



Ableitung eines vorläufigen Geringfügigkeitsschwellenwertes (GFS-Wert) für 1,3-Dioxolan

Dr. Stefan Feisthauer (G3)
Dr. Gerd Rippen (Göttingen)

Wiesbaden, Dezember 2018



Für eine lebenswerte Zukunft

Impressum

Ableitung eines vorläufigen Geringfügigkeitsschwellenwertes (GFS-Wert) für 1,3-Dioxolan

Dieses Dokument wurde erarbeitet von:

Dr. Stefan Feisthauer Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie
Dr. Gerd Rippen Göttingen

Herausgeber, © und Vertrieb:
Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie
Rheingaustraße 186
65203 Wiesbaden

Telefon: 0611 69 39-111
Telefax: 0611 69 39-555
E-Mail: vertrieb@hlnug.hessen.de

www.hlnug.de

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie für die Beachtung privater Rechte Dritter. Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
1 Stoffdaten.....	5
1.1 Allgemeine Informationen	5
1.2 Physikalisch-chemische Eigenschaften.....	6
1.3 Bioakkumulation	6
2 Einstufungen	7
3 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für 1,3-Dioxolan	9
3.1 Datenrecherche für die Humantoxikologie	9
3.2 Datenrecherche für die Ökotoxikologie	9
3.3 Beurteilung der gesundheitlichen Wirkung von 1,3-Dioxolan in Tierversuchen	10
3.3.1 Orale Aufnahme.....	10
3.3.1.1 Akute orale Toxizität	10
3.3.1.2 Subakute, subchronische und chronische orale Toxizität	10
3.3.2 Dermale Aufnahme	13
3.3.3 Inhalative Aufnahme	13
3.3.3.1 Akute inhalative Toxizität.....	13
3.3.3.2 Subakute und subchronische inhalative Toxizität	13
3.3.4 Reproduktionstoxizität	15
3.3.4.1 Fertilität	15
3.3.4.2 Entwicklungstoxizität.....	16
3.3.5 Gentoxizität	18
3.3.6 Kanzerogenität.....	19
3.3.7 Endokrine Wirkungen	19
3.4 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes GFS_{human} für 1,3-Dioxolan	20
3.4.1 Zusammenfassung der aus den Tierversuchen abgeleiteten No-observed adverse effect level (NOAEL)	20
3.4.2 Ableitung tolerabler täglicher Dosen.....	21
3.4.3 Tolerable Trinkwasserkonzentration und GFS_{human}	21
3.5 Zusammenstellung der ökotoxikologischen Daten zu 1,3-Dioxolan.....	23
3.5.1 Fische	23
3.5.2 Aquatische Invertebraten.....	23
3.5.3 Algen.....	23
3.5.4 Mikroorganismen	23
3.5.5 Errechnete Wirkungsdaten	23
3.6 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes GFS_{aquat} für 1,3-Dioxolan	24
4 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für 1,3-Dioxolan	26
5 Verwendete Literatur	27

Zusammenfassung

1,3-Dioxolan dient zur Herstellung modifizierter Polyoxymethylen-Kunststoffe; es ist ein Lösungsmittel und Riechstoff. Die Produktionsmenge in der EU beträgt mehr als 1000 t/a.

Im subakuten Tierversuch an Ratten betrug der beobachtete No-observed adverse effect level (NOAEL) bei oraler Aufnahme 75 mg/(kg KG d). Bei inhalativer Exposition über 13 Wochen wurden bei 900 mg/m³ intermittierend im Tierversuch keine Wirkungen beobachtet; die äquivalente kontinuierliche Dosis betrug 135 mg/(kg KG d) für männliche Ratten bzw. 205 mg/(kg KG d) für die Weibchen.

1,3-Dioxolan wirkt Fruchtbarkeitsschädigend und teratogen: Bei 145 mg/(kg KG d) und mehr wurde in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten verzögerte Knochenbildung beobachtet. Ein Screeningtest an Kaninchen ergab bei 188 mg/(kg KG d) erhebliche teratogene Wirkungen, u.a. fehlende Gliedmaßen. Der NOAEL lag in diesen Untersuchungen bei 70 mg/(kg KG d) bzw. 47 mg/(kg KG d).

Gentoxische oder Krebs erzeugende Wirkungen wurden geprüft, aber nicht beobachtet.

Auf der Basis des NOEL im Tierversuch von 47 mg/(kg KG d) ergibt sich für 1,3-Dioxolan mit einem Extrapolationsfaktor von 1000 eine vorläufige tolerable Dosis von 47 µg/(kg KG d), Endpunkt Entwicklungstoxizität. Umgerechnet auf eine 70 kg schwere Person und eine Trinkwasseraufnahme von 2 L/d entspricht dies einer Trinkwasserkonzentration von 1650 µg/L. 1,3-Dioxolan wird nach den vorliegenden Informationen als Lösungsmittel und Riechstoff in Konsumartikeln verwendet. Deshalb sollte der „unfreiwillige“ Expositionsbeitrag über das Trinkwasser nicht mehr als 10 Prozent betragen. Daraus resultiert ein Vorschlag für einen Geringfügigkeitsschwellenwert auf humantoxikologischer Basis (gerundet) GFS_{human} (vorläufig) = 160 µg/L.

Mit den Ergebnissen aus Tests an den Standardorganismen Fisch, Daphnien und Algen ist der ökotoxikologische Basisdatensatz vollständig. Mit dem üblichen Ausgleichfaktor 1000 ergibt sich daraus ein vorläufiger GFS_{aquat} von 1000 µg/L. Dieser liegt demnach deutlich höher als der humantoxikologisch abgeleitete GFS-Wert.

Vorgeschlagen wird ein **vorläufiger humantoxikologisch begründeter Wert** von:

GFS_{gesamt} (vorläufig) = 160 µg/L.

1 Stoffdaten

1.1 Allgemeine Informationen

Synonyme:

1,3-Dioxacyclopentan, Glykolmethylenether, Formalglykol, Glykolformal, Formaldehyd-Ethylenacetal

CA-Bezeichnung:

1,3-Dioxolane

EINECS-Nummer:

211-463-5

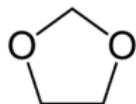
CAS-Nummer:

646-06-0

Summenformel:

$C_3H_6O_2$

Strukturformel:



Molare Masse:

74,08 g/mol

Verwendung:

zur Herstellung modifizierter Polyoxymethylen-Kunststoffe (POM) [HSDB 2018, WIKIPEDIA 2018]

Lösungsmittel in Klebstoffen, Beschichtungen, Farben, Verdünnern und Farbentfernern [ECHA 2018]

Riechstoff in Parfüms, Kosmetika und Körperpflegemitteln [ECHA 2018]

und in Schmierstoffen [ECHA 2018]

Biologischer und abiotischer Abbau:

Closed-Bottle-Test (OECD 301D): in 35 Tagen 3,7 % des theoretischen Sauerstoffbedarfs:
nicht leicht biologisch abbaubar [NEWMOA 2001, ECHA 2018]

nach 15 Tagen 12 % Transformation: nicht leicht biologisch abbaubar [U.S. EPA 2009]

Hydrolyse:

unter Umweltbedingungen nicht wahrscheinlich, da keine hydrolysierbaren Gruppen

1.2 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Dissoziationskonstante (pK_a-Wert):

1,3-Dioxolan ist unter Umweltbedingungen nicht dissoziiert

Wasserlöslichkeit:

bei 20 °C: 500 g/L (sehr gut löslich)

Dampfdruck:

bei 20 °C: 11 000 Pa (stark flüchtig)¹

Henry-Koeffizient H = c(Luft)/c(Wasser):

bei 20 °C: H = 0,00067 (berechnet), d. h. mäßig flüchtig aus Wasser

Mobilität:

Mit einem sehr niedrigen Verteilungskoeffizienten und mäßiger Flüchtigkeit ist 1,3-Dioxolan sehr mobil; es ist aus Wasser sowie aus feuchten und trockenen Böden flüchtig.

1.3 Bioakkumulation

Bioakkumulation:

in aquatischen Organismen gering

Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser (log P_{ow}):

-0,37 (nicht akkumulierend)

¹ Mittelwert für den Dampfdruck bei 20 °C aus

P = 9330 Pa [NEWMOA 2001, Auer 1989, U.S. EPA 2009],

P = 10 100 Pa (statische Methode) [ECHA 2018],

P = 10 530 Pa [EPI SUITE 2012, HSDB 2018],

P = 11 400 Pa [WIKIPEDIA 2018] und

P = 13 300 Pa [Merck 2018]:

P (20 °C)(n=5) = 10 930 ± 1520 Pa

2 Einstufungen

Wassergefährdungsklasse 1 (schwach wassergefährdend) [UBA 2018]

Arbeitsplatzgrenzwert (MAK-Wert) 50 ppmv, 150 mg/m³ [DFG 2018, TRGS 900 2018];

Schwangerschaftsgruppe B: Risiko der Fruchtschädigung wahrscheinlich, kann auch bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht ausgeschlossen werden [DFG 2018]

Kennzeichnung Z: Risiko der Fruchtschädigung kann auch bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes nicht ausgeschlossen werden [TRGS 900 2018]

Europäische Chemikalienagentur [ECHA 2018]:

kein No-Effect-Level für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet.

Derived No-Effect-Level (DNEL) für den Arbeitsplatz:

DNEL (dermal) = 1,18 mg/(kg KG · d), Endpunkt Entwicklungstoxizität, Extrapolationsfaktor 40

DNEL (Inhalation) = 3,3 mg/m³, Endpunkt Entwicklungstoxizität, Extrapolationsfaktor 25

EU:

1,3-Dioxolan wird in der EU in Mengen von mehr als 1000 t/a produziert [ECHA 2018].

1,3-Dioxolan wurde 2016 aufgenommen in die Liste der 138 Stoffe, die zwischen 2016 und 2018 im Rahmen des fortlaufenden Aktionsplans der EU (Community Rolling Action Plan, CoRAP) wegen des Verdachts auf negative Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit bzw. die Umwelt von den EU-Mitgliedstaaten bewertet werden sollen. Zuständig für 1,3-Dioxolan sind die deutschen Behörden [ECHA 2016] (federführend: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, BAUA). In der CoRAP-Liste sind als ursprüngliche Bedenken in Bezug auf 1,3-Dioxolan aufgeführt:

- vermutete Mutagenität,
- vermutete Reproduktionstoxizität,
- breite Verwendung,
- Verbraucher-Verwendung,
- Exposition empfindlicher Bevölkerungsgruppen,
- große Produktionsmenge

In den Aktualisierungen dieses Aktionsplans 2017 und 2018 ist 1,3-Dioxolan nicht mehr aufgeführt [ECHA 2017-2018].

bestehende Einstufungen [ECHA 2018]:

- Kategorie 1B: Stoff, der wahrscheinlich beim Menschen reproduktionstoxisch ist
- H360D: Kann das Kind im Mutterleib schädigen
- H319: Verursacht schwere Augenreizung
- H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar

3 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für 1,3-Dioxolan

3.1 Datenrecherche für die Humantoxikologie

Zunächst wurde nach vorliegenden Bewertungen anerkannter Institutionen gesucht. Dazu wurden folgende Informationssysteme genutzt:

- TOXNET ("Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases") der United States National Library of Medicine (<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>) mit den Unterdatenbanken
 - TOXLINE (Toxicology Literature Online): 1119 Einträge, davon je 300 geprüft nach "Relevanz" und "Publikationsjahr" (2018-2009);
<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm>
 - Hazardous Substances Databank (HSDB),
 - Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS), 1 Publikation;
 - Developmental and Reproductive Toxicology (DART), 46 Einträge,
 - Genetic Toxicology (GENETOX), kein Eintrag

Keinen (relevanten) Eintrag gab es in:

- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
- Toxicological Profile Information Sheet, United States - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. ATSDR)
(<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html>)
- IRIS (Integrated Risk Information System) der U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/iris.htm>)
- Toxicological Profile Information Sheet, United States - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. ATSDR)
(<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html>)
- SCORECARD Chemical Profile (http://www.scorecard.org/chemical_profiles/)

3.2 Datenrecherche für die Ökotoxikologie

Es wurden die folgenden elektronischen Quellen auf Einzelinformationen zur aquatischen und terrestrischen Toxizität von 1,3-Dioxolan durchsucht:

- ECOTOX (Ecotoxicology), U.S. EPA (<https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>)

- Hazardous Substances Databank (HSDB)
(<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>)

Keinen Eintrag gab es in

- ETOX (Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele),
Umweltbundesamt (<https://webetox.uba.de/webETOX/index.do>)

3.3 Beurteilung der gesundheitlichen Wirkung von 1,3-Dioxolan in Tierversuchen

3.3.1 Orale Aufnahme

3.3.1.1 Akute orale Toxizität

Zur akuten oralen Toxizität von 1,3-Dioxolan gibt es die folgenden Angaben:

Ratte:

LD₅₀ = 3000 mg/kg KG [Merck 2018, U.S. EPA 1983];

LD₅₀ = 5200 mg/kg KG [MAK 2007, NEWMOA 2001, HSDB 2018, U.S. EPA 2009, Bio Dynamics 1980c, Liste Toxizitätsstudien 2018];

LD₅₀ > 5400 mg/kg KG [NEWMOA 2001, U.S. EPA 2009];

LD₅₀ = 5800 mg/kg KG [MAK 2007, HSDB 2018, Liste Toxizitätsstudien 2018]

Maus:

LD₅₀ = 3200 mg/kg KG [MAK 2007, HSDB 2018]

3.3.1.2 Subakute, subchronische und chronische orale Toxizität

Eine 4-Wochen-Applikation bei Albino-Ratten von 0, 0,5, 1,0 oder 2,0 % 1,3-Dioxolan im Trinkwasser (nominal) entsprechend 0, 625, 1250 oder 2500 mg/(kg KG d) (Annahme: 400 g Körpergewicht, 50 ml/d Trinkwasseraufnahme [MAK 2007]) führte in einer „Range-Finding-Study“ zur Körpergewichtsabnahme der Männchen ab 1250 mg/(kg KG d), bei den Weibchen ab 2500 mg/(kg KG d) [IBT 1977; MAK 2007]. Die Trinkwasseraufnahme war in der niedrigsten Dosisgruppe bei den Weibchen, in den höheren Dosisgruppen bei Männchen und Weibchen geringer als in den Kontrollgruppen.

Die Applikation bei Albino-Mäusen von 0, 0,5, 1,0 oder 2,0 % 1,3-Dioxolan im Trinkwasser (nominal) über 4 Wochen entsprechend 0, 1250, 2500 oder 5000 mg/(kg KG d) (Annahme: 20 g Körpergewicht, 5 ml/d Trinkwasseraufnahme [MAK 2007]) bewirkte in einer „Range-Finding-Study“ keine signifikante Körpergewichtsabnahme von Männchen und Weibchen auch bei der höchsten Dosis [IBT 1977; MAK 2007], allerdings war die Trinkwasseraufnahme bei den beiden höheren Dosisgruppen der Weibchen verringert [IBT 1977].

Eine 4-Wochen-Applikation in Syrischen Hamstern von 0, 0,5, 1,0 oder 2,0 % 1,3-Dioxolan im Trinkwasser (nominal) entsprechend 0, 500, 1000 oder 2000 mg/(kg KG d) (Annahme: 200 g Körpergewicht, 20 ml/d Trinkwasseraufnahme [MAK 2007]) führte in einer „Range-Finding-Study“ zu keinen signifikanten Körpergewichtsabnahmen von Männchen und Weibchen [IBT 1977; MAK 2007].

Eine 14-tägige orale 1,3-Dioxolan-Applikation von 0, 75, 250, 750 oder 2000 mg/(kg KG d) mit der Schlundsonde führte bei männlichen Ratten ab 250 mg/(kg KG d) zu signifikanten Erniedrigungen der Thrombozytenzahl, der Körpergewichtszunahme und des Futterverbrauchs. Ab 750 mg/(kg KG d) waren die relativen Organgewichte bei männlichen und weiblichen Tieren verändert (Leber erhöht, Thymus erniedrigt). Bei 2000 mg/(kg KG d) zeigten sich u.a. erhöhte relative Gewichte und histologischer Veränderungen der Nieren (♀: Nierenbeckenentzündungen). Männliche Tiere zeigten zudem bei dieser Dosis multifokale Degenerationen der Testes. Der **No-observed adverse effect level (NOAEL)** liegt bei **75 mg/(kg KG d)**, Endpunkte reduzierte Körpergewichte in Männchen und Weibchen, reduzierte Leukozyten- und Lymphozytenzahlen in den Weibchen und eine reduzierte Blutplättchenzahl in den Männchen, jeweils beobachtet bei 250 mg/(kg KG d) [ECHA 2018].

1975-1977 wurde eine orale 2-Jahres-Studie mit Albinoratten von Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) im Auftrag von PPG Industries durchgeführt [EPL 1985, ECHA 2018]. Eine Auswertung hinsichtlich der Ausbildung von Tumoren erfolgte nicht. Diese Studie wurde nicht veröffentlicht; es gibt keinen autorisierten Endbericht. Für ein retrospektives Daten-Audit im Auftrag von Ferro Corp. wurde Experimental Pathology Laboratories (EPL) 1985 ein Entwurf des Endberichts vorgelegt, vollständig, aber ohne die Unterschriften des Supervisors und der Qualitätskontrolle. In [EPL 1985] ausgewertet wurden auch die Rohdaten; sie wurden mit dem Endbericht-Entwurf verglichen. Nicht alle Kriterien der Guten Laborpraxis (GLP) waren in der IBT-Studie erfüllt – sie datiert aus der Zeit vor der Einführung der GLP [EPL 1985]. Die Zahl der klinischen Beobachtungen war nach [EPL 1985] nicht ausreichend, dies wurde aber wegen der relativ geringen Mortalität der Versuchstiere für nicht bedeutend gehalten.

Jede Versuchstiergruppe bestand aus 60 Albinoratten, insgesamt 360 Tieren (Männchen und Weibchen) der Dosierungen 0, 0,03 und 0,10 % im Trinkwasser (laut Versuchsprotokoll). Größter Mangel der Studie ist das Fehlen einer analytischen Überprüfung des flüchtigen 1,3-Dioxolans im applizierten Trinkwasser, das wöchentlich zubereitet wurde².

² aus [EPL 1985]:

Die nominalen Dosen entsprechen 300 und 1000 mg 1,3-Dioxolan je Liter. Mit einem mittleren Standardgewicht männlicher und weiblicher Ratten (350 g/Tier) und einer Wasseraufnahme von 49 ml/Tag [Methoden und Maßstäbe 1999] errechnen sich daraus grob – ohne Auswertung der Rohdaten des Langzeitversuchs – Körperdosen der Männchen bzw. Weibchen von ca. 40 mg/(kg KG d) bei 300 mg 1,3-Dioxolan/L und 140 mg/(kg KG d) bei 1000 mg 1,3-Dioxolan/L.

Die chronische Studie zeigte keine statistisch relevanten Wirkungen der Testsubstanz auf Körpergewichte, Futter- und Wasseraufnahme, klinische hämatologische oder biochemische Parameter. Beobachtet wurde eine leichte Abnahme der Testes-Gewichte und eine Zunahme der Milz-Gewichte in der Gruppe männlicher Ratten mit der höheren Dosis. Diese Befunde waren nicht signifikant, was auf die geringe Zahl untersuchter Tiere am Schluss der 2-Jahres-Studie zurückzuführen sein könnte [EPL 1985]. Diese unvollendete Studie ist unseres Erachtens **nicht valide**, sie kann aber als zusätzliche Information zur chronischen Toxizität herangezogen werden.

Die ECHA (2018) bewertet die unvollständige Studie trotz der offensichtlichen gravierenden Mängel sogar mit der Validität 2 („vertrauenswürdig mit Einschränkungen“).

Unter Vorbehalt wegen des Fehlens einer analytischen Überprüfung des Trinkwassers und einer angemessenen Zahl abschließend untersuchter Tiere kann die geschätzte Dosis der Männchen von 140 mg/(kg KG d) als Lowest observed adverse effect level (LOAEL) angesehen werden, **ca. 40 mg/(kg KG · d) als No-observed adverse effect level (NOAEL)**. Wegen der gravierenden Mängel wird diese Studie bei der Ableitung der humantoxischen Wirkschwelle nicht berücksichtigt.

Protocol Requirements:

Experimental Design:

Group	Number of Animals		Dosage Level (%)
	Male	Female	
Control	60	60	None
T-I	60	60	0.03
T-II	60	60	0.10

Voluntary oral ingestion; ad libitum administration of drinking water containing test material. Ingestion of test material will be for one year only followed by a year holding period before sacrifice.

Data Review Findings:

1. Examination of the raw data did not reveal any records of the actual mixing of dioxolane in the drinking water on a weekly basis.
2. A single handwritten page was found in the raw data which was apparently a calculation for the amount of dioxolane required for this study (Reference Number 13). The dosage levels recorded on this document are incorrect. The amount of dioxolane required for this study was calculated on the basis that one group of animals would receive .01% and another group would receive .3% of dioxolane in the drinking water; whereas, the actual protocol-required concentrations were .03% and .1%.
3. Correspondence is present in the raw data which indicate that samples of dioxolane were return to the sponsor for analysis. No analysis was done of the dioxolane and drinking water mixtures administered to the test animals.
4. The final report describes in detail how dioxolane was added to the drinking water (Reference Number 14).

3.3.2 Dermale Aufnahme

Zur akuten dermalen Toxizität von 1,3-Dioxolan gibt es die folgenden Angaben:

Kaninchen:

LD₅₀ = 8500 mg/kg KG [HSDB 2018];

LD₅₀ = 9100 mg/kg KG [Merck 2018];

LD₅₀ ≥ 15 000 mg/kg KG [MAK 2007, HSDB 2018, U.S. EPA 1983]

3.3.3 Inhalative Aufnahme

3.3.3.1 Akute inhalative Toxizität

Zur akuten Inhalationstoxizität von 1,3-Dioxolan gibt es die folgenden Angaben:

Ratte:

LC₅₀ (4 h) = 21 000 mg/m³ [Merck 2018, HSDB 2018];

LC₅₀ (4 h) = 68 400 mg/m³ [Bio Dynamics 1980d, MAK 2007, U.S. EPA 2009, ECHA 2018, Merck 2018, HSDB 2018, Liste Toxizitätsstudien 2018];

LC₅₀ (1,5 h) = 79 000 mg/m³ [U.S. EPA 2009];

LC₅₀ (4 h) = 87 000 mg/m³ [MAK 2007, HSDB 2018, Liste Toxizitätsstudien 2018]

Meerschweinchen:

LC₅₀ (4 h) = 166 000 mg/m³ [MAK 2007, HSDB 2018, Liste Toxizitätsstudien 2018]

Kaninchen:

LC₅₀ (4 h?) = 118 000 mg/m³ [MAK 2007, HSDB 2018, Liste Toxizitätsstudien 2018]

3.3.2.2 Subakute und subchronische inhalative Toxizität

Sprague-Dawley-Ratten wurden über 14 Tage (6 h/d, 5 d/Woche) gegenüber 3.000 und 10.000 mg/m³ (gemessen) exponiert. Körpergewichte, Organgewichte sowie die Ergebnisse der Klinischen Chemie und der Nekroskopie (Makropathologie) waren unauffällig. Eine leichte Verringerung der Leukozytenzahl in Männchen und Weibchen der höchsten Dosisgruppe wurde als einzige (schwache) Wirkung von 1,3-Dioxolan verzeichnet [Bio Dynamics 1981].

Ab 6100 mg/m³ waren die Leukozytenzahlen von F-344-Ratten nach 14-tägiger Exposition signifikant erniedrigt. Bei 15 200 mg/m³ traten vorübergehende Koordinationsstörungen auf [MAK 2007].

In einer subchronischen 13-Wochen-Studie [Dow Chemical Company 1990] inhalierten Fischer-Ratten (10 Tiere je Geschlecht und Konzentration) 0, 900, 3000 oder 9100 mg/m³ (gemessen) täglich 6 Stunden an 5 Tagen/Woche. In allen männlichen Ratten war die

Leukozytenzahl erniedrigt, bei der mittleren und hohen Konzentration statistisch signifikant, ebenso die relativen Milzgewichte.

Die Weibchen zeigten bei den beiden höheren Konzentrationen niedrigere relative Milzgewichte, bei der höchsten Konzentration auch absolut. Die relativen Lebergewichte waren bei den Weibchen bei der mittleren und hohen Konzentration statistisch signifikant erhöht, bei der hohen auch absolut. Die Männchen zeigten bei der hohen Konzentration erhöhte relative und absolute Lebergewichte.

Bezüglich der Leukozytenabnahme ist in [MAK 2007] eine **No-observed adverse effect concentration (NOAEC)** von 900 mg/m³ angegeben. Eine Umrechnung der intermittierenden auf kontinuierliche Exposition erfolgte dort nicht, wohl aber in [ECHA 2018]:

Mit der über die mittleren Körpergewichte der Versuchstiere³ errechneten täglich inhalierten Dosis von 32 mg je Tag und Tier ergibt sich eine äquivalente Dosis (**NOAEL**) von **135 mg/(kg KG d)** für Männchen bzw. **205 mg/(kg KG d)** für Weibchen [ECHA 2018].

Die Wirkung war reversibel (8 Wochen Beobachtungszeit). Das Verhältnis der Leukozytenzahl zur Gesamtzahl der Blutzellen im Knochenmarksausstrich war nicht signifikant verändert, auch waren im Knochenmark histologisch keine weiteren toxischen Effekte feststellbar. Das gleiche gilt für die histologischen Befunde des nasalen Gewebes, untersucht (nur) an je einem Tier der höchsten Dosisgruppe und der Kontrolle [MAK 2007].

In einer Pfad-zu-Pfad-Umrechnung (Körperdosis Mensch aus Luftkonzentration) würde sich auf andere Weise aus den Atemvolumina Ratte 0,223 m³/d zu Mensch 20 m³/d mit 70 kg/Mensch [Methoden und Maßstäbe 1999] der NOAEL oral zu ca. 100 mg/(kg KG d) errechnen, 100 % Resorption vorausgesetzt.

Haut- und Augenreizung

Dioxolan führt beim Kaninchen zu Hautreizung und starker Augenreizung [Bio Dynamics 1980a,b; Goodyear 1983, U.S. EPA 2009, HSDB 2018]

Sensibilisierende Wirkung

Beim Meerschweinchen wurde Hautsensibilisierung beobachtet [U.S. EPA 2009]. Nach [MAK 2007] wirkt 1,3-Dioxolan dagegen am Tier nicht hautsensibilisierend; Untersuchungen zur hautsensibilisierenden Wirkung sind hiernach nicht bewertbar.

Zur Atemwegsensibilisierung liegen keine Daten vor [MAK 2007].

³ Männchen: 239 g, Weibchen 157 g [ECHA 2018]

3.3.4 Reproduktionstoxizität

3.3.4.1 Fertilität

orale Applikation

Bei Ratten wurden bei einer maternaltoxischen oralen Dosis von 1000 mg/(kg KG d) mit der Schlundsonde entwicklungsstoxische Wirkungen beobachtet [MAK 2007, 2012]. Bei Applikation von 2000 mg/(kg KG d) mit der Schlundsonde über 14 Tage zeigten 2 von 10 männlichen Ratten multifokale Degenerationen der Testes [MAK 2007, 2012].

Eine orale Applikation von 0, 580 oder 1160 mg/(kg KG d) (5d/Woche) über 8 Wochen bewirkte bei Ratten in der niedrigen Dosis (580 mg/(kg KG d)) Abblätterungen des Samenepithels und bei 1160 mg/(kg KG · d) Atrophien und Nekrosen in den Testes [MAK 2007].

In einer 1-Generationen-Reproduktionsstudie mit Charles-River-Albino-Ratten [IBT 1975/76, PPG Industries 1983] erhielten nur die Männchen 90 Tage vor der Paarung 0,5 oder 1,0 % 1,3-Dioxolan im Trinkwasser (nominal, ca. 500 bzw. 1000 mg/(kg KG d)). Während der Paarungszeit erhielten Männchen und Weibchen weiter die Dosis, die Weibchen auch während der Trage-, Säuge- und Entwöhnungszeit. Die Applikation führte bei beiden Dosierungen zu geringerer Kopulationshäufigkeit, geringeren trächtigen Weibchen, Zunahme der Totgeburten sowie zu einer geringeren Nachkommenzahl, erhöhter Mortalität und verringertem Körpergewicht der Nachkommen bei der hohen Dosis. Die anschließende Paarung mit unbehandelten Männchen zeigte eine verringerte Fruchtbarkeit der Weibchen [U.S. EPA 2009]. Der NOAEL für die Reproduktionstoxizität ergibt sich aus dieser Studie zu < 500 mg/(kg KG · d). Die Studie ist nach [MAK 2007, 2012] nicht richtlinienkonform, daher nicht valide, nach [U.S. EPA 2009] wird sie als zusätzliche Information gewertet.

In einer Folgestudie wurden Charles-River-Albino-Ratten 0,01 %, 0,03 % oder 0,1 % im Trinkwasser appliziert (ca. 10, 30 bzw. 100 mg/(kg KG d)), wiederum 90 Tage vor der Paarung und dann wie in der vorangegangenen Studie. Es wurden keine durch 1,3-Dioxolan hervorgerufene Wirkungen beobachtet, d. h. der nicht durch einen LOAEL belegte „**NOAEL**“ für **Reproduktionstoxizität** beträgt **100 mg/(kg KG · d)** [U.S. EPA 2009]. Die Studie ist nach [MAK 2007, 2012] nicht richtlinienkonform.

Inhalation

In einer subchronischen 13-Wochen-Studie inhalierten Fischer-Ratten (10 Tiere je Geschlecht und Konzentration) 0, 900, 3030 oder 9100 mg/m³ täglich 6 Stunden an 5 Tagen/Woche. Organgewichte (Testes) und histopathologische Untersuchungen der Geschlechtsorgane ergaben keine auf 1,3-Dioxolan zurückzuführende Wirkungen [U.S. EPA 2009].

Barański et al. exponierten männliche Ratten inhalativ gegenüber 2500 µg/m³ über 12 Monate, 5 Stunden/Tag und 5 Tage/Woche. Die Fruchtbarkeit der Ratten wurde nicht beeinträchtigt, Präimplantationsverluste, Zahl der toten Implantate und lebender Feten waren unauffällig. Die mikroskopische Untersuchung zeigte bei einigen Tieren fokale

Nekrosen des Samenepithels und Veränderungen der Spermabildung [Barański et al. 1984; MAK 2007].

Eine weitere Studie zur Fertilität männlicher Ratten nach inhalativer 90-Tage-Exposition gegenüber 380 mg/m³ [IBT 1976] ist wegen widersprüchlicher Befunde und zu geringer Tierzahlen nicht valide [MAK 2007].

3.3.4.2 Entwicklungstoxizität

Ratten (25 Tiere je Dosis) zeigten nach Schlundsonden-Applikation von 0, 125, 250, 500 oder 1000 mg/(kg KG d) vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit keine maternalen Todesfälle, jedoch bei 500 und 1000 mg/(kg KG d) verringerte Futterraufnahme und Körpergewichte der Muttertiere sowie bei 1000 mg/(kg KG d) erniedrigte Körpergewichte der Feten und eine erhöhte Zahl von Schwanzfehlbildungen, Wirbelanomalien und Septumdefekte des Herzens. Ein Fetus zeigte eine Gaumenspalte, weiter gab es Veränderungen der Rippen sowie vertebrale Missbildungen. Der **NOAEL liegt für die Muttertiere bei 250 mg/(kg KG d) und für entwicklungstoxische Wirkungen bei 500 mg/(kg KG d)** [MAK 2007, 2012; U.S. EPA 2009, ECHA 2018].

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Ratten [Sitarek et al. 1992] zeigten die Muttertiere nach Schlundsonden-Applikation (jeden zweiten Tag vom 8. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit) von 0, 145, 580 oder 1160 mg/(kg KG d) bei der höchsten Dosis verringerte Körpergewichtszunahmen und erhöhte Nebennierengewichte.

Bei den Feten wurden bei 1160 mg/(kg KG d) verringerte Körpergewichtszunahmen und Kopf-Steiß-Längen beobachtet. Bei allen drei Dosierungen fehlten eine oder mehrere Brustbein-Ossifikationen, signifikant (13 %) bei der höchsten Dosis. Bei 580 mg/(kg KG d) und 1160 mg/(kg KG d) zeigte sich zudem eine nicht abgeschlossene Entwicklung der Schädelknochen (verzögerte Ossifikation). Diese entwicklungstoxische Wirkung wurde signifikant bei 12 bzw. 51 % der ca. 100 untersuchten Feten festgestellt, nicht signifikant (8 %, Kontrolle 1 %) auch bei der niedrigsten Dosis 145 mg/(kg KG d).

In einer zweiten Untersuchung der Arbeitsgruppe [Sitarek et al. 1992] mit Schlundsonden-Applikation von 0, 580 oder 1160 mg/(kg KG d) (jeden zweiten Tag vom 2. bis zum 20. Tag der Trächtigkeit) war die Viabilität der Nachkommen in der Gruppe mit 1160 mg/(kg KG d) signifikant erniedrigt und die Todesrate doppelt so hoch wie bei der Kontrolle und der niedrigeren Dosis, meist am 2.-4. Tag nach der Geburt. Die 5 Wochen alten Weibchen der höheren Dosisgruppe zeigten signifikant verringerte Hämoglobinspiegel, ebenso die gleichaltrigen Männchen bereits bei 580 mg/(kg KG · d), jeweils ohne Änderung des Hämatokritwertes (Anteil der Erythrozyten im Blut). Diese Wirkung wurde in den 8 Wochen alten Tieren nicht (mehr) beobachtet.

In den 8 Wochen alten Nachkommen wurde bei der höheren Dosis eine signifikant erhöhte motorische Erkundungsaktivität der Weibchen festgestellt.

Nach Erreichen der Geschlechtsreife (14.-15. Woche) zeigten die männlichen Nachkommen noch eine signifikant verringerte Gewichtszunahme.

Aus den beiden Untersuchungen von Sitarek et al. (1992) ergibt sich für maternale Toxizität ein NOAEL von 580 mg/(kg KG · d) und für die Entwicklungstoxizität wegen der verzögerten Ausbildung der Schädelknochen der Feten ein NOAEL von 145 mg/(kg KG d) [Sitarek et al. 1992, MAK 2012]. Bei der Umrechnung auf tägliche Exposition (Faktor 0,5) führt dies zu einem **NOAEL von 70 mg/(kg KG d)**. Auf die auch bei dieser Dosisgruppe noch beobachtete 8-prozentige Inzidenz der verzögerten Schädelknochen-Ausbildung sei hier hingewiesen.

In einem Dominant-Letal-Assay wurden männlichen Ratten 0, 580 oder 1160 mg/kg 1,3-Dioxolan über 5 Tage/Woche appliziert und diese Tiere mit unbehandelten Weibchen gepaart. Die Zahl der Implantationen sowie lebender und toter Embryos zeigten keinen Hinweis auf einen Dominant-Letal-Effekt [U.S. EPA 2009].

In Vorbereitung einer neuen Studie zur Entwicklungstoxizität von 1,3-Dioxolan [ECHA 2018] wurde ein „Dose Range Finding Test“ an trächtigen New-Zealand-Kaninchen mit 46,9, 187,5, 500 oder 700 mg/(kg KG d) durchgeführt. In allen drei höheren Dosisgruppen wurden an den Nachkommen Spaltwirbel (Spinabifida, „offener Rücken“), Hyperflexion (unnatürlich weite Beugung) der Gliedmaßen, Exencephalie (offene Schädel) sowie fehlende Gliedmaßen oder fehlender Schwanz beobachtet. Als **NOAEL** sind mit dieser Studie **47 mg/(kg KG d)** anzusehen.

In [ECHA 2018] wird im Rahmen des ECHA-Registrierungs-Dossiers konstatiert, dass in Kategorie 1B als reproduktionstoxisch eingestufte Stoffe wie 1,3-Dioxolan nach REACH⁴ nicht weiter auf Entwicklungstoxizität geprüft werden müssen⁵. Dies gilt zwar für die Einstufung im Rahmen der EU-Gesetzgebung, erschwert jedoch die Ableitung eines NOAEL und damit eine GFS-Wert-Ableitung, die u.a. auf einer entsprechenden Quantifizierung beruht.

Zweifel an der Aussagekraft der Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden trotz der entwicklungstoxischen Wirkungen in mehreren Untersuchungen im ECHA-Registrierungsdossier (2018) formuliert: *„ECHA has reached the conclusion that despite the existence of a significant amount of data which argues that reproductive effects are not expected, that a data gap continues in this area. Specifically, ECHA has requested that an OECD 414 be completed in a second species.“* (gemeint sind Kaninchen zusätzlich zu den

⁴ REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, deutsch: Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien

⁵ „Based on the severity of the effects in this study a classification of 1,3 - dioxolane as a reproductive toxicant category 1B according to the criteria specified in (EC) 1272/2008 is justified. According to the REACH regulation, further tests on developmental toxicity are not needed for substances classified as reproductive toxicant category 1B.“ [ECHA 2018, Toxicological Information/Endpoint Summary]

vorhandenen Studien an Ratten) [ECHA 2018, Toxicological Information/Endpoint Summary]⁶. Eine vollständige Mehrgenerationen-Studie zu 1,3-Dioxolan an Kaninchen liegt weiterhin augenscheinlich nicht vor.

3.3.5 Gentoxizität

Aus *in-vitro*-Tests mit *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 [Litton Bionetics 1980, Goodyear 1983, Kowalski et al 1984, MAK 2007, 2012] sowie mit *Saccharomyces cerevisiae* [MAK 2007, 2012] und im SOS-Chromotest mit *Salmonella typhimurium* TA 1535/pSK1002 [MAK 2007, 2012], mit und ohne metabolische/r Aktivierung, ergaben sich keine Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial von 1,3-Dioxolan [Litton Bionetics 1980, Kowalski et al 1984, MAK 2007].

Die intraperitoneale Applikation von 1,3-Dioxolan von 750-6000 mg/kg ergab eine erhöhte Zahl von Mikrokernen mit polychromatischen Erythrozyten im Knochenmark männlicher Mäuse [Przybojewska et al. 1984, Dow Chemical 1992]. Dieser Test wurde nicht nach OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführt; er ist wegen fehlender Angaben zur Mortalität und Zytotoxizität nach [MAK 2007] nicht bewertbar. Ein weiterer Mikrokerntest an Mäusen ergab nach [MAK 2007] keine Hinweise auf ein klastogenes Potenzial von 1,3-Dioxolan *in vivo*.

Ein Test auf Induktion von DNA-Strangbrüchen von Jaros-Kaminska et al. (1985) mittels alkalischer Elution ergab eine erhöhte Zahl von Einzelstrangbrüchen in Ratten-Hepatozyten, jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, deshalb wird die positive Antwort nicht auf die Testsubstanz (1,3-Dioxolan) zurückgeführt [MAK 2007].

In vitro wurde an Ovarienzellen des Chinesischen Hamsters mit und ohne metabolische/r Aktivierung keine erhöhte Zahl von Chromosomenaberrationen beobachtet, auch bei der höchsten Konzentration (5,0 mg/ml) keine Zytotoxizität [MAK 2007, U.S. EPA 2009].

Zusammenfassung: Während das Dioxolane Manufacturers' Consortium [DMC 2001] wegen der Einzelstrangbrüche in Ratten-Hepatozyten die Gentoxizität von 1,3-Dioxolan als widersprüchlich einstuft, werden die beiden entsprechenden Studien von der MAK-

⁶ vollständiger Text: „**Justification for classification or non-classification.** Determination cannot be made at this time. ECHA has reached the conclusion that despite the existence of a significant amount of data which argues that reproductive effects are not expected, that a data gap continues in this area. Specifically, ECHA has requested that an OECD 414 be completed in a second species. On 10 November 2014 the registrant communicated with ECHA requesting an extension of the deadline set in the decision with the decision number (CCH-D-2114288006-49-01/F). The deadline change was requested because there was a lack of available capacities of laboratories capable of conducting the study within the deadline set in the final decision. Furthermore the test duration given by the study guideline would make a postponement necessary. In the meantime, the lead registrant proceeded with the study. The OECD 414 is ongoing, and the status of this study has been summarized in the endpoint record "KS - Torok - Prenatal Developmental Toxicity - Rabbit (2015)". In addition, in the final decision, ECHA had removed the requirement that an Extended One-Generation Reproduction study be completed. On 21 September 2015 the registrant contacted the Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA) and asked for the procedure in cases of non-compliance because the requested study will not be finished by 14 October 2015. On 23 September 2015 the registrant contacted the enforcement authority (Regional Council Darmstadt) to inform them about the delay of the requested study. The enforcement authority recommended to include the plan of the registrant to fulfill their obligations and a schedule when the study results can be expected. This plan is included in the "Executive Summary" section of the "KS - Torok - Prenatal Developmental Toxicity - Rabbit (2015)" endpoint record.“ [ECHA 2018, Toxicological Information/Endpoint Summary]

Werte-Kommission (2007) für nicht aussagekräftig gehalten. Die Europäische Chemikalienagentur [ECHA 2018] und die U.S. Environmental Protection Agency [U.S. EPA, 2009] bewerten 1,3-Dioxolan ebenfalls als „*in vivo* und *in vitro* nicht gentoxisch“.

3.3.6 Kanzerogenität

Valide Langzeituntersuchungen mit 1,3-Dioxolan liegen nach [MAK 2007, 2012] nicht vor.

Die Daten zu einer 2-Jahres-Studie an Ratten (1975-77; **Abschnitt 3.3.1**) ergaben ebenso wie die weiteren subakuten/subchronischen Studien mit Labortieren keine Hinweise auf das Auftreten von Tumoren⁷ [ECHA 2018]. 1,3-Dioxolan wird zudem auf Basis einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen als „nicht gentoxisch“ eingestuft (**Abschnitt 3.3.5**); somit gibt es keine belastbaren Hinweise auf eine mögliche Krebs-erzeugende Wirkung von 1,3-Dioxolan.

3.3.7 Endokrine Wirkungen

Zu adversen endokrinen Wirkungen von 1,3-Dioxolan gibt es keine Untersuchungen. Allerdings zeigen die Untersuchungen an Labortieren fruchtschädigende und entwicklungstoxische Wirkungen (**Abschnitt 3.3.4**).

⁷ „As a result of the absence of carcinogenic effects in the repeated dose toxicity studies, including the chronic study, 1,3 -Dioxolane is considered to be non-carcinogenic.“ [ECHA 2018]

3.4 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes GFS_{human} für 1,3-Dioxolan

In den folgenden Abschnitten werden die aus den Tierversuchen abgeleiteten NOAEL zusammengefasst (**Abschnitt 3.4.1**), mittels Extrapolationsfaktoren tolerable täglichen Dosen für den Menschen abgeleitet (**Abschnitt 3.4.2**), und eine darauf bezogene Trinkwasserkonzentration errechnet; diese entspricht dem Geringfügigkeitsschwellenwert zum Schutz der menschlichen Gesundheit (GFS_{human}) (**Abschnitt 3.4.3**).

3.4.1 Zusammenfassung der aus den Tierversuchen abgeleiteten No-observed adverse effect level (NOAEL)

Wie aus **Abschnitt 3.3.1.2** ersichtlich, lag der beobachtete **No-observed adverse effect level (NOAEL)** für 1,3-Dioxolan im subakuten Tierversuch (14 Tage) mit Ratten, Applikation mit der Schlundsonde, bei **75 mg/(kg KG · d)**, Endpunkte Erniedrigungen der Thrombozytenzahl, der Körpergewichtszunahme und des Futtermittelsverbrauchs bei den Männchen.

Die intermittierende Inhalation von 1,3-Dioxolan in einem 13-Wochen-Versuch mit Ratten (6 h/d, 5 d/Woche) (**Abschnitt 3.3.3.2**) ergab eine **NOAEL-Konzentration** von 900 mg/m³, Endpunkt verringerte Leukozytenzahl entsprechend einer Äquivalenzdosis **NOAEL = 135 und 205 mg/(kg KG d)** für Männchen bzw. Weibchen.

Eine pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie mit Ratten, Applikation mit der Schlundsonde (**Abschnitt 3.3.4.2**), ergab nach Umrechnung auf tägliche Exposition (Faktor 0,5) einen **NOAEL** von **70 mg/(kg KG d)**, Endpunkt verzögerte Ausbildung der Schädelknochen der Feten. Auch bei dieser (niedrigsten applizierten) Dosis wurde diese Wirkung noch nicht-signifikant (8 %) beobachtet.

In der neueren Entwicklungstoxizitätsstudie (Vorstudie) mit oraler Applikation an trächtigen Kaninchen (**Abschnitt 3.3.4.2**) wurde ein **NOAEL** von **47 mg/(kg KG d)** ermittelt.

Die NOAEL im Konzentrationsbereich 50-200 mg/(kg KG d) werden gestützt durch eine weitere, nicht richtlinienkonforme Studie mit Ratten, Applikation mit dem Trinkwasser, in welcher bei der höchsten Dosis 100 mg/(kg KG · d) durch 1,3-Dioxolan keine reproduktionstoxischen Wirkungen hervorgerufen wurden (**Abschnitt 3.3.4.1**), d.h. „**NOAEL**“ = **100 mg/(kg KG d)**.

Die nach ECHA valide, jedoch mit erheblichen Mängeln behaftete unvollendete orale Langzeitstudie mit Ratten erbrachte einen **NOAEL-Wert von 40 mg/(kg KG d)**. Diese Studie wird wegen der aufgezeigten Mängel (**Abschnitt 3.3.1.2**) als nicht valide angesehen und bei der weiteren Ableitung der humantoxischen Wirkung nicht berücksichtigt. Sie dient an dieser Stelle lediglich als zusätzliche Information.

Eine Reihe von Untersuchungen zeigt keine Gentoxizität (**Abschnitt 3.3.5**); es gibt keine Hinweise auf eine gentoxische oder mögliche Krebs-erzeugende Wirkung von 1,3-Dioxolan (**Abschnitt 3.3.6**).

3.4.2 Ableitung tolerabler täglicher Dosen

Aus dem niedrigsten oralen NOAEL-Wert 75 mg/(kg KG d) aus der 14-Tage-Studie erhält man mit einem Extrapolationsfaktor 1000 eine tolerable tägliche Dosis von **75 µg/(kg KG d)** (Faktor 10 für die Extrapolation subakut - chronisch, Faktor 10 für Extrapolation vom Tierversuch auf den Menschen und Faktor 10 zum Schutz empfindlicher Bevölkerungsgruppen).

Der aus der 13-Wochen-Inhalationsstudie resultierende NOAEL-Wert von 135 mg/(kg KG d) für die Männchen ergibt mit einem Extrapolationsfaktor 1000 eine tolerable tägliche Dosis von **135 µg/(kg KG d)** (Faktor 10 für die Extrapolation subchronisch - chronisch, Faktor 10 für Extrapolation vom Tierversuch auf den Menschen und Faktor 10 zum Schutz empfindlicher Bevölkerungsgruppen).

Die pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie von Sitarek et al. (1992) ergibt mit einem NOAEL von 70 mg/(kg KG d) und einem Extrapolationsfaktor 1000 eine tolerable tägliche Dosis von **70 µg/(kg KG d)** (Faktor 10 für die Extrapolation vom Tierversuch auf den Menschen, Faktor 10 für das Fehlen einer Mehrgenerationenstudie angesichts der beobachteten teratogenen Wirkungen sowohl bei den höheren Dosisgruppen als auch (nicht signifikant) beim NOAEL und Faktor 10 zum Schutz empfindlicher Bevölkerungsgruppen).

Die neue Entwicklungstoxizitätsstudie [ECHA 2018] ergibt mit einem NOAEL von 47 mg/(kg KG d) und einem Extrapolationsfaktor 1000 eine tolerable tägliche Dosis von **47 µg/(kg KG d)** (Faktor 10 für die Extrapolation vom Tierversuch auf den Menschen, Faktor 10 für das Fehlen einer Mehrgenerationenstudie angesichts der beobachteten teratogenen Wirkungen sowohl bei den höheren Dosisgruppen als auch (nicht signifikant) beim NOAEL und Faktor 10 zum Schutz empfindlicher Bevölkerungsgruppen).

Die nicht richtlinienkonforme orale Studie mit Ratten und niedrigeren 1,3-Dioxolan-Dosen mit einem „NOAEL“ von 100 mg/(kg KG d) ergäbe mit einem Extrapolationsfaktor 1000 eine tolerable tägliche Dosis von **100 µg/(kg KG d)** (Faktor 10 für die Extrapolation vom Tierversuch auf den Menschen, Faktor 10 für das Fehlen einer Mehrgenerationenstudie und Faktor 10 zum Schutz empfindlicher Bevölkerungsgruppen).

Aus der nach ECHA validen, jedoch mit erheblichen Mängeln behafteten unvollendeten oralen Langzeitstudie mit Ratten würde sich mit einem Extrapolationsfaktor 1000 ein NOAEL-Wert von **40 µg/(kg KG d)** ergeben (Faktor 10 für Extrapolation vom Tierversuch auf den Menschen, Faktor 10 zum Schutz empfindlicher Bevölkerungsgruppen und Faktor 10 für die Unzulänglichkeiten bei Versuchsdurchführung und Dokumentation sowie das Fehlen einer Mehrgenerationenstudie).

3.4.3 Tolerable Trinkwasserkonzentration und GFS_{human}

Umgerechnet auf eine 70 kg schwere Person und mit einer Trinkwasseraufnahme von 2 Litern je Tag und Mensch entspricht der **niedrigste abgeleitete valide Wert 47 µg/(kg KG d)** einer Trinkwasserkonzentration von ca. 1600 µg/L.

1,3-Dioxolan wird nach den vorliegenden Informationen in vielfältiger Weise als Lösungsmittel und Riechstoff in Konsumartikeln verwendet. Deshalb sollte die Aufnahme über das Trinkwasser nicht mehr als 10 Prozent betragen. Daraus resultiert ein Vorschlag für einen humantoxikologisch abgeleiteten vorläufigen Geringfügigkeitsschwellenwert von

GFS_{human} (vorläufig) = 160 µg/L.

3.5 Zusammenstellung der ökotoxikologischen Daten zu 1,3-Dioxolan

3.5.1 Fische

Blauer Sonnenbarsch (*Lepomis macrochirus*):

LC₀ (96 h, semistat.) > 95 mg/L [NEWMOA 2001, ECHA 2018];

LC₅₀ (96 h, semistat.) > 95 mg/L [NEWMOA 2001, U.S. EPA 2009, ECHA 2018];

Edelsteinkärpfling (*Cyprinodon variegatus*):

LC₅₀ (48 h, stat.) = 12 000 mg/L [Walton und Davis 1980];

LC₅₀ (96 h, stat.) = 10 000 mg/L [Walton und Davis 1980]

3.5.2 Aquatische Invertebraten

Wasserfloh (*Daphnia magna*):

EC₅₀ (24 h, stat.; Immobilisierung) > 772 mg/L [NEWMOA 2001, HSDB 2018];

EC₅₀ (24 h, stat.; Immobilisierung) = 7650 mg/L [Walton und Davis 1980];

EC₅₀ (48 h, stat.; Immobilisierung) > 772 mg/L [NEWMOA 2001, HSDB 2018];

EC₅₀ (48 h, stat.) = 6950 mg/L [Walton und Davis 1980]

3.5.3 Algen

Grünalge (*Pseudokirchneriella subcapitata*):

EC₅₀ (72 h; Wachstumsrate, Biomasse) > 877 mg/L [ECHA 2018, NEWMOA 2001, U.S. EPA 2009];

NOEC (72 h; Wachstumsrate, Biomasse) > 877 mg/L [ECHA 2018];

EC₅₀ (14 d, stat.; Populationsänderung) = 1000 mg/L (nominal) [Walton und Davis 1980];

NOEC (14 d; Hemmung des Wachstums) = 1000 mg/L [HSDB 2018]

3.5.4 Mikroorganismen

Belebtschlamm (OECD 209):

Hemmung der Atmung): EC₅₀ (3 h) > 100 mg/L (nominal) [ECHA 2018]

3.5.5 Errechnete Wirkungsdaten

Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSAR) liefern die folgenden berechneten Wirkungsdaten:

Fisch:

LC₅₀ (96 h) = 7190 mg/L [ECOSAR 2017];

chronisch: 546 mg/L [ECOSAR 2017]Daphnie:

LC₅₀ (48 h) = 3300 mg/L [ECOSAR 2017];
chronisch: 178 mg/L [ECOSAR 2017]

Schwebegarnele: LC₅₀ (96 h) = 31 700 mg/L [ECOSAR 2017]

Grünalge:

EC₅₀ (96 h) = 1020 mg/L [ECOSAR 2017]
chronisch: 166 mg/L [ECOSAR 2017]

Regenwurm: LC₅₀ (14 d) = 223 mg/L [ECOSAR 2017]

Diese berechneten Wirkungsdaten liegen mit Ausnahme des LC₅₀ für den Regenwurm höher als die gemessenen (**Abschnitte 3.5.1-3.5.3**). Sie werden hier nicht herangezogen, weil gemessene Daten verfügbar sind.

3.6 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes GFS_{aquat} für 1,3-Dioxolan

Vorhanden sind **akute** Wirkdaten von Organismen der drei trophischen Ebenen Fisch, Wirbellose und Algen (im **Abschnitt 3.3 fett** gedruckt). Die zu lange Testdauer des Algentests entspricht allerdings nicht den Vorschriften (72 h, s. [Gühr und Rippen, Abschnitt 4.3]⁸; das Ergebnis EC₅₀ (14 d) = 1000 mg/L wird aber durch einen anderen Test an derselben Algenart mit EC₅₀ (72 h) > 877 mg/L gestützt [ECHA 2018]. Die Originalpublikationen zu den Wirkdaten sind nicht verfügbar. Da sie von den Behörden U.S. EPA bzw. ECHA referiert wurden und im gleichen Konzentrationsbereich liegen, zudem auch durch die berechneten Daten gestützt werden, wird ihre Validität hier nicht bezweifelt.

Mit den drei Tests an Standardorganismen ist der Basisdatensatz vollständig:

Edelsteinkärpfling (*Cyprinodon variegatus*):
LC₅₀ (96 h, stat.) = 10 000 mg/L [Walton und Davis 1980]

Wasserfloh (*Daphnia magna*):
EC₅₀ (48 h, stat.) = 6950 mg/L [Walton und Davis 1980]

Grünalge (*Pseudokirchneriella subcapitata*):
EC₅₀ (14 d, stat.; Populationsänderung) = 1000 mg/L (nominal) [Walton und Davis 1980]

⁸ „Wurde ein Algentest mit zu langer Inkubationszeit durchgeführt, wird das als fundamentaler Ausführungsmangel gewertet und der damit als nicht valide eingestufte Test kann bei der AF-Ableitung nicht herangezogen werden. Die Testdauer beträgt bei den Algen in der Regel 3 Tage.“ [Gühr und Rippen, **Abschnitt 4.3**]

Liegen wie hier nur akute Tests vor, wird ein Ausgleichsfaktor von 1000 auf den niedrigsten L(E)C₅₀ aller relevanten verfügbaren Toxizitätstests – auch jenseits des Basisdatensatzes – für die Ableitung der GFS_{aquat} angewendet:

$$\text{GFS}_{\text{aquat}} \text{ (vorläufig)} = 1000 \mu\text{g/L}$$

Eine Reduzierung des Ausgleichsfaktors kommt aus zwei Gründen nicht in Frage:

- Die NOEC für die Alge stammt nur aus einer Datenbank und wird von EPA/ECHA nicht referiert; zudem fehlt eine Bestätigung durch einen Test an einer zweiten Algenart bzw. eine NOEC an einer Spezies einer anderen trophischen Ebene⁹.
- Die eindeutigen entwicklungstoxischen Wirkungen an Säugern können auch zu Entwicklungsstörungen an Fischen und/oder Daphnien führen; diese wurden nicht getestet.

⁹ „Sollten die vorliegenden EC50- und NOEC-Angaben für eine Algenart über zwei verschiedene Tests erhalten worden sein, muss der NOEC nicht durch eine zweite Algenart gestützt werden; wurden sie jedoch über einen einzigen Test erhoben, gilt folgendes [TGD 2011 S. 37, 5. Absatz]: Ein NOEC aus einem Algen-Test sollte bei der Ableitung eines AF nur verwendet werden, wenn er durch NOEC von Spezies anderer trophischer Ebenen (Fische, Daphnien) gestützt wird [TGD 2011 S. 37, 5. Abs.].“ [Gühr und Rippen, **Abschnitt 4.3**]

4 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für 1,3-Dioxolan

Bei der Festlegung des vorläufigen GFS-Wertes wird GFS_{aquat} (1000 $\mu\text{g/L}$) mit GFS_{human} (160 $\mu\text{g/L}$) verglichen. Üblicherweise wird dann der niedrigere Wert als GFS festgelegt:

$GFS_{\text{gesamt (vorläufig)}} = 160 \mu\text{g/L}$.

Dieser aus Tierversuchen abgeleitete Wert, Endpunkt Entwicklungstoxizität, wird durch mehrere Untersuchungen an Labortieren gestützt. Eine zusätzliche Mehrgenerationenstudie, z. B. an Kaninchen, wie von der ECHA angeregt, würde die Aussagekraft erhöhen und könnte einen kleineren Extrapolationsfaktor ermöglichen.

5 Verwendete Literatur

- ARGUS 1991: ARGUS Research Laboratories: Repeated-dose Oral Toxicity Study of 1,3-Dioxolane Administered via Gavage to Crl:cd(sd)br Rats. Final Report to Hoechst Celanese, with Attachments and Cover Letter dated 102391. No. 508-002P. Horsham, PA: 1991. 471 Seiten.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0533454.xhtml>
- Auer 1989: Auergesellschaft GmbH (Hrsg.): Auer-Technikum, 12. Ausgabe, Berlin, 1989
- Barański et al. 1984: Barański, B.; Stetkiewicz, J.; Czajkowska, T.; Sitarek, K.; Szymczak, W.: [Mutagenic and Gonadotoxic Properties of Trioxane and Dioxolane] (Polnisch). Med. Pr. 35 (1984) 245-255; PubMed-Abstract
- Bio Dynamics 1980a: Biodynamics: Eye Irritation Study in Rabbits. Bericht für Celanese Corp., New York. 13 Seiten. 1980. OTS 0205850 Teil 3.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0205850.xhtml>
- Bio Dynamics 1980b: Bio Dynamics: Primary Dermal Irritation Study in Rabbits. Bericht für Celanese Corp., New York. 11 Seiten. 1980. OTS 0205850 Teil 4.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0205850.xhtml>
- Bio Dynamics 1980c: Bio Dynamics: Acute Oral Toxicity Study in Rats. Bericht für Celanese Corp., New York. 20 Seiten. 1980. OTS 0205850 Teil 5.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0205850.xhtml>
- Bio Dynamics 1980d: Bio Dynamics: An Acute Inhalation Toxicity Study of C-121 in the Rat. Bericht für Celanese Corp., New York. 38 Seiten. 1980. OTS 0205850 Teil 2.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0205850.xhtml>
- Bio Dynamics 1981: Bio Dynamics: A Two Week Inhalation Toxicity Study of C-121 in the Rat. Bericht für Celanese Corp., New York. 86 Seiten. 1981. OTS 0205850 Teil 6.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0205850.xhtml>
- Czajkowska et al. 1987: [Czajkowska, T.](#); [Krysiak, B.](#); [Popińska, E.](#): [Experimental Studies of Toxic Effects of 1,3,5-Trioxane and 1,3-Dioxolane. I. Acute Toxic Effect] (Polnisch). Med. Pr. 38 (1987) 184-190; PubMed-Abstract
- DFG 2018: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 54. MAK- und BAT-Werte-Liste 2018. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Weinheim: Wiley-VCH 2018

- DMC 2001: Dioxolane Manufacturers' Consortium: United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) HPV Challenge Program Submission: 1,3-Dioxolane. 2001; zitiert in [MAK 2007], Kurzfassung in [NEWMOA 2001]
- Dow Chemical Company 1990: Dow Chemical Company: 1,3-dioxolane: 13-week Vapor Inhalation Toxicology Study in Fischer 344 Rats. Final Report. 1990. Midland, MI. 140 Seiten.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0530058.xhtml>
- Dow Chemical 1992: Dow Chemical Co./Grant Chem. Co.: Initial Submission: Toxicity and Mutagenicity Study with 1,3-dioxolane in Rodents with Cover Letter dated 072492. 11 Seiten. United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Office of Toxic Substances (OTS) No. 0544543. Baton Rouge, LA/Washington D.C.: 1992.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0544543.xhtml>
- ECHA 2016: Europäische Chemikalienagentur (ECHA): Community Rolling Action Plan (CoRAP) Updates <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-list-of-substances> Covering Years 2016, 2017 and 2018. 22.03.2016.
- ECHA 2017-18: Europäische Chemikalienagentur (ECHA): Community Rolling Action Plan (CoRAP) Updates <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-list-of-substances> Covering Years 2017, 2018 and 2019. 21.03.2017; Covering Years 2018, 2019 and 2020. 20.03.2018
- ECHA 2018: Europäische Chemikalienagentur (ECHA): Registration Dossier – 1,3-Dioxolane. Letzte Aktualisierung 03.08.2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15807>. Stand Oktober 2018
- ECOSAR 2017: U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Office of Chemical Safety and Pollution Prevention: Ecological Structure Activity Relationships Program, ECOSAR Version 2.0. Letzte Aktualisierung November 2017.
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>
- ECOTOX 2018: United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA): ECOTOX Knowledgebase. 1,3-Dioxolane. 5 Einträge. <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. Stand September 2018
- EPI SUITE 2012: U.S. EPA's Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Cooperation (SRC): Exposure Assessment Tools and Models – Estimation Programs Interface (EPI) Suite. Version 4.11, November 2012

EPL 1985: Experimental Pathology Laboratories (EPL): IBT Study Number 621-06490 – Two-Year Chronic Oral Toxicity Study with Dioxolane in Drinking Water of Albino Rats. Retrospective Data Audit. Bericht für Ferro Corp., Cleveland, OH: 1985. 80 Seiten.

<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511020.xhtml>

Gühr und Rippen 2018: Gühr, R.; Rippen, G.: Geringfügigkeitsschwellenwerte (GFS-Werte) aus ökotoxikologischen Daten – Ausgleichsfaktoren nach TGD 2011 und TGD 2016. Für eine zügige und sichere Ableitung in der Praxis mit vielen Fallbeispielen. Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie (Hrsg.). Wiesbaden: Februar 2018. DOI: 10.13140/RG.2.2.29951.10405.

https://www.hlnug.de/fileadmin/dokumente/altlasten/GFS_TGD_Februar2018.pdf

Goodyear 1983: Goodyear Tire & Rubber Co.: Mutagenicity Evaluation of 1,3-Dioxolane. Letter to U.S. EPA, Rockville, MD, 01/1983. 12 Seiten.

<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0510987.xhtml>

HSDB 2018: Hazardous Substances Data Bank (HSDB) No 5737. 1,3-Dioxolane. CASRN: 646-06-0. Letzte Revision 04.06.2007.

<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>. Stand September 2018

IBT 1975/76:

a) Industrial Bio-Test Laboratories (IBT): One-Generation Reproduction Study with Dioxolane in Drinking Water in Albino Rats. Results of the F0 Generation. Status Report to PPG Industries, IBT No. 621-06490. Northbrook, IL: 1975. OTS 0511001 Section M. 31 Seiten.

<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>

b) Industrial Bio-Test Laboratories (IBT): One-Generation Reproduction Study with Dioxolane in Drinking Water of Albino Rats. Results of the F0 Generation Females and Proven Breeder Males. Status Report to PPG Industries, IBT No. 621-06490. Northbrook, IL: 1976. OTS 0511001 Section N. 32 Seiten.

<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>

c) Industrial Bio-Test Laboratories (IBT): One-Generation Reproduction Study with Dioxolane in Drinking Water of Albino Rats. Results of the F0 Generation. Report to PPG Industries, IBT No. 621-06490. Northbrook, IL: 1976. OTS 0511001 Section O. 19 Seiten.

<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>

IBT 1976:

a) Industrial Bio-Test Laboratories (IBT): Single Generation Reproduction Study with the Vapors of Dioxolane in Albino Rats – Results of the F0 and F1a Generations.

- Satus Report to PPG Industries, IBT No. 663-05562. Northbrook, IL: 1976. OTS 0511001 Section Q. 34 Seiten.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>
- b) Industrial Bio-Test Laboratories (IBT): Single Generation Reproduction Study with the Vapors of Dioxolane in Albino Rats – Results of the F0 and F1b Generations. Satus Report to PPG Industries, IBT No. 663-05562. Northbrook, IL: 1976. OTS 0511001 Section Q. 21 Seiten.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>
- IBT 1977: Industrial Bio-Test Laboratories (IBT): Four-Week Pilot Study with Dioxolane in Drinking Water of Albino Rats, Albino Mice and Golden Syrian Hamsters. Report to PPG Industries, IBT No. 8560-10579. Northbrook, IL: 1977. OTS 0511001 Section P. 39 Seiten.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>
- Jaros-Kaminska et al. 1985: Jaros-Kaminska, B.; Barański, B.; Palus, J.: Interaction of Trioxane and Dioxolane with DNA *in vitro* and *in vivo*. Stud. Biophys. 107 (1985) 205–214; zitiert in [MAK 2007]
- Klimisch et al. 1997: Klimisch, H.J.; Andreae, M.; Tillmann, U.: A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulat. Toxicol. Pharmacol. 25 (1997) 1-5
- Kowalski et al 1984: Kowalski, Z.; Spiechowicz, E.; Barański, B.: Absence of Mutagenicity of Trioxane and Dioxolane in *Salmonella yphimurium*. Mutat. Res. 36 (1984) 169-171
- Liste Toxizitätsstudien 2018: Tabellarische Übersicht der zu 1,3-Dioxolan durchgeführten Toxizitätsstudien mit Kurzfassungen. 90 Seiten.
https://actorws.epa.gov/actorws/toxval/v01/toxval_source?source=hpvis&casrn=646-06-0. Stand Oktober 2018
- Litton Bionetics 1980: Litton Bionetics: Mutagenicity Evaluation of C-121 in the Ames Salmonella/Microsome Plate Test. Final Report. Bericht für Celanese Corp., New York. 16 Seiten. OTS 0205850 Teil 1. Kensington, MD: 1980.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0205850.xhtml>
- MAK 2007, 2012: Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission): The MAK Collection for Occupational Health and Safety – 1,3-Dioxolan. 2007, 2012
- Merck 2018: Merck KgaA: Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006: 1,3-Dioxolan (stabilisiert) zur Synthese. Version 8.12. Überarbeitet am 13.08.2018. 17 Seiten.

- Methoden und Maßstäbe 1999: Bekanntmachung der Methoden und Maßstäbe für die Ableitung der Prüf- und Maßnahmenwerte nach der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) vom 18.6.1999. BAnz. Nr. 161a vom 28.08.1999
- NEWMOA 2001: Hazard Assessment. Format Evaluation Review Draft. 1,3-Dioxolane (CAS No. 646-06-0). 5 Seiten. Boston, MA: ca. 2001
http://www.newmoa.org/prevention/chemicalspolicy/hpv/reports/Dioxolane_Hazard_Assessment.pdf
- PPG Industries 1983: PPG Industries: Toxicity Information on Dioxolane (8d Submission) with Cover Letter dated 030383 mit mehreren Reproduktionsstudien zu 1,3-Dioxolan. Brief an U.S. EPA, Arlington, VA, 03/1983. 179 Seiten.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511001.xhtml>
- Przybojewska et al. 1984: Przybojewska, B.; Dziubałtowska, E.; Kowalski, Z.: Genotoxic Effects of Dioxolane and Trioxane in Mice Evaluated by the Micronucleus Test. Toxicol Lett. 21 (1984) 349-352
- Sitarek et al. 1992: Sitarek, K.; Barański, B.; Berlińska, B.: The Effect of Maternal Exposure to Dioxolane on Prenatal and Postnatal Development in Rats. Pol. J. Occup. Med. Environ. Health 5 (1992) 159-166
- TGD 2011: Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27; Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Technical Report – 2011 – 055. European Communities 2011, S. 1-204. <https://circabc.europa.eu/sd/a/0cc3581b-5f65-4b6f-91c6-433a1e947838/TGD-EQS%20CIS-WFD%2027%20EC%202011.pdf>
- TRGS 900 2018: Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) und Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS): TRGS 900 - Arbeitsplatzgrenzwerte. Ausgabe Januar 2006. Zuletzt geändert und ergänzt: GMBI. 2018, S. 542-545 [Nr.28] vom 07.06.2018. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-900.html>. Stand August 2018
- UBA 2018: Umweltbundesamt Berlin: Rigoletto. Katalog wassergefährdender Stoffe. <https://webriigoletto.uba.de/rigoletto/public/welcome.do>. Stand Oktober 2018
- U.S. EPA 1983: United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Office of Toxic Substances (OTS): Miscellaneous Unpublished Toxicity Data on 1,3-dioxolane. 3 Seiten. OTS No. OTS0511004. Washington D.C.: 1983.
<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0511004.xhtml>
- U.S. EPA 2009: United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA): Screening-Level Hazard Characterization 1,3-Dioxolane (CASNR 646-06-0). 12 Seiten. September 2009.

<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.175.5281&rep=rep1&type=pdf>

WIKIPEDIA 2018: WIKIPEDIA, Die freie Enzyklopädie:1,3-Dioxolan.
<https://de.wikipedia.org/wiki/1,3-Dioxolan>. Stand August 2018

Walton und Davis 1980: Walton, J.R.; Davis, E.M.: Toxicology and Fate of Selected Industrial Chemicals in Aquatic Ecosystems. 91 Seiten. Houston, TX: 1980; zitiert in [ECOTOX 2018, HSDB 2018]