich viszeraler Veränderungen und der am Versuchsende getöteten Feten hinsichtlich skelettaler Veränderungen), Sprague-Dawley-Ratte, 15 bis 20 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 15, natürliche Geburt, Tötung der Jungtiere am 6. Tag post partum, Reinheit der 2-Ethylhexansäure > 99 % (Narotsky et al., 1989, 1991, 1994)	Kontrolle	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund
	900	Mortalität 4/15, Ataxie, eingeschränkte motorische Aktivität, Atemstörungen, anfänglich Körpergewichtsverlust, später Körpergewichtsretardierung	Gestationszeit um einen Tag verlängert, postimplantative Verluste erhöht, Fetengewicht reduziert, zusätzliche Kreuzbeinwirbel und Rippen der Lendenwirbelsäule	ohne Befund	ohne Befund
	1200	Mortalität 6/15, Ataxie, eingeschränkte motorische Aktivität, Atemstörungen, Körpergewichtsverlust	Gestationszeit um einen Tag verlängert, Jungtiere erst am 6. Tag post partum befundet, zusätzliche Kreuzbeinwirbel und Rippen der Lendenwirbelsäule	ohne Befund	Jungtiere bei der Geburt nicht befundet, bis zum 6. Tag post partum betrug die Verluste, bezogen auf die implantierten Feten ca. 76 % gegenüber 9 % in der Kontrolle

Ende Tabelle 7

Anfang Tabelle 8

Tabelle 8. Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure				
Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Leberenzymveränderungen	Makroskopische/histopathologische Leberveränderungen	Sonstiges
C57BL/6-Maus, 3 Männchen/Dosis bzw. Gruppe, oral im Futter täglich über 4 Tage, Reinheit der 2-Ethylhexansäure > 98 % (Lundgren et al., 1987 a)	Kontrolle 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 bzw. 4 % im Futter	zytosolische Epoxid-Hydrolase in der 1 % Dosisgruppe maximal erhöht, mikrosomale Epoxid-Hydrolase in der 2 % Dosisgruppe maximal erhöht (keine weitere Aktivitätssteigerung in den höheren Dosisgruppen)	keine Angaben	keine klinischen Symptome
C57BL/6-Maus, 3 Männchen/Dosis bzw. Gruppe, oral im Futter täglich über 4 Tage, Reinheit der 2-Ethylhexansäure > 98 %	Kontrolle 1 % im Futter*	signifikanter Anstieg der zytosolischen Epoxid-Hydrolase (Aktivität und Menge), mikrosomalen Epoxid-Hydrolase (Aktivität und Menge), Carnitin-Acetyl-Transferase-Aktivität, Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation, Cytochrom-Oxidase; kein signifikanter Anstieg der zytosolischen Glutathion-Transferase-Aktivität, mitochondrialen Epoxid-Hydrolase-Aktivität, Katalase-Aktivität und des mikrosomalen Cytochrom P-450-Gehaltes, Aktivitäten der zytosolischen und der mikrosomalen Epoxid-Hydrolase und der Carnitin-Acetyl-Transferase 4 Tage nach Behandlungsende wieder der Kontrolle entsprechend	relatives Lebergewicht erhöht, mitochondrialer, mikrosomaler und zytosolischer Proteingehalt der Kontrolle entsprechend	keine klinischen Symptome, Körpergewicht und Futterverbrauch der Kontrolle entsprechend
Die Autoren diskutierten die Induktion der Epoxid-Hydrolase als Sekundäreffekt der Peroxisomenproliferation. * Nach Angabe der Autoren entsprechend 30 mg/Tier/Tag. (Lundgren et al., 1987 a, 1988 a, b)				
C57BL/6-Maus, 3 Männchen, oral im Futter täglich über 4 Tage (Lundgren et al., 1987 b)	Kontrolle 1 % im Futter	signifikanter Anstieg der Carnitin-Acetyl-Transferase-Aktivität, Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation, Cytochrom-Oxidase-Aktivität und Enoyl-CoA-Hydratase-Menge (auch als Protein PPA 80 bezeichnet), kein signifikanter Anstieg der Katalase-Aktivität (Aktivitäten in der mitochondrialen Zellfraktion bestimmt)	relatives Lebergewicht erhöht, mitochondrialer Proteingehalt der Kontrolle entsprechend	keine klinischen Symptome, Körpergewichtsentwicklung ohne Befund

Tabelle 8. Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Leberenzymveränderungen	Makroskopische/histopathologische Leberveränderungen	Sonstiges
C57BL/6-Maus, 10 Männchen/Gruppe, oral im Futter täglich über 4 Tage	Kontrolle 1 % im Futter*	signifikanter Anstieg der peroxisomalen Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation (2- bzw. 3,5facher Wert der Kontrolle) und peroxisomalen Lauroyl-CoA-Oxidase-Aktivität (2- und 3facher Wert der Kontrolle), mikrosomalen Katalase-Aktivität (2- bis 3facher Wert der Kontrolle), zytosolischen Katalase-Aktivität (6facher Wert der Kontrolle), mikrosomalen ω -Oxidation von Laurinsäure (7facher Wert der Kontrolle), mitochondrialen, mikrosomalen und zytosolischen Epoxid-Hydrolase-Aktivität (leichte Erhöhung); kein signifikanter Anstieg der mitochondrialen (peroxisomalen) Katalase-Aktivität	absolutes und relatives Lebergewicht erhöht, Proteingehalt in mitochondrialen, mikrosomalen und zytosolischen Leberzellfraktionen der Kontrolle entsprechend	Körpergewichtsretardierung

* Es wurde das R(-)-Enantiomer und das S(+)-Enantiomer der 2-Ethylhexansäure geprüft. Ein enantiomerenabhängiger Effekt zeigte sich nur bei der Induktion der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation und der Induktion der Lauroyl-CoA-Oxidase-Aktivität, die beide durch das S(+)-Enantiomer 1,5fach stärker induziert wurden als durch das R(-)-Enantiomer. (Sundberg et al., 1994)

Tabelle 8. Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Leberenzymveränderungen	Makroskopische/histopathologische Leberveränderungen	Sonstiges
C57BL/6-Maus, 10 Männchen/Gruppe, oral im Futter täglich über 10 Tage	Kontrolle (paired) 1 % im Futter*	signifikanter Anstieg der peroxisomalen Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation (4- bis 5facher Wert der Kontrolle) und peroxisomalen Lauroyl-CoA-Oxidase-Aktivität (9- bis 12facher Wert der Kontrolle), mikrosomalen Katalase-Aktivität (2- bis 3facher Wert der Kontrolle), zytosolischen Katalase-Aktivität (12- bis 16facher Wert der Kontrolle), mikrosomalen ω -Oxidation von Laurinsäure (7facher Wert der Kontrolle), mitochondrialen, mikrosomalen und zytosolischen Epoxid-Hydrolase-Aktivität (leichte Erhöhung); kein signifikanter Anstieg der mitochondrialen (peroxisomalen) Katalase-Aktivität	absolutes und relatives Lebergewicht bei Applikation der Enantiomere erhöht, Proteingehalt in mitochondrialen und mikrosomalen Leberzellfraktionen signifikant erhöht und in der zytosolischen Leberzellfraktion der Kontrolle entsprechend	Körpergewichtsretardierung
* Es wurde das R(-)-Enantiomer, das S(+)-Enantiomer und das Racemat (Reinheit > 98 %) der 2-Ethylhexansäure geprüft. Im Gegensatz zur 4tägigen Applikation keine eindeutigen Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Enantiomere, was nach Diskussion der Autoren darauf hindeutet, daß die beteiligten Proteine nicht stereospezifisch, sondern nur stereoselektiv sind. (Sundberg et al., 1994)				
C57BL/6-Maus, 3 Männchen/Dosis bzw. Gruppe, oral im Futter täglich über 14 Tage, Reinheit der 2-Ethylhexansäure > 98 % (Lundgren et al., 1987 a)	Kontrolle 1 % im Futter	maximaler Anstieg der zytosolischen und der mikrosomalen Epoxid-Hydrolase-Aktivität nach 3 Tagen, maximaler Anstieg der Carnitin-Acetyl-Transferase-Aktivität nach 7 Tagen, leichter Abfall der zytosolischen Glutathion-Transferase-Aktivität nach 11 Tagen	keine Angaben	eine Maus starb nach 11 Tagen, weitere 3 Tiere nach 14 Tagen, Körpergewichtsentwicklung ohne Befund, keine klinischen Symptome
Swiss-Maus, je 5 Männchen und Weibchen/Dosis, oral per Schlundsonde täglich über 14 Tage (Keith et al., 1988, 1992)	Kontrolle 150 - 1900	dosisabhängiger Anstieg der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation um maximal den Faktor von ca. 8,75 bei den Männchen und ca. den Faktor 5 bei den Weibchen	dosisabhängig erhöhtes relatives Lebergewicht ab einer Dosis von 770 mg/kg Körpergewicht	Mortalität nicht erhöht

Tabelle 8. Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure				
Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Leberenzymveränderungen	Makroskopische/histopathologische Leberveränderungen	Sonstiges
Fischer-344-Ratte, 5 Männchen, oral im Futter täglich über 3 Wochen (Moody und Reddy, 1978, 1982)	Kontrolle 2 % im Futter (ca. 1333 mg/kg)	signifikanter Anstieg der Carnitin-Acetyl-Transferase-Aktivität und der Katalase-Aktivität	relatives Lebergewicht erhöht, Peroxisomenproliferation (Verhältnis der Mitochondrien zu Peroxisomen von 5 : 1 in der Kontrolle auf 1 : 1 signifikant reduziert)	Cholesterin und Triglyzeride im Serum signifikant erhöht, Körpergewichtsentwicklung der Kontrolle entsprechend
Wistar-Ratte, 5 bis 7 Männchen/Gruppe, oral per Schlundsonde täglich über 3 Tage (Dirven et al., 1992)	Kontrolle 550	keine signifikante Veränderung der Laurinsäure- ω - und ω -1-Hydroxylase-Aktivitäten, Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität ca. 2fach erhöht	Cytochrom P-450 4A1 absolut und relativ bezogen auf die Gesamtmenge an Cytochrom P-450 erhöht, Gesamtmenge an Cytochrom P-450 und relatives Lebergewicht nicht erhöht	keine Angaben
Wistar-Ratte, 5 Männchen/Dosis, oral per Schlundsonde täglich über 3 Tage (Hamdoune et al., 1995)	Kontrolle 4 mmol (ca. 577 mg/kg) bzw. 7 mmol (ca. 1010 mg/kg)	keine signifikante Veränderung der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität ca. 5,5fach erhöht	relatives Lebergewicht und Cytochrom P-450-Gehalt ohne Befund, relatives Lebergewicht um 17 % und Cytochrom P-450-Gehalt 1,3fach erhöht	keine Angaben
Wistar-Ratte, Männchen, oral per Schlundsonde täglich über 3 Tage (Macherey et al., 1993)	Kontrolle 4 mmol (ca. 577 mg/kg) bzw. 6,9 mmol (ca. 996 mg/kg)	dosisabhängige Erhöhung der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation und der 12-Laurinsäure- ω -Hydroxylierung (Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation auch nach Applikation von 1,8 mmol (ca. 260 mg)/kg Körpergewicht bestimmt (tendenzielle Erhöhung))	keine Angaben	keine Angaben

Tabelle 8. Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Leberenzymveränderungen	Makroskopische/histopathologische Leberveränderungen	Sonstiges
Wistar-Ratte, je 5 Männchen und Weibchen/Dosis, oral per Schlundsonde täglich über 14 Tage (Keith et al., 1988, 1992)	Kontrolle 150 - 1900	dosisabhängiger Anstieg der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation um maximal den Faktor 8 bei den Männchen der 1900 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppe und ca. den Faktor 3,5 bei den Weibchen der 1160 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppe (höhere Dosis letal)	dosisabhängig erhöhtes relatives Lebergewicht ab einer Dosis von 770 mg/kg Körpergewicht	1900 mg/kg Körpergewicht bei den weiblichen Tieren letal
Wistar-Ratte, 5 Männchen/Dosis, oral im Trinkwasser täglich über 20 Tage	Kontrolle 0,1, 1, 5 bzw. 10 g/l Wasser*	dosisabhängiger Anstieg der mitochondrialen Carnitin-Acetyl-Transferase-Aktivität um maximal den Faktor von ca. 7,7, Citrullin-Synthese in allen Dosisgruppen um ca. 50 % reduziert	keine Angaben	Körpergewichtsentwicklung der Kontrolle entsprechend
* Nach Angaben der Autoren entsprechend ca. 0,3, 33, 130 bzw. 200 mg/Tag (keine Angabe, ob pro kg Körpergewicht oder pro Tier). (Manninen et al., 1989)				
in vitro, Hepatozyten männlicher Swiss-Mäuse, Wistar-Ratten, Krallenaffen, Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (Cornu et al., 1992; ICI, 1985)	Kontrolle 0,5 - 2 mM (ca. 72 - 288 µg/ml)	bei 3tägiger Inkubation Steigerung der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation in Rattenhepatozyten um maximal den Faktor 10 (bei 2 mM), in Maushepatozyten um maximal den Faktor 25 (bei 1 mM, höhere Konzentrationen toxisch) und in Hepatozyten vom Meerschweinchen und Krallenaffen keine Veränderung der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation (Konzentrationen > 2 mM toxisch)	--	--
in vitro, Hepatozyten männlicher Wistar-Ratten (Keith et al., 1988)	Kontrolle 0,1 - 1,0 mM (ca. 14 - 144 µg/ml)	konzentrationsabhängiger Anstieg der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation auf 14fache Werte gegenüber der Kontrolle	--	--

Tabelle 8. Studien zur Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema (Literatur)	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag)	Leberenzymveränderungen	Makroskopische/histopathologische Leberveränderungen	Sonstiges
in vitro, Hepatozyten männlicher Wistar-Ratten	Kontrolle 0,25 - 1 mM* (ca. 36 - 144 µg/ml)	konzentrationsabhängiger Anstieg der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation, wobei das S-(+)-Enantiomer ca. 1,6fach stärker wirksam war als das R-(-)-Enantiomer	--	--
* Es wurde das R-(-)-Enantiomer, das S-(+)-Enantiomer und das Racemat der 2-Ethylhexansäure geprüft. (Macherey et al., 1992, 1993)				
in vitro, Leberzytosol männlicher Sprague-Dawley-Ratten und Swiss-Webster-Mäuse (Law und Moody, 1991)	--	IC ₅₀ (Konzentration, bei der die Aktivität der zytosolischen Glutathion-S-Transferase gegenüber der Kontrolle um 50 % reduziert ist) für die Ratte mit 4,2 mM (ca. 605 µg/ml) und Mäuse mit 10 mM (ca. 1440 µg/ml) bestimmt	--	--
in vitro, Mitochondrien aus Leberzellen männlicher Wistar-Ratten (Veitch und Van Hoof, 1990)	1 mM (ca. 144 µg/ml)	Oxidationsrate von Sukzinat, Glutamat, Malat, α-Ketoglutarat und Palmitoylcarnitin reduziert	--	--
in vitro, Mitochondrien aus Leberzellen männlicher Sprague-Dawley-Ratten (Chance und McIntosh, 1995)	0 - 200 µmol/l (ca. 0 - 29 µg/ml)	keine Veränderung der Oxidationsraten von Sukzinat, Pyruvat und Malat (Inkubation mit und ohne Zusatz von ADP)	--	--

Ende Tabelle 8

Literatur

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Bericht über die toxikologische Prüfung der α -Aethylhexansäure
unveröffentlichter Bericht Nr. II/212 (1953)

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Ergebnis der gewebetoxikologischen Vorprüfung - α -Aethylhexansäure
unveröffentlichter Bericht Nr. XVI 366 (1967)

BASF AG
Safety data sheet alpha-ethylhexanoic acid (1978 a)
NTIS/OTS 0206619

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt alpha-Ethylhexansäure (1978 b)
NTIS/OTS 0206619

BASF AG
DIN-Sicherheitsdatenblatt alpha-Ethylhexansäure rein (1981 a)

BASF AG
Datenblatt alpha-Ethylhexansäure (1981 b)

BASF AG, Analytisches Labor
unveröffentlichte Untersuchung BRU 88.174 (1988)
zitiert in: BASF (1992)

BASF AG
EUCLID data sheet 2-ethylhexanoic acid (1992)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
28.01.1997

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)
TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 114 2-Ethylhexanol (1995)

Brown, N.A., Coakley, M.E.
Valproic acid teratogenesis. II. Actions of related acids and potential antagonists and
the role of coenzyme A
Teratology, 29, 20A (1984)

Brown, N.A., Coakley, M.E., Clarke, D.O.
Structure-teratogenicity relationships of valproic acid congeners in whole-embryo culture
in: Welsch, F. (ed.)
Approaches to elucidate mechanisms in teratogenesis, p. 17 - 31
Hemisphere Publishing Corporation, Washington (1988)

Bui, L.M., Taubeneck, M.W., Commisso, J.F., Uriu-Hare, J.Y., Faber, W.D., Keen, C.L.
Altered zinc metabolism contributes to the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic
acid, 2-ethylhexanol and valproic acid
Toxicology, 126, 9 - 21 (1998)

Bushy Run Research Center
Developmental toxicity evaluation of 2-ethylhexanoic acid administered by gavage to Fischer 344 rats
Bericht, Project No. 51-529 (1988 a)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525548

Bushy Run Research Center
Developmental toxicity evaluation of 2-ethylhexanoic acid administered by gavage to New Zealand white rabbits
Bericht, Project No. 51-530 (1988 b)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525548

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

Chance, D.S., McIntosh, M.K.
Hypolipidemic agents alter hepatic mitochondrial respiration in vitro
Comp. Biochem. Physiol., 111C, 317 - 323 (1995)

Collins, M., Scott, W., Ritter, E., Nau, H., Wittfoht, W.
Correlation of teratogenic potency with alteration of intracellular pH (pHi) by C₈ carboxylic acids
Teratology, 33, 45C (1986)

Collins, M.D., Scott, W.J., Miller, S.J., Evans, D.A., Nau, H.
Murine teratology and pharmacokinetics of the enantiomers of sodium 2-ethylhexanoate
Toxicol. Appl. Pharmacol., 112, 257 - 265 (1992)

Cornu, M.C., Lhuguenot, J.C., Brady, A.M., Moore, R., Elcombe, C.R.
Identification of the proximate peroxisome proliferator(s) derived from di (2-ethylhexyl) adipate and species differences in response
Biochem. Pharmacol., 43, 2129 - 2134 (1992)

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

Dirven, H.A.A.M., van den Broek, P.H.H., Peters, J.G.P., Noordhoek, J., Jongeneelen, F.J.
Microsomal lauric acid hydroxylase activities after treatment of rats with three classical cytochrome P450 inducers and peroxisome proliferating compounds
Biochem. Pharmacol., 43, 2621 - 2629 (1992)

Dziewiatkowski, D.D., Venkataraman, A., Lewis, H.B.
The metabolism of some branched chain aliphatic acids
J. Biol. Chem., 178, 169 - 177 (1949)

Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine
Unpublished data (1955)
zitiert in: Katz und Guest (1994)

Eastman Kodak Company
Toxicity and health hazard summary, Chemical: 2-Ethyl hexanoic acid (1966)
NTIS/OTS 0206606 und NTIS/OTS 512928

Eastman Kodak
Toxicity summary 2-ethylhexanoic acid (1982)
NTIS/OTS 0206606 und NTIS/OTS 512928

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Dermal corrosivity test of 2-ethylhexanoic acid
unveröffentlichter Bericht Nr. TX-86-25 (1986)
zitiert in: Katz und Guest (1994)

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Two-week oral (gavage) toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the rat
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987 a)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525547

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Two-week oral (gavage) toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the mouse
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987 b)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525547

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Two-week oral (dietary administration) toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the rat
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987 c)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525547

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Two-week oral (dietary administration) toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the mouse
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987 d)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525547

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Acute toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the rat
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987 e)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525538 und NTIS/OTS 0525558

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

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
Assessment of the condition of the skin after dermal exposure to 2-ethylhexanoic acid
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1987 g)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525547

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
90-Day oral (dietary administration) toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the rat
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1988 a)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525548

Eastman Kodak Company, Health and Environmental Laboratories
90-Day oral (dietary administration) toxicity study of 2-ethylhexanoic acid in the mouse
Bericht, EK Accession No. 904442, HAEL No. 87-0023 (1988 b)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0525548

EC (European Commission)
European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz 2-ethylhexanoic acid
CD-ROM, ed. I (1996)

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)

EPA (Environmental Protection Agency)
2-Ethylhexanoic acid, final test rule
Federal Register, 51, p. 40318 - 40330 (1986)

Fisher, L.C., Tyl, R.W., Fosnight, L.J., Kubena, M.F., Vrbanic, M.A.
Developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid (2-EHA) by gavage in Fischer 344 rats
and New Zealand white rabbits
Toxicologist, 9, 269 (1989)

Hamdoune, M., Duclos, S., Mounie, J., Santona, L., Lhuguenot, J.C., Magdalou, J.,
Goudonnet, H.
In vitro glucuronidation of peroxisomal proliferators: 2-ethylhexanoic acid enantiomers
and their structural analogs
Toxicol. Appl. Pharmacol., 131, 235 - 243 (1995)

Hauck, R.S., Wegner, C., Blumtritt, P., Fuhrhop, J.H., Nau, H.
Asymmetric synthesis and teratogenic activity of (R)- and (S)-2-ethylhexanoic acid, a
metabolite of the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate
Life Sci., 46, 513 - 518 (1990)

Hendrickx, A.G., Peterson, P.E., Tyl, R.W., Fisher, L.C., Fosnight, L.J., Kubena, M.F.,
Vrbanic, M.A., Katz, G.V.
Assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits
Fundam. Appl. Toxicol., 20, 199 - 209 (1993)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Study of the mutagenic potential of the compound 2-Ethylhexansäure in strains of *Salmonella typhimurium* (Ames test) and *Escherichia coli*
unveröffentlichter Bericht Nr. 275/82 (1982)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
2-Ethylhexansäure - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.0591 (1985 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
2-Ethylhexansäure - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.0991 (1985 b)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
2-Ethylhexansäure - Prüfung der akuten dermalen Toxizität an der männlichen und weiblichen Wistar-Ratte
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.1428 (1986)

Hoechst AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 13.02.1997

Hyun, S.A., Vahouny, G.V., Treadwell, C.R.
Portal absorption of fatty acids in lymph- and portal vein cannulated rats
Biochim. Biophys. Acta, 137, 296 - 305 (1967)

ICI (Imperial Chemical Industries plc, Central Toxicology Laboratory)
Di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA): carcinogenicity and possible relevance to man
unveröffentlichter Bericht (1985)

IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken)
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 07.01.1997

Juberg, D.R., David, R.M., Katz, G.V., Bernard, L.G., Gordon, D.R., Vlaovic, M.S., Topping, D.C.
2-Ethylhexanoic acid: subchronic oral toxicity studies in the rat and mouse
Food Chem. Toxicol., 36, 429 - 436 (1998)

Katz, G.V., Guest, D.
Aliphatic carboxylic acids
zitiert in: Clayton, G.D., Clayton, F.E. (eds.)
Patty's industrial hygiene and toxicology
4th ed., vol. IIE, p. 3523 - 3671
John Wiley Sons, Inc., New York (1994)

Keane, P.E., Simiand, J., Mendes, E., Santucci, V., Morre, M.
The effects of analogues of valproic acid on seizures induced by pentylenetetrazol and GABA content in brain of mice
Neuropharmacology, 22, 875 - 879 (1983)

- Keith, Y., Cornu, M.C., Elcombe, C.R., Lhuguenot, J.C.
Di-(2-ethylhexyl) adipate and peroxisome proliferation: identification of proximate peroxisomal proliferator in vivo and in vitro
Arch. Toxicol., Suppl. 12, 274 - 277 (1988)
- Keith, Y., Cornu, M.C., Canning, P.M., Foster, J., Lhuguenot, J.C., Elcombe, C.R.
Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic acid
Arch. Toxicol., 66, 321 - 326 (1992)
- Kröger, S., Liesivuori, J., Manninen, A.
Evaluation of workers' exposure to 2-ethylhexanoic acid (2-EHA) in Finnish sawmills
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 62, 213 - 216 (1990)
- Law, M.Y.L., Moody, D.E.
In vitro inhibition of mouse and rat glutathione S-transferases by di(2-ethylhexyl) phthalate, mono(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid and clofibrac acid
Toxicol. in Vitro, 5, 207 - 210 (1991)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-189
CRC Press Inc., Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Löscher, W., Nau, H.
Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid - anticonvulsant and toxic potencies in mice
Neuropharmacology, 24, 427 - 435 (1985)
- Lundgren, B., Meijer, J., DePierre, J.W.
Characterization of the induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases by 2-ethylhexanoic acid in mouse liver
Drug Metab. Dispos., 15, 114 - 121 (1987 a)
- Lundgren, B., Meijer, J., DePierre, J.W.
Examination of the structural requirements for proliferation of peroxisomes and mitochondria in mouse liver by hypolipidemic agents, with special emphasis on structural analogues of 2-ethylhexanoic acid
Eur. J. Biochem., 163, 423 - 431 (1987 b)
- Lundgren, B., Meijer, J., Birberg, W., Pilotti, A., DePierre, J.W.
Induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases in mouse liver by peroxisome proliferators, with special emphasis on structural analogues of 2-ethylhexanoic acid
Chem. Biol. Interact., 68, 219 - 240 (1988 a)
- Lundgren, B., Meijer, J., DePierre, J.W.
Induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases in murine liver by known peroxisome proliferators and structurally related substances
Arch. Toxicol., Suppl. 12, 288 - 293 (1988 b)
- Macherey, A.C., Gregoire, S., Tainturier, G., Lhuguenot, J.C.
Enantioselectivity in the induction of peroxisome proliferation by 2-ethylhexanoic acid
Chirality, 4, 478 - 483 (1992)

Macherey, A.C., Leguy, I., Gregoire, S., Tainturier, G., Lhuguenot, J.C.
Regio- and stereo-selectivity in the induction of peroxisome proliferation by substituted hexanoic acids
Biol. Cell, 77, 9 - 11 (1993)

Manninen, A., Kröger, S., Liesivuori, J., Savolainen, H.
2-Ethylhexanoic acid inhibits urea synthesis and stimulates carnitine acetyltransferase activity in rat liver mitochondria
Arch. Toxicol., 63, 160 - 161 (1989)

McLaughlin, R.S.
Chemical burns of the human cornea
Am. J. Ophthalmol., 29, 1355 - 1362 (1946)

Mellon Institute
Summary of range finding report on 2-ethyl hexoic acid
Report 6-5b (1942)
NTIS/OTS 0512952 und NTIS/OTS 0206613

Mellon Institute
Progress report for the month ended March 31, 1943
Report 6-33 (1943)
NTIS/OTS 0512952 und NTIS/OTS 0206613

Mellon Institute
Miscellaneous toxicity studies
Report 35-15 (1972 a)
im Auftrag der Union Carbide Corporation
NTIS/OTS 0512952 und NTIS/OTS 0206613

Mellon Institute
Miscellaneous toxicity studies. Results of Department of Transportation corrosive test (4-hour covered skin exposure)
Report 35-67 (1972 b)
im Auftrag der Union Carbide Corporation
NTIS/OTS 0512952 und NTIS/OTS 0206613

Merck
DIN-Sicherheitsdatenblatt 2-Ethylhexansäure zur Analyse (1987)

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)

Narotsky, M.G., Mervin, S.J., Francis, E.Z., Kavlock, R.J.
Structure-activity relationships for the developmental effects of aliphatic acids in rats
Teratology, 39, 470 (1989)

- Narotsky, M.G., Francis, E.Z., Kavlock, R.J.
Continued evaluation of structure-activity relationships in the developmental effects of aliphatic acids in rats
Teratology, 43, 433 (1991)
- Narotsky, M.G., Francis, E.Z., Kavlock, R.J.
Developmental toxicity and structure-activity relationships of aliphatic acids, including dose-response assessment of valproic acid in mice and rats
Fundam. Appl. Toxicol., 22, 251 - 265 (1994)
- NTP (National Toxicology Program)
Annual plan for fiscal year 1985
NTP-85-055 (1985)
- NTP (National Toxicology Program)
Annual plan for fiscal year 1986
- NTP (National Toxicology Program)
Unpublished data (1991)
- Pennanen, S., Manninen, A.
Distribution of 2-ethylhexanoic acid in mice and rats after an intraperitoneal injection
Pharmacol. Toxicol., 68, 57 - 59 (1991)
- Pennanen, S., Manninen, A., Savolainen, H.
Urinary arginine and ornithine in occupational exposure to 2-ethylhexanoic acid
Arch. Toxicol., 64, 426 - 427 (1990)
- 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 a)
- Pennanen, S., Tuovinen, K., Julkunen, A., Komulainen, H.
Reproductive toxicity of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats
Eurotox Congress, 1-4 September 1991, Book of Abstracts, p. 115 (1991 b)
- Pennanen, S., Tuovinen, K., Huuskonen, H., Komulainen, H.
Reproduction toxicity of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats
Hum. Exp. Toxicol., 11, 426 (1992 a)
- Pennanen, S., Tuovinen, K., Huuskonen, H., Komulainen, H.
The developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats
Fundam. Appl. Toxicol., 19, 505 - 511 (1992 b)
- Pennanen, S., Tuovinen, K., Huuskonen, H., Komulainen, H.
Teratogenic effects of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats
FASEB J., 6, A1641 (1992 c)
- Pennanen, S., Tuovinen, K., Huuskonen, H., Kosma, V.M., Komulainen, H.
Effects of 2-ethylhexanoic acid on reproduction and postnatal development in Wistar rats
Fundam. Appl. Toxicol., 21, 204 - 212 (1993)

Pennanen, S., Kojo, A., Pasanen, M., Liesivuori, J., Juvonen, R.O., Komulainen, H.
CYP enzymes catalyze the formation of a terminal olefin from 2-ethylhexanoic acid in rat and human liver
Hum. Environ. Toxicol., 15, 435 - 442 (1996)

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

Riemenschneider, W.
Carboxylic acids, aliphatic
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A5, p. 235 - 248
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1986)

Ritter, E.J., Scott, W.J., Randall, J.L.
Teratogenicity and potentiation of phthalates and related alcohols and organic acids in Wistar rats
Teratology, 31, 67A (1985)

Ritter, E.J., Scott, W.J., jr., Randall, J.L., Ritter, J.M.
Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine
Teratology, 35, 41 - 46 (1987)

Scott, W.J., jr., Collins, M.D., Nau, H.
Pharmacokinetic determinants of embryotoxicity in rats associated with organic acids
Environ. Health Perspect., 102, 97 - 101 (1994)

Sipi, P., Järventaus, H., Norppa, H.
Sister-chromatid exchanges induced by vinyl esters and respective carboxylic acids in cultured human lymphocytes
Mutat. Res., 279, 75 - 82 (1992)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P.
The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory
J. Ind. Hyg. Toxicol., 26, 269 - 273 (1944)

Sundberg, C., Wachtmeister, C.A., Lundgren, B., DePierre, J.W.
Comparison of the potencies of (+)- and (-)-2-ethylhexanoic acid causing peroxisome proliferation and related biological effects in mouse liver
Chirality, 6, 17 - 24 (1994)

Topping, D.C., Bernard, L.G., Gordon, D.R.
Subchronic oral toxicity studies of 2-ethylhexanoic acid in the rat and the mouse
Toxicologist, 9, 109 (1989)

Union Carbide
Data sheet 11/4/71 (1971)
zitiert in: RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
RTECS-Number MO7700000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1998)

University of Cincinnati, Children's Hospital Medical Center
Brief an das TSCA Public Information Office, July 30, 1985
NTIS/OTS 0513021

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

Veitch, K., Van Hoof, F.
In vitro effects of eight-carbon fatty acids on oxidations in rat liver mitochondria
Biochem. Pharmacol., 40, 2153 - 2159 (1990)

Warren, J.R., Lalwani, N.D., Reddy, J.K.
Phthalate esters as peroxisome proliferator carcinogens
Environ. Health Perspect., 45, 35 - 40 (1982)

Wick, A.N.
Ketogenic action of branched chain fatty acids
J. Biol. Chem., 141, 897 - 903 (1941)

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)