

Propionsäure

[79-09-4]

Nachtrag 2010

MAK-Wert (2010)	10 ml/m³ \triangleq 30,8 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2010)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2010)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert	–
-----------------	---

Für Propionsäure wurde 2003 in Analogie zur Essigsäure der MAK-Wert ausgesetzt, da keine Erkenntnisse beim Menschen vorlagen, aus denen sich eine NOAEC ableiten ließ, und auch geeignete Inhalationsstudien am Tier fehlten. Im vorliegenden Nachtrag wird die Zuordnung in Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste überprüft, da aufgrund neuerer Daten zur akuten Toxizität von Essigsäure 2008 ein MAK-Wert von 10 ml/m³ für Essigsäure abgeleitet wurde.

Darüber hinaus liegen weitere Humandaten zur Reizwirkung von Propionsäure vor, die neben der Analogie zur Essigsäure für die Ableitung eines Grenzwertes herangezogen werden können.

Propionsäure, sowie die Salze Natrium-, Calcium- und Kaliumpropionat, werden als Konservierungsmittel, hauptsächlich in Backwaren, eingesetzt. Für Propionsäure und deren Salze wird kein ADI-Wert („acceptable daily intake“) angegeben. Der Mensch nimmt täglich circa 33 mg Natriumpropionat, 45 mg Calciumpropionat und 0,3 mg Propionsäure auf (Classen et al. 2001)

Toxikokinetik und Metabolismus

Aufgrund der Ätzwirkung und der damit verbundenen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz sind auch kurzfristige Expositionen gegen unverdünnte Propionsäure unwahrscheinlich. Eine Berechnung der aufgenommenen Menge an Propionsäure ist daher nur für nicht reizende Konzentrationen sinnvoll. Laut GESTIS (2008) sind Konzentrationen unter 10% als nicht mehr hautreizend eingestuft. Für eine nicht mehr reizende 5%ige Propionsäurelösung würde nach den Modellen von Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) die Aufnahme bei einstündiger Exposition von 2000 cm² (Hände und Unterarme) 130 bzw. 294 mg betragen.

2 Propionsäure

Erfahrungen beim Menschen

Olfaktometrische Applikation

Propionsäure wird seit vielen Jahren in der Geruchsforschung als Modellsubstanz verwendet (Johnson et al. 2003; Sobel et al. 1998; Sobel et al. 2000). Vor allem die akute Wirkung von Propionsäure wurde auf verschiedene Parameter der Atmung untersucht. In den meisten Humanstudien zu Propionsäure wurde der Arbeitsstoff olfaktometrisch dargeboten, d.h. es handelt sich nur um kurzfristige (im Sekundenbereich) Präsentationen von Propionsäure über geschlossene Atem- oder Nasenmasken. In einer solchen olfaktometrischen Studie mit 30 Probanden wurde gezeigt, dass ab einer Konzentration von 12 ml/m^3 das „sniff volume“ und andere Atemparameter verändert waren. Nach anfänglich vergleichbar starker Inhalation („sniffing“) reduzierten die Probanden nach 160 ms konzentrationsabhängig die Volumina der inhalierten Geruchsproben. Bei einer Konzentration von 27 ml/m^3 war diese Reduktion deutlich. Für den in der Studie ebenfalls untersuchten reinen Geruchsstoff Phenylethylalkohol waren die Effekte auf das Inhalationsverhalten wesentlich geringer. Dieser Unterschied zwischen Phenylethylalkohol und Propionsäure verdeutlicht, dass die trigeminal vermittelte Reizwirkung von Propionsäure stärker zur Reduktion des Inhalationsvolumens beiträgt als die reine Geruchswahrnehmung einer Substanz (Johnson et al. 2003).

In weiteren Studien, in denen ebenfalls eine olfaktometrische Applikationstechnik verwendet wurde, um akute Wirkungen von Propionsäure zu untersuchen, ergaben sich ebenfalls Hinweise auf chemosensorisch vermittelte Effekte (Kendal-Reed et al. 1998; Walker et al. 2001). Es wurden subjektive Angaben zu Geruchsintensität und intranasalen Reizungen bei Propionsäurekonzentrationen von 0,16; 1,14; 8,22 und $59,15 \text{ ml/m}^3$ sowie einer Kontrollbedingung mit reiner Luft beschrieben. Die Ergebnisse basieren auf vier Sitzungen unter Testbedingungen, an denen die Probanden untersucht wurden. Durch verschiedene statistische Extrapolationen ermittelten die Autoren Konzentrationswerte, bei denen die Angaben zur Geruchsintensität und zu intranasalen Reizungen im Vergleich zur Kontrollbedingung in allen Probanden um 10% des Maximalratings bei $59,15 \text{ ml/m}^3$ erhöht („iso-response level“) waren. Für die 31 Probanden mit normaler Geruchsfunktion (Normosmiker) lagen diese Konzentrationswerte bei $0,27 \text{ ml/m}^3$ für Ratings der Geruchsintensität und bei $0,9 \text{ ml/m}^3$ für Angaben zu intranasalen Reizungen. In Anosmikern war eine Konzentration von $10,59 \text{ ml/m}^3$ notwendig, um eine vergleichbare Erhöhung der Angaben zu Nasenreizungen zu produzieren. Die Ergebnisse der Anosmiker verdeutlichen, dass im Bereich von 10 ml/m^3 mit ersten Empfindungen trigeminaler Chemorezeption gerechnet werden muss. In diesem Konzentrationsbereich berichteten die Normosmiker über deutliche Reizung der Nasenschleimhaut (50% des Maximalratings bei $59,15 \text{ ml/m}^3$) (Kendal-Reed et al. 1998). Für einen Teil dieser Stichprobe (20 Normosmiker und 4 Anosmiker) liegen auch für physiologische Parameter Ergebnisse vor. In der Normosmikergruppe ist bei Konzentrationen von $8,22 \text{ ml Propionsäure/m}^3$ eine signifikante Abnahme des kumulierten Inhalationsvolumens um 19% im Vergleich zur Kontrollbedingung zu beobachten. Bei den Anosmikern erzeugt erst die maximale Konzentration von $59,15 \text{ ml/m}^3$ eine signifikante Abnahme dieses Parameters. Bei Propionsäurekonzentrationen dieser Höhe war bei den Normosmikern auch die Inhalationsdauer signifikant reduziert (Walker et al. 2001).

Für die Ableitung eines MAK-Wertes sind diese Studien durch die olfaktometrische Applikation von Propionsäure nur bedingt geeignet. Aus den Ergebnissen wird allerdings deutlich, dass es sich bei Propionsäure um einen lokalen Reizstoff handelt, dessen Wirkung auf der Reizung sensorischer Fasern des Nervus trigeminus beruht. Die starken Reizeffekte, die in beiden Gruppen bei kurzzeitigen Expositionen von knapp 60 ml/m^3 zu beobachten waren, decken sich mit den Ergebnissen einer psychophysischen Studie, in der die Irritationsschwelle, ermittelt als intranasale Lateralisierungsschwelle, bestimmt wurde. In einer alters- und geschlechtsgeschichteten Stichprobe von 72 Probanden mit intakter Geruchsfunktion lag der Median der Lateralisierungsschwelle bei 38 ml/m^3 (van Thriel et al. 2006).

Zusammenfassung

Die Reduktion des Inhalationsvolumens um 19% bei Applikation von ca. 9 ml Propionsäure/ m^3 mittels Atemmaske und die Veränderung des „sniff volume“ bei 12 ml/m^3 sind für die Ableitung des MAK-Wertes nur eingeschränkt relevant, da durch die Applikationsform eine Effektverstärkung nicht auszuschließen ist und die Anosmikergruppe erst bei höheren Konzentrationen vergleichbare Effekte zeigte, was auf eine olfaktorisch-vermittelte Anpassung der Atmung und nicht auf trigeminale Reflexe schließen lässt.

Einmalige Exposition

Wie für Essigsäure liegen auch für Propionsäure die Ergebnisse einer experimentellen Expositionsstudie als Forschungsbericht vor (HVBG 2007). In dieser Studie wurden akute Reizwirkungen und Geruchsbelästigungen durch Propionsäure in einer Stichprobe von 23 gesunden Probanden (12 Frauen, mittleres Alter 26,4 Jahre; SD: 4,8; 11 Männer, mittleres Alter 24,9 Jahre; SD: 2,7) untersucht. Die Probanden wurden im Messwiederholungsdesign für je 4 Stunden gegen 0,3; 5 (mit Expositionsspitzen von 10 ml/m^3) oder 10 ml Propionsäure/ m^3 exponiert, wobei die Reihenfolge der Expositionsszenarien permutiert wurde. 0,3 ml Propionsäure/ m^3 diente als Kontrollbedingung, bei der der Geruch von Propionsäure schwach wahrnehmbar sein sollte (Geruchskontrollbedingung). Um olfaktorische Effekte zu erfassen, wurden verschiedene Ratingverfahren eingesetzt und kognitive Leistungstests durchgeführt, mit deren Hilfe ablenkende Effekte durch unangemessene Belästigung erfasst werden sollen. Reizeffekte wurden ebenfalls als subjektive Einschätzung mittels Ratingskalen erfasst. Darüberhinaus wurden verschiedene physiologische Verfahren eingesetzt, um Reizungen der oberen Atemwege und der Augen zu messen. Im Einzelnen wurden verwendet: nasaler Atemwiderstand (gemessen mittels Rhinomanometrie), Lidschlussfrequenz (gemessen mittels Elektromyographie) und neurogene Entzündungen (gemessen mittels Substanz P in der nasalen Lavage).

Im Vergleich zu den Kontrollbedingungen waren bei den subjektiven Angaben die drei olfaktorisch-vermittelten Empfindungen Geruchsintensität, ekelregender Geruch und Lästigkeit leicht, aber signifikant erhöht. Die Ratings der Augenreizungen waren bei 10 ml/m^3 im Vergleich zur Geruchskontrollbedingung signifikant erhöht. Quantitativ wurden diese subjektiven Geruchs- und Reizeffekte von den Probanden als schwach bis mäßig eingeschätzt. Über den 4-stündigen Expositionsverlauf nahmen alle Anga-

4 Propionsäure

ben zu den Geruchseffekten ab, so dass von einer Adaptation an den Geruch von Propionsäure auch bei konstant hohen Expositionen von 10 ml/m^3 ausgegangen werden kann. Auch die Angaben zu Augenreizungen nahmen im Verlauf der 4-stündigen Exposition ab. Die Lidschlussfrequenz, ein valider, physiologischer Indikator für Augenreizungen (Wolkoff et al. 2003), war durch die Exposition gegen Propionsäure nicht erhöht. Vergleichbar zu den Ergebnissen für Essigsäure liegen die Lidschlussfrequenzen für alle drei Konzentrationen bei ca. 20 pro Minute, und ein Hinweis auf chemisch-irritative Prozesse an den Augen kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Die Angabe schwacher Augenreizungen ist wahrscheinlich nur Ausdruck der Reizstoffwahrnehmung, reflektiert jedoch keine physiologischen Prozesse, die im Sinne eines Abwehrmechanismus interpretiert werden können. Auch die anderen physiologischen Parameter wurden durch die Propionsäureexpositionen nicht signifikant beeinflusst.

Propionsäure wird in der Geruchswirkungsforschung als unangenehmer Geruchsreiz (Robin et al. 1999) eingesetzt, und auch in der vorliegenden Studie wurden, wenn auch in sehr geringen Ausmaß, ekelerregende Geruchsempfindungen angegeben. Diese olfaktorische Wahrnehmung von Propionsäure führte jedoch nicht zu einer konzentrationsabhängigen Verschlechterung der Testleistungen in drei der vier eingesetzten kognitiven Leistungstests. Generelle Interferenzeffekte der olfaktorischen Arbeitsstoffwahrnehmung und deren kognitiver Bewertung (z.B. ist der Geruch gefährlich) mit dem Reaktionsverhalten lassen sich somit nicht finden. Für einen Test, der die Unterdrückung dominanter Reaktionstendenzen erfordert (modifizierter Erikson-Flanker-Task nach Kopp et al. 1996), erhöhten sich die Fehler konzentrationsabhängig von 17,2% ($0,3 \text{ ml/m}^3$) auf 18,5% (5 ml/m^3) und schließlich auf 19,2% bei 10 ml/m^3 (Hey et al. 2009). In den Reaktionszeiten zeigte sich dieser Effekt nicht. Diese Zunahme der Fehler war zwar statistisch signifikant und auch bei mehr als der Hälfte der 23 Probanden zu beobachten, das Ausmaß der Veränderung ist jedoch äußerst gering und, da es sich um einen singulären Effekt in einem Test und einem Parameter handelt, nicht bewertungsrelevant.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Dermale Aufnahme

Die dermale LD_{50} beim Kaninchen wurde mit 500 mg/kg KG angegeben (Smyth et al. 1962). Da der Stoff in derselben Publikation im Hautirritationstest mit Grad 6/10 (Nekrosen durch unverdünnte Substanz nach 24-stündiger Exposition) bewertet wurde, ist davon auszugehen, dass der LD_{50} -Versuch auch zu Nekrosen führte.

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Orale Aufnahme

In chronischen Fütterungsstudien (bis zu einem Jahr) an Ratten traten in Dosierungen bis $4000 \text{ mg Calcium- oder Natriumpropionat/kg KG}$ und Tag außer Läsionen am Vor-

magen keine systemischen Effekte auf. Die beschriebenen Effekte am Vormagen waren nach Applikation der Salze wesentlich schwächer ausgeprägt als nach Propionsäureapplikation (ECB 2000).

Seit der Begründung 2003 liegen keine neueren Studien nach chronischer Applikation von Propionsäure vor. In Studien mit kürzerer Expositionszeit oder nur einer Dosierung wurden keine anderen Effekte, außer den beschriebenen Befunden am Vormagen, beobachtet (ECB 2000). 90-Tage-Fütterungsstudien an Sprague-Dawley-Ratten und Beagle-Hunden wurden bereits in der Begründung 2003 beschrieben. Hier werden nochmals kurz die wichtigsten Endpunkte der beiden Studien dargestellt.

Ab der niedrigsten Dosis von 620 mg/kg KG und Tag traten bei den Sprague-Dawley-Ratten dosisabhängig Schleimhautveränderungen des Vormagens im Sinne einer Proliferationsakanthose und Retentionshyperkeratose auf. Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (42 Tage) erreichten sowohl die männlichen als auch die weiblichen Tiere nicht das gleiche Körpergewicht wie die Kontrolltiere. Bezüglich der Proliferationsakanthose wurden reversible Prozesse am Ende der Nachbeobachtungszeit festgestellt. Außer den an den Schleimhäuten des Vormagens festgestellten Veränderungen fanden sich keine histologisch nachweisbaren pathologischen Organveränderungen (BASF 1971).

Bei den exponierten männlichen und weiblichen Hunden wurden in der niedrigsten Dosisgruppe keine Effekte beobachtet. Somit kann aus dieser Studie ein NOAEL von ca. 225 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden. Ab der nächsthöheren Dosis (750 mg/kg KG und Tag) waren die Aktivitäten der Alanin-, Aspartat-Aminotransferase und der alkalischen Phosphatase vermindert, die Gesamteiweiß- und Globulinkonzentrationen im Blut waren reduziert. Bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe (2250 mg/kg KG und Tag) wurden vereinzelt in verstärkter Ausprägung spontan vorkommende Epithelhyperplasien in der Ösophagusschleimhaut beobachtet. Nach der 6-wöchigen Nachbeobachtungsperiode wurde kein Unterschied in Menge und Stärke der Epithelhyperplasien zwischen exponierten und Kontrolltieren mehr festgestellt (BASF 1988).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Angaben zur Wirkung von Propionsäure auf die oberen Atemwege ergeben sich aus der RD_{50} , die in Swiss-Webster Mäusen mit 384 ml/m^3 gemessen wurden (Schaper 1993).

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Fertilität oder Entwicklungstoxizität mit Propionsäure liegen nicht vor.

Allerdings kann abgeschätzt werden, dass es nach inhalativer Aufnahme von Propionsäure bei Einhaltung des MAK-Wertes von 10 ml/m^3 (31 mg/m^3) zu keiner fruchtschädigenden Wirkung kommt. Bei einer Konzentration von $10 \text{ ml Propionsäure/m}^3$ (31 mg/m^3) und einem Atemvolumen von ca. $1,25 \text{ m}^3$ pro Stunde werden bei 100%iger Resorption 310 mg Propionsäure (4,18 mmol) pro acht Stunden bzw. 38,75 mg (0,52 mmol) pro Stunde aufgenommen. Legt man die pro Stunde aufgenommene Propionsäuremenge von 38,75 mg (0,52 mmol) zu Grunde, ergibt sich bei einem Blutvo-

6 Propionsäure

lumen des Menschen von etwa 4,5 l eine Propionsäurekonzentration von 8,6 mg/l (0,116 mmol/l). Unter Annahme einer 100%igen Dissoziation senken 0,116 mmol H⁺-Ionen/l Blut die Bicarbonat-Konzentration von 24 auf 23,884 mmol/l Blut. Nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung (Konzentration von CO₂ im Blut = 1,2 mmol/l, Konzentration von HCO₃⁻ = 24 mmol/l, pK_s = 6,1) wird dadurch der physiologische pH-Wert von 7,4 auf 7,399 und damit nicht nennenswert geändert. Da im Organismus weitere Puffersysteme (Phosphat, Protein) vorhanden sind, die in die Berechnung nicht eingegangen sind, und eine Ausscheidung von Propionsäure nicht berücksichtigt wurde, liegt die tatsächliche Änderung sicher noch unterhalb der berechneten. Da davon ausgegangen werden kann, dass die Pufferkapazitäten im maternalen und fetalen Blutkreislauf vergleichbar sind, liegt diese Änderung noch in der physiologischen Schwankungsbreite des pH-Wertes im Blut mit 7,35 bis 7,45 (Jungermann und Möhler 1984).

Die Verabreichung von Calciumpropionat mit dem Futter an trächtige Ratten und Mäuse in Dosierungen von bis zu 300 mg/kg KG und Tag oder an trächtige Hamster und Kaninchen in Dosierungen von bis zu 400 mg/kg KG und Tag ließ weder maternale noch fetale Effekte erkennen (USEPA 1991).

Nach der Injektion von 5 oder 10 mg Calciumpropionat/Ei in den Dottersack war bei Hühnerembryonen erhöhte Mortalität zu beobachten; bei bis zu 100 mg/Ei kam es nicht zu teratogenen Effekten (k. w. A.) (USEPA 1991; Verrett et al. 1980). Somit ergaben sich auch aus diesem Versuch keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Kanzerogenität

Je 10 männlichen Wistar-Ratten wurde 25 Wochen lang und je 20 wurde lebenslang 0,4 oder 4% (264 bzw. 2640 mg/kg KG) Propionsäure mit dem Futter gegeben. Nach 25 Wochen traten bei 6/10 Tieren nach Gabe von 264 mg/kg KG Hyperkeratose und Hyperplasie der Vormagenschleimhaut auf. In der hohen Dosisgruppe traten zusätzlich Papillome und Läsionen im Drüsenmagen auf. Nach Lebenszeitexposition wurden in der niedrigen Dosisgruppe zusätzlich bei 10/20 Tieren Proliferation der Basalzellen, bei 13/20 Dysplasien im Drüsenmagen, bei einem Tier ein Adenokarzinom in der Pylorusregion und bei einem Tier eine Zyste und Proliferation in der Pylorusregion beobachtet. In der hohen Dosisgruppe traten bei 17/20 Tieren Papillome, mit präkanzerogenen Läsionen bei 5 Tieren auf. 19/20 Tieren zeigten Dysplasien der Mukosa des Drüsenmagens. Systemische Effekte oder Hinweise auf Neoplasien in anderen Organen wurden nicht beobachtet. In der Kontrollgruppe hatten 5/20 Tieren Dysplasien des Drüsenmagens (ECB 2000).

Bewertung

Wie bei Essigsäure handelt es sich auch bei Propionsäure um einen lokalen Reizstoff. Die Reizwirkung ist somit der empfindlichste Endpunkt.

MAK-Wert. Die Lateralsierungsschwelle (van Thriel et al. 2006) und die Ergebnisse der Studie von Walker et al. (2001) verdeutlichen, dass bei Konzentrationen um 40 ml/m³ mit trigeminal-vermittelten Effekten im Respirationstrakt zu rechnen ist. Die

physiologischen Indikatoren trigeminal-vermittelter Reizungen (nasaler Atemwiderstand, Lidschlussfrequenz, neurogene Inflammationsmarker), die in der Probandenstudie (HVBG 2007) verwendet wurden, zeigten keine signifikanten Veränderungen bis hin zur höchsten Exposition von 10 ml Propionsäure/m³. Im Gegensatz zu den arbeitsplatzrelevanten Studien zur Essigsäure wurden bei Propionsäure leichte Augenreizungen bei Expositionen von 10 ml/m³ berichtet. Da diese Effekte, vergleichbar mit den olfaktorischen Empfindungen, über die 4-stündige Exposition abnahmen, erscheint eine trigeminale Reizwirkung, die sich in einer zeitlichen Summation der Effekte zeigen sollte, nicht wahrscheinlich. Da die Lidschlussfrequenz nicht verändert war, ist davon auszugehen, dass der NOAEL für objektive lokale Effekte oberhalb von 10 ml/m³ liegt. Die berichteten Geruchsbelastigungen sind quantitativ gering, zeigen typische Anpassungseffekte (Adaptation) und führen nicht zu einer Interferenz mit kognitiven Leistungen. Auch bei 10 ml/m³ liegt daher keine unangemessene Belästigung im Sinne der MAK-Wert-Definition vor. Es wird daher ein MAK-Wert von 10 ml/m³ für Propionsäure festgelegt.

Spitzenbegrenzung. Propionsäure wird der Spitzenbegrenzungskategorie I zugeordnet, da es sich um einen Reizstoff handelt. Da auch die physiologischen Indikatoren keine Hinweise auf Reizeffekte bei 10 ml/m³ ergaben und die subjektiven Angaben zu Augenreizungen sehr gering waren, wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Nach Lebenszeitexposition traten nach Futtergabe Hyperplasien und Papillome mit präkanzerogenen Vorstufen am Vormagen auf, die als lokale Reizeffekte und für die Expositionssituation am Arbeitsplatz als nicht relevant zu werten sind. In anderen Organen wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung beobachtet. Ein genotoxisches Potential lässt sich aus den bisher vorliegenden Daten (siehe Begründung 2003) nicht ableiten. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für krebserzeugende oder für keimzellmutagene Arbeitsstoffe.

Fruchtschädigende Wirkung. Zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung von Propionsäure liegen keine Studien vor. Allerdings kann abgeschätzt werden, dass es nach inhalativer Aufnahme von Propionsäure bei Einhaltung des MAK-Wertes von 10 ml/m³ (31 mg/m³) zu keiner nennenswerten Absenkung des pH-Wertes und damit zu keiner fruchtschädigenden Wirkung aufgrund der Azidität kommt. Auch in Entwicklungstoxizitätsstudien mit Calciumpropionat an Ratten, Mäusen, Hamstern und Kaninchen wurden weder maternale noch fetale Effekte berichtet. Propionsäure wird daher der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Hautresorption. Der dermale LD₅₀-Test ergab zwar, dass 500 mg Propionsäure/kg KG bei Kaninchen letal waren, aber da Propionsäure an der Haut ätzend ist, kann dieser Versuch nicht zur Begründung einer „H“-Markierung herangezogen werden. Weitere Studien zur dermalen Aufnahme liegen nicht vor. Modellrechnungen zeigen, dass die Aufnahme über die Haut bei einstündiger Exposition von 2000 cm² (Hände und Unterarme) gegen eine 5%ige nicht mehr reizend wirkende Propionsäurelösung 130 bzw. 294 mg (bei 70 kg KG 1,9 bzw. 4,2 mg/kg KG) betragen würde. Verglichen mit dem systemischen NOAEL bei Hunden von 225 mg/kg KG und Tag (Nachtrag 2003) ist der Beitrag der dermalen Aufnahme zur systemischen Toxizität sehr gering. Daher erfolgt keine Markierung von Propionsäure mit „H“.

Sensibilisierende Wirkung. Mangels Daten erfolgt keine Markierung mit „Sh“ oder „Sa“.

8 Propionsäure

Literatur

- BASF (1971) Bericht über den 90-Tage-Ratten-Fütterungsversuch mit Propionsäure techn. Vers.-Nr.XX/200. 30.07.1971, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF (1988) Prüfung der Toxizität von Propionsäure an Beagle Hunden; Verabreichung im Futter über 3 Monate und 6wöchiger Nachbeobachtung, Projekt-Nr. 31D0473/8590. 08.07.88, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Classen HG, Elias PS, Hammes WP, Winter M (Hrsg) (2001) Toxikologisch-hygienische Beurteilung von Lebensmittelinhaltsstoffen und -zusatzstoffen sowie von Rückständen und Verunreinigungen, Behr's Verlag, 180–181
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Propionic acid, IUCLID dataset, 19.02.03, ECB, Ispra, Italien
- GESTIS (Gefahrstoff-Informationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften) (2008) Propionsäure. <http://www.dguv.de/bgia/de/gestis/stoffdb/index.html>
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- HVBG (Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften) (2007) Endbericht zum Verbundprojekt „Abgrenzung und Differenzierung irritativer und belastigender Effekte von Gefahrstoffen“ (FF228), IfADo, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
- Hey K, Juran S, Schäper M, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Brüning T, van Thriel C (2009) Neurobehavioral effects during exposure to propionic acid - an indicator of chemosensory distraction? *Neurotoxicology* 30: 1223–1232
- Johnson BN, Mainland JD, Sobel N (2003) Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J Neurophysiol* 90: 1084–1094
- Jungermann K, Möhler H (1984) *Biochemie*, Springer Verlag, Berlin
- Kendal-Reed M, Walker JC, Morgan WT, LaMacchio M, Lutz RW (1998) Human responses to propionic acid. I. Quantification of within- and between-participant variation in perception by normosmics and anosmics. *Chem Senses* 23: 71–82
- Kopp B, Rist F, Mattler U (1996) N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology* 33: 282–294
- Robin O, Alaoui-Ismaili O, Dittmar A, Vernet-Maury E (1999) Basic emotions evoked by eugenol odor differ according to the dental experience. A neurovegetative analysis. *Chem Senses* 24: 327–335
- Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54: 488–544
- Smyth HF, Carpenter CP, West CS, Pozzani UC, Striegel JA (1962) Range-finding toxicity data. List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 23: 95–107
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV (1998) Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18: 8990–9001
- Sobel N, Khan RM, Hartley CA, Sullivan EV, Gabrieli JD (2000) Sniffing longer rather than stronger to maintain olfactory detection threshold. *Chem Senses* 25: 1–8
- van Thriel C, Schaper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Fricke HH, Altmann L, Berresheim H, Brüning T (2006) From chemosensory thresholds to whole body exposures – experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 308–21
- USEPA (Environmental Protection Agency) (1991) Reregistration eligibility document propionic acid, and salts, list D, case 4078, September 1991, Washington, Dc, USA; www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/old_recs/4078red.p
- Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, Alterman EK, Thomas CA (1980) Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. *Toxicol Appl Pharmacol* 56: 265–273
- Walker JC, Kendal-Reed M, Hall SB, Morgan WT, Polyakov VV, Lutz RW (2001) Human responses to propionic acid. II. Quantification of breathing responses and their relationship to perception. *Chem Senses* 26: 351–358

- 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
- Wolkoff P, Skov P, Franck C, Petersen LN (2003) Eye irritation and environmental factors in the office environment – hypotheses, causes and a physiological model. *Scand J Work Environ Health* 29: 411–430

abgeschlossen am 04.03.2009