

# Trimethylpentane (all isomers)

## [Trimethylpentan (alle Isomere)]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1\*</sup>, MAK Commission<sup>2\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb2922248isd0063

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated trimethylpentane (all isomers) [564-02-3, 540-84-1, 560-21-4, 565-75-3] considering all toxicological endpoints. Available unpublished study reports and publications are described in detail.

The re-examination determined that it is difficult to draw final conclusions from a carcinogenicity study of a mixture of 542 hydrocarbons and from mechanistical studies with some of their single components. Thus, the assignment to Carcinogen Category 3 A has been withdrawn. The critical effect is the acute effect on the central nervous system in rats. The NOAEC after 60 min inhalation is 500 ml 2,2,4-trimethylpentane/m<sup>3</sup>. Experimental data from structurally analogous n-alkanes and iso-alkanes lead to the assumption that the concentration of 2,2,4-trimethylpentane in the brain after 8 hours will be about twice as high as after one hour. The short half-life in the brain, estimated to be about one hour, does not predict an accumulation during the work week. The same assumptions are made for the other trimethylpentane isomers. Thus, taking into consideration uncertainties in the extrapolation of animal to human data, a MAK value of 100 ml/m<sup>3</sup> (470 mg/m<sup>3</sup>) is set for all trimethylpentane isomers. As the critical effect is systemic, trimethylpentane isomers are assigned to Peak Limitation Category II. The excursion factor of 2 is set as the estimated half-life in the brain is one hour. Prenatal developmental toxicity studies with trimethylpentane isomers are not available. For structurally analogous C8-isoalkanes the NOAEC for developmental toxicity in rats is more than 1200 ml/m<sup>3</sup>. Acute neurotoxicity is critical, but the consequences of acute neurotoxic effects on in-utero development of the nervous system are not known and studies on developmental neurotoxicity of C8-alkanes are not available. Thus, trimethylpentane isomers are classified in Pregnancy Risk Group D. There are no clinical data and no data in animals concerning the sensitizing potential of trimethylpentane isomers. In analogy to n-heptane, skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

#### Keywords

Trimethylpentan (alle Isomere); 2,2,3-Trimethylpentan; 2,2,4-Trimethylpentan; 2,3,3-Trimethylpentan; Trimethylpentane (all isomers); 2,2,3-Trimethylpentane; 2,2,4-Trimethylpentane; 2,3,3-Trimethylpentane; 2,3,4-trimethylpentane; Toxikokinetik; Metabolismus; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

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

<sup>2</sup>Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

# Trimethylpentan (alle Isomere)

2,2,3-Trimethylpentan [564-02-3]  
 2,2,4-Trimethylpentan [540-84-1]  
 2,3,3-Trimethylpentan [560-21-4]  
 2,3,4-Trimethylpentan [565-75-3]

## Nachtrag 2017

**MAK-Wert (2016)** **100 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\hat{=}$  470 mg/m<sup>3</sup>**  
**Spitzenbegrenzung (2016)** **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2**

**Hautresorption** –  
**Sensibilisierende Wirkung** –  
**Krebserzeugende Wirkung** –  
**Fruchtschädigende Wirkung (2016)** **Gruppe D**  
**Keimzellmutagene Wirkung** –

**BAT-Wert** –

log K<sub>ow</sub> für 2,2,4-Trimethylpentan 4,08 (ber.; ECHA 2015)

Wasserlöslichkeit bei 25°C für 2,2,4-Trimethylpentan 2,2 mg/l (ECHA 2015)

Zu 2,2,4-Trimethylpentan liegt eine Begründung aus dem Jahr 1989 vor (Begründung 1989). Die anderen drei Isomere sind in den Nachtrag von 2004 zur kanzerogenen Wirkung integriert (Nachtrag 2004).

Trimethylpentan-Isomere sind ein Bestandteil unverbleiten Benzins und kommen in der Formulierung, die in der Kanzerogenitätsstudie eingesetzt worden ist, zu etwa 11,75% vor (MacFarland et al. 1984).

Im Jahr 2004 ist die kanzerogene Wirkung der Trimethylpentan-Isomere aufgrund neuer Studien neu bewertet worden. Im Nachtrag 2004 ist als kritische Wirkung die Leberkanzerogenität bei weiblichen B6C3F1-Mäusen, die durch unverbleites Benzin ausgelöst wird (Magaw et al. 1993; MacFarland et al. 1984), angesehen worden. Die Entstehung von Lebertumoren wird auf einen nicht-genotoxischen Mechanismus zurückgeführt, da unverbleites Benzin und 2,2,4-Trimethylpentan nicht genotoxisch sind und sich aufgrund der Struktur kein entsprechender Verdacht ergibt. Um zu untersu-

chen, welche Bestandteile von unverbleitem Benzin für die lebertumorpromovierende Wirkung bei weiblichen Mäusen verantwortlich sind, ist weiblichen B6C3F1-Mäusen unverbleites Benzin und vier nach dem Siedebereich getrennte Fraktionen intragastral appliziert und anschließend der Bromdesoxyuridin-Markierungsindex in der Leber gemessen worden. Sowohl unverbleites Benzin als auch die Fraktion (Siedebereich Fraktion 3: 100–132°C), die 2,2,3-, 2,3,4- und 2,2,4-Trimethylpentan enthält (Siedepunkte: 2,2,3-Trimethylpentan: 110°C; 2,2,4-Trimethylpentan: 99,2°C; 2,3,4-Trimethylpentan: 113,5°C; SRC 2013 a, b, c), erhöhen den Bromdesoxyuridin-Markierungsindex (k. A. zu 2,3,3-Trimethylpentan). Die anderen drei Fraktionen (Siedebereiche: Fraktion 1: <66°C, Fraktion 2: 66–100°C, Fraktion 4: >132°C) verändern den Bromdesoxyuridin-Markierungsindex nicht. Zusätzlich sind in diesem System die Einzelstoffe 2,2,3-, 2,3,4- und 2,2,4-Trimethylpentan getestet worden. Diese Trimethylpentan-Isomere induzieren den Bromdesoxyuridin-Markierungsindex um ca. 150 bis 400%. Die relativen Lebergewichte der behandelten Tiere sind im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant um ca. 20% erhöht. Körpergewicht und Serumenzyme werden durch die Behandlung mit allen Trimethylpentan-Isomeren nicht beeinflusst. Die Autoren folgern, dass die drei Trimethylpentan-Isomere mitogene Bestandteile des unverbleiten Benzins und mitverantwortlich für dessen mitogene Wirkung sind (Standeven und Goldsworthy 1994 im Nachtrag 2004). Damit hat sich der Verdacht ergeben, dass die Trimethylpentan-Isomere aufgrund der Erhöhung der Zellproliferation in der Leber zu Tumoren führen können. Da kein NOAEL für die proliferationssteigernde Wirkung vorliegt, ist kein MAK-Wert abgeleitet worden, und die Isomere sind im Jahre 2004 in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 A eingestuft worden (Nachtrag 2004).

Eine Reevaluierung der kanzerogenen Wirkung ist im Jahre 2006 vorgenommen und die Einstufung in Kanzerogenitätskategorie 3 A bestätigt worden (Nachtrag 2006).

Eine Überprüfung der Zusammensetzung der eingesetzten Benzinformulierungen in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen und den mechanistischen Studien erfordert eine Reevaluierung.

## **1 Toxikinetik und Metabolismus**

### **1.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

2,2,4-Trimethylpentan wird aus dem Magen-Darm-Trakt rasch und vollständig resorbiert (Nachtrag 2004).

Bei männlichen und weiblichen F344-Ratten wurden 48 Stunden nach einmaliger Gabe von 500 mg  $5\text{-}^{14}\text{C}$ -markiertem 2,2,4-Trimethylpentan/kg KG per Schlundsonde etwa 30% der Dosis im Urin wiedergefunden (Charbonneau et al. 1987). An der gleichen Spezies und mit der gleichen Dosis wurden nach 72 Stunden bei männlichen Tieren 67% und bei weiblichen Tieren 50% der Dosis im Urin detektiert (Kloss et al. 1985). In diesen beiden Studien kam es zu einer Akkumulation der Radioaktivität in den Nieren (Charbonneau et al. 1987; Kloss et al. 1985). In keiner der Studien wurden die Konzentrationen im Gehirn gemessen. In beiden Schlundsondenstudien ergab sich keine Akkumulation von 2,2,4-Trimethylpentan im Fettgewebe.

## 1018 MAK Value Documentations

Für eine gesättigte wässrige Lösung von 2,2,4-Trimethylpentan berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 43; 0,63 bzw. 0,22  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000  $\text{cm}^2$  Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 86; 1,2 bzw. 0,44 mg entsprechen.

Für keines der vier Trimethylpentan-Isomere gibt es Studien zur dermalen Resorption, auch nicht für andere Octan-Isomere, aber für das strukturähnliche n-Heptan liegt eine In-vitro-Untersuchung vor. Menschliche Haut wurde hitzebehandelt und die Epidermis in eine statische Diffusionszelle eingesetzt. Die Rezeptorflüssigkeit war physiologische Kochsalzlösung mit 6% Polyethylenglykolether. Für die Bestimmung der Penetrationsrate im Fließgleichgewicht wurde eine Dosis von 1200  $\mu\text{l}$  unverdünntem n-Heptan/ $\text{cm}^2$  verwendet. Für die Bestimmung von Kurzzeitfluxen nach 10 und 60 Minuten wurden 20  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$  eingesetzt. Die Penetrationsrate im Fließgleichgewicht betrug 63,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde. Die Penetrationsrate nach 10 Minuten war 113,3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde, nach 60 Minuten 22,1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde (Fasano und McDougal 2008). Aus dem letzteren Wert berechnet sich eine Aufnahme von 44 mg bei 2000  $\text{cm}^2$  und einer Stunde Expositionszeit. Dieser Wert steht nicht im Widerspruch zu den für 2,2,4-Trimethylpentan berechneten Werten und wird daher auch für Trimethylpentane angenommen.

### 1.2 Metabolismus

Der angenommene Metabolismus von 2,2,4-Trimethylpentan wird in Abbildung 1 der Begründung 1989 gezeigt.

Es wurden nur 2,2,4- und 2,3,4-Trimethylpentan an Ratten untersucht. Überwiegend erfolgt ein oxidativer Angriff am C2-Atom, der sekundäre Alkohol wird als Konjugat ausgeschieden. Auch die endständigen Methylgruppen können oxidiert und als Alkohole, Aldehyde und Carbonsäuren nachgewiesen werden (Begründung 1989). Bei männlichen und weiblichen F344-Ratten wurden nach Schlundsondengabe hauptsächlich folgende Metaboliten im Urin gefunden: 2,4,4-Trimethylpentan-2-ol; 2,4,4-Trimethylpentan-1-ol; 2,4,4-Trimethylpentansäure; 2,2,4-Trimethylpentan-1-ol und 2,2,4-Trimethylpentansäure (Charbonneau et al. 1987; Begründung 1989). Nach Schlundsondengabe von 2,3,4-Trimethylpentan wurden bei männlichen F344-Ratten folgende Metaboliten im Urin identifiziert: 2,3,4-Trimethyl-1-pentanol; 2,3,4-Trimethyl-1-pentansäure und 2,3,4-Trimethyl-5-hydroxy-1-pentansäure (Olson et al. 1987; Begründung 1989).

Angaben zu den anderen Isomeren liegen nicht vor.

## 2 Tierexperimentelle Befunde

Studien zur einmaligen inhalativen Exposition gegen Trimethylpentan-Isomere sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Studien zur wiederholten inhalativen Gabe liegen nicht vor.

**Tab. 1** Akute Inhalationsstudien zu Trimethylpentan-Isomeren

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe                           | Exposition   | Befunde   | Literatur                          |
|---|--|---|------------------------------------|
| Ratte, Long Evans, 7–10 ♂                                   | 0, 500, 1000 ml/m <sup>3</sup> , 2,2,4-TMP, Dampf, nur Kopf-Exposition, einmalig, 60 min                                 | <b>500 ml/m<sup>3</sup>: NOAEC für akute neurotoxische Effekte; bei 1000 ml/m<sup>3</sup>: VEP: deutlich zunehmende Reduktion der F2 (9 Hz)-Komponenten während Exposition, die 1 h nach Exposition anhält; Erholung unklar;</b><br>PBPK: geschätzte TMP-Konzentration im Gehirn bei 2500 ml/m <sup>3</sup> nach 62 min <0,2 mM, nicht gemessen   | Boyes et al. 2010                  |
| Ratte, Long Evans, 14 ♂                                     | 0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 ml/m <sup>3</sup> , 2,2,4-TMP, Dampf, nur Kopf-Exposition, einmalig, 62 min               | <b>2000 ml/m<sup>3</sup> NOAEC;</b><br><b>2500 ml/m<sup>3</sup>: Appetit-motivierte visuelle Signalerkennungsaufgabe im Signal-detektionstest: Genauigkeit der Ausführung leicht ↓</b>  | Boyes et al. 2010                  |
| Maus, Swiss-Webster, ♂, k. A. zur Anzahl                    | Limit Test, 2,2,4-TMP, Dampf, Ganzkörper, einmalig, 30 min   | <b>RD<sub>50</sub> &gt; 1000 ml/m<sup>3</sup></b>   | Stadler und Kennedy 1996           |
| Maus, Swiss, 4, k. A. zum Geschlecht                        | 0, 1000, 2000, 4000, 8000, 16000, 32000, 64000, 128000 ml/m <sup>3</sup> , 2,2,4-TMP, Dampf, Ganzkörper, einmalig, 5 min | <b>ab 1000 ml/m<sup>3</sup>: starke Reizungen im Atemtrakt (k. w. A.); 16000 ml/m<sup>3</sup>: sensorische Reizungen u. motorische Beeinträchtigungen, Atemstillstand: 1/4 während Erholung, „Respiratory Pattern“ ähnlich</b><br><b>4800 ml n-Heptan/m<sup>3</sup>: keine anästhetische Wirkung;</b><br><b>32000 ml/m<sup>3</sup>: Atemstillstand: 4/4 während Ausatemphase innerhalb 4 min,</b><br>was als möglicher pulmonaler Reizeffekt interpretiert wird | Swann et al. 1974; Begründung 1989 |
| Ratte, Maus, Meerschweinchen, SD, CD-1, Hartley, 10 ♂, 10 ♀ | 0, 8322 ml/m <sup>3</sup> , 2,2,4-TMP, Dampf, Ganzkörper, einmalig, 4 h  | <b>8322 ml/m<sup>3</sup>:</b><br><u>Ratte</u> : bis 15 min keine Auffälligkeiten, nach 20 min Konvulsionen, starker Tränen- u. Speichelfluss, erschwerte Atmung, nach 55 min alle Tiere gestorben;<br><u>Maus</u> : nach 20 min 1 Tier gestorben, innerhalb 75 min alle Tiere gestorben;<br><u>Meerschweinchen</u> : zwischen 60 u. 120 min 8/10 Tiere gestorben, Nekropsie: Verfärbung der Lungen bei allen Tieren, Verfärbung der Leber bei 2/10              | US EPA 2007                        |

F2: „Frequency-double“, die erste harmonische Frequenz bei zweifacher Stimulusrate; PBPK: physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell; TMP: Trimethylpentan, VEP: visuell evozierte Potenziale

### 2.1 Lokale Reizeffekte

Der  $RD_{50}$ -Wert nach 30-minütiger Ganzkörperexposition von **2,2,4-Trimethylpentan**-Dampf bei Mäusen lag bei mehr als  $1000 \text{ ml/m}^3$  (Stadler und Kennedy 1996).

Bei Mäusen führte die fünfminütige Ganzkörperexposition ab  $1000 \text{ ml 2,2,4-Trimethylpentan/m}^3$ , der niedrigsten getesteten Konzentration, zu starken Reizwirkungen im Atemtrakt (k. w. A.). Ab  $16000 \text{ ml/m}^3$  kam es bei einem von vier Tieren zum Atemstillstand (Swann et al. 1974). Da mehr Informationen dazu nicht vorliegen und eine Bestimmung des  $RD_{50}$ -Werts bei  $1000 \text{ ml/m}^3$  keine Atemdepression ergab (Stadler und Kennedy 1996), ist diese Angabe nicht plausibel und wird nicht zur Bewertung herangezogen.

Nach einmaliger vierstündiger Exposition gegen  $8322 \text{ ml 2,2,4-Trimethylpentan/m}^3$  erwiesen sich Ratten und Mäuse als empfindlicher für lokale Reizeffekte als Meeresschweinchen (US EPA 2007). Es wurde nur eine Konzentration getestet.

In einer Studie an sechs Neuseeländer-Kaninchen, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 405 für die Bestimmung der Reizwirkung am Auge, mit der Gabe von  $0,1 \text{ ml}$  unverdünntem **2,2,4-Trimethylpentan** ergab sich ein Reizwert von  $0,67$  von maximal  $4$  für Konjunktiva bei einem Tier und jeweils  $0$  bei den anderen Tieren sowie für Cornea, Iris und Konjunktiva. Damit wird die Substanz als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2015). Von einem starken Potenzial für lokale Reizungen im Atemtrakt ist daher nicht auszugehen. Dies wird durch die Bestimmung des  $RD_{50}$ -Wertes (s. o.) bestätigt.

Der C8-Kohlenwasserstoff **n-Octan** kann als Vergleichsstoff für lokale Effekte herangezogen werden.

Bei CF1-Mäusen wurde bis  $11700 \text{ ml n-Octan/m}^3$  nach 10-minütiger Exposition keine 50%ige Depression der Atemfrequenz beobachtet. Daraus wurde ein  $RD_{50}$ -Wert von  $18200 \text{ ml/m}^3$  abgeleitet (Begründung „Octan und seine Isomeren außer Trimethylpentan-Isomeren“ 2004).

In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie an je 10 männlichen und weiblichen F344-Ratten pro Konzentration nach OECD-Prüfrichtlinie 413 wurden Konzentrationen mit  $0, 200, 560$  oder  $1600 \text{ ml n-Octan/m}^3$  eingesetzt. Bis zur höchsten Konzentration wurden keine Effekte festgestellt. Damit liegt die NOAEC für lokale Effekte höher als  $1600 \text{ ml n-Octan/m}^3$  (Sung et al. 2010).

### 2.2 Systemische Effekte

#### 2.2.1 Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS)

Zur Untersuchung akuter neurotoxischer Effekte wurden bei männlichen Long-Evans-Ratten, denen vertikale Linienmuster mit wechselndem Kontrast ( $0\text{--}60\%$  Kontrast;  $0,16$  Zyklen pro Grad visueller Winkel;  $4,55 \text{ Hz}$  Erscheinen/Nicht-Erscheinen) gezeigt wurden, visuell evozierte Potenziale (VEP) mittels implantierter Elektroden aufgezeichnet. Die Ratten wurden 60-minütigen Expositionen gegen  $0, 500$  und  $1000 \text{ ml/m}^3$  **2,2,4-Trimethylpentan** ausgesetzt. Die Effekte auf die VEP wurden mit einer hohen zeitlichen Auflösung dargestellt und bis zu 60 Minuten nach der

Exposition erfasst. Bei 1000 ml/m<sup>3</sup> trat während der 60-minütigen Exposition eine deutliche und mit der Zeit zunehmende Reduktion der Frequency-double (F2, die erste harmonische Frequenz bei zweifacher Stimulusrate, 9 Hz) und eine generelle Störung des charakteristischen sinusförmigen Antwortprofils (Dispersion der Wellenlängen) auf. In der 60-minütigen Nachbeobachtungsphase erreichte dieses spezifische Frequenzband nicht das Niveau der Kontrollbedingung. Bei 500 und 1000 ml/m<sup>3</sup> ergaben sich vereinzelt signifikante Unterschiede zur Kontrollbedingung, auch in der einstündigen Nachbeobachtungsphase. Die Trendvergleiche wurden allerdings dadurch erschwert, dass vor allem bei 500 ml/m<sup>3</sup> eine deutlich stärkere Variation zu beobachten war. Spätere Zeitpunkte wurden nicht untersucht, so dass die weitere Erholung unklar ist (Boyes et al. 2010). Die Kommission leitet eine NOAEC für akute neurotoxische Effekte von 500 ml 2,2,4-Trimethylpentan/m<sup>3</sup> ab, was einer konservativen Vorgehensweise entspricht.

Unter der Annahme, dass Lösungsmittel über einen gemeinsamen Mechanismus auf das ZNS wirken und dass die Konzentration der Muttersubstanz im Gehirn zum Zeitpunkt der Untersuchung relevant für VEP-Effekte ist, wurde ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches (PBPK)-Modell verwendet, um die Trimethylpentan-Konzentration abzuschätzen, die eine ähnliche Wirkung wie **Toluol** besitzt. Für eine konstante Exposition gegen Trimethylpentan wurde abgeschätzt, dass die entsprechende Konzentration zwischen 3250 und 21 672 ml/m<sup>3</sup> liegt. In der Arbeit ist nicht angegeben, welcher Toluol-Konzentration das geschätzte Intervall entspricht und für welchen Zeitraum dies gelten soll (El-Masri et al. 2009). Der niedrige Blut-Luft-Verteilungskoeffizient von Trimethylpentan von 2,5 erklärt, warum Trimethylpentan bei gleicher äußerer Konzentration weniger neurotoxisch ist als Toluol (Boyes et al. 2010).

Auch Toluol führte bei Long-Evans-Ratten zur Verminderung der VEP-Amplituden (Boyes et al. 2007). Ein Vergleich der beiden Studien (Boyes et al. 2007, 2010) zeigt, dass bei den Trimethylpentan-Experimenten der Schwerpunkt stärker auf den zeitlichen Effekten liegt, d. h. während der Entwicklung der Effekte bei 1000 ml 2,2,4-Trimethylpentan/m<sup>3</sup> der 60-minütigen Exposition und der anschließenden 60-minütigen Nachbeobachtung ohne Exposition. In der Studie zu Toluol wurde bei der Untersuchung die Abhängigkeit von der Konzentration stärker berücksichtigt. Zwischen den vier Toluolkonzentrationen gab es nach 60 Minuten kaum Unterschiede in der F2-Amplitude. Der Effekt nach 120 Minuten bei 1000 ml/m<sup>3</sup> ist ähnlich dem bei 4000 ml/m<sup>3</sup> nach 60 Minuten. Die geschätzten Konzentrationen im Gehirn liegen hier bei 0,4 mM und 1,6 mM Toluol (Boyes et al. 2007). Der Konzentrationsunterschied kann interpretiert werden als eine relative Ungenauigkeit der Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen interner Toluolkonzentration und neurotoxischem Effekt. Die ermittelten Effektstärken liegen alle oberhalb der Werte, die für Trimethylpentan geschätzt wurden, was die generelle Aussage unterstützt, dass Toluol stärker wirkt als Trimethylpentan. Der Unterschied in den Wirkstärken für Toluol und Trimethylpentan für die akuten Effekte auf die VEP liegt nach den Daten von Boyes et al. (2007, 2010) vor allem an der anders gearteten Toxikokinetik von Trimethylpentan, die zu einer geringeren Konzentration im Zielorgan führt. Das macht u. a. der Unterschied in den Fett/Blut-Verteilungskoeffizienten der beiden Substanzen deutlich. In der Studie mit Toluol war die Reduktion der VEP reversibel (Boyes et al. 2007).

## 1022 MAK Value Documentations

Unklar sind die neurobiologischen Wirkmechanismen von 2,2,4-Trimethylpentan und Toluol. Die Studien geben keine Hinweise auf identische Wirkmechanismen und auch nicht auf die Stärke der Effekte. Eine sechsstündige Exposition von Ratten gegen 1000 ml/m<sup>3</sup> Toluol führte zu einer Deregulation von 226 (nach 6 h) und 3352 Genen (nach 18 h) (Hester et al. 2011), die eine Veränderung einer Vielzahl von Signalwegen vermuten lassen. Viele dieser Veränderungen sind mit neuronaler Plastizität assoziiert (Eigenart von Synapsen, Nervenzellen oder auch ganzen Hirnarealen, sich zwecks Optimierung laufender Prozesse in ihrer Anatomie und Funktion zu verändern). Ähnliche Studien liegen für Trimethylpentan nicht vor. Deshalb ist eine quantitative Extrapolation auf Basis von Effektstärkenschätzern nicht vorzunehmen. Aus diesem Grund wird von einer Analogiebetrachtung zu Toluol abgesehen. Zudem gehört Toluol einer anderen chemischen Substanzklasse an als Trimethylpentan.

Die niedrigste Effektkonzentration im Signaldetektionstest bei männlichen Long-Evans-Ratten lag nach einstündiger inhalativer Exposition bei 2500 ml 2,2,4-Trimethylpentan/m<sup>3</sup> (Boyes et al. 2010).

Für die Vergleichssubstanz **n-Octan** wurden keine VEP-Messungen durchgeführt.

Mit n-Octan traten bei Konzentrationen von mehr als 2000 ml/m<sup>3</sup> unterdrückte Antwortraten in einem Verhaltenstest mit optischem Signal auf (Glowa 1984 in Begründung „Octan und seine Isomeren außer Trimethylpentan-Isomeren“ 2004). In einer Studie zur Neurotoxizität mit jeweils acht männlichen Wistar-Ratten mit Konzentrationen von 0, 1400, 4200 oder 14000 mg n-Octan/m<sup>3</sup> ergaben sich bis zur höchsten Konzentration von 14000 mg n-Octan/m<sup>3</sup> (2917 ml/m<sup>3</sup>) nach dreitägiger inhalativer Exposition (8 Stunden/Tag) keine Effekte auf neuromuskuläre, sensorische, konvulsive und exzitatorische Parameter sowie motorische Aktivität (Lammers et al. 2011). Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte mit dem gleichen Testsystem auch nicht spezifizierete C<sub>7-10</sub>-Isoalkane mit der CAS-Nummer 90622-56-3 (97% C8-Isomere) mit den Konzentrationen 0, 1400, 4200 oder 14000 mg/m<sup>3</sup>. Auch mit diesem Testgemisch traten bis zur höchsten Konzentration keine neurotoxischen Effekte auf (McKee et al. 2011). Die Studienergebnisse der „klassischen“ Neurotoxizitätsuntersuchungen von McKee et al. (2011) und der VEP-Ableitungen von Boyes et al. (2010) stimmen im Wesentlichen überein. Die festgestellten Effekte sind Ausdruck der akuten Neurotoxizität von Trimethylpentan sowie anderer C8-Isoalkane. Jedoch sind in den „klassischen“ Neurotoxizitätsuntersuchungen von McKee et al. (2011) und Lammers et al. (2011) die „Visual Discrimination Performance“ und die „Functional Observation Battery“ nach der Exposition erfasst bzw. durchgeführt worden. Auch eine Metaanalyse akuter Effekte der vier Lösungsmittel Toluol, Trichlorethen, Tetrachlorethen und 1,1,1-Trichlorethan (Benignus et al. 2009) bestätigt, dass VEP sensibler auf akute Neurotoxizität reagieren als andere Zielparame-ter (Testbatterie).

### 2.2.2 Effekte auf Leber und Nieren

Typischerweise führen verzweigte Kohlenwasserstoffe zu Lebereffekten wie der Induktion metabolisierender Leberenzyme und Lebergewichtserhöhung sowie Niereneffekten wie der Nephropathie.



Zur Betrachtung der systemischen Effekte können als Vergleichsstoffe des verzweigten C8-Kohlenwasserstoffs Trimethylpentan andere **C8-Isoalkane** herangezogen werden. In der folgenden Studie wurde ein aus leichten Gasen synthetisch hergestelltes Gemisch verzweigter Kohlenwasserstoffe eingesetzt. Dieses Gemisch enthält nur einen sehr geringen Anteil aromatischer Kohlenwasserstoffe und ist bei Raumtemperatur flüssig (Exxon Mobil Corporation 2013). Die eingesetzte Testsubstanz bestand zu etwa 80 bis 90% aus 2,2,4-Trimethylpentan, der Gesamtgehalt an Trimethylpentan-Isomeren lag bei über 95% (Adenuga 2016).

Je 35 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden 12 Wochen lang (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 0, 400 oder 1200 ml dampfförmige C8-Isoalkane/m<sup>3</sup> Ganzkörper-exponiert. Zur Generierung der Testatmosphäre wurde über die in Gaswaschflaschen befindliche Testsubstanz trockene Luft in verschiedenen Flussraten geblasen, um geeignete Mengen der Testsubstanz zu verdampfen. Die Dampf-Luft-Mischungen wurden anschließend zu einem Port der Expositionskammer geleitet, wo sie weiter verdünnt wurden, bevor sie in die Expositionskammer eingeleitet wurden. Die analytisch bestimmten mittleren Konzentrationen betragen 385 und 1180 ml/m<sup>3</sup>. Die Probenahme aus den Expositionskammern erfolgte durch Adsorption der Testsubstanz auf Aktivkohlefiltern und anschließender Desorption mit Tetrahydrofuran. Die Kontrollen wurden scheinexponiert. Nach vier und acht Wochen wurden jeweils zehn Tiere pro Konzentration und Geschlecht getötet und untersucht (klinische Chemie, Hämatologie, Nekropsie, histologische Untersuchung von ca. 28 Organen/Geweben einschließlich Lungen bei Kontrolle und höchster Konzentrationsgruppe; Leber: 2 Schnittebenen, Nase und Larynx nicht untersucht). Die übrigen Tiere wurden am Versuchsende nach zwölf Wochen genauso untersucht. Bei den männlichen Tieren waren ab 385 ml/m<sup>3</sup> die absoluten (385 ml/m<sup>3</sup>, 1180 ml/m<sup>3</sup>: +18%, +21%) und die relativen Lebergewichte (+19%, +29%) nach 12 Wochen und bei 1180 ml/m<sup>3</sup> die absoluten (+15%) und relativen Nierengewichte (+17%) nach acht Wochen erhöht. Die mikroskopische Untersuchung ergab nach acht und zwölf Wochen leichte multifokale tubuläre Degenerationen sowie Regenerationen in der Niere der männlichen Ratten beider Konzentrationsgruppen. Die relativen Nebennierengewichte waren nicht konsistent erhöht und sind daher nicht als substanzbedingt zu werten. Einige Hämatokrit-, Hämoglobin- und Erythrozytenwerte waren zu verschiedenen Zeitpunkten erniedrigt, lagen jedoch im Bereich der historischen Kontrollen des Untersuchungslabors und wurden daher als Ausdruck der biologischen Variabilität bewertet. Die Blut-Harnstoff-Konzentrationen waren bei den weiblichen Tieren bei 385 ml/m<sup>3</sup> nach zwölf Wochen erhöht, bei 1180 ml/m<sup>3</sup> jedoch nicht, zeigten also keine Konzentrationsabhängigkeit. Bei 1180 ml/m<sup>3</sup> wurden vereinzelt starker Speichelfluss, angestrengte irreguläre oder schnelle Atmung und bei den Kontrollen ebenfalls starker Speichelfluss und Blutung im Ohr festgestellt. Bei einzelnen Tieren aller Gruppen traten Rasselgeräusche, starker Tränenfluss, Haarverlust und Absonderung eines rötlich gefärbten Sekretes aus den Augen auf, eine Konzentrationsabhängigkeit wurde jedoch nicht festgestellt. Bei 1180 ml/m<sup>3</sup> wurde eine Gelbfärbung des Fells im Anogenitalbereich beobachtet, was vermutlich auf einen verminderten Putztrieb zurückzuführen ist. Todesfälle traten nicht auf, das Körpergewicht war nicht substanzbedingt erniedrigt (Exxon Mobil Corporation 1979 a). Die Isoalkan-induzierten Veränderungen in der Niere männli-

cher Ratten sind auf einen  $\alpha 2\mu$ -Globulin-abhängigen Mechanismus zurückzuführen (Carrillo et al. 2013), der geschlechts- und speziesspezifisch ist und keine Relevanz für den Menschen besitzt (Swenberg 1993). Aus der Studie kann eine NOAEC für systemische Effekte von  $385 \text{ ml/m}^3$  abgeleitet werden. Da Nase und Larynx nicht untersucht wurden, ist die Angabe einer NOAEC für lokale Effekte nicht möglich.

Der C8-Kohlenwasserstoff **n-Octan** kann auch als Vergleichsstoff für systemische Effekte herangezogen werden.

In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie an F344-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 413 wurden bis zur höchsten Konzentration von  $1600 \text{ ml n-Octan/m}^3$  keine Effekte festgestellt. Damit liegt die NOAEC für systemische Effekte höher als  $1600 \text{ ml n-Octan/m}^3$  (s. Abschnitt Lokale Effekte; Sung et al. 2010). Die typischerweise durch verzweigte Kohlenwasserstoffe hervorgerufenen Lebereffekte, wie die Induktion metabolisierender Leberenzyme und die Lebergewichtserhöhung, werden, wie oben beschrieben, durch die anderen verzweigten C8-Alkane abgedeckt.

### 2.3 Entwicklungstoxizität

Zu Trimethylpentan-Isomeren liegen keine Daten vor.

Wie zur Betrachtung der systemischen Effekte können für die entwicklungstoxischen Effekte als Vergleichsstoff andere **C8-Isoalkane** herangezogen werden. In der folgenden Studie wurde dasselbe Gemisch wie in der Studie von Exxon Mobil Corporation (1979 a; siehe Abschnitt „Systemische Effekte“) eingesetzt, das zu etwa 80 bis 90% aus 2,2,4-Trimethylpentan bestand; der Gesamtgehalt an Trimethylpentan-Isomeren lag bei über 95% (Adenuga 2016).

In einer Segment-II-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit inhalativer Exposition gegen 0, 400 oder  $1200 \text{ ml C8-Isoalkane/m}^3$  (Ganzkörper, 6 Stunden/Tag) vom 6. bis zum 15. Gestationstag (20 Tiere/Gruppe) wiesen die Muttertiere beider Konzentrationsgruppen einen höheren prozentualen Anteil an Implantationen bezogen auf die Gesamtzahl der Corpora lutea im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. In der höchsten Konzentrationsgruppe wurde eine erhöhte Inzidenz von Feten mit Ossifikationsverzögerungen (Variationen) gefunden. Die Inzidenz von Würfen mit Feten, die Ossifikationsverzögerungen aufwiesen, war nicht erhöht. Die Typen der Ossifikationsverzögerungen waren denjenigen ähnlich, die in der Kontrollgruppe beobachtet wurden. Bis zur höchsten Konzentration wurden keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte festgestellt (Exxon Mobil Corporation 1979 b). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität lag bei über  $1200 \text{ ml C8-Isoalkane/m}^3$ .

### 2.4 Genotoxizität und Kanzerogenität

Zu den Trimethylpentan-Isomeren liegen keine neuen Studien zur Genotoxizität und weiterhin keine Kanzerogenitätsstudien vor.

### 3 Bewertung

**Krebserzeugende Wirkung.** Die Einstufung in die Kanzerogenitätskategorie 3 A stützte sich auf folgende Annahmen (Nachtrag 2004; Nachtrag 2006): im eingesetzten Gemisch sind nur die Trimethylpentan-Isomere verantwortlich für die Tumorpromotion von unverbleitem Benzin, und die Zusammensetzung der eingesetzten Benzinformulierungen in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen (Magaw et al. 1993; MacFarland et al. 1984) und den mechanistischen Studien (Nachtrag 2004; Nachtrag 2006) ist ähnlich.

Die Kanzerogenitätsstudie an B6C3F1-Mäusen ist mit unverbleitem Benzin durchgeführt worden, das gemäß einer Spezifikation aus dem Jahre 1976 in den USA zubereitet worden ist (MacFarland et al. 1984).

Die mechanistischen Untersuchungen sind ab 1993 durchgeführt worden. Dazu sind Formulierungen von unverbleitem Benzin (PS-6 Blend, API 91-01 Blend) verwendet worden (Nachtrag 2004; Nachtrag 2006). Zu PS-6 Blend wird erwähnt, dass es dem gleichen „Lot“ entstammt, wie dasjenige, das in der Kanzerogenitätsstudie verwendet wurde (Standeven und Goldsworthy 1993) und dessen Zusammensetzung in MacFarland et al. (1984) dargestellt ist. Zum API 91-01 Blend liegen dazu keine Angaben vor. Auch die in dieser Studie zitierten Veröffentlichungen geben keine weiteren Hinweise zur Zusammensetzung; sie beziehen sich zur Klärung analytischer Fragen auf 20 verschiedene Testformulierungen unverbleiten Benzins (Gerry et al. 1992; Pahl und McNally 1990). Zwischen der Veröffentlichung der Kanzerogenitätsstudie im Jahr 1984 und den mechanistischen Untersuchungen liegen etwa zehn Jahre. Während dieser Zeit haben sich Unterschiede bei der Zusammensetzung des geförderten Rohöls und der nachfolgenden Raffinierung bzw. Weiterverarbeitung entwickelt. Zudem sind keine Informationen über die beim Blending, dem Beimischen biogener oder synthetischer Komponenten, verwendeten Substanzen vorhanden. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Zusammensetzung der eingesetzten Benzinformulierungen in der Kanzerogenitätsstudie an Mäusen und in den mechanistischen Studien ähnlich ist.

Im Benzin, das in der Kanzerogenitätsstudie eingesetzt wurde, befanden sich noch weitere unbekannt Substanzen, da 25,8% des Benzins nicht analytisch charakterisiert wurden (MacFarland et al. 1984). Weitere Komponenten, die einen Wirkungsanteil an der Tumorpromotion des unverbleiten Benzins haben könnten, sind: Methyl- und Ethyl-tert-butylether, Aromaten wie Ethylbenzol sowie Olefine. Daher werden die eingesetzten Benzinformulierungen nicht länger als charakteristisch für Trimethylpentan-Isomere angesehen.

Bei weiblichen B6C3F1-Mäusen hat sich dampfförmiges unverbleites Benzin als Leberkanzerogen erwiesen (MacFarland et al. 1984; Magaw et al. 1993). Für das unverbleite Benzin ist die angenommene geschlechtsspezifische Lebertumorpromovierende Wirkung keine Erklärung für die selektive Tumorentstehung bei weiblichen B6C3F1-Mäusen, da die Lebertumorpromovierende Wirkung auch bei den männlichen Tieren dieses Stamms auftritt (Standeven et al. 1995). Daher ist anzunehmen, dass noch weitere Komponenten zur tumorpromovierenden Wirkung des unverbleiten Benzins beitragen. So geht beispielsweise die Enzyminduktion von vielen

Komponenten des unverbleiten Benzins aus und kann nicht allein den Trimethylpentan-Isomeren zugeschrieben werden (Standeven und Goldsworthy 1994).

Zusammenfassend ergeben sich Schwierigkeiten, aus der Kanzerogenitätsstudie mit unverbleitem Benzin, einem Gemisch aus mehr als 542 Kohlenwasserstoffen (MacFarland et al. 1984), und mechanistischen Untersuchungen zu den Trimethylpentan-Isomeren als einzelnen Bestandteilen des Benzins Rückschlüsse auf die kanzerogene Wirkung dieser einzelnen Stoffe zu ziehen. Daher werden die Trimethylpentan-Isomere aus der Kategorie 3 A für Kanzerogene entlassen.

**MAK-Wert.** Kritischer Effekt von **Trimethylpentan**-Isomeren ist die akute Wirkung auf das zentrale Nervensystem von Ratten.

Auch bei **n-Octan** stehen eher die zentralnervösen als die lokalen Wirkungen im Vordergrund (Begründung „Octan und seine Isomeren außer Trimethylpentan-Isomeren“ 2004).

Die NOAEC für akute neurotoxische Effekte aus der Studie an Ratten mit 60-minütiger inhalativer Exposition liegt bei 500 ml **2,2,4-Trimethylpentan**/m<sup>3</sup> (Boyes et al. 2010). Diese stellt einen eher konservativen Wert dar, weil bei der nächsthöheren Konzentration von 1000 ml/m<sup>3</sup> die Effekte noch nicht sehr stark ausgeprägt sind.

Tierexperimente mit der Messung von Trimethylpentan-Konzentrationen im Gehirn liegen nicht vor. Da es keine Studien mit längeren Expositionszeiten gibt, ist unklar, wie sich die Trimethylpentan-Konzentration im Organismus bzw. spezifisch im Gehirn bei fortgesetzter Exposition über eine Schicht von acht Stunden bzw. bei chronischer Exposition entwickelt. Dies wird auf Basis der Hypothese, dass der akute neurotoxische Effekt, die Reduktion der VEP, abhängig von der Konzentration der Muttersubstanz im Gehirn ist, im Folgenden zu klären versucht.

Bei Kenntnis der Halbwertszeit der Trimethylpentan-Isomere ließe sich beurteilen, ob sich diese im Gehirn bei fortgesetzter Exposition anreichern. Trimethylpentan-Isomere passieren die Blut-Hirn-Schranke in beide Richtungen, d. h., dass die Konzentration im Gehirn im Gleichgewicht mit der Konzentration im Blut steht. Eine Anreicherung im Gehirn aufgrund einer irreversiblen Bindung der Muttersubstanz oder von Trimethylpentan-Metaboliten ist nicht bekannt und auch nicht wahrscheinlich.

Modellierte 2,2,4-Trimethylpentan-Konzentrationen mittels eines PBPK-Modells (El-Masri et al. 2009) zeigen, dass sich der Konzentrationsanstieg im Blut bereits innerhalb der ersten Stunde deutlich abschwächt, und zwar umso mehr, je geringer die Expositionshöhe ist. Im Gegensatz hierzu steigt die Konzentration im Gehirn in der ersten Stunde fast linear an (Boyes et al. 2010). Ob sich dieser Anstieg – vor allem bei der Exposition in Höhe der NOAEC von 500 ml/m<sup>3</sup> – über die erste Stunde hinaus in gleicher Weise fortsetzt, wenn der Konzentrationsverlauf im Blut betrachtet wird, ist fraglich. Da sich das Gleichgewicht zwischen Blut und Gehirn relativ rasch einstellt, dürfte sich der Konzentrationsanstieg im Gehirn bereits in der zweiten Stunde sehr schnell abschwächen. Daraus lässt sich eine Halbwertszeit im Gehirn von etwa einer Stunde abschätzen. Das Fließgleichgewicht, das nach fünf Halbwertszeiten erreicht wird, müsste nach etwa fünf Stunden eintreten. Da die Fließgleichgewichts-Konzentration etwa doppelt so hoch ist wie nach einer Halb-

wertszeit, also einer Stunde, wird für die Extrapolation von einer Stunde auf acht Stunden eine Verdopplung der Konzentration angenommen.

Da sich n- und iso-Alkane toxikokinetisch ähnlich verhalten (Zahlsen et al. 1993), werden experimentelle Daten dieser Verbindungen herangezogen.

Bei Ratten kann für das ebenfalls verzweigte C<sub>8</sub>-Alkan **2-Methylheptan** aus den abnehmenden Konzentrationen in Blut und Geweben, die 12 Stunden nach Ende der Exposition unter die Nachweisgrenzen gefallen sind (Zahlsen et al. 1993), eine Halbwertszeit im Gehirn von maximal zwei Stunden abgeleitet werden. Die Halbwertszeit müsste jedoch niedriger sein, da 12 Stunden nach der Exposition die Substanz nicht mehr nachweisbar und in der Zwischenzeit nicht gemessen worden ist.

Bei achtstündiger Exposition von Ratten gegen etwa 480 mg n-Decan/m<sup>3</sup> wird ein maximal zweifacher Anstieg im Gehirn nach acht Stunden im Vergleich zu zwei Stunden Exposition gemessen. Die modellierten Gehirnkonzentrationen von n-Decan sprechen dafür, dass nach einer Stunde die Konzentration etwa so hoch ist wie nach zwei Stunden. Die modellierten Gehirnkonzentrationen bei drei männlichen Probanden, bei denen Blutkonzentrationen bestimmt worden sind, liegen etwa in gleicher Höhe wie die bei den Ratten gemessenen Konzentrationen (Hissink et al. 2007).

Die Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizienten linearer Alkane (C<sub>7</sub>- bis C<sub>10</sub>; Zahlsen et al. 1992) und verzweigter Alkane (C<sub>8</sub>: 2-Methylheptan, C<sub>9</sub>: 2-Methyloctan, C<sub>10</sub>: 2-Methylnonan; Zahlsen et al. 1993) liegen zwischen 3 und 13, der von 2,2,4-Trimethylpentan beträgt 1 (Boyes et al. 2010). Dies ist vermutlich auf verschiedene analytische Verfahren zurückzuführen.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die **2,2,4-Trimethylpentan**-Konzentration im Gehirn bei einer Exposition in Höhe der NOAEC nicht wesentlich über das Zweifache der Konzentration nach einer Stunde aus der Studie von Boyes et al. (2010) hinaus ansteigt.

Eine Extrapolation auf chronische Exposition muss nicht vorgenommen werden, da durch eine Halbwertszeit im Bereich von etwa ein bis zwei Stunden keine Akkumulation nahegelegt wird. Dies wird durch Untersuchungen mit n-Nonan bestätigt, für das nach täglich 12-stündiger Exposition gegen 1000 ml/m<sup>3</sup> nach 3, 7, 10 und 14 Tagen keine Zunahme der Konzentration im Gehirn von Ratten festgestellt wird (Zahlsen et al. 1990).

Generell wirken organische Lösungsmittel über die Reduktion glutamaterger und die Verstärkung GABA-erger Neurotransmission. Die molekularen Angriffspunkte der Interaktion von Lösungsmitteln, Ionenkanälen und Neurotransmitterrezeptoren sind evolutionär gut konserviert. Es liegt eine hohe empirische Evidenz vor, dass das Nervensystem von Nagetieren über recht ähnliche Feinstrukturen verfügt wie der Mensch (z. B. Albuquerque et al. 2009; Bale et al. 2005; Chiu et al. 1999). Die Komplexität des Gesamtorgans ist jedoch sehr unterschiedlich. Große Unterschiede bei der Empfindlichkeit von Mensch und Tier auf 2,2,4-Trimethylpentan sind auf Basis der molekularen Angriffspunkte jedoch nicht zu erwarten.

Das erhöhte Atemvolumen muss nicht berücksichtigt werden, weil der Blut/Luft-Verteilungskoeffizient nach der Formel von Buist et al. (2012) kleiner als 5 ist.

Ausgehend von der etwa maximal zweifachen Erhöhung der 2,2,4-Trimethylpentan-Konzentration im Gehirn bei täglich achtstündiger Exposition und aufgrund der

unsicheren Datenlage und Unsicherheiten bei der Übertragung der Daten aus den Tierversuchen auf den Menschen wird ein MAK-Wert von 100 ml 2,2,4-Trimethylpentan/m<sup>3</sup> abgeleitet. Für die anderen drei Trimethylpentan-Isomere wird hinsichtlich der neurotoxischen Effekte ein ähnliches Verhalten wie für 2,2,4-Trimethylpentan angenommen. Daher wird ein MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup> (470 mg/m<sup>3</sup>) für alle Trimethylpentan-Isomere festgelegt.

**Spitzenbegrenzung.** Der kritische Effekt für die Ableitung des MAK-Werts ist eine systemische Wirkung, daher werden die Trimethylpentan-Isomere der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Die abgeleitete Halbwertszeit für 2,2,4-Trimethylpentan im Gehirn beträgt mindestens eine Stunde. Dies wird auch für die anderen Trimethylpentan-Isomere angenommen. Entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011) wird daher ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Zu den Trimethylpentan-Isomeren liegen keine Daten zur Entwicklungstoxizität vor.

Der bereits zur Betrachtung der systemischen Effekte herangezogene Vergleichsstoff, die **C8-Isoalkane**, die etwa 80 bis 90% 2,2,4-Trimethylpentan bzw. über 95% Trimethylpentan-Isomere enthalten (Adenuga 2016), sind in einer Segment-II-Studie an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Bis zur höchsten Konzentration von 1200 ml C8-Isoalkane/m<sup>3</sup> wurden keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte festgestellt (Exxon Mobil Corporation 1979 b). Die NOAEC für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität liegt bei über 1200 ml C8-Isoalkane/m<sup>3</sup>.

Der MAK-Wert von 100 ml Trimethylpentan-Isomere/m<sup>3</sup> ist von einem akuten neurotoxischen Effekt bei Ratten abgeleitet. Akute neurotoxische Effekte sind klar zu trennen von entwicklungstoxischen Fehlentwicklungen hinsichtlich der Neurotoxizität. Welche Auswirkungen akute neurotoxische Effekte auf die In-utero-Entwicklung des Nervensystems haben, ist nicht untersucht, und daher kann die Gefahr einer Schädigung des Nervensystems während der Entwicklung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es liegen keine Untersuchungen von funktionalen oder verhaltensbezogenen Endpunkten (Verhaltensontogenese, motorische Aktivität, motorische und sensorische Funktion, Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung), wie sie die OECD-Prüfrichtlinie 426 beinhaltet, für Trimethylpentan-Isomere oder für andere C8-Kohlenwasserstoffe vor. Trimethylpentan-Isomere werden daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

**Hautresorption.** Für das strukturanaloge n-Heptan lässt sich aus einer In-vitro-Studie mit Humanhaut (s. Abschnitt Toxikokinetik und Metabolismus) bei Exposition gegen unverdünntes n-Heptan unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche eine dermale Aufnahme von 44 mg abschätzen. Dieser Wert wird auch für die Trimethylpentan-Isomere angenommen. Bei einem MAK-Wert von 100 ml/m<sup>3</sup> (470 mg/m<sup>3</sup>) werden bei 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen 4700 mg bei 100%iger Resorption aufgenommen. Damit liegt die Aufnahme über die Haut deutlich unter der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur sensibilisierenden Wirkung liegen nach wie vor keine klinischen Befunde oder positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier vor, so dass die Trimethylpentan-Isomere weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert werden.

## 4 Literatur

- Adenuga MD (2016) E-Mail-Antwort auf die Frage nach dem Gehalt von 2,2,4-Trimethylpentan bzw. Trimethylpentan-Isomeren in der Testsubstanz der Studien von Exxon Mobile Corporation 1979 a, b, ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., 21.03.2016
- Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW (2009) Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 89: 73–120
- Bale AS, Meacham CA, Benignus VA, Bushnell PJ, Shafer TJ (2005) Volatile organic compounds inhibit human and rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 205: 77–88
- Benignus VA, Bushnell PJ, Boyes WK, Eklund C, Kenyon EM (2009) Neurobehavioral effects of acute exposure to four solvents: meta-analyses. *Toxicol Sci* 109: 296–305
- Boyes WK, Bercegeay M, Krantz QT, Kenyon EM, Bale AS, Shafer TJ, Bushnell PJ, Benignus VA (2007) Acute toluene exposure and rat visual function in proportion to momentary brain concentration. *Toxicol Sci* 99: 572–581
- Boyes WK, Oshiro WM, El-Masri H, Degn LL, Bercegeay M, Krantz QT, Bushnell PJ (2010) Acute inhalation of 2,2,4-trimethylpentane alters visual evoked potentials and signal detection behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 32: 525–535
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WH (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Carrillo JC, Adenuga MD, McKee RH, Roth RN, Steup D, Simpson BJ (2013) The sub-chronic toxicity in rats of isoparaffinic solvents. *Regul Toxicol Pharmacol* 67: 446–554
- Charbonneau M, Lock EA, Strasser J, Cox MG, Turner MJ, Bus JS (1987) 2,2,4-Trimethylpentane-induced nephrotoxicity. I. Metabolic disposition of TMP in male and female Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 91: 171–181
- Chiu J, DeSalle R, Lam HM, Meisel L, Coruzzi G (1999) Molecular evolution of glutamate receptors: a primitive signaling mechanism that existed before plants and animals diverged. *Mol Biol Evol* 16: 826–83
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 2,2,4-trimethylpentane (CAS Number 540-84-1), joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 18.03.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- El-Masri HA, Dowd S, Pegram RA, Harrison R, Yavanxay SJ, Simmons JE, Evans M (2009) Development of an inhalation physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for 2,2, 4-trimethylpentane (TMP) in male Long-Evans rats using gas uptake experiments. *Inhal Toxicol* 21: 1176–1185
- Exxon Mobil Corporation (1979 a) A 12 week inhalation toxicity study in the rat. Bio/dynamics Inc., East Millstone, NJ, USA, Projektnummer: 78-7092B, Exxon Corporation, Linden, NJ, USA, unveröffentlicht

## 1030 MAK Value Documentations

- Exxon Mobil Corporation (1979 b) A segment II teratology study in rats following inhalation exposure, final report. Bio/dynamics Inc., East Millstone, NJ, USA, Projektnummer: 78-7093, Exxon Corporation, Linden, NJ, USA, unveröffentlicht
- Exxon Mobil Corporation (2013) Product Safety Summary, Isopar™ C Fluid. Last Update: August 2013, Exxon Mobil Corporation, Linden, NJ, USA  
<https://www.exxonmobilchemical.com/Chem-English/Files/Resources/isopar-c-fluid-product-safety-summary.pdf>
- Fasano WJ, McDougal JN (2008) In vitro dermal absorption rate testing of certain chemicals of interest to the Occupational Safety and Health Administration: summary and evaluation of USEPA's mandated testing. *Regul Toxicol Pharmacol* 51: 181–194
- 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
- Gerry FS, Schubert AJ, McNally MJ, Pahl RH (1992) Test fuels: formulation and analysis – the auto/oil air quality improvement research program. SAE Technical Paper Series 920324: 334–357
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hester SD, Johnstone AF, Boyes WK, Bushnell PJ, Shafer TJ (2011) Acute toluene exposure alters expression of genes in the central nervous system associated with synaptic structure and function. *Neurotoxicol Teratol* 33: 521–529
- Hissink AM, Krüse J, Kulig BM, Verwei M, Muijser H, Salmon F, Leenheers LH, Owen DE, Lammers JH, Freidig AP, McKee RH (2007) Model studies for evaluating the neurobehavioral effects of complex hydrocarbon solvents III. PBPK modeling of white spirit constituents as a tool for integrating animal and human test data. *Neurotoxicology* 28: 751–760
- Kloss MW, Swenberg J, Bus JS (1985) Sex-dependent differences in the disposition of [14C-5]-2,2,4-trimethylpentane in Fischer-344 rats. In: Bach PH, Lock EA (Hrsg) Renal heterogeneity and target cell toxicity, John Wiley and Sons, Chichester, 489–492
- Lammers JH, Muijser H, Owen DE, Kulig BM, McKee RH (2011) Neurobehavioral effects of acute exposure to normal (n-) paraffins. *Int J Toxicol* 30: 47–58
- MacFarland HN, Ulrich CE, Holdsworth CE, Kitchen DN, Halliwell WH, Blum SC (1984) A chronic inhalation study with unleaded gasoline vapor. *J Am Coll Toxicol* 3: 231–248
- Magaw RI, Richter WR, Macgregor JA (1993) A reexamination of liver tumors in mice exposed to wholly vaporized unleaded gasoline. *J Am Coll Toxicol* 12: 195–199
- McKee RH, Lammers JH, Muijser H, Owen DE (2011) Neurobehavioral effects of acute exposure to isoparaffinic and cycloparaffinic hydrocarbons. *Int J Toxicol* 30: 715–734
- Olson CT, Hobson DW, Yu KO, Serve MP (1987) The metabolism of 2,3,4-trimethylpentane in male Fischer-344 rats. *Toxicol Lett* 37: 199–202
- Pahl RH, McNally MJ (1990) Fuel blending and analysis for the auto/oil air quality improvement research program. SAE Technical Paper Series 902098: 1–11
- Stadler JC, Kennedy GL Jr (1996) Evaluation of the sensory irritation potential of volatile organic chemicals from carpets – alone and in combination. *Food Chem Toxicol* 34: 1125–1130
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013 a) 2,2,3-Trimethylpentane, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2013 b) 2,2,4-Trimethylpentane, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2013 c) 2,3,4-Trimethylpentane, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>



- Standeven AM, Goldsworthy TL (1993) Promotion of preneoplastic lesions and induction of CYP2B by unleaded gasoline vapor in female B6C3F1 mouse liver. *Carcinogenesis* 14: 2137–2141
- Standeven AM, Goldsworthy TL (1994) Identification of hepatic mitogenic and cytochrome P-450-inducing fractions of unleaded gasoline in B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health* 43: 213–224
- Standeven AM, Wolf DC, Goldsworthy TL (1995) Promotion of hepatic preneoplastic lesions in male B6C3F1 mice by unleaded gasoline. *Environ Health Perspect* 103: 696–700
- Sung JH, Choi BG, Kim HY, Baek MW, Ryu HY, Kim YS, Choi YK, Yu IJ, Song KS (2010) Acute and subchronic inhalation toxicity of n-octane in rats. *Saf Health Work* 1: 192–200
- Swann HE Jr, Kwon BK, Hogan GK, Snellings WM (1974) Acute inhalation toxicology of volatile hydrocarbons. *Am Ind Hyg Assoc J* 35: 511–518
- Swenberg JA (1993) Alpha 2u-globulin nephropathy: review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. *Environ Health Perspect* 101, Suppl 6: 39–44
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2007) Toxicological Review of 2,2,4-Trimethylpentane (CAS No. 540-84-1). USEPA, Washington, DC, USA
- 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
- Zahlsen K, Nilsen AM, Eide I, Nilsen OG (1990) Accumulation and distribution of aliphatic (n-nonane), aromatic (1,2,4-trimethylbenzene) and naphthenic (1,2,4-trimethylcyclohexane) hydrocarbons in the rat after repeated inhalation. *Pharmacol Toxicol* 67: 436–440
- Zahlsen K, Eide I, Nilsen AM, Nilsen OG (1992) Inhalation kinetics of C6 to C10 aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharmacol Toxicol* 71: 144–149
- Zahlsen K, Eide I, Nilsen AM, Nilsen OG (1993) Inhalation kinetics of C8 to C10 1-alkenes and iso-alkanes in the rat after repeated exposures. *Pharmacol Toxicol* 73: 163–168

abgeschlossen am 24.06.2016