Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:148–158
DOI 10.1007/s00103-012-1576-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

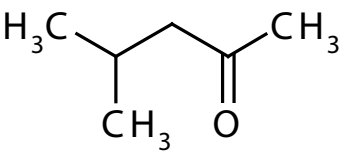
Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Methylisobutylketon in der Innenraumluft

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

1 Stoffidentifizierung [1]

Systematischer Name: 4-Methylpentan-2-on
Synonyme: Isobutylmethylketon, MIBK, 2-Methyl-4-pentanon, Isopropylaceton
CLP-Index-Nr. 606-004-00-4
EG-Nummer: 203-550-1
CAS-Nummer: 108-10-1
Summenformel: $C_6H_{12}O$
Strukturformel:



1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1, 2]

Molekulargewicht: 100,16 g/mol
Schmelzpunkt: -84,7 °C
Siedepunkt: 115,8 °C bei 1013 hPa
Dichte: 0,802 g/cm³ bei 20 °C
Dampfdruck: 21,5 hPa bei 25 °C
Relative Gasdichte (Luft = 1): 3,5
Wasserlöslichkeit: 19 g/l bei 25 °C
Verteilungskoeffizient
lg $K_{Octanol/Wasser}$: 1,31

Umrechnung (bei 25 °C):
1 mg/m³ = 0,244 ppm,
1 ppm = 4,1 mg/m³

1.2 Stoffeigenschaften und Anwendung

Methylisobutylketon (MIBK) ist eine farblose, brennbare, mäßig wasserlösliche Flüssigkeit mit süßlichem "Lösemittelgeruch" [3]. MIBK kommt in geringen Mengen natürlich vor, wird für die praktische Verwendung als großtechnisches Produkt aber ausschließlich synthetisch hergestellt, und zwar durch Dimerisierung, Wasserabspaltung und Hydrierung aus Propanon [4]. Technisches MIBK konnte früher bis zu 3 % Hexan-2-on (Methyl-n-butylketon) enthalten, enthält heute diese neurotoxischen Verbindung nur noch in Spuren (< 0,1 %) [5]. Verwendet wird MIBK außer zur Herstellung von 4-Methylpentan-2-ol vor allem als Lösemittel in verschiedenen industriellen Prozessen, z. B. in der Leder- und Textilverarbeitung und der Halbleiterindustrie, sowie in vielen Produkten wie z. B. Farben und Lacken, Tinten, Leimen, Reinigungsmitteln und in manchen Kosmetika (Nagellack) [1, 2, 4, 5]. In manchen Ländern wird MIBK auch zum Vergällen von Ethanol verwendet [6]. MIBK kann außerdem in CS-haltigen Reizgassprays enthalten sein [7].

2 Exposition

2.1 Innenraumluft

Zum Vorkommen von MIBK in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen einige Angaben vor (**Tab. 1**). Demnach ist MIBK in Innenräumen nicht regelmäßig nachweisbar. In den Untersuchungen lag die Konzentration im Median im Bereich von 1 µg/m³ oder darunter. Auffallend sind die deutlichen Unterschiede in den Spitzenbelastungen in einzelnen Räumen, die sich in den 95. Perzentilen und sehr stark ausgeprägt den Maximalwerten widerspiegeln. Zeitliche Trends lassen sich aus diesen Werten nicht ableiten.

2.2 Nahrungsmittel und Verbraucherprodukte

MIBK kommt von Natur aus in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vor, insbesondere in Früchten, aber auch in Kartoffeln und tierischen Nahrungsmitteln wie Käse und Fleisch, außerdem in manchen alkoholischen Getränken [4]. MIBK ist in den USA in der GRAS-Liste (General-

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

Innenraum/ Studie	N	BG (µg/m³)	N > BG (% > BG)	Median (µg/m³)	95. Perzentil (µg/m³)	Maximalwert (µg/m³)	Referenz
Wohn- und Büroräume/ RKI 1999 – 2003	49	1 - 2	23 (46,9 %)	1	10,5	303	[8]
n.a./ B.A.U.C.H. 1994 – 1999	239	n.a.	n.a.	< 1	19	n.a.	[8]
n.a./ GFU 1995 – 2000	324	n.a.	n.a.	< BG	14	n.a.	[8]
Umwelt-Survey 1985/86	479	n.a.	n.a.	0,7	2,5	7,5	[9]
Erwachsenen-Umwelt-Survey 1990 – 1992	113	n.a.	4 (3,5 %)	< 1	< 1	40	[10]
Wohnungen, S-H, 2000 – 2001	23	0,47	n.a.	< 0,47	n.a.	2,6	[11]
Wohnungen, KUS 2003 – 2006	555	1,0	148 (27 %)	< 1	1,9	17,3	[12]
v. a. Schlaf-, Wohnzimmer, Büroräume, Klassenräume/ AGÖF 2008	2433	0,5 - 6	1059 (43,5 %)	1	16,9	1230	[13]
Schulen und Kindergärten, S-H, 2005 – 2007	285	2	14 (5)	< 2	0,8	11	[14]

n. a.: nicht angegeben

ly Regarded As Safe) als Aromazusatz zu Lebensmitteln und für die Verwendung in der Lebensmittelverpackung zugelassen [6]. Von der europäischen Lebensmittelbehörde EFSA liegt bisher keine Bewertung von MIBK vor. In einer in den 1970er Jahren in den USA durchgeführten Erhebung wurden in verschiedenen Lebensmitteln (Backwaren, Milchprodukten, Fleisch, Getränken) Gehalte um 10 mg/kg ermittelt [4]. Eine kurzfristige Exposition kann außerdem auf dermalem und inhalativem Weg bei der Verwendung MIBK-haltiger Kosmetika (Nagellack und Nagellackentferner) erfolgen [5].

2.3 Gesamtexposition

Für die US-amerikanische Bevölkerung wurde, basierend auf der oben genannten Erhebung, eine tägliche Aufnahme mit der Nahrung in Höhe von 3,35 mg/Person abgeschätzt [6]. Demnach würde für die Allgemeinbevölkerung der Teil an MIBK, der über die Nahrung aufgenommen wird, die Gesamtexposition dominieren. Allerdings liegen keine neueren Angaben und keine Daten aus europäischen Ländern vor.

3 Toxikokinetik

3.1 Aufnahme und Verteilung

MIBK wird inhalativ sowie – in flüssiger Form – oral und auch dermal gut aufgenommen. Nach Befunden an männlichen Ratten wird bei einer 4-stündigen inhalativen Exposition gegenüber 820, 1640 bzw. 2460 mg/m³ etwa dieselbe Menge an MIBK aufgenommen wie nach oraler Verabreichung von 150, 300 bzw. 600 mg/kg Körpergewicht) [2]. In einer Untersuchung an freiwilligen Probanden, die 2 Stunden gegenüber 10 – 200 mg/m³ exponiert wurden, lag die pulmonale Retention unabhängig von der Höhe der Konzentration und der Expositionszeit bei etwa 60 % [1]. Der Blut-Luft-Verteilungskoeffizient von 90 und der hohe Öl-Luft-Verteilungskoeffizient von 926 weisen auf eine hohe Löslichkeit im Blut bzw. lipidreichen Geweben hin. Bei Mäusen zeigte sich nach intraperitonealer Verabreichung ein rascher, binnen 30 min maximaler Anstieg der MIBK-Konzentration im Gehirn, gefolgt von einer raschen Umverteilung, sodass nach 90 min dort kein MIBK mehr nachweisbar war. Dagegen stieg die Konzentration des Hauptmetaboliten 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanon im Hirngewebe über den gesamten Zeitraum an [2].

3.2 Metabolismus und Ausscheidung

In der Leber führt MIBK zu einem Anstieg des Gehalts an Cytochrom P450 und der Aktivität verschiedener P450-Monoxygenasen sowie Glutathiontransferasen [2]. Dabei steigt insbesondere die Aktivität solcher Monoxygenasen, die auch durch Phenobarbital und ß-Naphthoflavon induziert werden [6].

Die Metabolisierung von MIBK erfolgt nach tierexperimentellen Daten in geringem Maß durch Reduktion der Carbonylgruppe unter Bildung von 4-Methyl-2-pentanol, vor allem aber durch Oxidation am tertiären Kohlenstoffatom unter Bildung von 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanon (HMP). Letzteres stellt sowohl nach Exposition gegenüber MIBK als auch 4-Methyl-2-pentanol den Hauptmetaboliten im Blut dar, auf den knapp 80 % der Summe dieser drei Stoffe entfällt, während 4-Methyl-2-pentanol nur

etwa 0,05 % ausmacht. Weitere Metaboliten sind nicht bekannt, es wird jedoch vermutet, dass im Urin auch Konjugate mit Glucuronsäure ausgeschieden werden [15]. Die Halbwertzeit der Elimination aus dem Blut nach oraler Verabreichung von MIBK an Ratten lag bei 2,5 h für MIBK, bei 4,7 h für den Metaboliten 4-Methyl-2-pentanol und bei 4,8 h für den Hauptmetaboliten HMP [16].

In einer Untersuchung an Probanden mit inhalativer Exposition (2 h, 100 bzw. 200 mg/m³) wurde MIBK nach Ende der Exposition aus dem Blut mit einer zweiphasigen Kinetik rasch eliminiert: Die Halbwertszeit für die schnellere Phase betrug 12 min, für die langsamere Phase 70 min. Die Clearance von MIBK aus dem Blut ist mit 1,6 L/h sehr hoch und übertrifft den Blutfluss durch die Leber, was als Hinweis auf einen extrahepatischen Metabolismus von MIBK gesehen wird. Es wird vermutet, dass MIBK unverändert über die Lunge abgeatmet wird, hierzu liegen jedoch keine Messungen vor [1]. In einer Untersuchung an Mäusen wurde festgestellt, dass MIBK nach intraperitonealer Verabreichung sehr rasch, binnen 90 min, aus dem Blut eliminiert wird. Die Konzentration des Hauptmetaboliten HMP im Blut erreichte 60 min nach Verabreichung ihr Maximum. Wurde HMP selbst verabreicht, fiel dessen Konzentration nach dem initialen Anstieg im Blut binnen 90 min auf unter 20 % des anfänglichen Werts ab [17].

Mit dem Harn wurden in Untersuchungen am Menschen binnen drei Stunden nach Expositionsende 0,04 % der aufgenommenen Menge an MIBK unverändert wieder ausgeschieden [1]. Über eine Ausscheidung der Metaboliten liegen keine Angaben vor. Die Ausscheidung von MIBK im Urin wird als Marker im biologischen Expositionsmonitoring am Arbeitsplatz verwendet. In einer neueren Untersuchung wurde ermittelt, dass etwa 0,12 % der pulmonal retinierten Dosis bei Schichtende mit dem Urin eliminiert werden [18].

4 Wirkungen

Über die gesundheitlichen Wirkungen von MIBK beim Menschen liegen nur wenige Erkenntnisse vor. Im Vordergrund stehen dabei schleimhautreizende und zentralnervöse Beschwerden, die in kontrollierten Untersuchungen von Probanden und von Beschäftigten am Arbeitsplatz beschrieben wurden. Im letzteren Fall lag jedoch eine Mischexposition mit anderen Substanzen vor, sodass aus diesen Angaben keine sicheren Schlüsse auf die Wirkungen von MIBK gezogen werden können [2].

Im Tierversuch werden außer akuten zentralnervösen und schleimhautreizenden Wirkungen bei fortgesetzter Exposition unspezifische Effekte beobachtet wie zeitweilig verminderte Gewichtszunahme sowie Wirkungen auf innere Organe, insbesondere Niere und Leber, außerdem – jedoch erst bei bereits maternal toxischen Dosen – auch fetotoxische Effekte.

4.1 Irritative und akute zentralnervöse Wirkungen

Die Reizwirkung von MIBK in der Nasenschleimhaut wurde in einer Untersuchung an Probanden anhand der Lateralisationsschwelle bestimmt [19]. Dieser Wert bezeichnet die Konzentration, bei der Versuchspersonen in der Lage sind, bei getrennter Exposition beider Nasenlöcher anzugeben, auf welche Seite der

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:148–158 DOI 10.1007/s00103-012-1576-2
© Springer-Verlag 2013

Richtwerte für Methylisobutylketon in der Innenraumluft

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Für eine gesundheitliche Bewertung von Methylisobutylketon (MIBK) in der Luft liegen keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer gut dokumentierten und als zuverlässig eingestuften chronischen Inhalationsstudie an Ratten wurden nephrotoxische Wirkungen beobachtet, die insbesondere bei weiblichen Tieren zu einer erhöhten Inzidenz und Ausprägung der chronischen progressiven Nephropathie führten. Aus dieser Studie schätzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe mithilfe einer Benchmarkberechnung eine $BMDL_{10}$ für kontinuierliche Exposition von 57 mg MIBK/m³ für den Endpunkt Nephrotoxizität ab. Mit einem Extrapolationsfaktor von 2,5 für Interspeziesunterschiede, von 10 für interindividuelle Variabilität sowie einem Faktor von 2 zur Berücksichtigung der im Vergleich mit Erwachsenen höheren Atemrate von Kindern ergibt sich ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 1 mg MIBK/m³ und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,1 mg MIBK/m³ Innenraumluft.

Schlüsselwörter

Methylisobutylketon – MIBK – Innenraumluft – Nephrotoxizität – $BMDL_{10}$ – Richtwert

Indoor air guide values for methyl isobutyl ketone

Abstract

The German Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the Supreme State Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. No reliable human studies are available for health evaluation of methyl isobutyl ketone (MIBK) in indoor air. In a well documented chronic inhalation animal study with rats assessed as reliable, nephrotoxic effects were observed, which led to an increased incidence and severity of the chronic progressive nephropathy, especially in females. Using a benchmark approach the Working Group assessed a $BMDL_{10}$ of 57 mg MIBK/m³ for continuous exposure for the endpoint nephrotoxicity. By applying an interspecies factor of 2.5, a factor of 10 for interindividual variability, and a factor of 2 to account for the higher respiratory rate of children compared to adults, a health hazard guide value (RW II) of 1 mg MIBK/m³ indoor air is obtained. A precautionary guide value of 0.1 mg MIBK/m³ indoor air is recommended.

Keywords

Methyl isobutyl ketone – MIBK – indoor air – nephtotoxicity – $BMDL_{10}$ – guide value

Nase der inhalierte Stoff einwirkt. Eine derartige, einseitig als Stechen, Brennen oder Kribbeln wahrgenommene sensorische Reizwirkung weist darauf hin, dass die Empfindung durch den Trigeminus vermittelt wird und nicht auf reinem Geruchsempfinden beruht, bei dem eine derartige Lateralisation nicht möglich ist. In dem Versuch atmeten die insgesamt 40 Probanden jeweils über beide Nasenlöcher getrennt Luft aus zwei Fläschchen ein, die geruchloses Propylenglykol (Kontrolle) oder darin gelöstes MIBK enthielten. Nach jedem Schnuppern sollten die Probanden angeben, welches Fläschchen MIBK enthielt. Die Geruchschwelle, bei der ein Geruch wahrgenommen, aber nicht lateral zugeordnet werden konnte, lag bei 41 mg/m³ (geometrisches Mittel) bzw. 16 mg/m³ (Median). Eine laterale Zuordnung war erst bei sehr viel höheren Konzentrationen möglich, das geometrische Mittel lag bei 36400 mg/m³, das 5. Perzentil bei 7400 mg/m³.

Irritative Wirkungen wurden außerdem in kontrollierten Humanstudien berichtet, in denen Toxikokinetik und subjektive akute zentralnervöse Wirkungen untersucht wurden. In einer dieser Studien wurden acht erwachsene Männer bei leichter körperlicher Belastung (50 W) zwei Stunden gegenüber 10, 100 bzw., 200 mg MIBK/m³ exponiert [20]. Subjektiv empfundene Wirkungen wurden per Fragebogenerhebung erfasst. Nur ein Proband gab bei allen Konzentrationen Augenreizungen an. Dagegen wurden beim Anstieg der Konzentration von 10 auf 100 mg/m³ häufiger Nasen-Rachen-Reizung (1/8 auf 3/8) sowie Kopfschmerzen (0/8 auf 2/8) und Schwindelgefühl (1/8 auf 2/8) berichtet. Die Intensität von insgesamt 17 lokal irritativen und zentralnervösen Symptomen während und nach der Exposition wurde auf einer Skala von 0-6 angegeben, dabei galt die Summe aller Angaben, dividiert durch die Zahl der abgefragten Symptome, als Maß der Einwirkung (nach Abzug des Kontrollwerts). Der Symptomindex stieg bei Zunahme der Exposition von 10 mg/m³ auf höhere Konzentrationen an und erreichte maximal 0,5. Angaben, die sich auf lokal empfundene Reizwirkungen an Augen, Nase und Rachen bezogen, nahmen stärker zu als solche, die sich auf zentralnervöse Beeinträchtigungen (Kopfschmerzen, Übelkeit, Unwohlsein) bezogen. Innerhalb von 30 min nach Ende der Exposition sank der Index ab, nach 90 min war der Ausgangswert wieder erreicht. Tests auf Reaktionszeit und Additionsfähigkeit ließen keine Wirkungen erkennen.

In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurden je sechs Männer und Frauen zwei Stunden gegenüber 10 oder 200 mg/m³ exponiert, davon die ersten 90 min unter leichter körperlicher Belastung [21]. Der Symptomindex, ermittelt wie zuvor, stieg bei den beiden Konzentrationen auf einen Maximalwert von 2,5 bzw. 4, erreichte bald das Ausgangsniveau und war zwischen beiden nicht signifikant unterschiedlich. Dagegen nahm der Symptomindex für zentralnervöse Symptome zur höheren Exposition hin signifikant von 0,8 auf 1,5 zu. Tests auf einfache Reaktionszeit und die Messung der Herzfrequenz ergaben keine konsistenten expositionsbedingten Veränderungen.

Bei einer Exposition von 23 Männern und Frauen für vier Stunden gegenüber 410 mg MIBK/m³ ohne gleichzeitige körperliche Belastung wurden irritative und zentralnervöse Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Tränenfluss und Rachenreizung nicht häufiger berichtet als von einer Kontrollgruppe, die zweimal für je 5 min gegenüber einem Gemisch von insgesamt 25 ml/m³ MIBK und Methylethylketon exponiert wurden [22]. Mit zunehmender Expositionsdauer wurden aber Kopfschmerzen signifikant häufiger angegeben, während Angaben über den unangenehmen Geruch der Substanz seltener wurden. Psychomotorische und sensorimotorische Tests sowie ein Test auf Selbsteinschätzung zeigten keine expositionsbedingten Veränderungen. Die als positive Kontrolle dienende orale Ethanolexposition (0,84 ml/kg Körpergewicht) erbrachte die erwarteten Ergebnisse.

Im Tierversuch mit männlichen OF1-Mäusen wurde die sensorische Wirkung von MIBK anhand der Abnahme der Respirationsrate untersucht. Nach einer 5-minütigen Einwirkung war eine Verminderung der Atemrate um 50 % (RD_{50}) bei 13100 mg/m³ zu verzeichnen [4].

Irritative und akute zentralnervöse Wirkungen wurden in Tierversuchen mit wiederholter Exposition außerdem während der unmittelbaren Expositionsphasen beobachtet (siehe unten).

4.2 Wirkungen bei wiederholter Exposition

In der einzigen Untersuchung mit wiederholter kontrollierter Exposition von Probanden wurden je zwei Männer und Frauen jeweils sieben Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen gegenüber 82 mg MIBK/m³ und 25 Tage später gegen 160 mg/m³ exponiert [23]. Eine Person gab bei jeder Exposition Kopfschmerzen sowie irritative Wirkungen an Augen, Nase und Rachen an, eine zweite ebenfalls häufig Kopfschmerzen. Augen- und Rachenreizung wurden je einmal von einem Probanden angegeben. Binnen einer Stunde hatten sich die Probanden an den Geruch gewöhnt, die Geruchswahrnehmung für MIBK war noch 95 min nach Expositionsende vermindert.

Beschäftigte, die an ihrem Arbeitsplatz täglich 20 – 30 min gegenüber MIBK exponiert waren, klagten vermehrt über irritative Wirkungen an Augen, Nase und Rachen sowie über Abgeschlagenheit, Appetitverlust, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Magenschmerzen. Einige Arbeiter wiesen eine vergrößerte Leber oder eine Kolitis auf. Die Exposition gegenüber MIBK lag bei 330 mg/m³ mit Spitzenbelastungen um 2050 mg/m³, außerdem sprechen dermale Symptome für eine zusätzliche dermale Exposition mit MIBK. Nach einer Minderung der MIBK-Belastung auf 205 mg/m³ mit Spitzenwerten um 430 mg/m³ klangen die Beschwerden bei den meisten Beschäftigten ab und besserten sich bei den übrigen [1, 24]. Da die MIBK-Exposition nur ungenügend erfasst wurde und gleichzeitig Exposition gegenüber anderen Substanzen bestand, die jedoch weder benannt noch gemessen wurden, können diese Befunde nicht zur quantitativen Risikobewertung herangezogen werden.

In einer subchronischen Studie mit inhalativer Exposition von je 14 männlichen und weiblichen F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen gegenüber 0, 205, 1025

bzw. 4100 mg MIBK/m³ (6 h/d, 5 d/Woche, 90 d) verursachte die niedrigste eingesetzte Konzentration keine substanzbedingten Effekte. In der mittleren und hohen Dosierung waren bei männlichen Ratten Nierengewicht und Glucosegehalt im Urin (+37 bzw. 55 %) sowie Cholesterolgehalt im Blut (+23 bzw. 35 %) erhöht, und in der Niere traten vermehrt hyaline Tröpfchen auf. In der höchsten Dosierung waren auch bei weiblichen Ratten Glucosegehalt im Urin (+26 %) und Cholesterolgehalt im Blut erhöht, bei männlichen Ratten außerdem die Proteinausscheidung im Urin, die Thrombozytenzahl im Blut sowie das relative und absolute Lebergewicht. Bei Mäusen waren klinisch-chemische Parameter unverändert. Bei männlichen Mäusen war das Lebergewicht ab der mittleren Dosierung erhöht; histopathologische Befunde ergaben sich nicht [2, 25].

Eine Stimulierung der Cholesterolsynthese und ein erhöhter Gehalt an Cholesterol in den Zellmembranen der Epithelzellen der Gallengangkanäle wurde in einer anderen Untersuchung bereits nach dreitägiger Exposition (4 h/d) männlicher Ratten gegenüber 820 oder 2440 mg MIBK/m³ beobachtet [26].

In einer 2-Generationenstudie an Ratten [27, 28] zur Reproduktionstoxizität von MIBK (siehe Abschnitt 4.3.) wurden zumindest in einer Generation exponierter Tiere im Vergleich zur Kontrolle folgende signifikanten Veränderungen festgestellt: Bei der höchsten Exposition (8200 mg MIBK/m³) war das Körpergewicht der F1-Weibchen in der Phase der Verpaarung und bei den Männchen durchgehend erniedrigt. Bei den F0-Tieren waren das relative Lebergewicht bei beiden Geschlechtern und das relative Nebennierengewicht sowie das relative und absolute Ovargewicht bei den Weibchen erhöht. Bei den F1-Tieren waren in der höchsten Dosierung relatives Leber- und Nierengewicht der Weibchen erhöht, ebenso relatives Gewicht von Samenblasen, Hoden, Nebenhoden und Nebennieren der Männchen. Ab der mittleren Dosierung (4100 mg/m³) waren relatives Nierengewicht der F0-Weibchen und relatives Lebergewicht der F1-Männchen erhöht, außerdem trat bei F0- und F1-Männchen eine zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen auf, die von den Autoren als adaptive Reaktion und nicht als adverse toxische Wirkung gesehen wird. Bei den Männchen kam es zu Veränderungen der Nieren, die auf eine beginnende α2u-Globulin-assoziierte Nephropathie hinweisen (erhöhtes relatives Nierengewicht ab 2050 mg/m³, Nierentubulusschäden mit Ansammlung acidophiler Tröpfchen ab 4100 mg/m³).

Als akute zentralnervöse Wirkungen zeigten F0- und F1-Tiere während der Exposition gegenüber 4100 mg/m³ eine abgeschwächte Schreckreaktion. Die höchste Dosis führte bis zu einer Stunde nach Beendigung bei F1-Tieren zu unsicherem Gang und Schwäche; diese Effekte waren insbesondere zu Beginn des Versuchs zu sehen und wurden mit zunehmender Versuchsdauer schwächer oder blieben ganz aus.

Eine Untersuchung auf neurotoxische Wirkungen erbrachte nach bis zu fünfmonatiger Exposition von Ratten (6 h/d, 5 d/Woche) gegenüber 6150 mg MIBK/m³ außer minimalen Veränderungen an den äußersten distalen Abschnitten peripherer Nerven keinerlei Anzeichen histologischer Schäden im zentralen Nervensystem und in peripheren Nerven. Die beobachteten minimalen Veränderungen wurden auf die Verunreinigung des MIBK durch 3 % Methyl-n-butylketon zurückgeführt, von dem bekannt ist, dass es charakteristische neurotoxische Wirkungen in Form distaler Axonopathien hervorruft [23].

Neurologische Wirkungen einer MIBK-Exposition wurden weiterhin in einem Verhaltenstest an Pavianen untersucht [29]. Die vier eingesetzten Männchen wurden zunächst fünf Tage ohne Exposition in der Versuchskammer gehalten und im Anschluss daran sieben Tage kontinuierlich bei 205 mg MIBK/m³. Es zeigten sich keine signifikanten Wirkungen auf die operante Diskriminationsfähigkeit. Die mittlere Antwortzeit auf den Testreiz war jedoch an allen Tagen mit MIBK-Exposition bei allen Tieren verlängert und die Häufigkeit zusätzlicher Antworten in Zwischenphasen bei drei der vier Tiere vermindert. Die Autoren der Studie diskutieren, dass diese Veränderungen erste Anzeichen einer Inkoordination sein können, die ansonsten bei viel höheren Konzentrationen beobachtet werden.

Nicht-kanzerogene Wirkungen bei chronischer Exposition von Ratten und Mäusen sind in Abschnitt 4.4 in Zusammenhang der Kanzerogenitätsstudie des NTP beschrieben [6].

4.3 Reproduktionstoxizität

Befunde beim Menschen liegen zu diesem Endpunkt nicht vor.

In einer 2-Generationenstudie wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten vor der Verpaarung 70 Tage gegenüber 0, 2050, 4100 bzw. 8200 mg MIBK/m³ (6 h/d, 7 d/Woche) exponiert [27, 28]. Anschließend wurden die weiblichen Tiere der F0- und F1-Generation ab der Verpaarung bis zum 20. Tag der Trächtigkeit und ab dem 5. Tag postnatal, die Würfe der F2-Generation bis zum 21. Tag postnatal exponiert. In dieser Untersuchung zeigten sich keine substanzbedingten Wirkungen auf die Histologie der Fortpflanzungsorgane, die Fortpflanzung oder die Entwicklung der Nachkommen (andere, systemisch-toxische Wirkungen siehe Abschnitt 4.2).

In einer Studie an je 35 weiblichen F344-Ratten und 30 CD-1-Mäusen pro Dosis wurden die Tiere vom 6. – 15. Tag der Trächtigkeit für 6 h/d gegenüber 0, 1200, 4100 oder 12300 mg MIBK/m³ MIBK exponiert; die Ratten wurden am 21., die Mäuse am 18. Tag der Trächtigkeit untersucht [30]. Bei den Mäusen führte die erste Exposition mit der höchsten Konzentration zum Tod von drei trächtigen Tieren. Bei Ratten zeigte die höchste Konzentration während der Expositionsphase maternaltoxische Wirkungen (verminderte Gewichtszunahme, vermindertes Körpergewicht, verminderte Nahrungsaufnahme), die sich nach Ende der Exposition aber bis auf das Niveau der Kontrollgruppe zurückentwickelten. Die höchste Konzentration verursachte während der Exposition bei Ratten und Mäusen zentralnervöse pränarkotische Wirkungen und Reizerscheinungen (Koordinationsverlust, Schwäche der hinteren Extremitäten, Paresis, Ataxie, Gangstörungen, verminderte Aktivität, Fellsträuben, Tränenfluss, periorale rötliche Krustenbildung). Bei den Ratten zeigten die

Föten der niedrigsten Dosis ein im Vergleich zur Kontrolle um etwa 3 %, bei der höchsten Dosis um etwa 6 % vermindertes Körpergewicht, in der mittleren Dosis trat keine Veränderung auf. Die Autoren sehen dies nicht als substanzbedingt an, sondern führen diese Änderungen im Körpergewicht darauf zurück, dass die Wurfgröße der Kontrolle geringer war als bei der betreffenden Dosis und das Ergebnis dadurch verzerrt wurde. Hingegen war bei den Föten der am höchsten exponierten Mäuse das Körpergewicht im Vergleich zur Kontrolle deutlich (13 %) erniedrigt, außerdem war die Zahl toter Föten erhöht. Bei der höchsten Dosis waren im Vergleich zur Kontrolle bei Ratten und Mäusen häufiger Würfe und Föten mit leichten Verzögerungen der Skelettverknöcherung zu verzeichnen. Teratogene Wirkungen traten nicht auf [30].

4.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

Kanzerogenität

Befunde zu kanzerogenen Wirkungen von MIBK beim Menschen liegen nicht vor.

Untersucht wurde die chronische Toxizität und Kanzerogenität von MIBK bei inhalativer Exposition von F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen [6, 31]. Die Tiere wurden gegenüber 0, 1850, 3690, 7380 mg MIBK/m^3 an 6 h/d (plus T90: 12 min), 5 d/Woche für 2 Jahre exponiert. Bei der höchsten Konzentration war die Lebenszeit der männlichen Ratten im Vergleich zur Kontrolle verkürzt, bei dieser und der mittleren Konzentration war außerdem bei den männlichen Ratten die Gewichtszunahme vermindert. Als Hauptzielorgan bei Ratten erwies sich die Niere. Sowohl bei den männlichen wie bei den weiblichen MIBK-exponierten Ratten traten Nierentumoren auf. Dabei handelte es sich bei den Männchen überwiegend um Tubulusadenome. In einer im Vergleich zur sonst üblichen Standardauswertung erweiterten histologischen Auswertung mit Serienschnitten des Nierengewebes lagen die Inzidenzen von Adenomen + Karzinomen (Männchen) bei 2/50, 4/50, 3/50 und 11/50; darunter waren bei der höchsten Dosis 2/50 und der niedrigsten Dosis 1/50 Karzinome. Bei den Weibchen wurde bei der höchsten Dosis bei 2/50 Tieren jeweils ein maligner mesenchymaler Nierentumor festgestellt, andere Tumoren traten bei Weibchen nicht auf. Bei dieser Neoplasie handelt es sich um bösartige Tumoren des Bindegewebes. Dieser Tumor ist bei Ratten sehr selten und wurde in NTP-Studien bei Kontrollgruppen nie beobachtet [6].

In beiden Geschlechtern kam es außerdem bei MIBK-exponierten Ratten vermehrt zu einer chronischen progressiven Nephropathie (CPN), die mit hoher Spontaninzidenz bereits in der Kontrollgruppe auftritt (Männchen: 42/50, 45/50, 47/50, 50/50; Weibchen: 19/50, 35/50, 38/50, 44/50) und eine bei Ratten häufig anzutreffende, altersbedingte Veränderung darstellt. Die CPN bei den Weibchen wurde im Mittel als minimal bis leicht eingestuft und war bei den exponierten Tieren etwas stärker als in der Kontrollgruppe.

Bei den Männchen wurden Hyperplasien des Nierentubulus und des Übergangsepithels zur Blase sowie Mineralisierungen der Nierenpapillen beobachtet. Diese Veränderungen traten bei MIBK-exponierten Männchen häufiger auf und waren stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Bei je zwei Männchen der niedrigsten und der höchsten Dosis, die bereits vor Ende der zweijährigen Exposition gestorben waren, fanden sich Ansammlungen hyaliner Tröpfchen im Tubulusepithel; bei zwei Jahre alten Tieren waren derartige vermehrte Ansammlungen im Vergleich zur Kontrolle (wie aus anderen Untersuchungen bekannt und daher erwartet) aber nicht mehr nachweisbar [6].

Bei männlichen Ratten zeigte sich außerdem ein Trend zu erhöhten Inzidenzen von monozytären Leukämien bei MIBK-exponierten Gruppen, die Inzidenz dieser bei Ratten häufigen Neoplasie war jedoch nur in der höchsten Dosierung signifikant erhöht und über dem Bereich der Inzidenz historischer Kontrollen. Im Nebennierenmark traten Hyperplasien sowie gut- und bösartige Phäochromozytome auf. Die Tumorhäufigkeit war aber nicht signifikant erhöht und lag noch im Bereich historischer Kontrollen, sodass diese Veränderungen nicht als expositionsbedingt betrachtet werden [6].

Bei männlichen und weiblichen Mäusen traten in der Leber hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf (kombinierte Inzidenz, Männchen: 17/50, 25/50, 23/50, 34/50; Weibchen: 13/50, 15/50, 20/50, 23/50). Überwiegend handelte es sich dabei um Adenome, die Zahl der Karzinome bei männlichen Mäusen nahm nicht mit der MIBK-Dosis zu und war nicht höher als in der Kontrolle. Bei den Weibchen war die Zahl der Karzinome nur in der höchsten Dosierung erhöht. Histologisch entsprachen die Tumoren dem Bild der Lebertumoren, wie sie als spontane Veränderungen in der Leber von Mäusen dieses Stamms sehr häufig beobachtet werden. An nicht-neoplastischen Veränderungen in der Leber wurden vermehrt eosinophile Foci beobachtet; die Zunahme war bei Männchen dosisabhängig (3/50, 4/50, 5/50, 8/50), aber durchweg nicht signifikant, bei Weibchen hingegen bis auf die mittlere Dosis signifikant, jedoch nur schwach dosisabhängig (4/50, 11/50, 10/50, 14/50). Eine hepatozelluläre Hypertrophie bestand nicht. In anderen Organen fanden sich keine expositionsbedingten neoplastischen oder nicht-neoplastischen Veränderungen [6].

Insgesamt bewertet das NTP in seinem Bericht die kanzerogene Wirkung von MIBK mit „some evidence“ bei Mäusen sowie männlichen Ratten und „equivocal evidence“ bei weiblichen Ratten [6].

Gentoxizität

Mutagenitätsuntersuchungen an Bakterien und Hefen ergaben in An- und Abwesenheit von exogenem metabolischen Aktivierungssystem (aus Ratten- oder Hamsterleber) keine Hinweise auf gentoxische Wirkungen von MIBK. An einer murinen Lymphomzelllinie fanden sich in Anwesenheit von exogenem metabolischen Aktivierungssystem (aus Rattenleber) keine Anzeichen einer mutagenen Wirkung. In Abwesenheit des Aktivierungssystems traten bei einigen Konzentrationen von MIBK vermehrt Mutationen auf, es bestand aber keine Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung. In weiteren In-vitro-Untersuchungen erwies sich MIBK als inaktiv im UDS-Test

an Rattenhepatozyten und verursachte keine chromosomalen Veränderungen an einer Zelllinie aus Rattenleber. In vivo zeigte MIBK nach intraperitonealer Verabreichung bei Testung bis in den akut toxischen Bereich (LD_{20}) keine klastogene Wirkung im Mikrokerntest am Knochenmark von Mäusen [2, 6]. In einem Zelltransformationstest an BALB/c-3T3-Zellen von Mäusen erhöhte MIBK nur in der höchsten, bereits zytotoxischen Konzentration und nur in Ab- nicht aber in Anwesenheit von exogenem metabolisierenden System die Transformationsrate. In einem zweiten Test, in dem die höchste Konzentration noch über der des ersten Tests lag, fanden sich keine Anzeichen einer zelltransformierenden Wirkung [2].

Insgesamt sprechen die Befunde nicht für ein gentoxisches Potenzial von MIBK [2, 6]. Dies gilt auch für den im Säugerorganismus gebildeten Hauptmetaboliten HMP [17].

4.5 Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Diese stellt konventionsgemäß diejenige Konzentration dar, bei der die Hälfte der angebotenen Geruchsproben von dem Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird. Diese Definition ist jedoch insbesondere in älteren Studien nicht immer verwendet worden, sodass allein daraus bereits unterschiedliche Angaben resultieren können. Darüber hinaus wird die geruchliche Wahrnehmung durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, die sich nur schwer kontrollieren lassen und oftmals zu einer starken Variabilität der Ergebnisse führen.

Für MIBK werden in älteren Untersuchungen Geruchswahrnehmungsschwellen in Höhe von 1,6 mg/m³ [32], 1,9 mg/m³ und 2,8 mg/m³ [33] und 16 mg/m³ [19] angegeben. Eine neuere, als valide angesehene Studie nennt eine Geruchwahrnehmungsschwelle von 0,1 mg/m³ [34].

4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

MIBK verstärkt im Tierversuch bei Hennen die spezifische neurotoxische Wirkung von n-Hexan. Der Effekt wird auf die Induktion mikrosomaler Monoxygenasen durch MIBK zurückgeführt, die Hexan über Hexan-2-on in den neurotoxischen Metaboliten Hexan-2,5-dion umwandeln. MIBK führte in dieser Untersuchung unter der kontinuierlichen Exposition zwar zu einer Beinschwäche der Tiere, diese bildete sich aber nach Expositionsende vollständig zurück; histopathologische Veränderungen des Nervensystems traten nicht auf [1, 4]. Andere Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass die vorherige Verabreichung von MIBK oder seiner Metaboliten die Toxizität chlorierter Kohlenwasserstoffe (Tetrachlormethan, Trichlormethan, Hexachlorbenzol) und die Methämoglobin induzierende Wirkung von N,N-Dimethylanilin erhöht; auch diese Effekte werden auf die Enzyminduktion durch MIBK zurückgeführt. Weiterhin verstärkt MIBK im Tierversuch bei Ratten die cholestatische Wirkung von Taurolithocholat, Lithocholat und Mangansalzen [28].

5 Bewertung

Insgesamt liegen nur sehr wenige toxikologische Befunde am Menschen vor, die zudem fast ausschließlich aus Kurzzeituntersuchungen mit ein- bis dreimaliger Exposition stammen. Für die gesundheitliche Bewertung von MIBK werden daher auch Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen berücksichtigt.

Die wenigen Befunde beim Menschen weisen darauf hin, dass bereits akute Einwirkungen von 100 mg MIBK/m³, vor allem bei gleichzeitiger leichter körperlicher Aktivität, dazu führen können, dass häufiger subjektive Beschwerden in Form leichter Schleimhautreizung und zentralnervösen Symptomen wie Kopfschmerzen berichtet werden. Die Konzentration liegt deutlich über den berichteten Geruchschwellen. Da andererseits die Schwelle für die sensorische Reizung, die über den Trigeminus vermittelt wird, erheblich höher liegt als die Konzentrationen, bei denen die genannten Beschwerden geäußert wurden, ist zu vermuten, dass die Beschwerden zumindest teilweise mit der Geruchswahrnehmung in Zusammenhang stehen. Zentralnervöse Wirkungen, die zu veränderten Befunden z. B. in Reaktionszeittests führten, zeigten sich in diesen Humanstudien nicht. Ebenso ist unklar, ob die im Tierversuch bei Pavianen beschriebenen Änderungen in Verhaltenstests auf die Exposition mit MIBK zurückzuführen sind. Hinweise auf spezifische neurotoxische Wirkungen von MIBK mit histopathologischen Veränderungen im Nervensystem finden sich in Untersuchungen an Ratten und Hühnern nicht.

Hinsichtlich weiterer nicht-kanzerogener Wirkungen zeigte sich bei weiblichen und männlichen Ratten unter MIBK-Exposition ein Anstieg des Cholesterolgehalts im Blut. Die LOAEC für diese Effekte lag in der betreffenden subchronischen Studie bei 4100 mg/m³ (Weibchen) bzw. 1025 mg/m³ (Männchen) [25]. In einer anderen Untersuchung konnte eine Wirkung von MIBK auf die Cholesterolsynthese bereits bei 840 mg/m³ nachgewiesen werden [26]. MIBK führte außerdem bei Ratten zu einer zentrilobulären Hypertrophie der Leberzellen und erhöhte das Lebergewicht. Histopathologische Veränderungen in der Leber konnten bei Ratten jedoch selbst nach chronischer Exposition gegenüber sehr viel höheren Konzentrationen nicht nachgewiesen werden, sodass die Adversität dieser Wirkungen unklar ist. Darüber ist unsicher, inwieweit derartige Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Ratten Bedeutung für die humantoxikologische Bewertung haben, da die Ratte nicht als gutes Tiermodell für kardiovaskuläre Effekte gilt, die durch Störungen des Lipidstoffwechsels verursacht werden [28]. Aus diesem Grund werden die bei Ratten beobachteten Veränderungen im Cholesterolgehalt nicht als Ausgangspunkt zur humantoxikologischen Bewertung herangezogen.

Einen weiteren Endpunkt stellt die Nephrotoxizität von MIBK bei Ratten. Die bei männlichen Tieren beobachtete Nierenschädigung kann auf die spezies- und geschlechtsspezifische α2u-Globulin-assoziierte Nephropathie zurückgeführt werden (siehe unten). Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass die α2u-Globulin-assoziierte Nephropathie für die Bewertung eines Risikos für den Menschen nicht relevant ist [6, 35]. MIBK zeigt jedoch auch Wirkungen auf

die Niere bei weiblichen Ratten, die nicht auf diese Art der Nephropathie zurückgeführt werden. Diese Wirkungen äußern sich in einer leicht erhöhten Glucosurie nach subchronischer Exposition (LOAEC: 1025 mg/m³), insbesondere aber in einer erhöhten Inzidenz der spontan auftretenden chronischen progressiven Nephropathie (CPN). Nach chronischer Exposition gegenüber MIBK war die Inzidenz bereits bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 1850 mg/m³ signifikant erhöht [6] (siehe Abschnitt 4.4).

Erst bei deutlich höheren, bereits maternal toxischen Konzentrationen verursachte MIBK bei Ratten und Mäusen außerdem fetotoxische Wirkungen.

Für MIBK lässt sich aus den vorliegenden Daten zur Gentoxizität in vitro und in vivo kein gentoxisches Potenzial begründen. Damit stellt sich die Frage nach möglichen anderen Mechanismen, die zur Entstehung von Tumoren führen können, die in der Studie des NTP nach inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen mit MIBK beobachtet wurden.

Wie viele andere Kohlenwasserstoffe und deren Derivate führt auch MIBK bei männlichen Ratten bei chronischer Exposition zu histopathologischen Veränderungen der Niere und einem vermehrten Auftreten gut- und bösartiger Nierentumoren [36]. Diese Wirkungen lassen vermuten, dass sie in Zusammenhang mit der bekannten α2u-Globulin-assoziierten Nephropathie stehen, die als geschlechts- und speziesspezifische Besonderheit bei männlichen Ratten anzusehen ist und z. B. auch von aliphatischen Kohlenwasserstoffen bekannt ist. Veränderungen, die mit dieser Nephropathie in Einklang stehen, wurden bei männlichen Ratten auch nach subchronischer Inhalation oder subakuter oraler Verabreichung von MIBK beobachtet [25, 27, 37].

In der NTP-Studie entwickelten von den weiblichen Ratten der höchsten Dosis zwei Tiere mesenchymale bösartige Nierentumoren. In den anderen gegenüber MIBK exponierten Tieren wurde dieser Tumor nicht beobachtet. In bisherigen NTP-Studien war dieser Tumor in Kontrollgruppen nie und bei exponierten Tieren nur in zwei Fällen beobachtet worden. Da dieser Tumor jedoch überhaupt nur bei zwei der MIBK-exponierten Tiere beobachtet wurde, ist nach Einschätzung des NTP der Zusammenhang zwischen MIBK-Exposition und Tumorentstehung unklar. Auch für die monozytären Leukämien bei männlichen Ratten reichen die Befunde nach Einschätzung des NTP nicht aus, um einen definitiven Zusammenhang mit der Exposition herzustellen [6]. U. A. wegen der hohen Spontanrate dieser Leukämie bei alternden F344-Ratten wird dieser Rattenstamm in den Untersuchungen des NTP inzwischen nicht mehr eingesetzt [24].

In der Leber von B6C3F1-Mäusen, die auch in der NTP-Studie eingesetzt wurden, kommen veränderte (oder präneoplastische) Hepatozyten mit hoher Spontaninzidenz vor. Es wird daher angenommen, dass nicht gentoxische Substanzen die Spontanrate an hepatozellulären Tumoren bei diesen Tieren über epigenetische Mechanismen erhöhen können [38]. Die bei Mäusen unter MIBK-Exposition vermehrt auftretenden Lebertumoren entsprechen histologisch den spontan bei diesem Mäusestamm auftretenden Lebertumoren. Die genauere Bedeutung von eosinophilen Foci in der Leber, die bei MIBK-exponierten Mäusen ebenfalls nachweisbar waren, im Hinblick auf die generelle Bedeutung dieser Veränderung bei der Entstehung von Lebertumoren ist bis heute nicht vollständig geklärt. In einer Auswertung des NTP haben sich nicht diese Foci, sondern die hepatozelluläre Hypertrophie als bester einzelner prädiktiver Indikator für die substanzbedingte Entstehung von Lebertumoren bei B6C3F1-Mäusen erwiesen. Eine derartige Hypertrophie konnte in der NTP-Studie nach chronischer Exposition gegenüber MIBK jedoch nicht beobachtet werden [6].

5.1 Bestehende Regelungen

Im Gefahrstoffrecht der EU ist MIBK nicht als krebserzeugend eingestuft. Die Internationale Krebsforschungsbehörde der Weltgesundheitsorganisation (IARC) hat 2012 MIBK in die Gruppe 2B ("möglicherweise krebserzeugend für den Menschen") aufgenommen [42]. Grundlage für diese Einstufung waren die in der Studie des NTP [6] beobachteten Nierentumoren bei Ratten sowie Lebertumoren bei Mäusen (siehe Abschnitt 4.4). Angesichts der fehlenden gentoxischen Wirkung von MIBK sieht die IARC eine wenn überhaupt nur geringe Evidenz für einen gentoxischen Mechanismus der kanzerogenen Wirkung. Hinsichtlich der Nierentumoren bei Ratten kommt die IARC zu der Einschätzung, dass bei insgesamt begrenzter Datenlage einige, jedoch nicht alle der geforderten Kriterien für eine α2u-Globulin-assoziierte Nephropathie erfüllt sind. Hinsichtlich der Lebertumoren bei Mäusen sieht die IARC keine Hinweise auf einen zytotoxisch-regenerativen und mit einer erhöhten Zellteilungsrate in Zusammenhang zu bringenden Mechanismus sowie lediglich schwache Hinweise auf rezeptorvermittelte Mechanismen. Insgesamt kommt die IARC zu der Einschätzung, dass eine Relevanz der im Tierversuch beobachteten kanzerogenen Wirkung für den Menschen nicht ausgeschlossen werden kann [42].

Zu einer ähnlichen Einschätzung wie die IARC gelangt auch US-ACGIH, die MIBK in die Gruppe A3 klassiert hat ("Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans") [24].

In der TRGS 900 ist für MIBK ein Grenzwert von 83 mg/m³ am Arbeitsplatz festgelegt, als Grundlage werden die Bewertungen der MAK-Kommission sowie von SCOEL genannt [40]. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG sieht die schleimhautreizenden und zentralnervösen Wirkungen beim Menschen ab 410 mg/m³ als kritisch für die Bewertung von MIBK an. Berücksichtigt wurde weiterhin eine an Ratten und Mäusen in einer subchronischen Inhalationsstudie ermittelte NOEC von 205 mg/m³ für systemische Toxizität [1, 25]. Auch der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Arbeitsplatzgrenzwerte (SCOEL) sowie die US-amerikanische ACGIH haben auf Basis der schleimhautreizenden und zentralnervösen Wirkungen von MIBK beim Menschen einen 8 Stunden-Mittelwert von 83 mg/m³ empfohlen [24, 41].

Die US-amerikanische Umweltbehörde (EPA) hatte 2003 für nichtkanzerogene Wirkungen von MIBK eine sog.

Derivation of indoor air guide values*: key data			
Substance	**Methyl isobutyl ketone (MIBK)**		
Parameter	**Value / Descriptor**	**Dimension**	**Comments**
General Information			
CLP INDEX No	606-004-00-4		
EC No	203-550-1		
CAS No	108-10-1		
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	1	mg/m³	
Guide value I (RW I -Precautionary value)	0.1	mg/m³	
Conversion factor: 1 ml/m³ =	4.1	mg/m³	
Year	2012		
Database			
Key study / Author(s) (Year)	NTP-TR 538 (2007)		
Species	F344 rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Chronic (105 wks)		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Nephrotoxicity (chronic progressive nephropathy) in female rats		
POD	$BMDL_{10}$		
POD Value	320	mg/m³	
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		6 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	n. a.		
Route-to-route extrapolation factor	n. a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.		
Interspecies factor	1		Kinetic
	2.5		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors Quality of whole database	1		
Result			
Total assessment factor (TAF)	280		
POD/TAF	1.1	mg/m³	Calculated value; Rounded guide value II: 1

*referring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012; 55:279-290; n. a. = not applied

Referenzkonzentration (RfC) von 3 mg/m³ auf Basis von Daten zur Fetotoxizität bei Mäusen und Ratten abgeleitet. Dabei wurde außer der Umrechnung auf kontinuierliche Exposition zusätzlich zum Interspeziesextrapolationsfaktor von 3 und dem Faktor für Intraspeziesvariabilität von 10 noch ein Unsicherheitsfaktor von 10 herangezogen, der mit dem Fehlen von Daten zur Entwicklungsneurotoxizität, von sicheren Daten zur Neurotoxizität generell und dem Fehlen jeglicher Befunde zur chronischen Exposition begründet wird [30, 39]. Eine Neubewertung auf der Grundlage der Befunde der NTP-Studie ist bisher noch nicht erfolgt.

5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Gemäß Basisschema sind zur Ableitung der Richtwerte vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur Wirkung von MIBK auf den Menschen liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, die als alleinige Basis der Ableitung herangezogen werden könnten. Zur Festsetzung von Richt-

werten werden daher in erster Linie tierexperimentelle Daten herangezogen.

Richtwert II

Für die Festsetzung eines Richtwertes II ist nach dem Basisschema von der niedrigsten beobachteten adversen Wirkungskonzentration (LOAEC) auszugehen [43]. Angesichts der vorliegenden Datenbasis wird die bei weiblichen Ratten unter chronischer MIBK-Exposition erhöhte Inzidenz der chronischen progressiven Nephropathie als kritischer Effekt angesehen. Die niedrigste Konzentration, bei der dieser Effekt beobachtet wurde, lag bei 1850 mg/m³.

Da der Effekt bereits bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration auftrat, wurde mithilfe der von der US EPA entwickelten Software BMDS eine Benchmarkberechnung durchgeführt. Als kritische Konzentration wurden die BMD_{10} und das zugehörige untere Konfidenzintervall $BMDL_{10}$ berechnet, also die Konzentration bzw. dessen unterer 95 %-Vertrauensbereich, die mit einem Effektniveau von 10 % assoziiert sind. Die BMD_{10} bzw. die $BMDL_{10}$ werden somit anstelle einer "minimal LOAEC" als Ausgangspunkt für die weitere Berechnung verwendet. Diese Berechnung führte zu einer BMD_{10} von 430 mg/m³ bzw. einer $BMDL_{10}$ von 320 mg/m³.

Für die weitere Ableitung wird die $BMDL_{10}$ von 320 mg/m³ herangezogen. Mit Umrechnung der Expositionsbedingungen im Versuch (6 h/24 h, 5 d/7 d) auf kontinuierliche Exposition entspricht diese einer Konzentration von 57 mg/m³. Weiterhin werden folgende Sicherheitsfaktoren herangezogen:

- Faktor 2,5 zur Interspeziesextrapolation bei Inhalationsstudien (nach ECHA [44]),
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität (Standardfaktor),
- Faktor 2 zur Berücksichtigung der besonderen Physiologie von Kindern (erhöhte Atemrate im Vergleich zu Erwachsenen) (Standardfaktor).

Somit: 57 mg/m³:
(2,5 x 10 x 2) = 1,1 mg/m³.

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

Dieser Wert liegt um den Faktor 100 unter der Konzentration von 100 mg/m³, die bei akuter Exposition in kontrollierten Humanstudien mit subjektiven Beschwerden in Form von Reizwirkungen und zentralnervösen Effekten in Verbindung gebracht wurde. Da derartige Effekte stärker von der Höhe der Konzentration als von der kumulativen Dosis beeinflusst werden, kann davon ausgegangen werden, dass der Richtwert II einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu derartigen akuten Wirkungen beinhaltet.

Richtwert I

Nach dem Basisschema wird der Richtwert I um eine Größenordnung niedriger festgesetzt und liegt damit bei 0,1 mg MIBK/m³.

Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Mitteilung wurde von Dr. Jens-Uwe Voss erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im August 2012 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im September 2011 abgeschlossen.

Literatur

1. DFG (1996) 4-Methylpentan-2-on. In: Greim, H. (ed.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 22. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
2. U.S.EPA (2003) Toxicological Review of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1). National Center for Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0173tr.pdf.
3. Leonardos G, Kendall D, Barnard N (1969) Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. J Air Pollut Control Assoc 19: 91-95.
4. WHO (1990) Methyl Isobutyl Ketone. Environmental Health Criteria 117. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
5. Johnson W, Jr. (2004) Safety assessment of MIBK (methyl isobutyl ketone). Int J Toxicol 23 Suppl 1: 29-57.
6. NTP (2007) NTP Technical Report on Toxicity Studies of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Toxicity Report Series 538. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. http://ntp.niehs.nih.gov/files/538_Web.pdf.
7. Euripidou E, MacLehose R, Fletcher A (2004) An investigation into the short term and medium term health impacts of personal incapacitant sprays. A follow up of patients reported to the National Poisons Information Service (London). Emerg Med J 21: 548-552.
8. Eis D, Helm D, Laußmann D et al. (2005) Berliner Studie zu umweltbezogenen Erkrankungen. Im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums, Berlin. Online: www.apug.de/archiv/pdf/Berichtsband_Berliner-Studie.pdf.
9. Moriske HJ (2000) Vol. III-4.2: Chemische Innenraumluftverunreinigungen. In: Moriske, H. J. und Turowski, E. (ed.): Handbuch für Bioklima und Lufthygiene. Ecomed, Landsberg, Deutschland.
10. Umweltbundesamt (2002) Gesundheit und Umwelthygiene. Umwelt-Survey 1990/92. Online: www.umweltbundesamt.de/gesundheit/survey/us9092/atem.htm.
11. Hippelein M (2004) Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany. J Environ Monit 6: 745-752.
12. Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 51: 109-112.
13. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Forschungsbericht 205 61 243. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V., im Auftrag des Umweltbundesamts, Online: www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3637.pdf.
14. Ostendorp G, Riemer D, Harmel K et al. (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmed Forsch Prax 14: 135-152.
15. Gingell R, Regnier JF, Wilson DM et al. (2003) Comparative metabolism of methyl isobutyl carbinol and methyl isobutyl ketone in male rats. Toxicol Lett 136: 199-204.
16. OECD (2007) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21: 4-Methylpentan-2-ol. Cas No.: 108-11-2. Screening Information Data Set (SIDS) for High Production Volume Chemicals. UNEP Publications, Washington, D.C., USA.
17. NRC (1996) Diacetone alcohol. In: Committee on Spacecraft Exposure Guidelines, Committee on Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Division on Earth and Life Studies National Reaearch Council NRC (ed.): Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants, Vol. 5, Chapter 13 3, p. 105-116. The National Academic Press, Washington, D.C., USA.
18. Kawai T, Zhang ZW, Takeuchi A et al. (2003) Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. Int Arch Occup Environ Health 76: 17-23.
19. Dalton P, Dilks DD, Banton MI (2000) Evaluation of odor and sensory irritation thresholds for methyl isobutyl ketone in humans. AIHAJ 61: 340-350.
20. Hjelm EW, Hagberg M, Iregren A et al. (1990) Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. Int Arch Occup Environ Health 62: 19-26.
21. Iregren A, Tesarz M, Wigaeus-Hjelm E (1993) Human experimental MIBK exposure: effects on heart rate, performance, and symptoms. Environ Res 63: 101-108.

22. Dick RB, Krieg EF Jr, Setzer J et al. (1992) Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. Fundam Appl Toxicol 19: 453-473.
23. Gagnon P, Mergler D, Lapare S (1994) Olfactory adaptation, threshold shift and recovery at low levels of exposure to methyl isobutyl ketone (MIBK). Neurotoxicol 15: 637-642.
24. ACGIH (2010) Methyl Isobutyl Ketone Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Supplement, Vol. pp. 1 - 8. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio.
25. Phillips RD, Moran EJ, Dodd DE et al. (1987) A 14-week vapor inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone. Fundam Appl Toxicol 9: 380-388.
26. Duguay A, Plaa GL (1997) Altered cholesterol synthesis as a mechanism involved in methyl isobutyl ketone-potentiated experimental cholestasis. Toxicol Appl Pharmacol 147: 281-288.
27. Nemec MD, Pitt JA, Topping DC et al. (2004) Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. Int J Toxicol 23: 127-143.
28. U.S.EPA (2003) Toxicological Review of Methyl Ethyl Ketone (CAS No. 78-93-3) (Draft). National Center for Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
29. Geller I, Gause E, Kaplan H et al. (1979) Effects of acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone on a match-to-sample task in the baboon. Pharmacol Biochem Behav 11: 401-406.
30. Tyl RW, France KA, Fisher LC et al. (1987) Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundam Appl Toxicol 8: 310-327.
31. Stout MD, Herbert RA, Kissling GE et al. (2008) Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. Toxicol 244: 209-219.
32. Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. Am Ind Hyg Assoc J 47: A142-A151.
33. Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J Appl Toxicol 3: 272-290.
34. Nagata, Y. (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Odor Measurement Review. Japan. Ministry of the Environment, http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf.
35. Baetcke KP, Hard GC, Rodgers IS et al. (1991) Alpha-2u-Globulin: Association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat. EPA/625/3-91/019F. U.S.EPA, Washington,D.C.
36. NTP (1990) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of d-Limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NTP TR 347: 1-165.
37. Borghoff SJ, Hard GC, Berdasco NM et al. (2009) Methyl isobutyl ketone (MIBK) induction of alpha2u-globulin nephropathy in male, but not female rats. Toxicol 258: 131-138.
38. Leenders MW, Nijkamp MW, Borel Rinkes IH (2008) Mouse models in liver cancer research: a review of current literature. World J Gastroenterol 14: 6915-6923.
39. U.S.EPA. (2003) Methyl Isobutyl Ketone CASNo 108-10-1. IRIS Substance file U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., http://www.epa.gov/iris/subst/0173.htm.
40. AGS (2011) Arbeitsplatzgrenzwerte. TRGS 900. GMBL 2011 (10) 193-194.
41. SCOEL (1991) Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for 4-Methylpentan-2-one. SEG/SUM/6. SCOEL (Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits) (Ed.). European Commission Employment, Social Affairs & Inclusion, http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6857&langId=en.
42. IARC (2012) A Review of Human Carcinogens: Some Chemicals in Industrial and Consumer Products, Food Contaminants and Flavourings, and Water Chlorination By-Products. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-015.pdf.
43. Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: Erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsbl 55: 279-290.
44. ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Guidance for the implementation of REACH. European Chemicals Agency (ECHA) (Ed.). http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf.