

Richtwerte für 1-Butanol in der Innenraumluft

Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

1 Stoffidentifizierung [1]

Systematischer

Name: 1-Butanol

Synonyme: n-Butanol, n-Butyl-
alkohol, n-Butan-1-ol,
1-Hydroxybutan

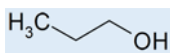
CLP-Index-Nr: 603-004-00-6

EG-Nr: 200-751-6

CAS-Nr.: 71-36-3

Summenformel: $C_4H_{10}O$

Strukturformel:



1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1]

Molekulargewicht: 74,12 g/mol

Schmelzpunkt: $-89,9^{\circ}\text{C}$ Siedepunkt: $117,6^{\circ}\text{C}$ bei 1013 hPaDichte: $0,81\text{ g/cm}^3$ bei 20°C Dampfdruck: 0,56 kPa bei 20°C

Relative Gasdichte (Luft = 1): 2,5

Wasserlöslichkeit: 77 g/l bei 20°C Verteilungskoeffizient $\lg K_{\text{Octanol/Wasser}}$:
0,88Umrechnung (bei 20°C): 1 mg/m^3
= 0,33 ppm, $1\text{ ppm} = 3,08\text{ mg/m}^3$

1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

1-Butanol ist eine farblose, brennbare, in Wasser gut lösliche Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch, der als „weinartig“ beschrieben wird [2], aber auch als „herb fuselähnlich mit Bananenaroma“ sowie als „süßlich ranzig“ [3]. Die Ge-

ruchsqualität wird als „neutral bis leicht unangenehm“ angesehen [4].

1-Butanol kommt von Natur aus in vielen Nahrungsmitteln vor und entsteht beim mikrobiologischen Abbau von Kohlenhydraten. Die großtechnische Herstellung aus erneuerbaren Rohstoffen, insbesondere Polysacchariden, aber auch aus Propantriol als Abfallprodukt der Synthese von Fettsäuremethylestern aus Triglyceriden, mithilfe von Mikroorganismen wird derzeit intensiv diskutiert. Auf diese Weise hergestelltes „Biobutanol“ soll statt Ethanol als Treibstoffzusatz Verwendung finden [5]. Die Hauptmenge an 1-Butanol wird jedoch gegenwärtig großtechnisch durch Hydroformylierung von Propen, Kohlenstoffmonoxid und Wasserstoff zu Butanal und nachfolgende Reduktion des Aldehyds mit Wasserstoff hergestellt [1, 2]. Verwendung findet 1-Butanol in erster Linie als Ausgangsstoff zur Herstellung von Lösemitteln wie etwa Butylacetat und Glykolbutylethern und -estern sowie von Phthalaten und Acrylaten. Außerdem dient 1-Butanol selbst als Lösemittel, vor allem in Farben, Lacken, Harzen und Farbentfernern sowie manchen Kosmetika und wird in der Oberflächenveredelung von Kleidung eingesetzt [1].

2 Exposition

2.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von 1-Butanol in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kin-

dergärten in Deutschland liegen einige Angaben vor (■ Tab. 1). Demnach liegen die Konzentrationen im Median im Bereich um $10\text{ }\mu\text{g/m}^3$, bei Spitzenwerten (95. Perzentil) bis $200\text{ }\mu\text{g/m}^3$. Nach Angaben von Hoffmann und Plieninger [6] zählt 1-Butanol zu den Substanzen, die in etwa 90 % der Räume gefunden wurden. Dies deckt sich mit den Angaben von Eis et al. [7], denen zufolge 1-Butanol die dominierende Verbindung unter den einwertigen Alkoholen darstellt, die bei über 85 % der Proben in der Innenraumluft bestimmt wurde. Ein klarer zeitlicher Trend lässt sich aus den Daten nicht ableiten.

2.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

1-Butanol entsteht im Zuge des Abbaus von Kohlenhydraten bei der Herstellung alkoholischer Getränke. Nachgewiesen wurde dieser Alkohol außerdem in Früchten wie Melonen und Äpfeln sowie verschiedenen Nahrungsmitteln wie Käse, erhitzter Milch und gekochtem Reis sowie bei der Popcornbereitung, aber auch in der Muttermilch [1, 3]. Ältere quantitative Angaben aus den 1960er-Jahren über den Höchstgehalt von 1-Butanol in Lebensmitteln belaufen sich auf Werte von 12 mg/l in Getränken, 7 mg/kg in Speiseeis und 32 mg/kg in Backwaren [8].

Neben der oralen Exposition über Nahrungs- und Genussmittel kann eine dermale und inhalative Exposition gegenüber 1-Butanol aus Verbraucherpro-

Tab. 1 Konzentration von 1-Butanol in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten

Innenraum/Studie	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95. Perzentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximalwert ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Referenz
Umwelt-Survey 1985/86	479	n. a.	n. a.	0,7	4,1	19	[9]
Erwachsenen-Umwelt-Survey 1990–1992	113	n. a.	53 (44,5 %)	< 1	31	221	[10]
n. a./Berlin 1994–1999	23	n. a.	n. a.	27	200	n. a.	[7]
n. a./Bayern 1995–2000	382	n. a.	n. a.	16	120	n. a.	[7]
Wohn- und Büroräume/Berlin 1999–2003	50	2	47 (94 %)	12,5	53,5	169	[7]
Vor allem Schlaf-, Wohnzimmer, Büroräume, Klassenräume 2008	2284	2,2 (0,5–8)	2040 (89,3 %)	11,0	73,9	3422	[6]
Wohnungen, S-H, 2000–2001	72	0,85	n. a.	7,3	n. a.	41	[11]
Wohnungen, KUS 2003–2006	555	1	544 (98 %)	5,4	17,6	71,6	[12]
Schulen und Kindergärten, S-H, 2005–2007	285	2	(93 %)	3,0	12,0	39	[13]
Schulen 2004–2009	387	19	219 (57)	n. a.	39	n. a.	[14]
Büroräume, 2001–2005	898	10	526 (59)	n. a.	50	n. a.	[15]
Büroräume, 2006–2010	975	10	666 (68)	n. a.	58	n. a.	[15]

n. a. nicht angegeben

dukten wie Kosmetika, Farben und Lacken erfolgen [1].

2.3 Gesamtexposition

Aufgrund des natürlichen Vorkommens von 1-Butanol in Nahrungsmitteln ist von einer ubiquitären Belastung auszugehen. Zur Höhe der Exposition über die einzelnen Aufnahmepfade und der Gesamtexposition liegen jedoch keine quantitativen Angaben vor.

3 Toxikokinetik

Zur Simulation der Kinetik von 1-Butylacetat, 1-Butanol, Butanal und Butansäure wurde ein pharmakokinetisches Modell entwickelt, das im Rahmen der Bewertung der Toxizität von 1-Butanol durch die US-amerikanische Umweltbehörde zur Extrapolation tierexperimenteller Befunde auf den Menschen herangezogen wurde [2, 16].

3.1 Aufnahme und Verteilung

Die inhalative pulmonale Retentionsrate von 1-Butanol lag in Untersuchungen an 12 Probanden in Ruhe bei 47 % und sank bei leichter körperlicher Belastung (50–150 W) auf etwa 40 % ab. Dabei war die prozentuale Aufnahme im untersuchten Konzentrationsbereich (300 bzw. 600 mg/m^3) unabhängig von der Konzentration [17]. In einer anderen Untersuchung lag

diese Retentionsrate bei Inhalation von 200 mg/m^3 unabhängig von der körperlichen Belastung (bis 75 W) bei 60 % [18]. Ein ähnlicher Wert von 55 % wurde tierexperimentell auch bei Hunden nach bis zu 6-stündiger Exposition gegenüber 150 mg/m^3 ermittelt [2].

Bei oraler Verabreichung wird 1-Butanol praktisch vollständig resorbiert. Ratten, denen 4,5, 45 bzw. 450 mg [^{14}C]-1-Butanol/kg KG in Maisöl gelöst verabreicht wurden, schieden binnen 24 h unabhängig von der verabreichten Dosis nur 1 % der verabreichten Dosis mit den Faeces wieder aus [19]. Über die dermale Aufnahme von gasförmigem 1-Butanol liegen keine Angaben vor. Nach Abschätzungen auf Basis von In-vitro-Untersuchungen mit isolierter menschlicher Haut ist die Aufnahme von flüssigem 1-Butanol durch die Haut gering (1 %).

Ins Blut aufgenommenes 1-Butanol wird im Körper sehr schnell verteilt und metabolisiert. Bei inhalativer 30-minütiger Exposition von Probanden gegenüber 150 mg/m^3 war im Blut kein 1-Butanol nachweisbar (Nachweisgrenze 80 $\mu\text{g}/\text{l}$). Wurde die Konzentration auf 600 mg/m^3 erhöht und die absolute Aufnahme durch vermehrte Respiration bei körperlicher Aktivität erhöht, so wurden maximale Blutspiegel von 1,3 mg/l nachgewiesen, die binnen 30 min nach Ende der Exposition wieder unter die Nachweisgrenze fielen [18]. Im Tierversuch war nach oraler Verabreichung von 450 mg [^{14}C]-1-Bu-

tanol/kg KG in Maiskeimöl an fastende Ratten die Spitzenkonzentration im Blutplasma mit 70,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ binnen 1 h erreicht, gefolgt von einem raschen Abfall unter 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nach 2 h. Vier Stunden nach Verabreichung war kein Butanol im Plasma mehr nachweisbar [19]. In vitro bestimmte Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizienten von 0,78–1,08 für Muskel-, Hirn- Nieren- und Fettgewebe weisen darauf hin, dass sich 1-Butanol gleichmäßig in alle Organe verteilt. In-vivo-Untersuchungen mit radioaktiv markiertem 1-Butanol an Ratten und Menschen bestätigen dies und belegen darüber hinaus, dass die Blut-Hirn-Schranke rasch und in hohem Maße durchdrungen wird [2, 18]. Nach oraler Verabreichung von [^{14}C]-1-Butanol traten die höchsten ^{14}C -Aktivitäten 4–8 h später auf, wobei nach 4 h 0,24 % der Aktivität in der Niere und nach 8 h 3,88 % in der Leber gefunden wurden, mit 0,04 % war der Anteil im Gehirn gering. Etwa 15 % der eingesetzten ^{14}C -Aktivität waren nach 24 h noch im Körper verblieben [19]. Da lediglich die ^{14}C -Aktivität gemessen wurde, nicht aber die Konzentration des Ausgangsstoffs oder an Metaboliten, liefern diese Befunde nur Anhaltspunkte für Höchstgehalte an 1-Butanol. Der tatsächliche Gehalt ist wegen der raschen Metabolisierung erheblich niedriger, wurde jedoch nicht bestimmt.

3.2 Metabolismus und Ausscheidung

Die Metabolisierung von 1-Butanol erfolgt tierexperimentellen und In-vitro-Daten zufolge in erster Linie durch Oxidation mittels Alkoholdehydrogenase (ADH) in der Leber, in geringerem Maße auch durch hepatische Cytochrom-P450-Monooxygenasen, deren Aktivität durch Ethanol induzierbar ist. Eine Glucuronidierung oder Sulfatierung von unverändertem 1-Butanol erfolgt nur in untergeordnetem Maß. In-vitro-Untersuchungen mit Zytosolpräparaten aus Rattenleber- bzw. -lungenzellen lassen nur eine geringe Aktivität der ADH in der Lunge erkennen. Dies wird als Hinweis darauf gesehen, dass der Lunge kein nennenswerter Anteil am Abbau von 1-Butanol über diesen Stoffwechsel zukommt [2].

Der im ersten Oxidationsschritt gebildete Metabolit Butanal wird rasch durch Aldehyddehydrogenasen weiter zu Butansäure oxidiert, die als kurzkettige Fettsäure im Intermediärstoffwechsel verwertet und letztendlich zu Kohlenstoffdioxid und Wasser oxidiert wird. Vergleichende In-vitro-Untersuchungen zum ADH-katalysierten Abbau von Alkoholen ergaben, dass 1-Butanol rascher als andere Alkohole und etwa 1,5-fach schneller als Ethanol oxidiert wird. Der Abbau von 1-Butanol in der Leber wird durch Ethanol kompetitiv gehemmt [2].

Die Ausscheidung von 1-Butanol und seinen Metaboliten erfolgt nach Befunden an Ratten überwiegend über die Atemwege. Nach oraler Verabreichung von [^{14}C]-markiertem 1-Butanol (s. oben) wurden binnen 24 h etwa 80 % der verabreichten Dosis als $^{14}\text{CO}_2$ und weniger als 1 % als unverändertes 1-Butanol abgeatmet. Etwa 1 % wurde in dieser Zeit mit den Faeces ausgeschieden und maximal 5 % über die Nieren mit dem Urin [19]. Der Anteil des konjugierten 1-Butanol-glucuronids bzw. -sulfats an der insgesamt im Urin ausgeschiedenen Menge nimmt mit steigender Exposition ab und der Anteil des freien 1-Butanols zu. Bei einer Exposition gegenüber bis zu 9 mg/ m^3 wurde bei beruflich exponierten Personen ausschließlich konjugiertes 1-Butanol gefunden [20].

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:733–743 DOI 10.1007/s00103-014-1972-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für 1-Butanol in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von 1-Butanol in der Luft liegen keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer gut dokumentierten und als zuverlässig eingestuften oralen Studie an Ratten wurde eine Beeinträchtigung der embryonalen Entwicklung beobachtet. Aus dieser Studie hat die US-amerikanische Umweltbehörde mittels Benchmark-Modellierung eine $\text{BMDL}_{10 \text{ Embryotox}} = 26,1 \text{ mg/kg KG Tag}$ abgeschätzt. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe wählt diese nachteilige Wirkungs-dosis als Ausgangspunkt für die Richtwertableitung. Unter Berücksichtigung der Resorptionsrate bei inhalativer Aufnahme mit einem Faktor von 0,6,

mit einer allometrischen Extrapolation von Ratte auf Mensch (Faktor 4), einem Interspeziesfaktor für Toxikodynamik von 2,5 sowie einem Faktor von 10 zur Berücksichtigung individueller Unterschiede (Intraspeziesfaktor) ergibt sich ein gerundeter Richtwert II (Gefahrenwert) von 2 mg 1-Butanol/ m^3 . Aus derselben Studie lässt sich eine BMDL_5 stellvertretend für eine NOAEL berechnen. Der Richtwert I (Vorsorgewert) wird ausgehend von einer BMDL_5 von 12,4 mg/kg KG Tag abgeleitet. Unter Anwendung derselben Extrapolationsfaktoren ergibt sich ein Richtwert I von 0,7 mg 1-Butanol/ m^3 Innenraumluft.

Schlüsselwörter

1-Butanol · Innenraumluft · Entwicklungstoxizität · Benchmarkdosis · Richtwert

Guide values for 1-butanol in indoor air. Report of the German Ad Hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the States' Supreme Health Authorities

Abstract

The German Ad Hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and the States' Supreme Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. No human studies of sufficient quality are available for the evaluation of 1-butanol in indoor air. In a well-documented oral study on reproduction toxicity in rats, assessed as reliable, impairment of embryo development was observed. Benchmark modeling of the study data by US-EPA revealed a BMDL_{10} of 26.1 mg/kg b.w. per day. The working group used this BMDL_{10} as the point of departure for the derivation of the guide value II. Considering a human respiration rate of 20 m^3 per day and a human body weight of 70 kg, this dose was converted into an inhalative concentration. Applying a factor

of 0.6 to account for the inhalative absorption rate, an allometric extrapolation factor from rat to human (factor 4), an interspecies factor of 2.5 for toxicodynamics, and a factor of 10 to account for individual differences (intraspecies factor), results in a health hazard guide value (RW II) of 2 mg 1-butanol/ m^3 . The benchmark dose calculation of the same study generated a BMDL_{05} of 12.4 mg/kg b.w. per day. Applying the same assessment factors as for RW II, a precautionary guide value (RW I) of 0.7 mg 1-butanol/ m^3 indoor air is calculated.

Keywords

1-butanol · Indoor air · Developmental toxicity · Benchmark dose · Guide value

Die Ausscheidung von 1-Butanol im Urin kann zur Beurteilung der äußeren Belastung am Arbeitsplatz herangezogen werden. Bei nicht gewerblich mit 1-Butanol belasteten Personen wurden 20–47 μg 1-Butanol/l (frei und konjugiert) im Urin gefunden (Bestimmungsgrenze 20 $\mu\text{g/l}$).

Eine mittlere Konzentration von 4,5 mg 1-Butanol/ m^3 Luft am Arbeitsplatz führte bei Schichtende zu einer Konzentration an freiem und konjugiertem 1-Butanol im Urin von 208 $\mu\text{g/l}$. Für eine Belastung in Höhe des MAK-Werts von 310 mg/ m^3 wurde ein vorläufiger BAT-

Wert von 10 mg 1-Butanol/g Kreatinin bei Schichtende und 2 mg 1-Butanol/g Kreatinin 16 h nach Schichtende festgelegt (jeweils als Summe des freien und konjugierten 1-Butanols) [20, 21].

4 Wirkungen

Zu gesundheitlichen Wirkungen von 1-Butanol beim Menschen liegen nur wenige Befunde vor. Berichtet wurden bei Personen mit inhalativer Exposition gegenüber 1-Butanoldämpfen am Arbeitsplatz in erster Linie Reizwirkungen und Entzündungen an den Augen, daneben wurden auch Reizungen der Schleimhäute von Nase und Rachen sowie zentralnervöse Effekte wie Kopfschmerzen und Schwindel und unerträgliche Geruchsbelästigung genannt. Auch über eine Beeinträchtigung des Hörvermögens wurde berichtet, wobei jedoch der Einfluss einer gleichzeitigen Lärmbelastigung am Arbeitsplatz schwer einzuschätzen ist. Allgemein erschweren mehrere Faktoren die Bewertung der Befunde im Hinblick auf eine Rolle von 1-Butanol als Auslöser der genannten Beschwerden: So wurde in Untersuchungen, in denen 1-Butanol eines der in erster Linie verwendeten Lösemittel darstellte, die Exposition unzureichend quantifiziert, während in anderen Untersuchungen Mischexposition mit anderen Lösemitteln vorlag und nur ein geringer Teil der Gesamtexposition gegenüber Lösemitteln auf 1-Butanol zurückzuführen war [2, 18].

Im Tierversuch treten bei akuter Exposition Reizwirkungen auf die Atemwege sowie zentralnervöse, sedierende Wirkungen auf. Bei fortgesetzter Exposition wurden Beeinträchtigungen der neuromuskulären Koordination, leichtere Blutbildveränderungen und in Studien zur Reproduktionstoxizität Beeinträchtigungen der Embryonalentwicklung mit vermehrtem Auftreten von Variationen und Anomalien beobachtet.

4.1 Irritative Wirkungen

Bei Beschäftigten, die am Arbeitsplatz 1-Butanol ausgesetzt waren, wurden in mehreren Untersuchungen Augenschäden mit Entzündungen der Hornhaut beschrieben. Dabei kam es zu Lidschwel-

lungen, Rötungen, Brennen und Jucken der Augen, Fremdkörpergefühl und Vakuolenbildung im Korneaepithel. Letztere werden als Flüssigkeitseinschlüsse im Epithel angesehen, die sich infolge der Penetration von 1-Butanol in das Epithelgewebe bilden. Die genannten Wirkungen waren nach längerer Abwesenheit vom Arbeitsplatz reversibel [22, 23].

In einer über einen Zeitraum von 10 Jahren wiederholt vorgenommenen Untersuchung traten bei anfänglich durchschnittlich 606 mg/m³ mit Ausnahme der Vakuolenbildung die genannten Augenreizungen auf, die z. T. mit Entzündungen der Kornea, Tränenfluss, verschleiertem Sehen und erhöhter Lichtempfindlichkeit einhergingen. Nachdem die Exposition auf durchschnittlich 303 mg/m³ verringert worden war, wurden Augenreizungen seltener und mit Expositionsspitzen in Verbindung gebracht [24].

In einer toxikokinetischen Studie wird angeführt, dass nach 2-stündiger Exposition mit bis zu 606 mg/m³ 1-Butanol keiner der 12 Probanden durch die Exposition beeinträchtigt worden sei [17]. In einer Studie an 10 Probanden zur Reizwirkung verschiedener Lösemittel wurden hingegen bei kurzzeitiger Einwirkung von 1-Butanol über 3–5 min als subjektive Symptome von den Probanden bei 76 mg/m³ leichte Reizungen in Augen, Nase und Rachen angegeben. Bei 152 mg/m³ klagten die Probanden über stärkere Rachenreizung, einige auch über leichte Kopfschmerzen [25].

In einer weiteren Untersuchung speziell zum augenreizenden Potenzial von 1-Butanol wurden 8 Probanden mittels einer Augenmaske auf einem Auge gegen 1-Butanol (0, 300, 952 bzw. 3000 mg/m³), auf dem anderen gegen Luft mit und ohne CO₂-Zusatz exponiert. Neben subjektiven Angaben zur Augenreizung, die alle 5 min notiert wurden, wurden vor und nach der 60-minütigen Expositionsphase auch objektivierbare klinische Parameter erfasst. Die berichtete Intensität der Augenreizung wurde durch die Anwesenheit von Butanol nicht beeinflusst. Bei den beiden niedrigeren Expositionskonzentrationen war die konjunktivale Hyperämie leicht, bei der höchsten Konzentration statistisch signifikant gegenüber der

Kontrolle erhöht. Zytologische Veränderungen in der Konjunktivalflüssigkeit fanden sich nicht [26]. Nach kurzzeitiger Einwirkung über 1–3 s wurde eine Wirkungsschwelle für eine Reizung der Augen von 9000 mg/m³ berichtet [27].

Die Reizwirkung von 1-Butanol in der Nasenschleimhaut wurde in einer Untersuchung an Probanden anhand der Lateralisationsschwelle bestimmt. Dieser Wert bezeichnet die Konzentration, bei der Versuchspersonen in der Lage sind, bei getrennter Exposition beider Nasenlöcher anzugeben, auf welcher Seite der inhalierte Stoff einwirkt. Eine derartige, einseitig als Stechen, Brennen, Kribbeln oder auch als Kälte- oder Hitzegefühl empfundene sensorische Reizung weist darauf hin, dass die Empfindung durch den Trigemini vermittelt wird und nicht auf reinem Geruchsempfinden über den Riechnerv beruht, da in dem Fall eine derartige Lateralisation nicht möglich ist [28]. In dem Versuch atmeten 32 Personen jeweils über beide Nasenlöcher getrennt Luft aus 2 Fläschchen ein, die gereinigtes geruchloses Mineralöl oder darin gelöstes 1-Butanol enthielten. Die Geruchsschwelle, ab der ein Geruch wahrgenommen, aber nicht lateral zugeordnet werden konnte, lag im Median bei 0,48 mg/m³, der Mittelwert bei 9 mg/m³. Der Median bzw. der Mittelwert der Lateralisationsschwelle lag mit 6969 mg/m³ bzw. 6945 mg/m³ erheblich höher.

Eine Untersuchung berichtet bei einem Geruchsschwellenwert von 1,2 mg/m³ eine verzögerte Dunkeladaptation und bei geringfügig niedrigerer (0,7 mg/m³) bzw. höherer (1,5–2,5 mg/m³) Konzentration eine verzögerte Reaktionszeit bzw. eine Hemmung des konditionierten Lidblinkreflexes [29]. Eine Bewertung und Einordnung dieser Befunde ist wegen fehlender Angabe von Details zum Studiendesign nicht möglich.

Im Tierversuch mit männlichen Ssc:CF1-Mäusen wurde die sensorische Reizwirkung von 1-Butanol anhand der Abnahme der Respirationsrate untersucht. Nach einer 1-minütigen Einwirkung verursachte eine Konzentration von 35.500 mg/m³ eine Verminderung der Atemrate um 50 % (RD₅₀). Bei fortgesetzter Exposition mit Konzentrationen unterhalb von 9100 mg/m³ klang

die Reaktion ab, während höhere Konzentrationen eine erneute Verminderung der Atemrate bewirkten. Dies könnte mit einer Reizung von Rezeptoren in tieferen Abschnitten des Atemtrakts in Zusammenhang stehen, auch eine beginnende narkotische Wirkung auf das zentrale Nervensystem könnte zu diesem Effekt beigetragen haben [2]. In 2 weiteren Studien an männlichen Balb/c-Mäusen war die Abnahme der Atemrate ebenfalls in der ersten Minute am stärksten, hier wurden RD_{50} -Werte von 9100 mg/m^3 bzw. 13.000 mg/m^3 ermittelt [30, 31].

4.2 Neurotoxizität

Bei beruflich über längere Zeiträume gegenüber 1-Butanol exponierten Beschäftigten liegen keine bewertungsrelevanten Angaben zu neurotoxischen Wirkungen vor.

Akute zentralnervöse Wirkungen wurden in einem Verhaltenstest an Mäusen untersucht. Nach einer 4-stündigen Exposition wurde die Verkürzung der normalen anfänglichen immobilen Phase bis zum Beginn von Fluchtschwimmbewegungen in einem Wasserbecken im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe erfasst. Die Konzentration an 1-Butanol, die zu einer Abnahme der Immobilität um 50 % führte, lag bei 1870 mg/m^3 [32]. In einer anderen Studie wurde die Verminderung der Reaktion auf einen Schmerzreiz 1 min nach Ende einer 4-stündigen Exposition männlicher Ratten bzw. 2-stündiger Exposition weiblicher Mäuse gemessen. Eine um 30 % reduzierte Reaktion trat bei einer 1-Butanolkonzentration von 10.000 mg/m^3 bzw. 7300 mg/m^3 auf [33].

In Rotarod-Tests wurde die Beeinträchtigung der neuromuskulären Koordination bei männlichen Wistar-Ratten unmittelbar nach einer 4-stündigen Exposition gegenüber 1-Butanol untersucht. In 2 Testreihen wurden EC_{50} -Werte von 19.800 mg/m^3 bzw. 22.920 mg/m^3 ermittelt [30, 31]. Als NOAEC lässt sich eine Konzentration von etwa 7575 mg/m^3 abschätzen.

In einer subchronischen Inhalationsstudie mit männlichen Wistar-Ratten wurden je 12 Tiere/Gruppe (24 in der Kontrolle) an 6 h/Tag, 5 Tage/Woche 3 Monate gegenüber 0, 154 bzw. 308 mg

1-Butanol/ m^3 exponiert [34]. Wirkungen auf die neuromuskuläre Koordination wurden mithilfe des Rotarod-Tests untersucht. Dazu wurden die Tiere vor Beginn des Versuchs 10 Tage lang trainiert, mindestens 2 min auf dem rotierenden Stab zu balancieren, und anschließend vor Beginn der Exposition und jeweils monatlich während der Studie untersucht. Bei den gegenüber 1-Butanol exponierten Tieren waren im Rotarod-Test zeit- und konzentrationsabhängig Verschlechterungen (zunehmende Zahl von Fehlversuchen) zu verzeichnen. Nach einer Auswertung der im Original als Grafik präsentierten Daten durch die US EPA [2] lag der Prozentsatz an Fehlern nach 1, 2 bzw. 3 Monaten bei der niedrigeren Konzentration bei 2, 10 bzw. 16 %, bei der höheren Konzentration bei 16, 25 bzw. 34 % (Kontrolle: zu allen Zeiten 0 % Fehler). Die Verschlechterungen waren bei der höheren Konzentration ab dem 2. Monat signifikant.

In derselben Studie wurden auch die Wirkungen von m-Xylol (50 bzw. 100 ml/m^3) und von 1:1-Gemischen aus m-Xylol und 1-Butanol (je 50 + 50 oder 100 + 100 ml/m^3) auf das Abschneiden im Rotarod-Test untersucht. Bei der niedrigeren m-Xylolkonzentration und dem niedriger dosierten Gemisch wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen gegenüber der Kontrolle beobachtet. $100 \text{ ml m-Xylol/m}^3$ führten nach 1, 2 und 3 Monaten zu identischen, signifikant erhöhten Fehlerraten von jeweils ca. 35 %. Das Gemisch aus 100 ml m-Xylol und $100 \text{ ml 1-Butanol/m}^3$ entsprach in seiner Wirkung zu jedem untersuchten Zeitpunkt vollkommen dem von 1-Butanol allein. Die Wirkung dieses Gemisches fiel nach 1 und auch nach 2 Monaten schwächer aus als die von $100 \text{ ml m-Xylol/m}^3$ allein, war nach 3 Monaten aber ebenso ausgeprägt wie durch $100 \text{ ml m-Xylol/m}^3$ allein. In der Publikation [34] fehlen Angaben, wie oft die Tiere zu jedem Zeitpunkt bei jeder Konzentration den Rotarod-Test absolvieren mussten, noch wurden Streuungsmaße angegeben.

Eine Studie, in der nach Exposition von Ratten oder Mäusen über 4 Monate ab $6,6 \text{ mg/m}^3$ zentralnervöse, klinisch-chemische und hormonelle Veränderungen genannt werden, ist wegen Fehlens wesentlicher Angaben nicht be-

wertbar [35]. Dies gilt wegen ungenügender Darstellung von Methodik und Ergebnissen auch für die Aussagekraft einer älteren Studie an Meerschweinchen, in der nach subchronischer Exposition gegenüber 300 mg/m^3 verminderte Erythrozyten- und Lymphozytenzahlen im Blut sowie Veränderungen der Leber und der Niere berichtet wurden [36].

Weiterhin liegen Befunde einer Inhalationsstudie an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten zur Neurotoxizität von 1-Butylacetat vor, das im Organismus sehr rasch unter Bildung von 1-Butanol hydrolysiert wird. In dieser Untersuchung wurden je 30 bis 40 Tiere aus beiden Geschlechtern 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 13 bis 14 Wochen gegenüber 0, 2400, 7200 oder $14.000 \text{ mg 1-Butylacetat/m}^3$ exponiert. Untersucht wurden das Abschneiden der Tiere in einer FOB (functional observational battery) und in operanten Verhaltenstests, ihre motorische Aktivität sowie neurohistopathologische Veränderungen. Während der Exposition mit 7200 bzw. 14.000 mg/m^3 waren die Tiere vorübergehend sediert und vermindert aktiv. Neurotoxische Wirkungen oder histologische Veränderungen des Nervensystems traten jedoch nicht auf [37].

In einer parallel zu dieser Neurotoxizitätsstudie durchgeführten subchronischen Inhalationsstudie mit demselben Expositionsprotokoll traten bei der niedrigsten Konzentration keine behandlungsbedingten Effekte auf. Ab der mittleren Dosis war die Aktivität der Tiere während der Exposition vermindert, wobei dieser Effekt im Laufe der Zeit nicht stärker ausgeprägt auftrat, Körpergewicht und Futteraufnahme sowie Milz-, Leber und Nierengewicht waren vermindert, das Hodengewicht erhöht. Histologisch zeigten sich im Nasengewebe minimale bis leichte Nekrosen des olfaktorischen Epithels [38]. Da 1-Butylacetat bereits in der Nase hydrolysiert wird, werden die lokalen Schäden auf die dabei entstehende Essigsäure bzw. den pH-Abfall im Gewebe zurückgeführt. Auch die systemischen Effekte auf Organgewichte und Futteraufnahme könnten nach Einschätzung des Ausschusses für Gefahrstoffe Folge der lokalen Gewebsschädigung sein [39].

In einer nicht vollständig verfügbaren subchronischen Studie an Ratten

(je 30 Männchen und Weibchen/Dosis) mit oraler Verabreichung von 0, 30, 125 bzw. 500 mg 1-Butanol/kg KG Tag in Wasser per Schlundsonde verursachte die höchste Dose während der letzten 6 Versuchswochen direkt nach der Verabreichung Hypoaktivität und Ataxie, die binnen 1 h wieder abklangen. Makroskopische oder histologische Veränderungen wurden bei Studienende nicht beobachtet. Bei einer Zwischenuntersuchung nach 6 Wochen waren einige hämatologische und klinisch-chemische Parameter in der mittleren und hohen Dosis (insbesondere Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt bei Weibchen vermindert) geringfügig verändert, ohne dass in jedem Fall eine Dosisabhängigkeit erkennbar gewesen wäre. Am Ende des Versuchszeitraums waren keine derartigen Veränderungen mehr nachweisbar. Die US-amerikanische Umweltbehörde geht auf Basis der vorliegenden Daten von einem NOAEL von 125 mg/kg KG Tag aus [2].

Untersuchungen mit chronischer Expositionsdauer liegen nicht vor.

4.3 Reproduktionstoxizität

Bewertungsrelevante Befunde beim Menschen liegen nicht vor.

In Untersuchungen an Ratten zeigten sich nach kontinuierlicher inhalativer Exposition männlicher oder weiblicher Tiere mit bis zu 18.000 mg 1-Butanol/m³ während der Trächtigkeit bzw. ab Tag 6 vor der Verpaarung behandelter Männchen mit unbehandelten Weibchen keine Beeinträchtigungen der Fertilität [40]. Eine Exposition in dieser Höhe an 6 h/Tag und mindestens 65 Tagen binnen 14 Wochen hatte außerdem keine erkennbaren toxischen Wirkungen auf die Hoden [1]. In einer weiteren Untersuchung ließen 7250 mg 1-Butylacetat/m³, verabreicht ab 3 Wochen vor der Verpaarung und während der Trächtigkeit, keinen Einfluss auf die Fertilität weiblicher Tiere erkennen [1].

Hingegen wurden in Untersuchungen an Ratten Beeinträchtigungen der Embryonalentwicklung festgestellt. Nach Exposition trächtiger Sprague-Dawley-Ratten (jeweils 15 pro Dosis) mit 0, 11.000, 18.000 oder 24.000 mg/m³ an 7 h/Tag vom 1. bis 19. Tag der Gestation war das Fetalgewicht

ab 18.000 mg/m³ erniedrigt. In allen gegenüber 1-Butanol exponierten Gruppen waren die Zahl der Würfe mit Föten, die Fehlbildungen des Skeletts (rudimentäre zervikale Rippen) aufwiesen, sowie die Zahl der davon betroffenen Föten im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. In der höchsten Dosierung traten zudem vermehrt nicht näher bezeichnete viszerale Fehlbildungen auf. Die höchste geprüfte Konzentration wirkte bereits maternal toxisch (vermindertes Körpergewicht am Ende der Gestation, erhöhte Mortalität, in einer Voruntersuchung Narkose bei der Hälfte aller Tiere) [2, 41]. Aus diesen Befunden ergibt sich nach den Auswertungen der US-amerikanische Umweltbehörde eine LOAEC (für erhöhte Inzidenz von Würfen mit Skelettfehlbildungen) von 11.000 mg/m³ (keine NOAEC).

In einer Studie zu Auswirkungen einer pränatalen Exposition auf das postnatale Verhalten wurden trächtige Sprague-Dawley-Ratten (15/Dosis) vom 1. bis 19. Tag der Gestation für 7 h/Tag gegenüber 0, 9000 bzw. 18.000 mg/m³ exponiert. Eine Gruppe männlicher Tiere wurde 6 Wochen entsprechend exponiert und anschließend mit unbehandelten Weibchen verpaart. Unter den Nachkommen wurde ein Teil der Tiere bis maximal 60 Tage nach der Geburt ohne weitere Exposition aufgezogen und in einer Reihe von Verhaltenstests auf neuromotorische Koordination (darunter auch ein Rotarod-Test), Aktivität und Lernvermögen sowie Veränderungen in der Konzentration an Neurotransmittern im Hirngewebe hin untersucht. Hinweise auf eine Beeinträchtigung der genannten Parameter fanden sich nicht (NOAEC: 18.000 mg/m³) [2, 40].

Weiterhin liegen 2 Studien zur Entwicklungstoxizität bei oraler Exposition gegenüber 1-Butanol vor. In einer der beiden Studien [42] erhielten trächtige Sprague-Dawley-Ratten (20/Dosis) bis zum 20. Tag der Gestation 1-Butanol im Trinkwasser [0, 0,2, 1 bzw. 5 %, entspr. 0, 316, 1454 bzw. 5654 mg/kg KG Tag]. In der höchsten Dosierung waren Futterverbrauch und Wasseraufnahme der Muttertiere sowie das Fötusgewicht um mindestens 10 % gegenüber den Kontrollen reduziert. Die Länge der Föten sowie die Inzidenz externer oder viszeraler Fehlbildun-

gen waren nicht erhöht. In der höchsten Dosierung traten jedoch signifikant häufiger Würfe mit Skelettvariationen (vor allem überzählige Rippen) und verzögerter Ossifikation auf. Außerdem nahm die Zahl der Würfe, in denen Tiere mit Resten an Thymusgewebe im Nackenbereich auftraten, dosisabhängig, jedoch nicht signifikant zu. Aus diesen Befunden ergibt sich eine NOAEL von 1454 mg/kg KG Tag und eine LOAEL für entwicklungstoxische Effekte von 5654 mg/kg KG Tag.

In der zweiten Studie [43] wurden 10 Wochen alte weibliche Wistar-Ratten (11–17/Dosis) 8 Wochen vor der Verpaarung, während der maximal 3-wöchigen Verpaarungsphase und weiter bis zur Schnittentbindung am 20. Tag der Trächtigkeit gegenüber 1-Butanol im Trinkwasser exponiert [0, 0,24, 0,8 bzw. 4 %, entspr. 0, 300, 1000 bzw. 5000 mg/kg KG Tag]. Wasser- und Futterverbrauch sowie Gewichtsentwicklung der Muttertiere wurden durch die Exposition nicht signifikant beeinflusst. Das Fötusgewicht wurde nicht beeinflusst, die fötale Kopf-Rumpf-Länge nahm dosisabhängig geringfügig ab (signifikant nur in der höchsten Dosierung). Der Prozentsatz von Föten bzw. Würfen mit Tieren mit verzögerter Verknöcherung des Skeletts nahm dosisabhängig zu, die Zunahme war in der höchsten Dosierung signifikant. Beobachtet wurden außerdem bei allen Dosierungen signifikant vermehrt Föten bzw. Würfe mit Föten mit morphologischen Veränderungen im Gehirn in Form eines erweiterten Subarachnoidalraums (0, 14, 25, 78 % der Würfe) bzw. eines erweiterten dritten/erweiterter lateraler Ventrikel (8, 57, 67 bzw. 78 % der Würfe). Ab der mittleren Dosierung traten außerdem signifikant häufiger Hydrocephali auf, allerdings ohne erkennbare Dosisabhängigkeit. Aus diesen Befunden ergibt sich ein LOAEL von 300 mg/kg KG Tag (Effekt: vermehrt Würfe mit Föten mit erweitertem Subarachnoidalraum sowie der lateralen und/oder des dritten Ventrikels).

Untersuchungen mit 1-Butanol an anderen Tierarten liegen nicht vor. In einer Untersuchung mit 1-Butylacetat an Kaninchen, die während des 1. bis 19. Tags der Trächtigkeit 7 h/Tag exponiert wurden, traten bei der einzigen getesteten Konzentration von 7250 mg/m³ morpho-

logische Variationen der Gallenblase sowie unsymmetrisch verschmolzene Brustbeine und retinale Falten auf, andere Wirkungen wurden nicht beobachtet [44]. Bei Ratten waren nach Exposition mit 1-Butylacetat in der genannten Höhe bei den Föten vermehrt Rippenanomalien festzustellen, allerdings nur bei Muttertieren, die vom 7. bis 16. oder 1. bis 16. Tag der Trächtigkeit behandelt worden waren, nicht aber in einer Gruppe, in der die Muttertiere bereits 3 Wochen an 5 Tagen/Woche vor der Verpaarung und anschließend bis zum 16. Tag exponiert worden waren. In allen behandelten Gruppen waren Futteraufnahme und Körpergewicht der Muttertiere zum Ende der Studie ebenso vermindert wie die Länge der Föten [44].

4.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

Kanzerogenität

Es liegen keine belastbaren Human- oder tierexperimentellen Studien zu diesem Endpunkt vor. Dies gilt auch für n-Butylacetat.

Gentoxizität

Bei Bakterien wurden in An- und Abwesenheit von exogenem metabolischem Aktivierungssystem keine mutagenen Wirkungen festgestellt. An Säugerzellen in vitro liegen nur Befunde von Untersuchungen ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem vor; dabei fanden sich keine Hinweise auf eine Induktion von Schwesterchromatidaustauschen (SCE) in CHO-Zellen oder Mikrokernen in V79-Zellen. In Kulturen von V79-Zellen traten vermehrt polyploide Zellen auf, allerdings erst bei hoher Konzentration von 0,1 mol 1-Butanol/l, die bereits erhebliche zytotoxische Wirkungen hatte. Auch die mRNA-Synthese in HeLa-Zellen wurde durch hohe Konzentrationen von 1-Butanol (0,25 %) gehemmt. Eine derartige Hemmung der mRNA-Synthese bzw. der DNA-Replikation konnte auch im zellfreien System bei 1 % 1-Butanol bzw. an bestrahlten Bakterienzellen bei 0,8 % 1-Butanol beobachtet werden [2].

Auch n-Butylacetat, das in vivo rasch enzymatisch unter Bildung von 1-Butanol hydrolysiert wird, hatte auf Bakterien

keine mutagene Wirkung, verursachte in Hefezellen keine mitotischen Aneuploidien und in Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters weder Chromosomenaberrationen noch Polyploidien [45].

Nach Injektion in die innere Eihülle von Hühnereiern führte 1-Butanol weder zu vermehrten SCE noch zu vermehrten Chromosomenbrüchen [2]. In der einzigen vorliegenden In-vivo-Untersuchung an Säugern zeigten sich nach oraler Verabreichung von 2000 mg/(kg KG · Tag) an männliche und weibliche NMRI-Mäuse 24 bzw. 48 h später weder vermehrt klastogene Wirkungen noch Störungen der Mitose [1].

In der Gesamtbewertung lassen die Befunde kein gentoxisches Potenzial von 1-Butanol erkennen.

4.5 Geruchswahrnehmung

Die Wahrnehmungsschwelle stellt konventionsgemäß diejenige Konzentration dar, bei der die Hälfte der angebotenen Geruchspuren von dem Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird. Nach der japanischen „Triangle Odor Bag Method“ wurde für 1-Butanol eine Geruchswahrnehmungsschwelle von 0,1 mg/m³ bestimmt [46]. Frühere in den Niederlanden durchgeführte Messungen erbrachten als Wahrnehmungsschwelle eine Konzentration von 0,08 mg/m³ [4]. Ältere Untersuchungen hatten eine Geruchsschwelle um 0,5 mg/m³ ergeben [28].

4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Von häufigen Mischexpositionen von 1-Butanol mit anderen Lösemitteln ist in der Praxis auszugehen. Untersuchungen zu Wirkungen entsprechender Gemische liegen jedoch kaum vor. In Inhalationsstudien an Ratten, die einem Gemisch von m-Xylol und 1-Butanol ausgesetzt wurden, fanden sich Hinweise auf mögliche subadditive Wirkungen bei subchronischer Exposition [34].

Der Abbau von 1-Butanol in der Leber wird durch Ethanol kompetitiv gehemmt [2]. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Ethanol ist daher ein verzögerter Abbau von 1-Butanol wahrscheinlich. Dies dürfte insbesondere dann zutreffen, wenn Ethanol

oral zugeführt wird, da die dabei aufgenommene Menge in aller Regel erheblich höher ist als bei Inhalation aus der Innenraumluft.

5 Bewertung

Insgesamt liegen nur wenige toxikologische Befunde vor, die für die gesundheitliche Bewertung einer fortgesetzten inhalativen Exposition gegenüber 1-Butanol herangezogen werden können.

Die wenigen Befunde zu toxikologischen Effekten beim Menschen weisen darauf hin, dass 76 mg 1-Butanol/m³ bei kurzzeitiger Einwirkung über wenige Minuten mit leichten und 152 mg/m³ mit ausgeprägteren Reizungen in Augen, Nase und Rachen einhergehen können. Ab 300 mg/m³ wurde bei kurzzeitiger Exposition der Augen eine leichte, erst bei höherer Konzentration signifikante Hyperämie der Bindehaut berichtet. Bei beruflicher Exposition ging eine durchschnittliche Belastung in dieser Höhe mit gelegentlich auftretenden Augenreizungen einher, wobei die Effekte mit kurzzeitig höheren Expositionsspitzen in Verbindung gebracht werden; bei durchschnittlich 606 mg/m³ traten häufig Augenreizungen auf, z. T. mit Entzündungen der Kornea, Tränenfluss, verschleiertem Sehen und erhöhter Lichtempfindlichkeit. Erst deutlich höhere Konzentrationen von nahezu 7000 mg/m³ führten in einer kontrollierten Studie bei Probanden zu einer Reizung des Trigeminus im Nasenraum.

Im Tierversuch führen bei akuter Exposition erst sehr hohe Konzentrationen von über 9000 mg/m³ zu einer Abnahme der Atemrate als Ausdruck der sensorischen Reizung. Zentralnervöse Wirkungen, die sich in verändertem Abschneiden in Verhaltenstests äußern, wurden nach akuter Exposition bereits ab Konzentrationen von 1870 mg/m³ beschrieben. Bei subchronischer Exposition von Ratten wurden bereits bei 308 mg/m³ Verschlechterungen im Rotarod-Test beschrieben, die auf Beeinträchtigungen der neuromuskulären Koordination hinweisen könnten. Allerdings weist die Studie Defizite in der Methoden- und Ergebnisdarstellung auf, und in einer anderen Studie zur Entwicklungstoxizität wurden

nach pränataler Exposition von Ratten keine derartigen Beeinträchtigungen festgestellt. Die Befunde erscheinen daher zu wenig abgesichert und werden für die Bewertung und die Ableitung der Richtwerte hier nicht herangezogen.

In reproduktionstoxischen Studien an Ratten wurden keine Beeinträchtigungen der Fertilität, wohl aber der Embryonalentwicklung festgestellt. In einer Studie mit oraler Verabreichung von 1-Butanol traten bei einer nicht maternal toxischen Dosis von 300 mg/kg KG Tag vermehrt Würfe auf, in denen Föten eine Erweiterung des Subarachnoidalraums bzw. des dritten/der lateralen Ventrikel aufwiesen. Für beide Effekte wurde von der US EPA eine Benchmarkmodellierung vorgenommen [2]. Dabei ergab sich für das Auftreten eines erweiterten Subarachnoidalraums eine BMDL₁₀ von 121,5 mg/kg KG Tag, für das Auftreten erweiterter dritter/lateraler Ventrikel eine BMDL₁₀ von 26,1 mg/kg KG Tag.

Die vorliegenden Befunde zur Gentoizität lassen keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von 1-Butanol erkennen. Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von 1-Butanol liegen weder beim Menschen noch bei Versuchstieren vor.

5.1 Bestehende Regelungen

Die US-amerikanische Umweltbehörde regt im Entwurf (2011) ihres Berichts zu 1-Butanol eine sog. Referenzkonzentration (RfC) in Höhe von 0,06 mg/m³ an. Ausgangspunkt der vorgeschlagenen Ableitung sind Wirkungen auf die neuromotorische Koordination, die in einer subchronischen Studie an Ratten im Rotarod-Test beschrieben wurden [34]. Die NOAEC lag in dieser Untersuchung bei 154 mg/m³. Mithilfe von PBPK-Modellierungen auf Basis eines Modells von Teagarden et al. [16] wurde eine human-äquivalente NOAEC von 59 mg/m³ abgeschätzt; dabei diente die arterielle Konzentration von 1-Butanol im Blut als Maß der inneren Exposition. Aus dieser NOAEC_{human} wurde mit einem Interspeziesfaktor von 3, einem Intraspeziesfaktor von 10, einer Zeitextrapolation (10) und einem Faktor von 3 wegen unsicherer Datenbasis die genannte RfC abgeleitet [2].

Die US-amerikanische Umweltbehörde diskutiert außerdem für die orale Aufnahme von 1-Butanol eine sog. Referenzdosis (RfD) von 0,09 mg/kg KG Tag. Ausgangspunkt sind dabei Befunde zur Entwicklungstoxizität bei Ratten, insbesondere das gehäufte Auftreten von Würfen mit Jungtieren, die erweiterte laterale oder dritte Ventrikel im Gehirn aufwiesen. Mithilfe einer Benchmarkmodellierung wurde für diesen Endpunkt eine BMDL₁₀ von 26,1 mg/kg KG Tag abgeschätzt. Mit einem Gesamtextrapolationsfaktor von 300 (Interspeziesfaktor: 10, Intraspeziesfaktor: 10, Faktor wegen unsicherer Datenbasis: 3, Zeitextrapolation: 1, da es sich um einen entwicklungstoxischen Endpunkt handelt) wurde daraus die genannte RfD berechnet [2].

Zum Schutz vor toxischen Wirkungen von 1-Butanol in Raumschiffen wurde vom US-amerikanischen Nationalen Forschungsrat [47] 1996 eine sog. SMAC (Spacecraft Maximum Allowable Concentration) für längere Expositionszeiträume (≥ 180 Tage) in Höhe von 40 mg/m³ (12 ppm) abgeleitet [48]. Als Basis dieser Ableitung diente eine NOAEL von 500 mg/kg KG Tag aus einer subchronischen (90-tägigen) Fütterungsstudie an Ratten, aus der mithilfe allometrischer Faktoren und einer inhalativen Absorptionsrate von 40% eine NOAEC von 250 ml/m³ abgeschätzt wurde. Mit einem Interspeziesextrapolationsfaktor von 10 und einem Zeitextrapolationsfaktor von 2 wurde daraus eine SMAC in Höhe des genannten Werts für eine Expositionsdauer von 180 Tagen ermittelt, die in einer neueren Bewertung (2008) auch für noch längere Zeiträume (bis 1000 Tage) festgelegt wurde [47].

In der TRGS 900 ist für Butan-1-ol ein Grenzwert von 310 mg/m³ am Arbeitsplatz festgelegt, mit dem Zusatz „Y“, d. h., ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes und des biologischen Grenzwertes (BGW) nicht befürchtet zu werden [49]. Als Grundlage werden die Bewertungen der Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft genannt. Diese sieht in erster Linie die Reizwirkung von 1-Butanol auf die Augen, die ab 606 mg/m³, nicht aber bei 303 mg/m³ auftreten, als kritisch für die Bewertung

an. Ergänzend angeführt wird von der Kommission, dass in der einzigen als bewertungsrelevant angesehenen Tierstudie mit oraler Verabreichung an Ratten bei 250 mg/kg KG Tag außer einer zentralnervösen Depression keine adversen Effekte auftraten. Nach Abschätzung der Kommission wäre für einen Beschäftigten (70 kg KG, Atemrate 10 m³/Schicht, 60% pulmonale Resorption) bei einer Exposition in Höhe des MAK-Werts während der Dauer einer Schicht mit einer Aufnahme von 25 mg 1-Butanol/kg KG Tag auszugehen. Die Befunde im Rotarod-Test aus der subchronischen Studie von Korsak et al. [34] an Ratten werden hingegen von der Kommission angezweifelt und in ihrer Bewertung nicht berücksichtigt, da von derselben Arbeitsgruppe bei akuter Exposition für Einschränkungen im Rotarod-Test eine EC₅₀ über 22.725 mg/m³ ermittelt wurde und sich eine NOAEC von etwa 7575 mg/m³ abschätzen lasse [18, 21].

Im Gefahrstoffrecht der EU oder von der Internationalen Krebsforschungsbehörde liegt für 1-Butanol keine Einstufung hinsichtlich kanzerogener Wirkungen vor.

5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Bei inhalativer Exposition von Ratten wurde in einer subchronischen Studie eine Beeinträchtigung der neuromuskulären Koordination mit einer LOAEC von 308 mg/m³ beschrieben. Dieser Befund erscheint angesichts von Defiziten in der Beschreibung der Versuchsdurchführung und im Vergleich mit Befunden anderer Untersuchungen, u. a. zur Entwicklungsneurotoxizität, zu wenig abgesichert und kann daher nicht zur Ableitung der Richtwerte herangezogen werden.

Als relevant für die Ableitung der Richtwerte für die Innenraumluft wird vielmehr die Beeinträchtigung der embryonalen Entwicklung nach 1-Butanol-Exposition von Ratten angesehen. Als empfindlichster Endpunkt wird dabei die vermehrte Inzidenz von Würfen gesehen, in denen Jungtiere eine Erweiterung der lateralen oder des dritten Ventrikels im Hirn aufwiesen. Für diesen Endpunkt wurde von der US-amerikanischen Umweltbehörde (2011) mittels Benchmark-Modellie-

Tab. 2 Derivation of indoor air guide values ^a : key data			
Substance	1-Butanol		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP INDEX No	603-004-00-6		
EC No	200-751-6		
CAS No	71-36-3		
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	2	mg/m ³	
Guide value I (RW I – Precautionary value)	0.7	mg/m ³	
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	3.08	mg/m ³	
Year	2014		
Database			
Key study/Author(s) (Year)	Sitarek et al. (1994)		Sitarek K et al.: Int J Occup Med Environ Health 1994;7:365–370
Species	Rat		
Route/type of study	Oral (drinking water)		
Study length	14 wk		
Inhalative exposure duration	–		
Critical endpoint	Brain morphology		Embryonal development
Point of departure (POD)	BMDL ₁₀		BMDL ₀₅ : 12.4 mg/kg bw*d
POD Value	26.1	mg/kg bw*d	USEPA 2011: EPA/635/R-11/081A
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n. a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n. a.		
Adjusted study length factor	n. a.		Sensitive developmental stages exposed
Route-to-route extrapolation factor	0.286	m ³ d ⁻¹ /kg	1/(70 kg*20 m ³) (human)
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	0.6		Oral 100%; inhalation 60%
Interspecies factor	4		allometric
	2.5		toxicodynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	n. a.		Developmental toxicity study
Other adjustment factors Quality of whole database	n. a.		
Result			
Total assessment factor (TAF)	17.1		
POD/TAF	1.52	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 2
BMDL ₀₅ /TAF	12.4/17.14		Calculated guide value I; 0.7

^aReferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values, Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90

n. a. not applied

ung eine BMDL₁₀ von 26,1 mg/kg KG Tag berechnet, die als Ausgangspunkt zur Abschätzung des Richtwerts II herangezogen wird (■ Tab. 2).

Im Hinblick auf die für die Ableitung vorzunehmende Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ist die Bedeutung eines möglichen First-pass-Effektes bei oraler Aufnahme infolge der Metabolisierung von 1-Butanol durch Aldehyddehydrogenase und P450-Monooxygenasen in der Leber zu prüfen. Dies könnte dazu führen, dass bei oraler Aufnahme die innere Belastung durch

1-Butanol geringer wäre als nach inhalativer Exposition gegenüber einer äquivalenten Dosis 1-Butanol. Die vorliegenden Befunde aus Tierversuchen liefern keine belastbaren Hinweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit bei inhalativer im Vergleich zu oraler Exposition gegenüber 1-Butanol.

Richtwert II

Für die Ableitung von Richtwerten für Butanol in der Innenraumluft werden folgende Angaben verwendet [50]:
BMDL₁₀: 26,1 mg/kg KG Tag

Resorptionsrate oral: 1 (100 %)
Resorptionsrate inhalativ: 0,6 (60 %)
Körpergewicht Mensch: 70 kg
Atemrate Mensch: 20 m³/Tag
Allometrischer Skalierungsfaktor, Ratte: 4 (nach ECHA)
Zeitextrapolation: 1 (Studie zur Entwicklungstoxizität, die das kritische Zeitfenster abdeckt)
Interspeziesfaktor Toxikodynamik: 2,5
Intraspeziesfaktor: 10

Faktor zum Schutz besonders empfindlicher Personengruppen („Kinderfaktor“): 1 (empfindlichste Gruppe bereits erfasst)

$$\text{LOAEC}_{\text{human}} = (1/0,6 \times 26,1 \text{ mg/kg KG d} \times 70 \text{ kg KG}): 20 \text{ m}^3/\text{d} \\ = 152 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{Richtwert II} = 152 \text{ mg/m}^3: \\ (4 \times 2,5 \times 10 \times 1) = 1,5 \text{ mg/m}^3 \\ (\text{gerundet: } 2 \text{ mg/m}^3)$$

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte legt als Richtwert II eine Konzentration von 2 mg 1-Butanol/m³ fest.

Dieser Wert liegt um mehr als den Faktor 20 unter der Konzentration, bei der von Probanden bei kurzzeitiger Einwirkung erste leichte Reizwirkungen angegeben wurden. Da derartige Effekte stärker von der Höhe der Konzentration als von der kumulativen Dosis abhängen, ist davon auszugehen, dass der Richtwert II einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu derartigen akuten Wirkungen beinhaltet. Dies gilt auch für akute zentralnervöse Wirkungen.

Richtwert I

Gemäß aktualisiertem Basisschema [50] soll der Richtwert I ausgehend von einer NOAEC oder, wenn möglich, einer BMDL₅ abgeleitet werden.

Als BMDL₀₅ ergibt sich aus derselben Studie, die zur Ableitung des Richtwerts II herangezogen wurde, eine Dosis von 12,4 mg/kg KG Tag. Mit derselben Umrechnung und denselben Extrapolationsfaktoren wie für den Richtwert II ergibt sich aus der BMDL₀₅ ein Richtwert I von 0,7 mg/m³.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte legt als Richtwert I eine Konzentration von 0,7 mg 1-Butanol/m³ fest.

Der Richtwert I liegt über der Geruchswahrnehmungsschwelle von 1-Butanol, sodass eine gesonderte Bewertung der geruchlichen Wahrnehmungen von Butanol erforderlich ist.

Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Mitteilung wurde von Dr. Jens-Uwe Voss erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im Februar 2014 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Oktober 2012 abgeschlossen.

Literatur

1. OECD SIDS (2001) SIDS initial assessment report for SIAM 13: n-Butyl Alcohol. Cas No.: 71-36-3. Screening Information Data Set (SIDS) for high production volume chemicals. UNEP, Washington DC. www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd-sids/71363.pdf
2. U.S.EPA (2011) Toxicological review of n-Butanol (external Review Draft). September 2011. EPA/635/R-11/081A. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscmm.getfile?p_download_id=504786
3. U.S.National Library of Medicine (2010). n-Butyl alcohol. HSDB (Hazardous Substances Database). <http://toxnet.nlm.nih.gov/>. Zugriffen: 1. Okt. 2012
4. Van Doorn R, Ruijten MW, van Harreveld T (2002) Guidance for the development of a level of odor annoyance in chemical emergency response. Version 2.1, August 29, 2002. Presented at the NAC/AEGL-meeting September 2002, Washington DC
5. Jang YS, Lee J, Malaviya A et al (2012) Butanol production from renewable biomass: rediscovery of metabolic pathways and metabolic engineering. *Biotechnol J* 7:186–198
6. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V., im Auftrag des Umweltbundesamts. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>
7. Eis D, Helm D, Laußmann D et al (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums, Berlin. www.apug.de/archiv/pdf/Berichtsband_Berliner-Studie.pdf
8. WHO (1987) Butanols: Four isomers - 1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol. Environmental Health Criteria 65. International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva
9. Moriske HJ (2000) Vol. III-4.2: Chemische Innenraumluftverunreinigungen. In: Moriske HJ, Turowski E (Hrsg) Handbuch für Bioklima und Lüftungstechnik. Ecomed, Landsberg
10. Umweltbundesamt (2002) Gesundheit und Umwelthygiene. Umwelt-Survey 1990/92. www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastungsdarmenschermitteln/survey/us9092/
11. Hippelein M (2004) Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. *J Environ Monit* 6:745–752
12. Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Bundesgesundheitsbl 51:109–112
13. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K et al (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed Forsch Prax* 14:135–152
14. Neumann HD, Buxtrup M, Weber M et al (2012) Vorschlag zur Ableitung von Innenraum Arbeitsplatz-Referenzwerten in Schulen. *Gefahrstoffe – Reinhalt Luft* 72:291–297
15. von Hahn N, van Gelder R, Breuer D et al (2011) Ableitung von Innenraum Arbeitsplatz-Referenzwerten. *Gefahrstoffe – Reinhalt Luft* 71:314–322
16. Teeguarden JG, Deisinger PJ, Poet TS et al (2005) Derivation of a human equivalent concentration for n-butanol using a physiologically based pharmacokinetic model for n-butyl acetate and metabolites n-butanol and n-butyric acid. *Toxicol Sci* 85:429–446
17. Astrand I, Ovrup P, Lindqvist T et al (1976) Exposure to butyl alcohol: uptake and distribution in man. *Scand J Work Environ Health* 2:165–175
18. DFG (1999) 1-Butanol. In: Greim H (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 28. Lieferung: 1–16. Wiley-VCH, Weinheim
19. DiVincenzo GD, Hamilton ML (1979) Fate of n-butanol in rats after oral administration and its uptake by dogs after inhalation or skin application. *Toxicol Appl Pharmacol* 48:317–325
20. DFG (2001) 1-Butanol. In: Greim H (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Grenzwerte in biologischem Material, 10. Lieferung Band 1:1–7. Wiley-VCH, Weinheim
21. DFG (2010) 1-Butanol (n-Butyl alcohol). In: Greim H (Hrsg) The MAK Collection Part IV: BAT Value Documentations 5:29–33. Wiley-VCH, Weinheim
22. Cogan DG, Grant WM (1945) An unusual type of keratitis associated with exposure to n-butyl alcohol (butanol). *Arch Ophthalmol* 33:106–108 (zitiert nach [18])
23. Tabershaw IR, Fahy JP, Skinner JB (1944) Industrial exposure to butanol. *J Ind Hyg Toxicol* 26: 328–330 (zitiert nach [18])
24. Sterner JH, Crouch HC, Brockmyre HF et al (1949) A ten-year study of butyl alcohol exposure. *Am Ind Hyg Assoc* 10:53–59 (zitiert nach [2] und [18])
25. Nelson KW, Ege JF, Ross M et al (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25:282–285
26. Hempel-Jorgensen A, Kjaergaard SK, Molhave L (1998) Cytological changes and conjunctival hyperemia in relation to sensory eye irritation. *Int Arch Occup Environ Health* 71:225–235
27. Cometto-Muniz JE, Cain WS (1995) Relative sensitivity of the ocular trigeminal, nasal trigeminal and olfactory systems to airborne chemicals. *Chem Senses* 20:191–198
28. Wysocki CJ, Dalton P, Brody MJ et al (1997) Acetone odor and irritation thresholds obtained from acetone-exposed factory workers and from control (occupationally unexposed) subjects. *Am Ind Hyg Assoc J* 58:704–712
29. Baikov BK, Khachaturian MK (1973) Hygienic evaluation of the reflex action on the body of low concentrations of butyl alcohol entering the atmosphere [In russischer Sprache]. *Gig Sanit* 38:7–11 (zitiert nach [2])
30. Korsak Z, Rydzynski K (1994) Effects of acute combined inhalation exposure to n-butyl alcohol and n-butyl acetate in experimental animals. *Int J Occup Med Environ Health* 7:273–280
31. Korsak Z, Swiercz R, Jedrychowski R (1993) Effects of acute combined exposure to N-butyl alcohol and M-xylene. *Pol J Occup Med Environ Health* 6:35–41

32. de Ceaurriz J, Desiles, Bonnet P et al (1983) Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 67:383–389
33. Frantik E, Hornychova M, Horvath M (1994) Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ Res* 66:173–185
34. Korsak Z, Wisniewska-Knypl J, Swiercz R (1994) Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 7:155–166
35. Rumyanstev AP, Lobanova IV, Tiunovy LV et al (1979) Toxicology of butyl alcohol (in russischer Sprache). *Khimich promyshl ser toksikol sanit khimia plastmass* 2:24–26 (Zitiert nach [2])
36. Smyth HF, Smyth HF Jr (1928) Inhalation experiments with certain laquer solvents. *J Ind Hyg* 10:261–271 (Zitiert nach [2])
37. David RM, Tyler TR, Ouellette R et al (1998) Evaluation of subchronic neurotoxicity of n-butyl acetate vapor. *Neurotoxicol* 19:809–822
38. David RM, Tyler TR, Ouellette R et al (2001) Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. *Food Chem Toxicol* 39:877–886
39. AGS (2012). Begründungen zu Arbeitsplatzgrenzwerten: Butylacetate. In: Ausschuss für Gefahrstoffe (Hrsg) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-butylacetate.pdf>
40. Nelson BK, Brightwell WS, Robertson SK et al (1989) Behavioral teratology investigation of 1-butanol in rats. *Neurotoxicol Teratol* 11:313–315
41. Nelson BK, Brightwell WS, Khan A et al (1989) Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. *Fundam Appl Toxicol* 12:469–479
42. Ema M, Hara H, Matsumoto M et al (2005). Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. *Food Chem Toxicol* 43:325–331
43. Sitarek K, Berlinska B, Baranski B (1994) Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. *Int J Occup Med Environ Health* 7:365–370
44. DFG (2003) n-Butyl acetate. In: Greim H (Hrsg) The MAK collection for occupational health and safety 19:79–88. Wiley-VCH, Weinheim
45. WHO (2005) Butyl Acetates. Concise International Chemical Assessment Document 64. WHO Press, Geneva
46. Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Odor Measurement Review*. Japan Ministry of the Environment. http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf
47. NRC (2008) Butanol. In: National Research Council, Committee on Toxicology (Hrsg) *Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Chemicals* 5:73–84. National Academy of Science, National Academy Press, Washington DC
48. NRC (1996) Butanol. In: National Research Council, Committee on Toxicology (Hrsg) *Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Chemicals* 3:53–77. National Academy of Science, National Academy Press, Washington DC
49. AGS (2012) Technische Regel für Gefahrstoffe 900. Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2012:715–716 vom 13.9.2012 [Nr. 40]
50. Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsbl* 55:279–290