



Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für 2-Propanol in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation

2-Propanol ist bei Raumtemperatur eine farblose, mit Wasser und zahlreichen organischen Lösemitteln mischbare Flüssigkeit von charakteristischem Geruch, der als eine Mischung von Ethanol und Aceton beschrieben wird [1]. Häufig wird der Geruch als an Krankenhäuser und Arztpraxen erinnernd beschrieben, da 2-Propanol Bestandteil häufig verwendeter Desinfektionsmittel ist.

Systematischer Name	Propan-2-ol
Synonyme:	2-Propanol, β -Hydroxypropan, Isopropanol, Isopropylalkohol
CLP-Index-Nr.:	603-117-00-0
EC-Nr.:	200-661-7
CAS-Nr.:	67-63-0
Summenformel:	C_3H_8O
Strukturformel:	

Physikalische und chemische Eigenschaften

Molekulargewicht:	60,1 g/mol
Schmelzpunkt:	-88,5 °C
Siedepunkt:	82,5 °C
Dichte:	0,7855 g/cm ³ (bei 20 °C)
Dampfdruck:	44 hPa (bei 20 °C)
Wasserlöslichkeit:	Mischbar
Log P _{Octanol/Wasser} :	0,05 (bei 25 °C)
Umrechnung (bei 20 °C):	1 ml/m ³ = 2,5 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,4 ml/m ³

Vorkommen und Anwendung

2-Propanol wird als Inhaltsstoff in folgenden Produktgruppen verwendet: Luftbehandlungsprodukte, Frostschutzmittel, Biozide, Farben und Beschichtungen, Verdüner, Abbeizmittel, Füllstoffe, Knet- und Spachtelmassen, Fingerfarben, Schmier- und Trennmittel, Wasch- und Reinigungsmittel auf Lösemittelbasis und kosmetische Mittel [2]. Am Häufigsten wird 2-Propanol im Lösemittelbereich verwendet, entweder als 2-Propanol selbst oder nach vorheriger Weiterverarbeitung zu Aceton oder daraus hergestellten Substanzen. Die Hauptanwendungsgebiete für 2-Propanol liegen im Bereich Tinten, Beschichtungen, Kosmetika und Pharmazeutika. 2-Propanol wird außerdem als Aromastoff, Antischaummittel und Enteisungsmittel für Windschutzscheiben verwendet [3]. 2-Propanol ist als Biozid derzeit in der EU in folgenden Bereichen zugelassen: im Bereich der menschlichen Hygiene (Produktart 1, PT-1), im Bereich von Desinfektions- und Algenbekämpfungsmitteln (Produktart 2, PT-2) sowie im

Bereich von Desinfektionsmittel für den Lebens- und Futtermittelbereich (Produktart 4, PT-4) [4]. In Kosmetika wird 2-Propanol für eine Vielzahl von Funktionen verwendet, u. a. als Antischaummittel, Lösemittel, Duftstoff oder zur Steuerung der Viskosität [5].

Neben anthropogenen Quellen wurde 2-Propanol auch als natürliches Stoffwechselprodukt von Mikroorganismen und als flüchtiger Duftstoff in Nahrungsmitteln, insbesondere pflanzlicher Herkunft, nachgewiesen [1].

Exposition

Innenraumluft

Zum Vorkommen von 2-Propanol in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen und Kindergärten in Deutschland liegen einige Angaben aus neueren Untersuchungen vor (■ Tab. 1). Demnach liegen die Konzentrationen in Innenräumen allgemein im Bereich um 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, bei höheren Belastungen über 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Nach Versuchen in Büros, Wohnungen, Schulen

Tab. 1 Angaben zum Vorkommen von 2-Propanol in Innenräumen

Räumlichkeit	N	BG ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N > BG (% > BG)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	P95 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Maximum ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Referenz
Innenräume	n.a.	n.a.	n.a.	20	91,4	n.a.	[7]
Büro, Wohnung, Schule, Kita u. a.	869	16	515 (59)	15	130	n.a., P98: 329,2	[6]
Schulen und Kindergärten	285	2	259 (91)	14	289	1200	[8]
Klassenräume in Schulen	n.a.	n.a.	64	1	10	n.a.	[9]

BG Bestimmungsgrenze, N Anzahl, n. a. nicht angegeben

und Kindertagesstätten [6] können Einzelwerte in mg-Bereich gemessen werden. Als Median wurden in einer neueren Zusammenstellung eine Konzentration von $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, als 95. Perzentil $91,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ genannt [7]. Die berichteten Werte für Schulen und Kindertagesstätten [8] sind ähnlich wie die von Hofmann und Pliening [6] in Innenräumen generell gemessenen Werte, während in einer neueren Studie in Klassenräumen deutlich niedrigere Werte berichtet wurden [9]. In der Zeit nach Renovierung oder Neubau wurden in Innenräumen höhere Werte gemessen, dabei wurden die höchsten 95. Perzentile drei Monate nach entsprechenden Baumaßnahmen mit Werten um etwa $700 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ermittelt [6].

Nahrungsmittel/Produkte

2-Propanol wurde in Muttermilch detektiert, der Gehalt jedoch nicht quantifiziert. Auch in der Ausatemluft von Personen ($n=40$) konnte 2-Propanol nachgewiesen werden. Dabei lag der Mittelwert bei 150 ppb ($375 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in einem Bereich von 50–260 ppb (125 – $650 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [10, 11].

2-Propanol kann, wenn es zur Extraktion von Nahrungsmitteln verwendet wird, unter Umständen auch im Endprodukt nachgewiesen werden. In älteren Untersuchungen (vor 2000) wurden für verschiedene Nahrungsmittel (Fischproteinkonzentrat, Fleischprodukte mit Raucharoma, Marmeladen) Gehalte im Bereich von 50–3000 mg/kg berichtet [1, 11].

Die mögliche durchschnittliche orale Aufnahme von 2-Propanol über alle Quellen wurde für die erwachsene Bevölkerung in Großbritannien auf etwa $1,3 \text{ mg}/(\text{kg KG} \times \text{Tag})$ abgeschätzt, etwas höhere Abschätzungen ergaben sich für Teenager durch den Genuss kohlenensäurehaltiger Getränke [12].

Toxikokinetik

Eine Zusammenfassung der Daten gibt die MAK-Kommission [13]. Demnach wird 2-Propanol nach oraler Gabe innerhalb von einer Stunde bei Mensch und Tier praktisch vollständig absorbiert. Für die Inhalation, wurde aus Daten von Arbeitern, die gegen $260 \text{ ml}/\text{m}^3$ 2-Propanol exponiert waren, eine mittlere Retenti-

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1318–1327 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03402-0>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature ####

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für 2-Propanol in der Innenraumluft

Zusammenfassung

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) setzt Richtwerte für die Innenraumluft fest, um Konzentrationen von Schadstoffen in der Innenraumluft hinsichtlich gesundheitlicher Risiken für die Allgemeinbevölkerung zu beurteilen. Für eine gesundheitliche Bewertung von 2-Propanol in der Innenraumluft liegen bisher keine hinreichend aussagekräftigen Humanstudien vor. In einer chronischen Inhalationsstudie an Ratten traten bei einer Konzentration von $12.500 \text{ mg}/\text{m}^3$ bei weiblichen Tieren Beeinträchtigungen der Nieren auf. Bei $6250 \text{ mg}/\text{m}^3$ wurde kein Effekt beobachtet. Nach Extrapolation auf eine

kontinuierliche Exposition mit dem Faktor 5,6, der Anwendung der Extrapolationsfaktoren 2,5 für toxikodynamische Unterschiede, 10 für die interindividuelle Variabilität und 2 für die erhöhte Atemrate von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ergibt sich daraus ein Richtwert II (Gefahrenwert) von $45 \text{ mg}/\text{m}^3$ und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von $22 \text{ mg}/\text{m}^3$ für 2-Propanol in der Innenraumluft.

Schlüsselwörter

2-Propanol · Innenraumluft · Inhalation · Nephrotoxizität · Richtwert

Indoor air guide values for 2-Propanol

Abstract

The German Committee on Indoor Air Guide Values (AIR) derives indoor air guide values to evaluate concentrations of substances in indoor air with regard to public health risks. For the health evaluation of 2-Propanol in indoor air no sufficiently significant human studies exist. In a chronic inhalation study in rats adverse effects on the kidneys of female rats occurred at a concentration level of $12,500 \text{ mg}/\text{m}^3$ and no effect was observed at $6250 \text{ mg}/\text{m}^3$. Extrapolating to continuous exposure with a factor of 5.6, by applying an

assessment factor of 2.5 for toxicodynamic differences, of 10 for interindividual variability, and a factor of 2 to account for the higher respiratory rate of children compared to adults resulted in a health-based hazard guide value (RW II) of $45 \text{ mg}/\text{m}^3$ and a precautionary guide value (RW I) of $22 \text{ mg}/\text{m}^3$ for 2-propanol in indoor air.

Keywords

2-Propanol · Indoor air · Inhalation · Nephrotoxicity · Guide value

on von 54 % errechnet. 2-Propanol wurde zu keinem Zeitpunkt im Blut nachgewiesen, aber der Metabolit Aceton (bis zu $15,6 \text{ mg}/\text{l}$). Bei Frauen, die gegen Konzentrationen von 1 – $227 \text{ ml}/\text{m}^3$ ($2,5$ – $570 \text{ mg}/\text{m}^3$) exponiert waren, wurden nach Schichtende 2-Propanol-Blutspiegel von bis zu ca. $10 \text{ mg}/\text{l}$ (Mittelwert $1,7 \text{ mg}/\text{l}$) und Aceton-Blutspiegel bis ca. $40 \text{ mg}/\text{l}$ (Mittelwert $16,3 \text{ mg}/\text{l}$) bestimmt. Der physiologische Aceton-Blutspiegel lag im Mittel bei $2,9 \text{ mg}/\text{l}$.

Die dermale Absorption von 2-Propanol als Einzelstoff oder in Kombination mit Ethanol wurde bei 14 männlichen Probanden untersucht, denen jeweils 20 ml auf einem 200 cm^2 großen Gazeplaster auf die Haut aufgetragen wurde. Untersuchungen im Blut ließen nach 0, 15 und 60 min nach Applikation keine Ver-

änderung der Konzentration der Stoffe und des 2-Propanolmetaboliten Aceton erkennen [13].

2-Propanol wird beim Menschen und von Versuchstieren in einem ersten Schritt durch die Alkoholdehydrogenase der Leber unter Bildung von Aceton oxidiert. Dieser Schritt ist wie im Falle des Ethanol-Abbaus geschwindigkeitsbestimmend. Bei Inhalation von 2-Propanol fanden sich bei Ratten und Mäusen Hinweise auf eine Sättigung des Metabolismus bei 4000 – $5000 \text{ ml}/\text{m}^3$ (10.000 – $12.500 \text{ mg}/\text{m}^3$), bei oraler Gabe an Ratten bei Dosen von $3000 \text{ mg}/\text{kg KG}$. Der primäre Metabolit Aceton wird entweder abgeatmet oder mit dem Urin eliminiert oder in weiteren Stoffwechselreaktionen unter Beteiligung mikrosomaler Monooxygenasen und anderer Enzyme über Hydroxypro-

panon weiter verstoffwechselt [14, 15]. In geringem Umfang wird 2-Propanol bei Versuchstieren und auch beim Menschen konjugiert und als Glucuronid im Urin ausgeschieden [14].

Nach oraler Gabe von 300 oder 3000 mg 2-Propanol an Ratten wurden 81–89 % der aufgenommenen Menge abgeatmet, 0–15 % als 2-Propanol, 40–55 % als Aceton und ca. 16–30 % als Kohlendioxid. Die Halbwertszeit betrug 1–2 Stunden. Auch beim Menschen wird 2-Propanol überwiegend mit der Atemluft mit Halbwertszeiten von 2,5–6,4 Stunden für 2-Propanol und mit Halbwertszeiten von 11–22,4 Stunden für Aceton ausgeschieden [13].

Gesundheitliche Wirkungen

Irritative Wirkungen

Humandaten

Nach Inhalation von 2-Propanol in hohen Konzentrationen (keine genauere Angabe) wurden Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Ataxie und tiefe Narkose berichtet [16, 17].

Studien mit kontrollierter Exposition.

In einer älteren Untersuchung beurteilten 10 Probanden die kurzzeitige Exposition (3–5 Minuten) hinsichtlich der Reizwirkung auf Augen, Nase und Rachen bei 800 ml/m³ (2000 mg/m³) als nicht schwer, bei 400 ml/m³ (1000 mg/m³) als schwach [18].

In einer Studie zur geschlechterspezifischen Sensitivität wurden je 28 Männern und Frauen für 2 Stunden mit 150 ml/m³ (375 mg/m³) 2-Propanol exponiert. Die Probanden waren ihre eigenen Kontrollen. Frauen bewerteten die zehn gefragten Symptome auch ohne Exposition intensiver als Männer und es fand sich ein leichter Unterschied in der Bewertungsfrage zur Müdigkeit, die von den Männern nach einer Stunde und von den Frauen nach zwei Stunden vermehrt angegeben wurde. In beiden Gruppen gab es signifikante Unterschiede zwischen Exposition und Kontrolle bei folgenden Symptomen: Unbehagen in Augen, Nase, Rachen oder Atemwegen, Schwierigkeiten beim Atmen, Kopfschmerzen, Vergiftungsgefühl und vor allem Geruchswahrnehmung.

Die Symptome waren insgesamt schwach ausgeprägt und erreichten einen Wert von 14,9 auf einer Skala von 0–100 (gar nicht bis fast unerträglich). Objektive Symptome wie Lidschlussfrequenz, Lungenfunktion, Schwellung der Nasenschleimhäute, aber auch Entzündungsmarker in der nasalen Lavage und die Farbwahrnehmung zeigten keine substanzbedingten Veränderungen [19].

In einer Studie mit 24 männlichen Probanden (mittleres Alter 25,8 Jahre), die 4 Stunden gegenüber 35 oder 190 ml/m³ (60 oder 475 mg/m³, „Crossover Design“) exponiert waren, fand sich bei Parametern zur Erfassung sensorischer Reizungen und in der neuropsychologischen Untersuchung kein substanzbedingter Befund. Bei der höheren Konzentration gaben die Probanden an, die Substanz geruchlich wahrzunehmen und am Ende beider Expositionen wurde eine größere Müdigkeit verzeichnet. Da schon vor der Exposition für diesen Parameter eine hohe Variabilität verzeichnet wurde und keine Dosisabhängigkeit zu erkennen war, wurde die Assoziation von den Autoren auf die Versuchsdauer zurückgeführt und nicht als Hinweis auf einen prä-narkotischen Effekt gesehen [20].

Eine weitere Untersuchung mit „Crossover Design“ mit zwei- oder vierstündiger Exposition von 24 Männern gegenüber 20 oder 360 ml/m³ 2-Propanol (50 oder 900 mg/m³) ergab in der Fragebogenauswertung keine substanzbedingten Anzeichen von Unbehagen, Müdigkeit, Reizung oder Atembeschwerden. Der Geruch wurde mit der Zeit (2–4 Stunden nach Exposition) deutlicher wahrgenommen und als unangenehm beschrieben [21].

Je 12 an „2-Propanol gewöhnte“ Arbeiter und 12 „naive“ Probanden bewerteten nach einer vierstündigen Exposition mit 400 ml/m³ (1000 mg/m³) 2-Propanol hinsichtlich des Geruchs, der Geruchsbelästigung und der sensorischen Reizung ihre Wahrnehmung in beiden Probandenkollektiven nur als gering. Gemessen wurden die Parameter Durchblutung des Auges, Verstopfung der Nase, Nasensekretion und Atemfrequenz. Als einziger objektiver Parameter war die Atemfrequenz leicht erhöht [22].

In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurde bei 26 (davon

18 weiblich) an „2-Propanol gewöhnte KrankenhausmitarbeiterInnen“ (mittleres Alter 42,6 Jahre) und 26 (davon 18 weiblich) „naiven“ Probanden (mittleres Alter 36,4 Jahre) die Lateralisierungsschwelle für 2-Propanol ermittelt, die als Hinweis auf eine trigeminale Reaktion und sensorische Reizung gesehen wird. Diese war bei den KrankenhausmitarbeiterInnen höher (geometrisches Mittel 15.200 mg/m³) als bei den „naiven“ Probanden (bei 8400 mg/m³). Basierend auf der gesamten Verteilung ($n=51$; die empfindlichste Person wurde als nicht valide eingestuft) liegt das 6. Perzentil für die Lateralisierungsschwelle bei 512 ml/m³ (1280 mg/m³) [23].

Tierexperimentelle Befunde

Bei einmaliger inhalativer Exposition von Ratten für 6 Stunden wurde eine Konzentration von 1925 mg/m³ (770 ml/m³) als NOAEC ermittelt. Die nächsthöhere Konzentration (3750 mg/m³) verursachte leichte vorübergehende Verhaltensänderungen [24].

Unverdünntes 2-Propanol wirkte auf der unverletzten oder oberflächlich verletzten Haut von Kaninchen und Meer-schweinchen in Standardprüfungen nicht reizend [1]. Hingegen verursachte 2-Propanol am Auge in einer vergleichbar zur OECD-Richtlinie 405 durchgeführten Prüfung ausgeprägte Reizeffekte, Bindehautrötung und -ulcera, Chemosis, Ausfluss, Hornhauttrübung und -ulcera [2]. Ähnliche, insgesamt als mäßig bis schwerwiegende Reizung bewertete Effekte wurden auch in anderen Studien beschrieben [3].

2-Propanol wirkt im Tierversuch (Buehler-Test) nicht hautsensibilisierend [2]. Zu atemwegssensibilisierenden Effekten liegen keine Angaben vor.

Wirkungen nach wiederholter Exposition

Humandaten

Bei 21 Arbeitern einer Gießerei mit 2-Propanolexposition (personenbezogene Messung: 6–73 ml/m³, Median 28 ml/m³; 15–183 mg/m³, Median 70 mg/m³) wurde im Vergleich zu einer Gruppe von Arbeitern einer Färberei mit „sehr geringer Lösemittelexposition“ eine Beeinträchtigung

der Balance beim ein- und zweibeinigen Balancieren beschrieben [25]. Bei einer gezielteren Folgeuntersuchung konnten die anfänglichen Befunde allerdings nicht bestätigt werden [26]. Es wird vermutet, dass es bei der geringen Gruppengröße und der erheblichen Variationsbreite des genannten Parameters nicht möglich war, Gruppenunterschiede statistisch adäquat zu berücksichtigen, sodass die Angaben nicht zur Bewertung herangezogen werden können [13].

In einer Querschnittstudie an 60 Frauen, die bis zu 17 Jahre lang (im Median 4,5 Jahre) beruflich gegenüber 2-Propanol und „Nitro-Verdünnung“ exponiert waren, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe von 48 Frauen ohne berufliche Exposition kein vermehrtes Auftreten toxischer Effekte oder Verhaltensänderungen beschrieben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen die individuellen Expositionskonzentrationen bei 1–227 ml/m³ (2,5–568 mg/m³). In nach Schichtende entnommenen Blutproben lag der Gehalt an 2-Propanol bei <0,1 bis 10,3 mg/l, der Gehalt im Blut korrelierte mit dem 2-Propanolgehalt der Luft [14, 27].

Tierexperimentelle Befunde

In einer subchronischen Inhalationsstudie (gemäß OECD-Richtlinie 413) wurden Ratten (je 10 männliche + 10 weibliche pro Gruppe) 6 Stunden/Tag, an 5 Tagen/Woche für 13 Wochen gegenüber 0, 100, 500, 1500 oder 5000 ml/m³ (0, 250, 1250, 3750, 12.500 mg/m³) 2-Propanol exponiert. Expositionsbedingte letale Effekte traten nicht auf. Veränderungen des Körpergewichtes bzw. der Körpergewichtszunahme (Rückgang in der ersten Woche, Zunahme in den übrigen Wochen) gingen mit einer Ab- bzw. Zunahme des Futter- und Wasserverbrauchs einher. Ab 3750 mg/m³ traten während der Exposition narkotische Effekte auf. Bei 12.500 mg/m³ wurde vereinzelt auch Ataxie und Hypoaktivität unmittelbar nach der Exposition berichtet. Klinisch zeigten sich bei der höchsten Konzentration außerdem periokulare Schwellungen und Verkrustungen in der Nase, letztere auch bei den Männchen der übrigen exponierten Gruppen. Mikroskopische Veränderungen wurden jedoch weder in den Augen noch in der Nasenhöhle festgestellt. Untersuchungen

von Verhaltensänderungen und zur Neuropathologie ergaben eine erhöhte motorische Aktivität bei weiblichen Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe in der 9. und 13. Versuchswoche. In der höchsten Konzentrationsgruppe war das relative Lebergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten erhöht (Erhöhung < 10 %). Hinweise auf Leberschäden bestanden nicht. Die einzige mikroskopische Veränderung wurde in den Nieren männlicher Ratten aller Konzentrationsgruppen in Gestalt hyaliner Tröpfchen verzeichnet. Diese Veränderungen werden als spezies- und geschlechtsspezifisch angesehen und als für die Risikobewertung beim Menschen nicht relevant. Die Autoren der Studie geben als NOAEC für systemische Wirkungen 1500 ml/m³ an (3750 mg/m³). Bei den männlichen Ratten wurden bei dieser Konzentration Verkrustungen an der Nase beobachtet [28].

In der entsprechenden Studie an CD-1-Mäusen (Gruppengrößen und Exposition wie bei Ratten) traten ebenfalls keine letalen Wirkungen auf. Veränderungen des Körpergewichtes bzw. der Körpergewichtszunahme gingen mit einer Ab- bzw. Zunahme des Futter- und Wasserverbrauchs einher. Bei 3750 mg/m³ waren während der Exposition bei einigen Tieren Narkose, Ataxie und Hypoaktivität zu verzeichnen. Diese Effekte zeigten sich bei 12.500 mg/m³ auch noch im Anschluss an die Exposition. Im Übrigen waren bis zu dieser Konzentration keine klinischen Symptome zu beobachten. Ab 3750 mg/m³ war das relative Lebergewicht bei weiblichen Mäusen erhöht (um 10 bzw. 21 %), bei der höchsten Konzentration auch bei den männlichen Mäusen. Anzeichen einer Leberschädigung zeigten sich wiederum nicht [28].

Gentoxizität und Kanzerogenität

Gentoxizität

In vitro. 2-Propanol wirkte in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System in mehreren Ames-Tests an *Salmonella typhimurium* (Stämme TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538), im Test an *Escherichia coli* sowie im HGPRT-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) nicht mutagen (SCE) [15]. Die Substanz induzierte in

V79-Hamsterzellen keine Schwesterchromatidaustausche, in *Neurospora crassa* keine Aneuploidie und keine Zelltransformation in Embryonalzellen des Syrischen Hamsters (SHE) [29].

In vivo. Untersuchungsbefunde am Menschen liegen nicht vor.

In einem validen Mikronukleustest an Mäusen zeigte 2-Propanol nach i.-p.-Verabreichung von bis zu 2500 mg/kg KG keine klastogenen Effekte [2, 24]. In Untersuchungen an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* induzierte 2-Propanol im SLRL-assay (sex-linked recessive lethal assay) keine Letalmutationen. In anderen Untersuchungen wurden z. T. Effekte wie nicht auftretende Trennung von Chromosomenpaaren während der Meiose bei hohen, teilweise letalen Konzentrationen beobachtet. Diese Effekte waren jedoch nicht dosisabhängig oder reproduzierbar. Die Autoren schließen aus den Befunden, dass 2-Propanol nicht die DNA direkt beeinflusst, möglicherweise jedoch Beeinträchtigungen der Kernmembran hervorrufen kann [30].

Kanzerogenität

Beobachtungen an Menschen zur kanzerogenen Wirkung von 2-Propanol liegen nicht vor. Die aus mehreren Kohortenstudien von Beschäftigten in der Herstellung mit 2-Propanol nach dem „strong acid process“ bekannte erhöhte Inzidenz von Tumoren im oberen Atemtrakt (in einer Studie wurde auch von Non-Hodgkin-Lymphomen berichtet), ist nicht auf das 2-Propanol als ursächliches Agens zurückzuführen, sondern steht mit als Nebenprodukt anfallenden „Isopropylöl“ in Zusammenhang [24].

Es liegen Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor.

In einer entsprechend nach OECD-Richtlinie 451 durchgeführten Inhalationsstudie an Wistar-Ratten (je 75 männliche + 75 weibliche pro Gruppe) wurden die Tiere bis zu 104 Wochen jeweils 6 Stunden/Tag, an 5 Tagen/Woche gegenüber 0, 500, 2500 oder 5000 ml/m³ (0, 1250, 6250, 12.500 mg/m³) 2-Propanol exponiert (gemessene Konzentration: 0, 1260, 6273, 12.593 mg/m³). Je 10 männliche und 10 weibliche Tiere pro Konzentration wurden nach 73 Wochen untersucht, die üb-

rigen Tiere erst nach Ende des Hauptversuchs (nach 104 Wochen) [31]. Bei den beiden höchsten Konzentrationen traten bei Männchen und Weibchen während der Exposition narkotische Wirkungen auf. Bei den Weibchen traten auch außerhalb der Expositionszeit Reizungen der Augen auf. Bei der höchsten Konzentration war die Mortalität bei den Männchen erhöht und deren Lebensdauer verkürzt. Körpergewicht und -gewichtsentwicklung waren bei beiden Geschlechtern in den beiden höchsten Konzentrationen erhöht. Bei den Männchen waren ab 6250 mg/m³, bei den Weibchen bei 12.500 mg/m³ das relative Leber- und Nierengewicht erhöht. Bei der Zwischenuntersuchung in der 73. Woche war das relative Hodengewicht ab 6250 mg/m³ signifikant erhöht, am Ende der Studie war der Unterschied zur Kontrolle nicht mehr signifikant. Hämatologische Veränderungen traten nicht auf. Aus der Urinanalyse ergaben sich Hinweise auf Einschränkungen der Nierenfunktion, insbesondere durch verminderte Osmolalität sowie erhöhter Eiweißgehalt und erhöhtes Harnvolumen. Die Veränderungen waren bei der höchsten Konzentration von 12.500 mg/m³ ab der Zwischenuntersuchung bis zum Ende der Studie jeweils signifikant. Organuntersuchungen ergaben Veränderungen der Nieren (granuläre Oberfläche, Fleckung) bei Männchen ab 6250 mg/m³ und bei Weibchen bei der höchsten Konzentration. In beiden Geschlechtern zeigte sich mit zunehmender Konzentration eine Zunahme der Schwere einiger renaler Schädigungen (Mineralisierung, Tubuluserweiterung, Glomerulosklerose, interstitielle Nephritis und Fibrose, Hydronephrose und Übergangszellhyperplasie). Männchen waren im Allgemeinen stärker betroffen als Weibchen. Die chronische Nephropathie wurde von den Autoren bei Männchen und Weibchen bei 12.500 mg/m³ als Haupttodesursache und bei Männchen bei 6250 mg/m³ als wesentlicher Faktor für die Mortalität bewertet. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die bei alternden Ratten häufige chronische Nephropathie durch die 2-Propanolexposition verstärkt oder beschleunigt wurde. Die Veränderungen in der Niere gingen bei männlichen Tieren vermutlich mit einer α 2u-Nephropathie einher, wie sie bei subchronischer Expo-

sition näher beschrieben wurde [28]. Jedoch wurde eine Nephropathie bei der höchsten Dosierung auch bei den Weibchen beobachtet. Als lokale Effekte traten bei der höchsten Konzentration Entzündungen der Nasenschleimhaut und des Tränengangs, Metaplasien im Epithel der Nasenhöhle und Hornhautentzündungen auf [31].

Als einzige neoplastische Veränderung mit erhöhter Inzidenz wurden Adenome der Zwischenzellen (Leydigzellen) im Hoden verzeichnet, Karzinome traten nicht auf. Die Inzidenz nahm mit zunehmender Konzentration zu (64,9 % (Kontrolle), 77,3 %, 86,7 % und 94,7 %). Die durchschnittliche Inzidenz dieser Veränderung lag in NTP-Studien mit F344-Ratten in den Kontrollgruppen bei 88 %. In zwei weiteren Studien im selben Forschungszentrum durchgeführten Studien bei 86 und 91 %. Zugleich war die Inzidenz in der 2-Propanolstudie bei der Kontrolle eher niedrig. In der Gesamtbewertung hielten die Autoren einen Zusammenhang zwischen 2-Propanolexposition und dem vermehrten Auftreten der Adenome nicht für gegeben. Zudem bewerteten die Autoren diese Veränderungen als Hyperplasien und nicht als autonomes Wachstum [31].

In der entsprechenden Studie an CD1-Mäusen wurden die Tiere mit den oben genannten Konzentrationen für 6 Stunden/Tag über 18 Monate exponiert. Je 10 männliche und 10 weibliche Tiere/Konzentration wurden nach 54 Wochen Exposition untersucht. Jeweils 10 männliche und 10 weibliche Tiere/Konzentration wurden ab der 53. Woche nicht mehr weiter exponiert und am Ende des Hauptversuchs nach 18 Monaten untersucht [31]. Narkotische Effekte traten während der Exposition ab 6250 mg/m³ und bei 12.500 mg/m³ auch noch nach der Exposition auf. Mortalität, Lebensdauer und Todesursachen waren mit der Kontrollgruppe vergleichbar und hämatologische Parameter waren nicht verändert. Die Entwicklung des Körpergewichts war bei den beiden höchsten Konzentrationen erhöht. Das relative Lebergewicht nahm konzentrationsabhängig zu. Der Effekt war bei den Weibchen am Ende des Untersuchungszeitraums bei der höchsten Konzentration signifikant, jedoch im Vergleich zur Kontrolle nur mäßig ausge-

prägt (+14 %). Histologische Veränderungen bestanden nicht. Das relative Hodengewicht der Männchen war am Ende der Studie bei allen Konzentrationen signifikant niedriger als das der Kontrolle. Hier bestand jedoch keine Konzentrationsabhängigkeit. In der Niere wurden bei beiden Geschlechtern am Ende der Untersuchung bei allen Konzentrationen etwas häufiger Proteinosen festgestellt. Tubuluserweiterungen zeigten sich jedoch nur bei der höchsten Konzentration bei den Weibchen. Bei den Männchen zeigte sich bei der höchsten und mittleren Konzentration eine Erweiterung der Samenbläschen, ohne Anzeichen degenerativer oder entzündlicher Veränderungen. Die Autoren der Studie schließen nicht aus, dass diese Veränderung behandlungsbedingt sein könnte, halten sie aber nicht für biologisch relevant. Die Inzidenz neoplastischer Erkrankungen war in keiner der mit 2-Propanol behandelten Gruppen erhöht [31].

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Untersuchungsbefunde am Menschen liegen nicht vor.

Fertilität

An Sprague-Dawley-Ratten wurde eine 2-Generationen-Studie (gemäß OECD-Richtlinie 416) mit oraler Verabreichung (per Schlundsonde) von 0, 100, 500 oder 1000 mg/(kg KG × Tag) 2-Propanol durchgeführt [32]. Die Tiere (je 30 männliche und 30 weibliche Tiere/Gruppe) wurden ab der 10. Woche vor der Verpaarung exponiert. Weibliche Tiere wurden bis zum Ende der Laktation, männliche Tiere bis zur Geburt der Nachkommen exponiert. In der mittleren und hohen Dosisgruppe war bei den weiblichen Tieren die Gewichtszunahme während der Laktation erhöht. Bei beiden Geschlechtern in den beiden letzten Dosisgruppen waren das Leber- und Nierengewicht erhöht. Nur bei den männlichen Tieren wurden in der Niere histopathologisch eine Anreicherung von hyalinen Tröpfchen sowie weitere geringgradige Veränderungen beobachtet, die auf eine α 2u-Nephropathie hinweisen. In der F1-Generation der hohen Dosisgruppe war das Körpergewicht

verringert und die Mortalität in der frühen postnatalen Phase erhöht. Weitere klinische Anzeichen von substanzbedingter Toxizität wurden nicht beobachtet. Bei den F1-Elterntieren waren die beobachteten Effekte im Vergleich zur ersten Elterngeneration stärker ausgeprägt. Zusätzlich traten bei einigen männlichen Tieren Veränderungen der Leber (zentrilobuläre Hypertrophie von Hepatozyten) auf. Die F2-Nachkommen in der hohen Dosisgruppe hatten wiederum ein verringertes Körpergewicht. Bei der höchsten Dosis war der Paarungsindex der Männchen der F1-Generation im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant von 93,3 auf 73,1 % verringert [32]. Für die Endpunkte „verminderte postnatale Überlebensrate“ in der F1- sowie F2-Generation wurden Benchmarkberechnungen vorgenommen. Diese ergaben eine BMDL10 von 449 bzw. 418 mg/(kg KG × Tag). Für den Endpunkt „Paarungsindex der Männchen“ wurde eine BMDL5 von 407 mg/(kg KG × Tag) berechnet [3]. Nähere Angaben zur Berechnung liegen nicht vor.

In einer Ein-Generationen-Studie wurden Wistar-Ratten (je 10 männliche und 30 weibliche Tiere/Gruppe) ab 70 Tagen vor und während der Verpaarung (Männchen) bzw. ab 21 Tagen vor und während der Verpaarung (Weibchen) bis zum Ende der Trächtigkeit bzw. Laktation über das Trinkwasser gegenüber 0, 0,5 %, 1 % oder 2 % 2-Propanol exponiert [33]. Die berechnete 2-Propanol-Aufnahme betrug 0, 347, 625 oder 1030 mg/(kg KG × Tag) (Männchen) bzw. 0, 668, 1330 oder 1902 mg/(kg KG × Tag) (Weibchen, die am GD19 entbunden wurden) bzw. 0, 1053, 1948 oder 2768 mg/(kg KG × Tag) (Weibchen, die bis zum PND21 gehalten wurden). Die durchschnittliche Wasseraufnahme war ab der mittleren Dosisgruppe bei den männlichen Ratten und in der hohen Dosisgruppe bei den weiblichen Ratten signifikant reduziert. Die Futtermittelaufnahme war ab der niedrigen Dosisgruppe bei den männlichen Ratten und in der hohen Dosisgruppe bei den weiblichen Ratten reduziert. Das Körpergewicht der Muttertiere war in der hohen Dosisgruppe reduziert, ab dem 4. Postnataltag signifikant. Substanzbedingte Unterschiede in Fertilitäts- und Wurfparametern, grobstrukturelle Veränderungen bei der

F1-Generation oder histopathologische Veränderungen bei der Elterngeneration zeigten sich nicht. Bei den Nachkommen wurde in der hohen Dosisgruppe eine reduzierte Überlebensrate festgestellt. Der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität lag bei 668 mg/(kg KG × Tag). Ein NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität wurde mit 1948 mg/(kg KG × Tag) festgelegt [34]. Die Abnahme der Überlebensrate der Nachkommen korrelierte mit der sehr hohen Substanzaufnahme der Muttertiere und war begleitet von stark verringerter Futter- und Wasseraufnahme und Körpergewichtsabnahme der Muttertiere am Ende der Laktation [34].

Entwicklung

Trächtige Sprague-Dawley-Ratten (je 15 Tiere/Gruppe) wurden am GD1-19 jeweils 7 Stunden/Tag gegenüber 0, 3500, 7000 oder 10.000 ml/m³ 2-Propanol exponiert (0, 8750, 17.500, 25.000 mg/m³) und am GD20 schnittentbunden [35, 36]. Fünf Minuten nach Expositionsende wurden am 1., 10. und 19. Tag die Blutspiegel gemessen. Bei 7000 ml/m³ wurden Blutspiegel mit 2-Propanol von 6800, 5800 und 5700 mg/l gemessen und bei Exposition mit 10.000 ml/m³ an den verschiedenen Tagen 7900, 7000 und 6400 mg/l. Die Blutspiegel sanken also leicht (um 16 und 19 %) im Expositionszeitraum (GD 1 und 19). Bei 3500 ml/m³ lagen die Konzentrationen unterhalb der nicht genannten Bestimmungsgrenze. Die mittlere und höchste Konzentration bewirkten narkotische Effekte und einen unsicheren Gang bei den Muttertieren. Zudem wurden in den ersten zwei Wochen ein Futterverbrauch festgestellt sowie eine verminderte Gewichtszunahme während der 19-tägigen Exposition, jedoch nicht statistisch signifikant. Die Anzahl der trächtigen Tiere nahm mit zunehmender Exposition ab (14, 13 und 9). Die mittlere Embryoanzahl je Muttertier und die Anzahl der lebenden Embryos erniedrigt und die Resorptionen je Muttertier erhöht. Ab der niedrigsten Konzentration war das Fötusgewicht signifikant reduziert (ca. 4 %, 15 %, 41 %). Bei der höchsten Konzentration war die Anzahl der Zervikalrippen erhöht und bei der mittleren die Anzahl rudimentärer Zervikalrippen. Bei der niedrigsten Konzentration traten keine teratogenen Effekte

oder Variationen auf. Ein NOEL liefert diese Studie nicht, aber die 4 %ige Gewichtsreduktion der Föten wird als noch nicht advers gewertet. Der NOAEC/LOE- $C_{\text{Entwicklung}}$ entspricht somit der niedrigsten Konzentration von 8750 mg/m³, bei der auch keine Maternaltoxizität festgestellt wurde (NOAEC_{maternal} 8750 mg/m³) [27].

Nach oraler Exposition (Schlundsonde) trächtiger Sprague-Dawley-Ratten (25 Tiere/Gruppe) von Tag 6–15 mit 0, 400, 800 oder 1200 mg/(kg KG × Tag) 2-Propanol wurde bei 400 mg/(kg KG × Tag) keine maternal toxische oder teratogene Wirkung festgestellt. Behandlungsbedingte letale Effekte traten bei 800 mg/(kg KG × Tag) bei einem Muttertier und 1200 mg/(kg KG × Tag) bei zwei Tieren auf. Bei diesen beiden Dosierungen war das Fötusgewicht um –5 bzw. –6 % reduziert. Weitere Hinweise auf entwicklungsstoxische Effekte zeigten sich nicht [37].

In der entsprechenden Untersuchung an Kaninchen (New-Zealand White, je 15 Tiere/Gruppe) erhielten trächtige Weibchen vom GD618 als Bolusdosis per Schlundsonde 0, 120, 240 oder 480 mg/(kg KG × Tag) 2-Propanol. Maternal toxische Effekte traten bei der höchsten Dosis auf und zeigten verzögerte Gewichtszunahme, verminderten Futterverbrauch, Zyanose, Lethargie, erschwerte Atmung, Durchfall, Hyperthermie und Rötung der Ohren. Letale Effekte waren bei 27 % der Muttertiere zu verzeichnen. Embryotoxische oder teratogene Wirkungen traten nicht auf [37].

Neurotoxizität

An jungen Ratten, deren Muttertiere während Trächtigkeit und Laktation oral mit 2-Propanol exponiert waren, wurde untersucht, ob dadurch nachweisbare neurotoxische Schädigungen hervorgerufen werden, wie sie von Ethanol bekannt sind. Dazu erhielten die trächtigen Muttertiere an den Gestationstagen 6–21 jeweils 0, 200, 700 oder 1200 mg/(kg KG × Tag). Die Ratten warfen spontan 31–35 lebende Junge. Am Tag 4 nach der Geburt wurde die Wurfgröße auf je 4 männliche und 4 weibliche Ratten pro Wurf reduziert. Je 2 Tiere/Wurf wurden am Tag 22 getötet und das Nervensystem histopathologisch untersucht und die restlichen Jungtiere bis

zum 68. Tag aufgezogen. Es ergaben sich keine Hinweise auf Beeinträchtigungen von Überlebensfähigkeit, Gewichts- und Verhaltensentwicklung oder neurotoxische Effekte bei den Jungtieren [38].

An adulten Ratten wurde untersucht, inwieweit während oder kurz nach der Exposition gegenüber 2-Propanol auftretende Veränderungen des Verhaltens nach Ende des Untersuchungszeitraums reversibel sind. Dazu wurden F344-Ratten (je 30 weibliche Tiere/Gruppe) 6 Stunden/Tag, an 5 Tagen/Woche bis zu 13 Wochen gegenüber 0 oder 5000 ml/m³ (12.500 mg/m³) 2-Propanol exponiert [39]. Die motorische Aktivität wurde jeweils 18–20 Stunden nach der letzten Exposition in mehreren Wochen während und nach der Studie nach einer expositionsfreien Zeit untersucht. Der beobachtete Anstieg der motorischen Aktivität war nach 9 Wochen Exposition binnen zwei Tagen reversibel und nach 13 Wochen Exposition binnen zwei Wochen [39].

Geruchswahrnehmung

Ein Geruchsschwellenwert für 2-Propanol in Höhe von 26 ml/m³ (65 mg/m³) wurde von Nagata (2003) [40] mittels der Triangle-Bag-Methode ermittelt, bei der jeweils 6 Freiwillige nacheinander den Inhalt von 3 Luftsäcken inhalierten, von denen zwei Luft und einer die Testsubstanz enthielten. Dies wurde in 3 Replikaten für jeweils verschiedene Substanzverdünnungen durchgeführt. Diese Methode wird als verlässlich zur Bestimmung von Geruchsschwellen angesehen. Einen ähnlichen Wert von 22 ml/m³ (55 mg/m³) berichten Amoore und Hautala [41].

Bemerkenswert ist der bei Nagata (2003) [40] berichtete große Unterschied zum entsprechenden Wert für 1-Propanol, der mit 0,094 ml/m³ (0,235 mg/m³) angegeben wird.

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

2-Propanol ist in der EG-Verordnung 1272/2008 (CLP-GHS-VO) klassifiziert, verursacht schwere Augenreizungen (H319) und kann Schläfrigkeit und Be-

nommenheit hervorrufen (H336). Hinsichtlich reproduktionstoxischer, mutagener oder kanzerogener Effekte ist 2-Propanol nicht eingestuft. Von der IARC wurde 2-Propanol hinsichtlich kanzerogener Wirkungen als nicht klassifizierbar bewertet [15].

Im Assessment Report des Biozid-Dossiers zu 2-Propanol wurde ein AEC (Acceptable Exposure Level) für akute, fortgesetzte (medium-term) und chronische inhalative Exposition an jeweils 8 Stunden/Tag von 31,25 ml/m³ (78,1 mg/m³) abgeleitet [42]. Ausgangspunkt dieser Abschätzung war zum einen der deutsche Arbeitsplatzgrenzwert von 200 ml/m³ für 8 Stunden Exposition (siehe letzter Absatz in diesem Kapitel), zum anderen ein als LOAEC eingeschätzter Wert von 400 ml/m³ (1000 mg/m³) aus einer Probandenstudie mit akuter Exposition [43] (siehe Abschnitt *Humandaten*). Ausgehend von diesem Effekt wurde mit einem Faktor 2 auf eine NOAEC von 200 ml/m³ (500 mg/m³) extrapoliert. Ausgehend davon, dass die NOAEC bei fortgesetzter bis chronischer Exposition im Tierversuch mit Ratten nicht tiefer lag, als die abgeschätzte akute NOAEC für systemische neurologische Effekte und durch Vergleiche zwischen akuter Probandenexposition und Arbeitsplatzstudien, wurde angenommen, dass mit einem NOAEC alle Zeitrahmen (akut/fortgesetzt/chronisch) abgedeckt werden können. Für die Intraspeziesextrapolation wurde auf PBPK-Modellierungen zurückgegriffen, denen zufolge ein Faktor von 2 ausreicht, um die durchschnittlichen toxikokinetischen Unterschiede bei der Aufnahme von 2-Propanol über unterschiedliche Lebensalter (Geburt bis 75 Jahre) abzudecken [44]. Der Toxikodynamikfaktor von 3,2 wurde beibehalten, der Intraspeziesfaktor somit insgesamt auf 6,4 reduziert.

Von der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA wurden provisorische Referenzkonzentrationen (RfC) für subchronische und chronische inhalative Exposition abgeleitet [16]. Die provisorische RfC für subchronische Exposition basiert auf der NOAEC von 661,8 mg/m³ (bereits umgerechnet auf kontinuierliche Exposition) für eine erhöhte mittlere kumulative motorische Aktivität bei weiblichen Ratten aus einer chronischen

Inhalationsstudie [31] und einer LOAEC von 2199 mg/m³ für diesen Endpunkt in der entsprechenden subchronischen Studie [28]. Der entsprechende Wert für die chronische RfC basiert auf einer LOAEC von 221 mg/m³ (bereits umgerechnet auf kontinuierliche Exposition) für ein nach Angaben der U.S. EPA (2014) vermindertes absolutes und relatives Hodengewicht bei männlichen Mäusen nach chronischer Exposition [31].

In der TRGS 900 ist für 2-Propanol ein Arbeitsplatzgrenzwert von 500 mg/m³ (200 ml/m³) mit einem Spitzenbegrenzungsfaktor von 2 festgelegt [45]. Dieser entspricht dem von der Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) abgeleiteten Wert [13, 46]. Der MAK-Wert wurde unter Berücksichtigung der Befunde subchronischer und chronischer Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen festgelegt [14, 28, 31]. In der Begründung von 2018 wird ausgeführt, dass die bei 2500 ml/m³ (LOAEC) beobachteten narkotischen Wirkungen während der Exposition als relevant angesehen werden. Durch die Extrapolation mit einem Faktor 3 auf eine NAEC, die Anwendung eines Interspeziesfaktors von 2 sowie eines weiteren Faktors von 2 zur Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz wurde der zuvor festgelegte MAK-Wert bestätigt [13].

Ableitung der Richtwerte für 2-Propanol in der Innenraumluft

Gemäß Basisschema sind zur Ableitung der Richtwerte vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur Wirkung von 2-Propanol auf den Menschen liegen in erster Linie Befunde über Reizwirkungen im Atemtrakt bei inhalativer Exposition von Probanden und Beschäftigten am Arbeitsplatz vor. In diesen Untersuchungen wurde 2-Propanol bei akuter Exposition von 375 mg/m³ für 2 Stunden geruchlich wahrgenommen, eine subjektive Reizwirkung war jedoch kaum vorhanden. Statistisch belastbare Humanstudien hinsichtlich wiederholter Exposition liegen nicht vor.

Als kritischen Effekt sieht der Ausschuss für Innenraumrichtwerte die nach chronischer Inhalation (6 Stunden/Tag,

an 5 Tagen/Woche) bei weiblichen Ratten zu verzeichnende Nierentoxizität [31]. In dieser Studie traten bei den weiblichen Tieren in der höchsten Dosis, bei einer Konzentration von 12.500 mg/m^3 (LOAEC), vermehrte und ausgeprägte Beeinträchtigungen der Nieren auf. Diese wurden aber nicht in der mittleren Dosis bei 6250 mg/m^3 (NOAEC) festgestellt.

Bei der Extrapolation der ermittelten LOAEC auf eine lebenslange Exposition auf der Grundlage des Basisschemas [47] werden somit folgende Faktoren verwendet:

- einen Faktor von 5,6 für die Zeitextrapolation von 6 auf 24 Stunden und von 5 auf 7 Tage
- einen Interspezies-Faktor von 2,5 für fehlende Kenntnisse zur Toxikodynamik
- einen Faktor von 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität
- einen Faktor von 2 für das im Vergleich zu Erwachsenen erhöhte Atemvolumen bezogen auf das Körpergewicht von Kleinkindern

Der Ausschuss legt somit ausgehend von einer LOAEC von 12.500 mg/m^3 einen Richtwert II von $45 \text{ mg 2-Propanol/m}^3$ fest. Für die Ableitung des Richtwertes I geht der Ausschuss von der NOAEC von 6250 mg/m^3 sowie denselben Extrapolationsfaktoren aus und legt einen Richtwert I von $22 \text{ mg 2-Propanol/m}^3$ fest.

Zum Umgang mit Richtwertüberschreitungen wird auf das Kapitel 4.3 in der Stellungnahme des AIR zur „Beurteilung von Innenraumluftkontaminanten mittels Referenz- und Richtwerte“ verwiesen [48].

Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Dr. Jens Uwe Voss mit Beiträgen von Dr. Katrin Schröder, Dr. Martin Kraft, Madlen David und Robert Matthes erstellt. Die Richtwerte wurden vom AIR im Juli 2019 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im September 2018 abgeschlossen. Im Rahmen einer ergänzend durchgeführten Literaturrecherche für den Zeitraum September 2018 bis Juni 2021 konnten keine Stu-

dien identifiziert werden, welche die Ableitung der hier festgesetzten Richtwerte in Frage stellen.

Anhang

Tab. 2 Derivation of indoor air guide values: key data^a

Substance	2-Propanol		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	603-117-00-0	–	–
EC No	200-661-7	–	–
CAS No	67-63-0	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	Final	–	–
Guide value II (RW II – Health hazard value)	45	mg/m ³	–
Guide value I (RW I – Precautionary value)	22	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	2.5	mg/m ³	–
Year	2021	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Burleigh-Flayer et al. (1997)	–	Burleigh-Flayer H, Garman R, Neptun D, et al. (1997) Iso-propanol vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats and CD-1 mice. <i>Fundam Appl Toxicol</i> 36:95–111
Species	Rat F344	–	–
Route/type of study	Inhalation	–	–
Study length	Chronic	–	–
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk	–	–
Critical endpoint	Impairment to kidneys	–	–
POD	LOAEC	–	–
POD Value	12,500	mg/m ³	NOAEC 6250 mg/m ³
<i>Assessment factors</i>			
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	1	–	–
Route-to-route extrapolation factor	n.a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n.a.	–	–
Interspecies factor	2,5	–	Toxicodynamic (rat → human)
Intraspecies factor	10	–	General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2	–	Children
Other adjustment factors	–	–	–
Quality of whole database	–	–	–
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	280	–	–
POD/TAF (RW II)	44.6	–	Calculated value; Rounded guide value II: 45 mg/m ³
NOAEC/TAF (RW I)	22.3	–	Rounded guide value I: 22 mg/m ³
<i>n.a.</i> not applied			

^aReferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values [47]

Literatur

- World Health Organization (1990) 2-Propanol. International Programme on Chemical Safety, "Environmental Health Criteria (EHC). <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc103.htm>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- European Chemicals Agency (2018) Propan-2-ol. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15339>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- OECD SIDS (1997) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 6: Isopropanol. CAS No.: 67-63-0. <https://hpv-chemicals.oecd.org/ui/SponsoredSubstances.aspx>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- European Chemicals Agency (2018) Biocidal Active Substances: Propan-2-ol. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- European Commission (2020) CosIng (database for information on cosmetic substances and ingredients). <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e. V. 10/20/2015 „Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft. <http://agoef.de/agoef/owerte/orientierungswerte.html> (Erstellt: 11.2013). Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Ostendorf G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. *Umweltmed Forsch Prax* 14:135–152
- Neumann H-D, Buxtrup M, Benitez S, Hahn J-U (2014) VOC- und Aldehydkonzentrationen in beschwerdefreien Klassenräumen unter unterschiedlichen Nutzungs- und Lüftungsbedingungen. *Gefahrstoffe Reinhaltung Luft* 74:10
- Fenske JD, Paulson SE (1999) Human Breath Emissions of VOCs. *J Air Waste Manag Assoc* 49:5
- HSDB (2014) Isopropanol. "Hazardous Substances Data Bank National Institutes of Health, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Propan-2-ol as a carrier solvent for Flavourings. *EFSA* 2002:1–10
- DFG (2018) MAK- und BAT-Werte-Liste. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 54. Wiley-VCH, Weinheim, Germany
- DFG (2018) 2-Propanol. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Documentation 2018. Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763e2313>
- DFG (1996) 2-Propanol. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 23. Lieferung, Ausgabe 1996. Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0006>
- IARC (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. WHO (World Health Organization). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/index.php>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Environmental Protection Agency (2014) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Isopropanol (CASRN 67-63-0). Superfund Health Risk Technical Support Center, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency. <https://cfpub.epa.gov/ncea/prprt/documents/Isopropanol.pdf>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- World Health Organization (1990) Isopropyl alcohol. International Programme on Chemical Safety (IPCS); Poison Information Monographs (PIM). (eds). <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim290.htm>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25:282–285
- Ernstgard L, Gullstrand E, Lof A, Johanson G (2002) Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occup Environ Med* 59:759–767
- van Thriel C, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2003) Neurobehavioral effects during experimental exposure to 1-ctanol and isopropanol. *Scand J Work Environ Health* 29:143–151
- Muttray A, Jung D, Rose D, Hommel G, Konietzko J (1998) Acute effects of exposure to 360 ppm isopropanol on healthy men. *Cent Eur. J Occup Med* 4:316–327
- Smeets MA, Maute C, Dalton PH (2002) Acute sensory irritation from exposure to isopropanol (2-propanol) at TLV in workers and controls: objective versus subjective effects. *Ann Occup Hyg* 46:359–373
- Smeets M, Dalton P (2002) Perceived odor and irritation of isopropanol: a comparison between naive controls and occupationally exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 75:541–548
- DFG (2013) Isopropyl alcohol. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Documentation 2013. Wiley-VCH, Weinheim, Germany <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763e2313>
- Sethre T, Laubli T, Berode M, Krueger H (1998) Neuro-behavioural effects of low level solvent exposure in a foundry. *Int Arch Occup Environ Health* 4:316–327
- Sethre T, Laubli T, Hangartner M, Berode M, Krueger H (2000) Isopropanol and methylformate exposure in a foundry: exposure data and neurobehavioural measurements. *Int Arch Occup Environ Health* 73:528–536
- DFG (1989) Sammelkapitel MAK-Werte und Schwangerschaft. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 15. Lieferung, Ausgabe 1989 <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0pregd0015>
- Burleigh-Flayer HD, Gill MW, Strother DE et al (1994) Isopropanol 13-week vapor inhalation study in rats and mice with neurotoxicity evaluation in rats. *Fundam Appl Toxicol* 23:421–428
- EFSA CONTAM (2012) Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils—Part II of III. *EFSA* 10:151
- Palermo AM, Mudry MD (2011) Genotoxic damage induced by isopropanol in germinal and somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* 726:215–221
- Burleigh-Flayer H, Garman R, Neptun D et al (1997) Isopropanol vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 36:95–111
- Bevan C, Tyler TR, Gardiner TH, Kapp RW Jr, Andrews L, Beyer BK (1995) Two-generation reproduction toxicity study with isopropanol in rats. *J Appl Toxicol* 15:117–123
- Faber WD, Pavkov KL, Gingell R (2008) Review of reproductive and developmental toxicity studies with isopropanol. *Birth Defects Research Part B. Dev Reproductive Toxicol* 83:459–476
- DFG (2012) 2-Propanol. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, 52. Lieferung, Ausgabe 2012. Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0052>
- Nelson BK, Brightwell WS, Krieg EF Jr. (1990) Developmental toxicology of industrial alcohols: a summary of 13 alcohols administered by inhalation to rats. Cited in US EPA (2003). *Toxicol Ind Health* 6:373–387
- Nelson BK, Brightwell WS, MacKenzie-Taylor DR et al (1988) Teratogenicity of n-propanol and isopropanol administered at high inhalation concentrations to rats. *Food Chem Toxicol* 26:247–254
- Tyl RW, Masten LW, Marr MC et al (1994) Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 22:139–151
- Bates HK, McKee RH, Bieler GS et al (1994) Developmental neurotoxicity evaluation of orally administered isopropanol in rats. *Fundam Appl Toxicol* 22:152–158
- Burleigh-Flayer H, Gill M, Hurley J et al (1998) Motor activity effects in female Fischer 344 rats exposed to isopropanol for 90 days. *J Appl Toxicol* 18:373–381
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. " *Environment J Mot*. http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- 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
- ECHA-BPC (European Chemicals Agency (ECHA), Biocidal Products Committee (BPC) (2015) Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances: Assessment Report Propan-2-ol. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Sethre T, Laubli T, Berode M, Krueger H (2000) Neurobehavioural effects of experimental isopropanol exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 73:105–112
- Clewell HJ, Gentry PR, Covington TR, Sarangapani R, Teeguarden JG (2004) Evaluation of the potential impact of age- and gender-specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry. *Toxicol Sci* 79:381–393
- AGS (2018) Technische Regeln für Gefahrstoffe – Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBL 2017, S. 782 (Nr. 43) vom 31.01.2018. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf>. Zugegriffen: 31. Juli 2018
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsblatt* 55:279–290
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygienekommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden (2007) Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. *Bundesgesundheitsblatt* 50:990–100