

n-Butylbenzol

[n-Butylbenzol]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10451d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated n-butylbenzene [104-51-8], considering all toxicological endpoints. Available publications are described in detail. In an oral two-generation study in rats, increased kidney weights and centrilobular hypertrophy in the liver is observed with n-butylbenzene. The corresponding NOAEL of 100 mg/kg body weight and day is scaled to a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 10 ml/m³. Studies on the possible irritation of the airways after repeated inhalation exposure are lacking, however, the acute RD₅₀ value of 710 ml/m³ in mice is indicative of an irritation threshold of about 20 ml/m³ in humans. Therefore, the systemic effect is critical and Peak Limitation Category II is designated. As the half-life of n-butylbenzene is not known, the default excursion factor of 2 for systemically acting substances is established. There are no developmental toxicity studies. Therefore, n-butylbenzene is assigned to Pregnancy Risk Group D. There are no data on genotoxicity, carcinogenicity and sensitization. According to skin absorption models, percutaneous absorption can contribute significantly to systemic toxicity and n-butylbenzene is designated with an “H” notation.

Keywords

n-Butylbenzol; 1-Phenylbutan; Butylbenzol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

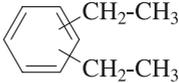
Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauererring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

n-Butylbenzol

MAK-Wert (2017)	10 ml/m³ (ppm) \triangleq 56 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2017)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2017)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2017)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1-Phenylbutan
Chemische Bezeichnung	Butylbenzol
CAS-Nr.	104-51-8
Formel	 <chem>CCCC1=CC=CC=C1</chem>
	$C_{10}H_{14}$
Molmasse	134,22 g/mol
Schmelzpunkt	–87,9 °C (NLM 2016 a)
Siedepunkt bei 1013 hPa	183,3 °C (NLM 2016 a)
Dichte bei 20 °C	0,8601 g/cm ³ (NLM 2016 b)
Dampfdruck bei 25 °C	1,41 hPa (NLM 2016 a)
log K _{ow}	4,38 (NLM 2016 a)
Löslichkeit bei 25 °C	11,8 mg/l Wasser (NLM 2016 a)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 5,569 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,18 ml/m³ (ppm)

Der Stoff findet Verwendung bei der Herstellung von Flüssigkristallen (METI 2002).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

n-Butylbenzol wird an der Seitenkette zu Alkoholen und Ketonen oxidiert, wobei bei Applikation in vivo die Aktivitäten verschiedener fremdstoffmetabolisierender Enzyme erhöht sind. Der Stoff ist an der Haut von Kaninchen reizend. In einer 2-Generationsstudie an Ratten verursacht n-Butylbenzol in der F0-Elterngeneration bei 300 mg/kg KG und Tag erhöhte Nierengewichte und Leberzellhypertrophie bei gleichzeitiger Ablagerung hyaliner Tröpfchen im Tubulusepithel der Niere. Die RD_{50} an der Maus beträgt 710 ml/m³. Studien zur Augenreizwirkung, zur sensibilisierenden, genotoxischen, entwicklungstoxischen und kanzerogenen Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

n-Butylbenzol verursachte die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies in zerebralen Granularzellen der Ratte in vitro. Konzentrationen ab 313 µM waren wirksam. Die Aktivität nahm in der Reihe Benzol < Toluol < Xylol < Trimethylbenzol < n-Butylbenzol zu (Dreiem et al. 2003). In diesen Zellen war n-Butylbenzol zytotoxisch, und die Morphologie der Zellen wies Elemente von Apoptose und Nekrose auf (Dreiem et al. 2005).

n-Butylbenzol verursachte in neutrophilen Granulozyten des Menschen in vitro die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Konzentrationen ab 200 µM waren wirksam, bei Benzol und Xylol dagegen zeigten Konzentrationen bis 800 µM keinen Effekt (Dreiem et al. 2003).

Dagegen konnte keine erhöhte Bildung von Hydroxylradikalen im Gehirn von Ratten nachgewiesen werden, die intraperitoneal einmal 1600 mg n-Butylbenzol/kg KG erhalten hatten. Freies Malondialdehyd als Marker für Lipidperoxidation nahm im Gehirn innerhalb von bis zu 4 Stunden p. a. leicht ab. Ebenfalls war keine Zunahme von Malondialdehyd im Gehirn von Ratten festzustellen, die 6 Stunden pro Tag, 10 Tage lang gegen 830 ml n-Butylbenzol/m³ (Dampfsättigungskonzentration) exponiert waren. Die in In-vitro-Systemen beobachteten Befunde (siehe oben) konnten also in vivo nicht bestätigt werden (Chalansonnet et al. 2013).

Für n-Butylbenzol, Toluol, Styrol, Ethylbenzol und alpha-Methylstyrol wurde bei einer Konzentration von 3 mM eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch Stimulation des passiven Einstroms von Protonen in Rattenleber-Mitochondrien nachgewiesen (Mickiewicz und Rzezzycki 1988).

n-Butylbenzol bindet bis zu einer Konzentration von 0,1 mM nicht an den Östrogenrezeptor von Ratten und Menschen und induziert keine Östrogenrezeptor-medierte Gen-Transkriptions-Aktivierung in zwei Assays mit transfizierten Hefen und HeLa-Zellen (METI 2002).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Kaninchen, die oral 3 mmol n-Butylbenzol/kg KG (403 mg/kg KG) erhielten, schießen ca. 75 % der Dosis in 24 Stunden mit dem Urin als Metaboliten aus (siehe Abschnitt 3.2; El Masry et al. 1956).

Eine orale Resorption von 90 % wird analog zu Diethylbenzol (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018) angenommen. Da es auch für Diethylbenzole keine Angaben zur inhalativen Resorption gibt, wird diese für n-Butylbenzol zu 60 % wie bei Ethylbenzol (Nachtrag „Ethylbenzol“ 2012) unterstellt.

Zur dermalen Resorption liegen keine Studien vor. Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 337; 4,2 bzw. 1,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 674; 8,4 bzw. 2,4 mg entsprechen.

3.2 Metabolismus

Die tägliche intraperitoneale Gabe von 5 mmol n-Butylbenzol/kg KG (671 mg/kg KG) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen induzierte in Lebermikrosomen von Ratten die metabolische Aktivität gegenüber Aminopyrin und 7-Ethoxycumarin. Weiterhin wurde die Testosteron-2 β -, -6 β -, -7 α - und -16 β -Hydroxylierung induziert. Die Aktivität folgender Enzyme war erhöht: CYP2A1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C6, CYP2E1 und CYP3A2. Im Vergleich zu Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Propylbenzol nahm die Induktion von CYP2B1 und CYP2B2 mit der Kettenlänge am aromatischen Ring zu. In Rattenlebermikrosomen *in vitro* wurde die Aktivität der 2 α -, 2 β -, 6 β -, 16 α - und 16 β -Testosteron-Hydroxylierung durch n-Butylbenzol gehemmt. Auch hier nahm die Hemmung mit der Kettenlänge des Alkylrests zu. Dies zeigt, dass n-Butylbenzol ein CYP450-Induktor und auch selbst ein Ligand für CYP450 ist und dass die Bindung an CYP mit der Fähigkeit zur Induktion von CYP positiv korreliert (Imaoka und Funae 1991).

Mit Rattenleber-S9-Mix wurde n-Butylbenzol an der 1- und 3-Stellung des Butylrests zu Monoalkoholen, Diolen und Ketonen und dem Hydroxyketon oxidiert. Der Hauptmetabolit war 1-Phenyl-1-butanon. Die Bildung der Dirole wurde durch Vorbehandlung der Ratten mit Phenobarbital und β -Naphthoflavon verstärkt und mit den CYP-Inhibitoren SKF-525A und Kohlenmonoxid gehemmt, woraus zu schließen ist, dass CYP450 an der Oxidation beteiligt ist (Takeshita et al. 1995).

Auch Kaninchen, die oral 3 mmol n-Butylbenzol/kg KG (403 mg/kg KG) erhielten, oxidierten n-Butylbenzol an der 1- und 3-Stellung des Butylrests zu Alkoholen (42–60 % der Dosis, ausgeschieden als Glucuronide) und zu 15 bis 25 % zu Phenylacetyl-glycin, das vermutlich aus der Oxidation zu Phenylbuttersäure und aus 3-Hydroxybutylbenzol entstand. Als Hippursäure wurden 2 % der Dosis gefunden. Auch eine Ringhydroxylierung und eine Ausscheidung als p-Hydroxyphenyllessigsäure mit dem Urin wurde in höherem Maße als die normale endogene Ausscheidung nachgewiesen (El Masry et al. 1956).

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die RD_{50} für Reizung des oberen Atemtraktes bei 30-minütiger Exposition von Mäusen betrug 710 ml/m^3 . Aus den graphisch dargestellten Daten lässt sich eine RD_{10} von 100 ml/m^3 abschätzen. Eine pulmonale Reizwirkung trat nicht auf. Aus der RD_{50} wurde ein Grenzwert für lokale Reizwirkung von 20 ml/m^3 abgeschätzt (Nielsen und Alarie 1982).

5.1.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

An Sprague-Dawley-Ratten, die an 5 Tagen pro Woche, 2 Wochen lang per Schlundsonde $8,47 \text{ mmol n-Butylbenzol/kg KG}$ und Tag (1137 mg/kg KG und Tag) erhielten, wurde keine Ototoxizität (Verlust von Haarzellen im Corti-Organ des Innenohrs) festgestellt, anders als mit Toluol, p-Xylol, Ethylbenzol und Propylbenzol bei gleicher Dosis (Gagnaire und Langlais 2005).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Auf die Haut von 6 Kaninchen wurde 4 Stunden lang 0,5 ml n-Butylbenzol auf einem Gaze-Patch in einer Teflonkammer appliziert. Im Zeitraum von 24 bis 72 Stunden nach Beendigung der Exposition wurden Erytheme mit einem Grad > 2 nach dem Draize-Bewertungsschema hervorgerufen. Eine 50%ige Verdünnung war nicht mehr hautreizend (Jacobs und Martens 1987).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Im Uterotrophie-Assay wurde n-Butylbenzol 19 Tage alten Ratten subkutan in Dosierungen von 0, 40, 200, 1000 oder 2000 mg/kg KG und Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen injiziert. Das Uterusgewicht war gegenüber den Kontrollwerten nicht erhöht. Im Hershberger-Assay erhielten 56 Tage alte kastrierte und intakte Ratten oral 0, 200 oder 600 mg/kg KG und Tag an 10 Tagen. Das Gewicht der akzessorischen Geschlechtsorgane war gegenüber den Kontrollwerten nicht verändert. Eine endokrine Wirkung von n-Butylbenzol trat somit in diesen Tests nicht auf (Yamasaki et al. 2002).

In einer 2-Generationenstudie erhielten 24 männliche und 24 weibliche Crj:CD(SD) IGS-Ratten 0, 30, 100 oder 300 mg n-Butylbenzol/kg KG und Tag per Schlundsonde in 5 ml Olivenöl. Die männlichen F0-Tiere waren 5 Wochen alt und wurden insgesamt 16 Wochen lang exponiert, davon 10 Wochen lang vor der Verpaarung. Die weiblichen F0-Tiere wurden bis zum 21. Tag post partum ebenso behandelt, maximal 16 Wochen lang. Die männlichen F1-Tiere wurden, beginnend im Alter von 3 Wochen, 10 Wochen vor der Verpaarung und anschließend weitere 8 Wochen exponiert. Die Dosierung der weiblichen F1-Tiere erfolgte ab dem Alter von 3 Wochen, 10 bis 12 Wochen vor der Verpaarung und weitere 9 Wochen bis zum 21. Tag post partum. Untersucht wurden Futterverbrauch, Körpergewichtsentwicklung, klinische Anzeichen von Toxizität, Fertilitätsparameter, Zeitpunkt der Präputialtrennung und Vaginalöffnung, Spermienparameter, Follikel-stimulierendes Hormon, luteinisierendes Hormon, Testosteron, Estradiol, Anogenitalabstand, Geschlechterverhältnis, Geburtsrate, Lebensfähigkeit, Absetzrate, Entwicklungsmeilensteine und Reflexe sowie Organengewichte. Hypophyse, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Leber, Nieren, Nebennieren, primäre und akzessorische Geschlechtsorgane wurden histopathologisch untersucht.

Ab 30 mg/kg KG und Tag waren das absolute und das relative Lebergewicht der weiblichen F0-Elterntiere dosisabhängig um 10 bis 15 % erhöht. Die Autoren führten dies auf Enzyminduktion zurück. Eine Lebergewichtserhöhung in diesem Bereich wird von der Kommission als nicht advers angesehen.

Ab 100 mg/kg KG und Tag kam es nach der Dosierung zu Salivation bei den F0- und F1-Elterntieren, und zu verlängertem Östruszyklus der F0-Elterntiere (nicht signifikant bei 300 mg/kg KG und Tag). Das absolute und das relative Lebergewicht der männlichen F0-Elterntiere waren dosisabhängig um 7 bis 20 %, das relative Nierengewicht der männlichen F1-Elterntiere um 7 % erhöht (Kontrolle: 0,56 %, 100 mg/kg: 0,6 %), bei gleichzeitigem Nachweis hyaliner Tröpfchen im renalen Tubulusepithel. Eine Lebergewichtserhöhung in diesem Bereich wird von der Kommission als nicht advers angesehen.

Bei 300 mg/kg KG und Tag war die Körpergewichtsentwicklung während der Laktation bei den F0- und F1-Elterntieren verringert. Die Muttertiere der F0-Generation, nicht aber der F1-Generation, zeigten eine verminderte Zahl an Implantationen, demzufolge war auch die Wurfgröße niedriger. Die Autoren bewerten die verringerten Implantationen bei den F0-Muttertieren als Zufallsbefund, da dies nur zwei Würfe betraf, bei denen nur 2 bzw. 3 Implantationsstellen nachgewiesen wurden. Die historische Kontrollinzidenz dafür beträgt 0,86 %. Außerdem trat dieser Befund nicht bei den F1-Tieren auf und auch nicht bei 1000 mg/kg KG und Tag in der Dosisfindungsstudie. Die histopathologische Untersuchung, die Hormon- und die Spermienuntersuchungen gaben keinen Hinweis auf eine expositionsbedingte Ursache. Das absolute und das relative Lebergewicht der F1-Elterntiere waren um 11 bis 17 % erhöht. Das relative und z. T. auch das absolute Nierengewicht der F0- und F1-Elterntiere waren um bis zu 21 % erhöht. Bei den weiblichen F1-Elterntieren waren das absolute und das relative Nebennierengewicht höher. Bei männlichen F0- und F1-Elterntieren trat in der Leber zentrilobuläre Hypertrophie auf. Es kam bei den männlichen F0-Elterntieren zur Ablagerung hyaliner Tröpfchen im renalen Tubulusepithel und zu basophilen renalen Tubuli bei den F0- und F1-Tieren. Bei den F1- und F2-Nachkommen waren das absolute und das relative Thymusgewicht erhöht. Die verlängerte Östruszykluszeit lag innerhalb des Bereichs der historischen Kontrollwerte (4–5 Tage), und dieser Effekt wurde nicht in der Dosisfindungsstudie bei 1000 mg/kg KG und Tag beobachtet. Der NOAEL für adverse Wirkungen auf die Fertilität war damit 300 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für systemische Toxizität betrug 30 mg/kg KG und Tag, da bei 100 mg/kg KG und Tag die relativen Nierengewichte der männlichen F1-Elterntiere erhöht waren. Die Autoren diskutieren zwar, dass dies auf α -2u-Protein-Ablagerungen zurückzuführen sein könnte, da die hyalinen Tröpfchen nicht bei den weiblichen F0- und F1-Tieren auftraten, weisen aber darauf hin, dass das Nierengewicht auch bei weiblichen Tieren bei 300 mg/kg KG und Tag erhöht war (Izumi et al. 2005). Die erhöhten Nierengewichte bei den männlichen F1-Elterntieren sind wegen der kontinuierlichen Exposition ab der Konzeption nicht für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes heranziehbar. Das Nierengewicht der F0-Tiere war bei 100 mg/kg KG und Tag nicht erhöht, und es wurde keine zentrilobuläre Hypertrophie in der Leber beobachtet. Deshalb ist diese Dosis der NOAEL für systemische Toxizität. Die US EPA bewertete 100 mg/kg KG und Tag ebenfalls als den NOAEL der Studie, da die hyalinen Ablagerungen in der Niere bei dieser Dosis nur in der F1-Generation und nicht bei den weiblichen Tieren auftraten. Der kritische Effekt war die Leberzellhypertrophie bei 300 mg/kg KG und Tag. Die Wirkung auf die Thymusgewichte der Nachkommen wurde als fraglich be-

wertet, da absolute und relative Gewichte nicht zusammen verändert waren und von den Körpergewichten abhängen (US EPA 2010).

In einer Beschreibung von 2-Generationenstudien, die um zusätzliche Parameter zur Untersuchung einer möglichen endokrinen Wirkung erweitert wurden, ist auch die Studie von Izumi et al. (2005) enthalten, mit dem Ergebnis der Bewertung, dass n-Butylbenzol keine endokrine Wirkung besitzt (Yamasaki et al. 2005).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

In der oben beschriebenen 2-Generationenstudie (Abschnitt 5.5.1) traten keine Effekte auf die Nachkommen auf, mit der Ausnahme, dass bei 300 mg/kg KG und Tag das Thymusgewicht der F1- und F2-Nachkommen erhöht war. Deswegen wurde von den Autoren der NOAEL für postnatale entwicklungstoxische Wirkung mit 100 mg/kg KG und Tag angegeben (Izumi et al. 2005). Die Wirkung auf die Thymusgewichte der Nachkommen wurde als fraglich bewertet, da absolute und relative Gewichte nicht zusammen verändert waren und von den Körpergewichten abhängen (US EPA 2010). Die bei den männlichen F1-Tieren ab 100 mg/kg KG und Tag erhöhten Nierengewichte sind nicht unbedingt ein postnataler entwicklungstoxischer Effekt, da erhöhtes Nierengewicht auch bei der F0-Generation auftritt, es sich also um einen allgemeinen direkten systemisch-toxischen Effekt handelt. In der F0-Generation kommt es erst bei 300 mg/kg KG und Tag zu signifikant erhöhten Nierengewichten (Izumi et al. 2005). Somit sind die F1-Tiere empfindlicher, möglicherweise wegen der nicht Arbeitsplatz-relevanten längeren Exposition (in utero, während Laktation und ab 3. Lebenswoche) im Vergleich zu den F0-Elterntieren (erst ab 5. Lebenswoche). Der NOAEL für Fetotoxizität und postnatale Entwicklungstoxizität beträgt damit 300 mg/kg KG und Tag. Es fand keine Untersuchung von viszeralen und skelettalen Missbildungen statt.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Kritische Effekte sind erhöhte Nierengewichte und zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten von Ratten in einer 2-Generationenstudie bei 300 mg/kg KG und Tag.

MAK-Wert. Die Nierengewichte waren in einer 2-Generationenstudie bei den männlichen F1-Tieren ab 100 mg/kg KG und Tag erhöht, bei den weiblichen bei 300 mg/kg KG und Tag. Das Nierengewicht war bei der F0-Generation erst bei 300 mg/kg KG und Tag signifikant erhöht, somit sind die männlichen F1-Tiere empfindlicher, möglicherweise wegen der längeren Exposition (in utero, während Laktation und ab 3. Lebenswoche) im Vergleich zu den F0-Elterntieren, die erst ab der 5. Lebenswoche exponiert wurden. Da die Exposition der F1-Tiere nicht einer Arbeitsplatzexposition entspricht, wird der NOAEL für die F1-Tiere nicht für die Ableitung des MAK-Werts herangezogen. Der entsprechende NOAEL für die F0-Tiere ist 100 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die orale Resorption von 90 % (Abschnitt 3.1), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie eine 60%ige inhalative Resorption (Abschnitt 3.1). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 368 mg/m^3 (66 ml/m^3). Zur möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition liegen keine Daten vor, deshalb wird diese angenommen (1:2). Zusammen mit der Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) ergibt sich mit dem Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 10 ml/m^3 .

Bei einem Diethylbenzol-Isomerenmischung wurde in einer 13-Wochen-Studie an Ratten bis zur höchsten getesteten Konzentration von 258 ml/m^3 keine Reizwirkung an den Atemwegen festgestellt (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018). Der MAK-Wert von 10 ml/m^3 liegt niedriger als der für alle anderen von der Kommission bewerteten Alkylbenzole, für die Humandaten zur Reizwirkung vorliegen (Ethylbenzol, Styrol, Trimethylbenzole). Eine Reizwirkung ist somit bei $10 \text{ ml n-Butylbenzol/m}^3$ nicht zu erwarten. Unterstützend kommt hinzu, dass sich aus der RD_{50} von $710 \text{ ml n-Butylbenzol/m}^3$ ein Grenzwert von 20 ml/m^3 bezogen auf sensorische Irritation errechnet.

Spitzenbegrenzung. Wegen der systemischen Wirkung erfolgt die Zuordnung zu Kategorie II mit Basisüberschreitungs faktor 2, da keine Daten zur Halbwertszeit vorliegen. Aufgrund der erlaubten Kurzzeit-Konzentrationen von anderen Alkylbenzolen und der RD_{50} (siehe oben) ist eine Reizwirkung bei der zulässigen Kurzzeit-Konzentration von 20 ml/m^3 für n-Butylbenzol nicht zu erwarten.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer 2-Generationenstudie traten keine Effekte auf die Nachkommen hinsichtlich Körpergewichtsentwicklung, Wurfparameter, Pubertätseintritt, Entwicklungsmeilensteine und Reflexe auf. Das bei 300 mg/kg KG erhöhte Thymusgewicht der F1- und F2-Nachkommen (Izumi et al. 2005) wurde als fraglich bewertet, da absolute und relative Gewichte nicht zusammen verändert

waren und von den Körpergewichten abhängen (US EPA 2010). Die bei den männlichen F1-Tieren ab 100 mg/kg KG erhöhten Nierengewichte sind nicht unbedingt ein postnataler entwicklungsstoxischer Effekt, da erhöhte Nierengewichte auch bei der F0-Generation auftreten, es sich also um einen allgemeinen direkten systemisch-toxischen Effekt handelt. Der NOAEL für Fetotoxizität und postnatale Entwicklungsstoxizität beträgt 300 mg/kg KG und Tag. Da keine Untersuchung zu viszeralen und skelettalen Missbildungen stattfand, wird n-Butylbenzol der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Keimzellmutagene und krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Daten vor, und aus der Struktur ergibt sich kein diesbezüglicher Verdacht. Daher erfolgt keine entsprechende Einstufung.

Hautresorption. Da keine In-vitro- und In-vivo-Daten vorliegen, wird die Bewertung der Hautresorption anhand der mathematischen Modelle vorgenommen. Das Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergibt für andere untersuchte Alkyaromaten eine bessere Übereinstimmung mit deren In-vivo-Daten, so dass es für diese Stoffgruppe zugrunde gelegt wird. Für den Menschen lässt sich mit diesem Modell (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von maximal 674 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen.

Der orale systemische NOAEL der Zwei-Generationen-Studie bei Ratten beträgt 100 mg/kg KG und Tag in der F0-Generation (s. o.). Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosis als systemischen NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 90 % (s. o.), die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), das Körpergewicht (70 kg) des Menschen, eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Damit errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 551 mg.

Damit liegt die mit dem Fiserova-Bergerova-Modell berechnete Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und n-Butylbenzol wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine Daten vor. n-Butylbenzol wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Chalansonnet M, Carabin N, Boucard S, Cosnier F, Nunge H, Gagnaire F (2013) Study of the potential oxidative stress induced by six solvents in the rat brain. *Neurotoxicology* 35: 71–83
- Dreiem A, Myhre O, Fonnum F (2002) Relationship between lipophilicity of C6-10 hydrocarbon solvents and their ROS-inducing potency in rat cerebellar granule cells. *Neurotoxicology* 23: 701–709

- Dreiem A, Myhre O, Fonnum F (2003) Involvement of the extracellular signal regulated kinase pathway in hydrocarbon-induced reactive oxygen species formation in human neutrophil granulocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 190: 102–110
- Dreiem A, Ring A, Fonnum F (2005) Organic solvent-induced cell death in rat cerebellar granule cells: structure dependence of C10 hydrocarbons and relationship to reactive oxygen species formation. *Neurotoxicology* 26: 321–330
- El Masry AM, Smith JN, Williams RT (1956) Studies in detoxication. 69. The metabolism of alkylbenzenes: n-propylbenzene and n-butylbenzene with further observations on ethylbenzene. *Biochem J* 64: 50–56
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Gagnaire F, Langlais C (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol* 79: 346–354
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Imaoka S, Funae Y (1991) Induction of cytochrome P450 isozymes in rat liver by methyl n-alkyl ketones and n-alkylbenzenes. Effects of hydrophobicity of inducers on inducibility of cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 42, Suppl: S143–S150
- Izumi H, Kimura E, Ota T, Shimazu S (2005) A two-generation reproductive toxicity study of n-butylbenzene in rats. *J Toxicol Sci* 30 Spec Issue: 21–38
- Jacobs G, Martens M (1987) Evaluation of the test method for skin irritation as prescribed by OECD and EEC. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 6: 215–225, <https://doi.org/10.3109/15569528709051528>
- METI (Ministry of Economy, Trade and Industry of Japan) (2002) Risk assessment of endocrine disruptors, hazard assessment of n-butylbenzene, <http://www.meti.go.jp/english/report/downloadfiles/gEDintroductione.pdf>
<http://www.meti.go.jp/english/report/downloadfiles/gED0303e.pdf>
- Mickiewicz W, Rzeczycycki W (1988) Effect of styrene and other alkyl benzene derivatives on oxidation of FAD- and NAD-linked substrates in rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 37: 4439–4444
- Nielsen GD, Alarie Y (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol* 65: 459–477
- NLM (National Library of Medicine) (2016 a) n-Butylbenzene. ChemIDplus Database, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/104-51-8>
- NLM (2016 b) n-Butylbenzene. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- Takeshita M, Miura M, Unuma Y, Iwai S, Sato I, Arai T, Kosaka K (1995) Regio- and stereo-selective oxidation of phenylbutane by rat liver. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 89: 351–356
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2010) Provisional peer reviewed toxicity values for n-butylbenzene, https://hhprrtv.ornl.gov/issue_papers/Butylbenzenen.pdf
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Takatsuki M (2002) Uterotrophic and Hershberger assays for n-butylbenzene in rats. *Arch Toxicol* 75: 703–706

Yamasaki K, Takahashi M, Yasuda M (2005) Two-generation reproductive toxicity studies in rats with extra parameters for detecting endocrine disrupting activity: introductory overview of results for nine chemicals. *J Toxicol Sci* 30 Spec Issue: 1–4

abgeschlossen am 22.03.2017