

Ethylenoxid

[75-21-8]

Nachtrag 2002

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1984)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1984)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2002)	Kategorie 2

Das krebserzeugende Potential von Ethylenoxid wurde erstmals 1984 beurteilt. Ethylenoxid ist ein alkylierendes Agens und reagiert mit Hydroxyl-, Sulfhydryl-, Amino- und Carboxylgruppen von Makromolekülen. Vergiftungen bei akuten Expositionsbedingungen sind durch lokale Reizungen auf Haut und Schleimhaut und durch systemische Wirkungen auf ZNS, Herz und andere Organe gekennzeichnet. Systemische Wirkungen werden auch infolge ausschließlich resorptiver Aufnahme über die Haut hervorgerufen. Deswegen ist Ethylenoxid seit 1984 mit „H“ markiert. Ethylenoxid erwies sich in vitro und in vivo als mutagen. Ethylenoxid besitzt im Tierexperiment ein eindeutig krebserzeugendes Potential und ist seit 1984 in die Kategorie 2 für krebserzeugende Stoffe der MAK- und BAT-Werte-Liste eingestuft. Für Ethylenoxid liegt eine Dokumentation einer Korrelation von Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz zur Stoff- bzw. Metabolitenkonzentration im biologischen Material vor (EKA; Greim und Lehnert 2001).

Genotoxizität

Die für die Einstufung als Keimzellmutagen relevanten Arbeiten zur Genotoxizität werden hier aus der Vielzahl der Publikationen zur Genotoxizität von Ethylenoxid ausgewählt. Einen Überblick über durchgeführte Arbeiten in vitro und in vivo gibt der IARC-Bericht zu Ethylenoxid (IARC 1994).

In vitro

In Säugerzellkulturen induziert Ethylenoxid Genmutationen, Schwesterchromatid-Austausche (SCE) und Chromosomenaberrationen (Bastlova et al. 1993; Garry et al. 1982; Hatch et al. 1986; Kolman et al. 1992; Poirier und Papadopoulos 1982; Star 1980; Tan et al. 1981; Tucker et al. 1986; Zamora et al. 1983; Zhong et al. 1992). Ethylenoxid reagiert mit der DNA in vitro (Li et al. 1992).

2 Ethylenoxid

Tab. 1. Zytogenetische Beobachtungen bei Personen mit arbeitsplatzbedingter Ethylenoxid-(EO)-Exposition

Expo- nierte (n)	Kontrollen (n)	Expositions- zeitraum (Jahre)		EO-Konzentra- tion in der Luft (ml/m ³ [mg/m ³])		Zytogenetische Effekte ^a			Literatur
		Bereich	Mittel- wert	Bereich	Mittel- wert	CA	MN	SCE	
12	8			0–36 ^b				+	Garry et al. 1979
75	41				50	+		+	Abrahams 1980
12	11	1–8	4	0,5–1		–			Pero et al. 1981
5	11	0,8–3	1,6	5–10		+			
9	13				13 ^c			–	Yager et al. 1983
5	13				501 ^c			+	
18	11 (Betrieb I)	0,5–8	3,2		<1	+	+ ^d	–	Högstedt et al. 1983
10	9 (Betrieb II)	0,5–8	1,7	0,5–2		+		–	
13	12 (Arbeits- platz I)		3,2	0,5 ^e		–		–	Stolley et al. 1984 und
22 (21) ^f	19 (Arbeits- platz II)		3,1	5–10 ^e		–		(+)	Galloway et al. 1986
26 (25) ^f	22 (Arbeits- platz III)		4	5–20 ^e		(+)		+	
10	15 (Nicht- raucher)	2–9	5,7	20–125				+	Laurent et al. 1984
15	7 (Raucher)	0,5–10	4,5	[36–225]				+	
14	14			<0,07–4,3 ^e				–	Hansen et al. 1984
22	22	0,6–4	3	0,2–0,5 ^e	0,35	(+)		+	Sarto et al. 1984,
10	10			0–9,3 ^e	1,84			+	Sarto et al. 1987
19	19	1,5–15	6,8	3,7–20 ^e	10,7	+		+	
52	141	1–10		1–40 ^e		+		+	Richmond et al. 1985
36	35	1–14		0,1–8	0,05	–			van Sittert et al. 1985
18	10 (Sterili- sation)	1–8		0–4,8		+			Karelová et al. 1987
21	20 (Betrieb)	2–17		0–6,8		+			
14	10 (Labor)	1–15		0–7,25		+			
11	10 (Labor)	1–15		0–4,2		–			
9	27	0,5–12	5	0,025–0,38 ^e			–		Sarto et al. 1990
3	27			>0,38 ^g			+		
5	10	0,1–4	2		0,025		–	–	Sarto et al. 1991
5	10	4–12	8,6	<1–4,4	0,38		–	+	
9	8 (Kranken- haus)	2–6	4	20–25 [36–45]	0,025 ^h	+	–	+	Tates et al. 1991

Tab. 1. Fortsetzung

Expo- nierte (n)	Kontrollen (n)	Expositions- zeitraum (Jahre)		EO-Konzentra- tion in der Luft (ml/m ³ [mg/m ³])		Zytogenetische Effekte ^a			Literatur
		Bereich	Mittel- wert	Bereich	Mittel- wert	CA	MN	SCE	
15	15	3–27	12	17–33 [30–60]	5 ^h	+	+	+	
34	23		8	0,008–2,4 ^e	<0,3	–	–	+	Mayer et al. 1991
32	8		5,1	0–0,3 ^e	0,04		–	+	Schulte et al. 1992
11	8		9,5	0,13–0,3 ^e	0,16		–	+	
10	10		3	60–69		+		+	Lerda und Rizzi 1992
47	47				<1			–	Tomkins et al. 1993

+ : positiv; – : negativ; (+) : schwach positiv

^a CA: Chromosomenaberrationen; MN: Mikronuklei; SCE: Schwesterchromatidaustausche

^b Maximale Konzentration eines Spülzyklus

^c Mittlere kumulative Dosis in mg Ethylenoxid über 6 Monate

^d Positiv für Erythroblasten und polychromatische Erythrozyten; negativ für periphere Blutlymphozyten

^e Zeit entspricht 8-Stunden-Mittelwert

^f Zahl in Klammern: Zahl der Exponierten, bei denen CA von Galloway et al. (1986) ausgewertet wurden

^g Akute Exposition durch einen undichten Sterilisator

^h 40-h-Mittelwert (abgeschätzt auf der Basis der Hämoglobinaddukte)

In vivo

Ethylenoxid bildet DNA- und Hämoglobin-Addukte nach In-vivo-Exposition (Osterman-Golkar et al. 1983; Potter et al. 1989; Segerbäck 1983, 1990; Walker et al. 1992, 1993; Wu et al. 1999). Diese Eigenschaft wurde zum Monitoring von Ethylenoxid-Expositionen am Arbeitsplatz genutzt (Calleman et al. 1978; Farmer et al. 1986; Hagmar et al. 1991; Högstedt et al. 1990).

Untersuchungen an somatischen Zellen

Säugetiere

In vielen Untersuchungen an somatischen Zellen von Ethylenoxid-exponierten Säugern einschließlich Primaten zeigte Ethylenoxid eine eindeutig mutagene Wirkung, die primär auf der klastogenen Eigenschaft beruht. Es wurden Chromosomenaberrationen, Mikronuklei sowie SCE beobachtet (Appelgren et al. 1978; Farooqi et al. 1993; Hochberg et al. 1990; Jenssen und Ramel 1980; Kelsey et al. 1988; Kligerman et al. 1983;

4 Ethylenoxid

Lynch et al. 1984; Ong et al. 1993; Ribeiro et al. 1987; Walker und Skopek 1993; Yager 1987; Yager und Benz 1982).

Exponierte Arbeiter

Bei Menschen, die am Arbeitsplatz gegen Ethylenoxid exponiert waren, wurde ab einer Ethylenoxid-Konzentration von 5 ml/m^3 eine Erhöhung von Chromosomenaberrationsraten in peripheren Lymphozyten beobachtet. Erhöhte Raten von Mikronuklei waren in allen Studien bei Expositionskonzentrationen über $0,4 \text{ ml/m}^3$ zu finden. Bis auf eine Studie von Hansen et al. (1984) waren alle Untersuchungen auf SCE bei Expositionskonzentrationen über 1 ml/m^3 positiv. Insgesamt waren die Befunde für alle genannten Endpunkte dosisabhängig (Tabelle 1).

Zusätzlich zu den in der Tabelle 1 genannten Endpunkten wurde auch die Häufigkeit von HPRT-Mutationen in Lymphozyten von Arbeitern nach Ethylenoxid-Exposition untersucht. Nach einer Exposition von 9 Krankenhausmitarbeitern gegenüber $20\text{--}25 \text{ ml Ethylenoxid/m}^3$ (Spitzenexposition nach Öffnen der Sterilisationskammer 72 ml/m^3) für ein- bis zweimal pro Woche über 2–6 Jahre konnte ein Anstieg der HPRT-Mutationen (55%) beobachtet werden, der jedoch statistisch nicht signifikant war ($p = 0,28$). Die Kontrollgruppe bestand aus 8 Verwaltungsangestellten, die in der Nähe der Krankenhäuser wohnten und nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten ausgewählt wurden. In einem weiteren Kollektiv von 15 Arbeitern einer betrieblichen Sterilisationsanlage waren 7 täglich mit Sterilisationsaufgaben betreut, die anderen 8 „bei Gelegenheit“. Die Exposition betrug $17\text{--}33 \text{ ml Ethylenoxid/m}^3$ (Spitzenexposition nach Öffnen der Kammern 400 ml/m^3) für 3–27 Jahre. Es zeigte sich, dass die Erhöhung der HPRT-Mutationsraten in den Lymphozyten gegenüber den 15 nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten passenden Kontrollpersonen aus dem selben Betrieb statistisch signifikant ($p = 0,003$) waren. Die HPRT-Mutationsraten der beiden Expositionsgruppen „täglich“ gegen „bei Gelegenheit“ waren nicht signifikant verschieden ($p = 0,70$; Tate et al. 1991 a, b).

Untersuchungen an Keimzellen

Dominant-Letaltest

Männliche Ratten ($n = 15$) wurden für 4 Stunden $100 \text{ ml Ethylenoxid/m}^3$ ausgesetzt und 10 Wochen lang jede Woche mit je 2 weiblichen Ratten verpaart. In den ersten 5 Wochen wurde ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der dominanten Letalmutationen beobachtet. Allerdings zeigten die Tiere leichte Intoxikationserscheinungen (Embree et al. 1977).

Männlichen NMRI-Mäusen ($n = 5$ pro Dosis) wurden einmalig 25, 50 oder $100 \text{ mg Ethylenoxid/kg KG}$ intravenös verabreicht. Die Tiere wurden mit je 3 weiblichen Mäusen pro Woche 8 Wochen lang gepaart. 17 Tage nach Beginn des Verpaarungszeitraums wurde die Zahl der gesamten Implantate, der toten Implantate und der lebenden Föten dokumentiert. Ein zweites Experiment wurde entsprechend durchgeführt. An 2 aufeinander folgenden Tagen wurde jeweils die Hälfte der Konzentration verabreicht. In beiden Experimenten konnten nur sporadisch, von der Dosis oder dem Stadium der Spermatogenese unabhängige dominante Letalmutationen beobachtet werden. Die mit Cyclophosphamid durchgeführten Kontrollexperimente waren dosisabhängig positiv (Appelgren et al. 1977).

Männlichen T-Stock-Mäusen ($n > 17$, nicht genau angegeben) wurde einmalig intraperitoneal 150 mg Ethylenoxid/kg KG verabreicht, und die männlichen Mäuse wurden 22 Tage lang mit weiblichen (SEC \times C57 Bl) F_1 -Mäusen verpaart. Die dominanten Letalmutationen stiegen deutlich an, wobei die stärksten Effekte bei einer Verpaarung in dem Zeitraum von 4,5 bis 7,5 Tagen nach der Exposition auftraten. Ausgehend von diesem Experiment wurde eine zweite Studie durchgeführt, in der männliche (101 \times C3H) F_1 -Mäuse mit weiblichen Mäusen von 4 unterschiedlichen Stämmen verpaart wurden. Der Verpaarungszeitraum betrug 3 Tage und begann 4,5 Tage nach der Ethylenoxid-Behandlung. In diesen Experimenten war die Induktion der dominanten Letalmutationen reproduzierbar. Die Art des Stammes hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis (Generoso et al. 1980).

Dominante Letalmutationen wurden nach inhalativer Behandlung männlicher Mäuse gegen 225 ml Ethylenoxid/m³ über einen Zeitraum von 2 ($n = 36$) oder 11 ($n = 58$) Wochen 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche untersucht. Die Verpaarung erfolgte für 4 Tage nach beendeter Exposition. In beiden Expositionsgruppen waren die dominanten Letalmutationen deutlich erhöht (Generoso et al. 1983).

In einer weiteren Studie wurden männliche (C3H \times 101) F_1 -Mäuse ($n = 24$ pro Gruppe) an vier aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 6 Stunden lang inhalativ gegenüber Ethylenoxid exponiert. Die Konzentrationen betrugen 300, 400 oder 500 ml/m³. Es wurde ein dosisabhängiger, nicht-linearer Anstieg der dominanten Letalmutationen beobachtet, wobei die stärksten Effekte nach einer Verpaarung in dem Zeitraum von 4 bis 8 Tagen nach der Exposition auftraten. In einer zweiten Studie wurde männlichen Mäusen insgesamt 1800 ml Ethylenoxid/m³ pro Tag in unterschiedlichen Konzentrationen (300 ml/m³ \times 6 h, 600 ml/m³ \times 3 h und 1200 ml/m³ \times 1,5 h) inhalativ verabreicht. Die höheren Konzentrationen der Exposition bei gleicher Dosis führten zu einem vermehrten Auftreten von dominanten Letalmutationen (Generoso et al. 1986).

Test auf erbliche Translokationen

Männlichen Mäusen wurden täglich über 5 Wochen, 5 Tage pro Woche, 30 ($n = 50$) oder 60 ($n = 75$) mg Ethylenoxid/kg KG intraperitoneal injiziert. Die Tiere wurden im Anschluss an die Behandlung über den Zeitraum von 1 Woche mit je 3 weiblichen Mäusen verpaart. Anzahl und Geschlecht der Nachkommen wurden dokumentiert, und alle männlichen Nachkommen wurden aufgezogen. Zur Erkennung der Translokationsträger wurde die Methode der sequentiellen Fertilitätsprüfung zur Identifizierung von sterilen und semisterilen F_1 -Tieren angewendet. Die Anzahl der Nachkommen pro Wurf war in der hohen Expositionsgruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Von den 406 männlichen Nachkommen dieser Gruppe waren 29 semisteril und 11 steril. Das Vorhandensein einer erblichen Translokation konnte bei 28 der 29 semisterilen Tiere zytogenetisch bestätigt werden. Bei der Untersuchung von insgesamt 100 primären Spermatozyten des verbleibenden Tieres konnte keine Translokation beobachtet werden. Das Tier wurde erneut mit 6 weiblichen Tieren verpaart. Die resultierende Inzidenz von 59% toten Implantaten betrachteten die Autoren als ausreichenden Hinweis für das Vorhandensein einer Translokation, obwohl andere genetische Schäden als Ursache für die Semisterilität nicht vollständig ausgeschlossen wurden. Für 9 der 11 sterilen Nachkommen konnten Translokationen zytogenetisch bestätigt werden, ein weiteres Tier hatte ein zusätzliches X-Chromosom, und das verbleibende war zytogenetisch normal. Insgesamt betrug demnach die beobachtete Translokationsrate bei

6 Ethylenoxid

der hohen Dosierung 9,36% (38 Translokationsträger unter 406 Nachkommen). Drei Tiere der insgesamt 456 männlichen Nachkommen aus der niedrigen Expositionsgruppe waren semisteril und 5 steril. Bei allen semisterilen Tieren und 3 sterilen Tieren wurden erbliche Translokationen zytogenetisch nachgewiesen. Die beiden anderen sterilen Mäuse hatten ein zusätzliches X- bzw. Y-Chromosom. Die Translokationsrate betrug demnach bei der niedrigen Dosierung 1,32% (6 Translokationsträger unter 456 Nachkommen). Unter den 822 Nachkommen der Kontrollgruppe fanden sich keine erblichen Translokationen (Generoso et al. 1980).

In einer weiteren Studie wurden 24 männliche Mäuse pro Expositionsgruppe gegen 165, 204, 250 oder 300 ml Ethylenoxid/m³ inhalativ exponiert. In den ersten 6 Wochen wurde die Exposition an 5 Tagen, in der siebten und achten Woche an 7 Tagen über einen Zeitraum von 6 Stunden durchgeführt. Während der letzten 10 Tage der Exposition und bis zu einem Tag danach wurden die Tiere mit nicht exponierten weiblichen Tieren verpaart. Nur männliche Nachkommen wurden aufgezogen und auf Translokationen untersucht. Dabei wurde ebenfalls die Methode der sequentiellen Fertilitätsprüfung zur Identifizierung von sterilen und semisterilen Tieren angewendet (Generoso et al. 1981). Zu den Trägern von Translokation wurden dabei alle semisterilen Nachkommen sowie die Anzahl der sterilen Nachkommen der exponierten Gruppe abzüglich der Anzahl steriler Nachkommen der Kontrollgruppen gerechnet. Zehn randomisiert ausgewählte semisterile, die meisten sterilen und alle Nachkommen mit fraglichen Befunden wurden außerdem zytogenetisch untersucht. Translokationen wurden bei allen zehn untersuchten semisterilen Nachkommen bestätigt. Die beobachteten 11 sterilen Nachkommen aus der Kontrollgruppe waren zytogenetisch normal. Demgegenüber zeigten die meisten sterilen Nachkommen der Ethylenoxid-exponierten Mäuse Translokationen in den primären Spermatozyten oder kurze Chromosomen in den mitotischen Metaphasen der untersuchten Nierenzellen. Die Translokationsraten betrugen in der Kontrollgruppe 0,05% (1/2068), in der 165-ml/m³-Gruppe 2,880% (32/1143), in der 204- ml/m³-Gruppe 5,09% (52/1021), in der 250-ml/m³-Gruppe 10,84% (88/812) und in der 300- ml/m³-Gruppe 25,53% (109/437) (Generoso et al. 1990). Die Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft in mittleren und hohen Dosen nicht linear. Rhomberg und Mitarbeiter haben versucht, verschiedene Modelle aus der Kanzerogenese durch Extrapolation der oben beschriebenen Daten auf den niedrigen Dosisbereich anzuwenden. Sie haben gefunden, dass die lineare Anpassung die obere Risikogrenze und die Weibull-Anpassung mit unabhängigem Hintergrund die untere Risikogrenze darstellt (Rhomberg et al. 1990).

Insgesamt läßt sich aus diesen beschriebenen Versuchen schliessen, dass Ethylenoxid erbliche Translokationen induziert.

Tests mit morphologischen und biochemischen Markern

Männliche Mäuse (DBA/J2) wurden 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 6 bis 7 Monate lang gegen 200 ml Ethylenoxid/m³ exponiert. Nach 7 Wochen wurden die Mäuse das erste Mal mit weiblichen C57Bl/6J-Mäusen verpaart. Alle lebenden Nachkommen der exponierten Gruppe (n = 1891) und der Kontrollgruppe (n = 1348) wurden auf morphologische und durch Proteingelelektrophorese erkennbare Mutationen hin untersucht. Mit der Elektrophorese wurden 32 Proteine aus Blut und Nierengewebe erfasst. Durch die Proteingelelektrophorese wurden bei zwei der Nachkommen aus der exponierten Gruppe Mutationen entdeckt. In dem einen Fall handelte es sich um eine

erhöhte Mobilität der Bande der Phosphogluconatdehydrogenase, in dem anderen um das vererbte Fehlen der Bande der paternalen Carboanhydrase (Car-2). Zytogenetische Untersuchungen des Car-2-Mutanten zeigten zwei reziproke Translokationen [T(12/15) und T(3/4)]. Unter den Nachkommen der mitgeführten Kontrollgruppe wurden mit der Gelelektrophorese keine Mutationen gefunden. In insgesamt 10 904 Nachkommen der historischen Kontrollen der Arbeitsgruppe war lediglich 1 Mutation entdeckt worden. Die Mutationsrate der exponierten Gruppe unterscheidet sich statistisch signifikant von der historischen Kontrollgruppe ($p < 0,02$). Vier der beobachteten 8 morphologischen Veränderungen der Nachkommen aus der exponierten Gruppe waren vererbbar. Bei zweien dieser Nachkommen wurden Translokationen nachgewiesen. Unter den Nachkommen aus der zugehörigen Kontrollgruppe war lediglich ein Tier mit morphologischen Veränderungen, die jedoch nicht vererbt wurden. Aus den 10 904 Nachkommen historischer Kontrollen hatten 4 morphologische Veränderungen, von denen keine vererbt worden waren. Die Inzidenz für morphologische Veränderungen unter den Nachkommen der Ethylenoxid-exponierten Tiere liegt statistisch signifikant ($p < 0,0001$) über der Inzidenz der historischen Kontrollen, aber nicht signifikant über der mitgeführten Kontrolle (Lewis et al. 1986, 1990). Da die Mutationsereignisse so selten sind, dass parallele Kontrollgruppen meist keine Mutanten aufweisen, sind die statistischen Vergleiche mit historischen Kontrollen desselben Labors legitim.

Bewertung

Für die Einstufung sind die experimentellen Tierversuche in vivo an Ratten und Mäusen mit inhalativer Exposition sowie die Arbeitsplatzstudien relevant. Ethylenoxid ist beim Menschen und im Tierversuch in somatischen Zellen eindeutig genotoxisch. Bei Mäusen und Ratten ist in mehreren Untersuchungen nach inhalativer Exposition mit Ethylenoxid in Keimzellen die Induktion von dominanten Letalmutationen und erblichen Translokationen nachgewiesen worden. Die beobachteten morphologischen und biochemischen Mutanten unter den Nachkommen Ethylenoxid-exponierter Mäuse zeigen in den meisten Fällen ebenfalls erbliche Translokationen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führen zu einer Einstufung von Ethylenoxid in Kategorie 2 für Keimzellmutogene.

Literatur

- Abrahams RH (1980) Recent studies with workers exposed to ethylene oxide. In: Jorkasky JF (Hrsg) The safe use of ethylene oxide: Proceedings of the educational seminar (HIMA Report 80 – 4), Health Industry Manufacturers Association, Washington DC, 27–38
- Appelgren LE, Eneroth G, Grant C (1977) Studies on ethylene oxide: whole-body autoradiography and dominant lethal test in mice. *Proc Eur Soc Toxicol* 18: 315–317
- Appelgren LE, Eneroth G, Grant C, Landström L-E, Tenghagen K (1978) Testing of ethylene oxide for mutagenicity using the micronucleus test in mice and rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 43: 69–71
- Bastlova T, Andersson B, Lambert B, Kolman A (1993) Molecular analysis of ethylene oxide-induced mutations at the HPRT locus in human diploid fibroblasts. *Mutat Res* 287: 283–292
- Calleman CJ, Ehrenberg L, Jansson B, Osterman-Golkar S, Segerbäck D, Svensson K, Wachtmeister CA (1978) Monitoring and risk assessment by means of alkyl groups in hemoglobin in persons occupationally exposed to ethylene oxide. *J Environ Pathol Toxicol* 2: 427–442

8 Ethylenoxid

- Embree JW, Lyon JP, Hine CH (1977) The mutagenic potential of ethylene oxide using the dominant-lethal assay in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 40: 261–267
- Farmer PB, Bailey E, Gorf SM, Törnqvist M, Osterman-Golkar S, Kautiainen A, Lewis-Enright DP (1986) Monitoring human exposure to ethylene oxide by the determination of haemoglobin adducts using gas chromatography-mass spectrometry. *Carcinogenesis* 7: 637–640
- Farooqi Z, Törnqvist M, Ehrenberg L, Natarajan AT (1993) Genotoxic effects of ethylene oxide and propylene oxide in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 288: 223–228
- Galloway SM, Berry PK, Nichols WW, Wolman SR, Soper KA, Stolley PD, Archer P (1986) Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. *Mutat Res* 170: 55–74
- Garry VF, Hozier J, Jacobs D, Wade RL, Gray DG (1979) Ethylene oxide: evidence of human chromosomal effects. *Environ Mutagen* 1: 375–382
- Garry VF, Opp CW, Wiencke JK, Lakatua D (1982) Ethylene oxide induced sister chromatid exchange in human lymphocytes using a membrane dosimetry system. *Pharmacology* 25: 214–221
- Generoso WM, Cain KT, Krishna M, Sheu CW, Gryder RM (1980) Heritable translocation and dominant-lethal mutation induction with ethylene oxide in mice. *Mutat Res* 73: 133–142
- Generoso WM, Cain KT, Krishna M, Cunningham EB, Hellwig CS (1981) Evidence that chromosome rearrangements occur after fertilization following postmeiotic treatment of male germ cells with EMS. *Mutat Res* 91: 137–140
- Generoso WM, Cumming RB, Bandy JA, Cain KT (1983) Increased dominant-lethal effects due to prolonged exposure of mice to inhaled ethylene oxide. *Mutat Res* 119: 377–379
- Generoso WM, Cain KT, Hughes LA, Sega GA, Braden PW, Gosslee DG, Shelby MD (1986) Ethylene oxide dose and dose-rate effects in the mouse dominant-lethal test. *Environ Mutagen* 8: 1–7
- Generoso WM, Cain KT, Cornett CM, Cacheiro NLA, Hughes LA (1990) Concentration-response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations. *Environ Mol Mutagen* 16: 126–131
- Greim H, Lehnert G (Hrsg) (2001) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 10. Lieferung, Ethylenoxid, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Hagmar L, Welinder H, Linden K, Attewell R, Osterman-Golkar S, Törnqvist M (1991) An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *Int Arch Occup Environ Health* 63: 271–277
- Hansen JP, Allen J, Brock K, Falconer J, Helms MJ, Shaver GC, Strohm B (1984) Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *J Occup Med* 26: 29–32
- Hatch GG, Conklin PM, Christensen CC, Anderson TM, Langenbach R, Nesnow S (1986) Mutation and enhanced virus transformation of cultured hamster cells by exposure to gaseous ethylene oxide. *Environ Mutagen* 8: 67–76
- Hochberg V, Shi X-C, Moorman W, Ong T (1990) Induction of micronuclei in rat bone marrow and spleen cells by varied dose-rate of ethylene oxide (Abstract No. 91). *Environ Mol Mutagen* 15: 26
- Högstedt B, Gullberg B, Hedner K, Kolnig AM, Mitelman F, Skerfving S, Widegren B (1983) Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas* 98: 105–113
- Högstedt B, Bergmark E, Törnqvist M, Osterman-Golkar S (1990) Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes in relation to alkylation of hemoglobin in workers exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Hereditas* 113: 133–138
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1994) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans: some industrial chemicals, Band 60, Lyon, 73–159
- Jenssen D, Ramel C (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mutat Res* 75: 191–202
- Karellova J, Jablonicka A, Vargova M (1987) Results of cytogenetic testing of workers exposed to ethylene oxide. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 31: 119–126
- Kelsey KT, Wiencke JK, Eisen EA, Lynch DW, Lewis TR, Little JB (1988) Persistently elevated sister chromatid exchanges in ethylene oxide-exposed primates: the role of a subpopulation of high frequency cells. *Cancer Res* 48: 5045–5050

- Kligerman AD, Erexson GL, Phelps ME, Wilmer JL (1983) Sister-chromatid exchange induction in peripheral blood lymphocytes of rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Mutat Res* 120: 37–44
- Kolman A, Bohusova T, Lambert B, Simons JWIM (1992) Induction of 6-thioguanine-resistant mutants in human diploid fibroblasts in vitro with ethylene oxide. *Environ Mol Mutagen* 19: 93–97
- Laurent C, Frederic J, Leonard AY (1984) Sister chromatid exchange frequency in workers exposed to high levels of ethylene oxide, in a hospital sterilization service. *Int Arch Occup Environ Health* 54: 33–43
- Lerda D, Rizi R (1992) Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 281: 31–37
- Lewis SE, Barnett LB, Felton C, Johnson FM, Skow LC, Cacheiro N, Shelby MD (1986) Dominant visible and electrophoretically expressed mutations induced in male mice exposed to ethylene oxide by inhalation. *Environ Mutagen* 8: 867–872
- Lewis SE, Barnett LB, Akeson EC, Davisson MT (1990) A new dominant neurological mutant induced in the mouse by ethylene oxide. *Mutat Res* 229: 135–139
- Li F, Segal A, Solomon JJ (1992) In vitro reaction of ethylene oxide with DNA and characterization of DNA adducts. *Chem Biol Interact* 83: 35–54
- Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, Burg JR, Gulati DK, Kaur P, Sabharwal PS (1984) Sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes from monkeys exposed to ethylene oxide and propylene oxide by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 76: 85–95
- Mayer J, Warburton D, Jeffrey AM, Pero R, Walles S, Andrews L, Toor M, Latriano L, Wazneh L, Tang D, Tsai W-Y, Kuroda M, Perera F (1991) Biologic markers in ethylene oxide-exposed workers and controls. *Mutat Res* 248: 163–176
- Ong T, Bi H-K, Xing S, Stewart J, Moorman W (1993) Induction of sister chromatid exchange in spleen and bone marrow cells of rats exposed by inhalation to different dose rates of ethylene oxide. *Environ Mol Mutagen* 22: 147–151
- Osterman-Golkar S, Farmer PB, Segerbäck D, Bailey E, Calleman CJ, Svensson K, Ehrenberg L (1983) Dosimetry of ethylene oxide in the rat by quantitation of alkylated histidine in hemoglobin. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 3: 395–405
- Pero RW, Widegren B, Högstedt B, Mitelman F (1981) In vivo and in vitro ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis. *Mutat Res* 83: 271–289
- Poirier V, Papadopoulou D (1982) Chromosomal aberrations induced by ethylene oxide in a human amniotic cell line in vitro. *Mutat Res* 104: 255–260
- Potter D, Blair D, Davies R, Watson WP, Wright AS (1989) The relationships between alkylation of hemoglobin and DNA in Fischer 344 rats exposed to [¹⁴C]ethylene oxide. *Arch Toxicol, Suppl* 13: 254–257
- Rhomberg L, Dellarco VL, Siegel-Scott C, Dearfield KL, Jakobson-Kram D (1990) Quantitative estimation of the genetic risk associated with the induction of heritable translocations at low-dose exposure: ethylenoxide as an example. *Environ Mol Mutagen* 16: 104–125
- Ribeiro LR, Rabello-Gay MN, Salvadori DMF, Pereira CAB, Becak W (1987) Cytogenetic effects of inhaled ethylene oxide in somatic and germ cells of mice. *Arch Toxicol* 59: 332–335
- Richmond GW, Abrahams RH, Nemenzo JH, Hine CH (1985) An evaluation of possible effects on health following exposure to ethylene oxide. *Arch Environ Health* 40: 20–25
- Sarto F, Cominato I, Pinton AM, Brovedani PG, Faccioli CM, Bianchi V, Levis AG (1984) Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 138: 185–195
- Sarto F, Clonfero E, Bartolucci GB, Franceschi C, Chiricolo M, Levis AG (1987) Sister chromatid exchanges and DNA repair capability in sanitary workers exposed to ethylene oxide: evaluation of the dose-effect relationship. *Am J Ind Med* 12: 625–637
- Sarto F, Tomanin R, Giacomelli L, Iannini G, Cupiraggi AR (1990) The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide. *Mutat Res* 244: 345–351
- Sarto F, Törnqvist MA, Tomanin R, Bartolucci GB, Osterman-Golkar SM, Ehrenberg L (1991) Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide. *Scand J Work Environ Health* 17: 60–64

10 Ethylenoxid

- Schulte PA, Boeniger M, Walker JT, Schober SE, Pereira MA, Gulati DK, Wojciechowski JP, Garza A, Froelich R, Strauss G, Halperin WE, Herrick R, Griffith J (1992) Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide. *Mutat Res* 278: 237–251
- Segerbäck D (1983) Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to ethene and ethene oxide. *Chem Biol Interact* 45: 139–151
- Segerbäck D (1990) Reaction products in hemoglobin and DNA after in vitro treatment with ethylene oxide and N-(2-hydroxyethyl)-N-nitrosourea. *Carcinogenesis* 11: 307–312
- van Sittert NJ, de Jong G, Clare MG, Davies R, Dean BJ, Wren LJ, Wright AS (1985) Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant. *Br J Ind Med* 42: 19–26
- Star EG (1980) Mutagene und zytotoxische Wirkung von Äthylenoxid auf menschliche Zellkulturen. *Zbl Bakt Hyg I. Abt Orig B* 170: 548–556
- Stolley PD, Soper KA, Galloway SM, Nichols WW, Norman SA, Wolman SR (1984) Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 129: 89–102
- Tan EL, Cumming RB, Hsie AW (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of ethylene oxide in the CHO/HGPRT system. *Environ Mutagen* 3: 683–686
- Tates AD, van Dam FJ, van Mossel H, Schomaker H, Thijssen JCP, Woldring VM, Zwinderman AH, Natarajan AT (1991 a) Use of the clonal assay for the measurement of frequencies of HPRT mutants in T-lymphocytes from five control populations. *Mutat Res* 253: 199–213
- Tates AD, Grummt T, Törnqvist M, Farmer PB, van Dam FJ, van Mossel H, Schoemaker HM, Osterman-Golkar S, Uebel C, Tang YS, Zwinderman AH, Natarajan AT, Ehrenberg L (1991 b) Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 250: 483–497
- Tomkins DJ, Haines T, Lawrence M, Rosa N (1993) A study of sister chromatid exchange and somatic cell mutation in hospital workers exposed to ethylene oxide. *Environ Health Perspect* 101, Suppl 3: 159–164
- Tucker JD, Xu J, Stewart J, Baci PC, Ong TM (1986) Detection of sister chromatid exchanges induced by volatile genotoxicants. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 6: 15–21
- Walker VE, Skopek TR (1993) A mouse model for the study of in vivo mutational spectra: sequence specificity of ethylene oxide at the hprt locus. *Mutat Res* 288: 151–162
- Walker VE, Fennell TR, Upton PB, Skopek TR, Prevost V, Shuker DEG, Swenberg JA (1992) Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)-guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res* 52: 4328–4334
- Walker VE, Fennell TR, Upton PB, MacNeela JP, Swenberg JA (1993) Molecular dosimetry of DNA and hemoglobin adducts in mice and rats exposed to ethylene oxide. *Environ Health Perspect* 99: 11–17
- Wu KY, Ranasinghe A, Upton PB, Walker VE, Swenberg JA (1999) Molecular dosimetry of endogenous and ethylene oxide-induced N7-(2-hydroxyethyl)guanine formation in tissues of rodents. *Carcinogenesis* 20: 1787–1792
- Yager JW (1987) Effect of concentration-time parameters on sister-chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide inhalation. *Mutat Res* 182: 343–352
- Yager JW, Benz RD (1982) Sister chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure. *Environ Mutagen* 4: 121–134
- Yager JW, Hines CJ, Spear RC (1983) Exposure to ethylene oxide at work increases sister chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes. *Science* 219: 1221–1223
- Zamora PO, Benson JM, Li AP, Brooks AL (1983) Evaluation of an exposure system using cells grown on collagen gels for detecting highly volatile mutagens in the CHO/HGPRT mutation assay. *Environ Mutagen* 5: 795–801
- Zhong BZ, Gu ZW, Whong WZ, Wallace WE, Ong TM (1992) Comparative study of micronucleus assay and chromosomal aberration analysis in V79 cells exposed to ethylene oxide. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 11: 227–233

abgeschlossen am 28.02.2002