



Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Methansäure, Ethansäure und Propansäure in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation

Systematischer Name:	Methansäure
Synonyme:	Acidum formicum Ameisensäure Formic acid Formylsäure Hydrocarbonsäure
CLP-Index-Nr.:	607-001-00-0
EC-Nr.:	200-579-1
CAS-Nr.:	64-18-6
Summenformel:	C–H2–O2
Strukturformel:	

Systematischer Name:	Ethansäure
Synonyme:	Acetic acid Eisessig Essigsäure Glacial acetic acid Methancarboxylic acid Vinegar acid
CLP-Index-Nr.:	607-002-00-6
EC-Nr.:	200-580-7
CAS-Nr.:	64-19-7
Summenformel:	C2–H4–O2
Strukturformel:	

Systematischer Name:	Propansäure
Synonyme:	Carboxyethane Ethancarbonsäure Ethanecarboxylic acid Ethylcarbonic acid Ethylformic acid Metacetonic acid Metacetonsäure Methyl acetic acid Methylacetic acid Propanoic acid Propionic acid Propionoic acid Propionsäure Pseudoacetic acid
CLP-Index-Nr.:	607-089-00-0
EC-Nr.:	201-176-3
CAS-Nr.:	79-09-4
Summenformel:	C3–H6–O2
Strukturformel:	

Methansäure, Ethansäure und Propansäure sind Vertreter aus der Gruppe der Alkansäuren. Bei diesen Säuren ist eine Carboxygruppe (–COOH) an einen gesättigten Alkylrest oder Wasserstoff (C_nH_{2n} + 1, n ≥ 0) gebunden. Für gewöhnlich werden unter diesem Begriff im engeren Sinn nur die Monocarbonsäuren zusammengefasst, während Carbonsäuren mit zwei oder mehr COOH-Gruppen als Alkandi-, Alkantri- etc. -carbonsäuren bezeichnet werden.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Methan-, Ethan- und Propansäure sind bei Raumtemperatur flüssig und weisen einen charakteristischen stechenden Geruch auf. Methansäure weist im Unterschied zu den höheren Vertretern dieser Stoffgruppe zugleich Aldehydstruktur auf und ist eine erheblich stärkere Säure als die höheren Homologen.

Methansäure [1–3]

Molekulargewicht:	46,03 g/mol
Schmelzpunkt:	8,3 °C
Siedepunkt:	101 °C
Dichte:	1,22 g/cm ³
Dampfdruck:	4,47 kPa bei 20 °C
Wasserlöslichkeit:	Mischbar mit Wasser
Log P _{Octanol/Wasser} :	Log Kow: –0,54
Umrechnung (bei 20 °C):	(Gasphase) bei 1013 mbar und 20 °C: 1 ml/m ³ = 1,91 mg/m ³

Ethansäure [4, 5]

Molekulargewicht:	60,05 g/mol
Schmelzpunkt:	16,8 °C
Siedepunkt:	117,9 °C
Dichte:	1,049 g/cm ³ bei 20 °C
Dampfdruck:	15,7 hPa bei 20 °C
Wasserlöslichkeit:	Mischbar mit Wasser
Log P _{Octanol/Wasser} :	Log Kow: –0,17
Umrechnung (bei 20 °C):	(Gasphase) bei 1013 mbar und 20 °C: 1 ml/m ³ = 2,50 mg/m ³

Propansäure [6, 7]

Molekulargewicht:	74,08 g/mol
Schmelzpunkt:	-20,8 °C
Siedepunkt:	141 °C
Dichte:	0,988 g/cm ³ (20 °C)
Dampfdruck:	0,5 kPa (24 °C)
Wasserlöslichkeit:	370 g/l (20 °C)
Log $P_{\text{Octanol/Wasser}}$:	Log Kow: 0,33
Umrechnung (bei 20 °C):	(Gasphase) bei 1013 mbar und 20 °C: 1 ml/m ³ = 3,08 mg/m ³

Vorkommen und Anwendung

Methan-, Ethan- und Propansäure kommen natürlicherweise in der Umwelt vor. Sie werden aber auch industriell im großtechnischen Maßstab hergestellt. Methansäure (Ameisensäure) und ihre Salze werden vor allem in der Futtermittelindustrie, zur Ledergerbung, in der Textilfärbung und auch als Lebensmittelzusatzstoffe eingesetzt [2]. In der Natur ist Methansäure weit verbreitet, unter anderem im menschlichen Körper als ein endogenes Stoffwechselzwischenprodukt. Ethansäure (Essigsäure) hat ein breites Spektrum an industriellen Anwendungen. Ein Großteil der weltweit produzierten Essigsäure wird für die Produktion von Polymeren für Kunststoffe sowie für die Herstellung von Farben und Beschichtungen sowie als Lösungsmittel verwendet. Essigsäure bzw. Acetyl-CoA („aktivierte Essigsäure“) nimmt eine zentrale Rolle im Intermediärstoffwechsel aller Tiere und Pflanzen und zahlreicher Mikroorganismen ein und ist dementsprechend ubiquitär verbreitet. In Lebensmitteln stellt Ethansäure eines der ältesten bekannten Konservierungsmittel dar. Propansäure (Propionsäure) und ihre Salze werden wegen ihrer bakteriziden, fungiziden, insektiziden und antiviralen Wirkungen als Konservierungsstoffe industriell hergestellt [6]. In der Natur wird Propansäure bei mikrobiellen Gärungs- und Fermentationsprozessen gebildet. Die Säure selbst und einige ihrer Salze sind in der EU als Konservierungsmittel in Lebensmitteln und Kosmetika zugelassen und kommen auch natürlicherweise in Lebensmitteln vor.

Exposition

Innenraumluft

Methan-, Ethan- und Propansäure (C₁-C₃-Alkansäuren) können aus verschiedenen Baumaterialien, die im Innenraum Verwendung finden, emittieren. So kann Ethansäure aus Bodenbelagsklebern, Alkydharzprodukten, aus MDF-Platten und anderen Holzwerkstoffen, Kunstharzputzen, Dämmstoffen oder Silikonabdichtungen in die Innenraumluft freigesetzt werden. Propansäure kann zum Beispiel auch aus Linoleumbelägen ausgasen. Methan- und Ethansäure können aus allen Holzarten (Laub- und Nadelhölzer) freigesetzt werden und so in die Raumluft gelangen [8, 9]. Dabei entstammt die Ethansäure vorwiegend der hydrolytischen Abspaltung von Acetylgruppen aus den Hemicellulosen im Holz. Weniger gut untersucht ist die Herkunft der Methansäure. Möglicherweise entsteht diese durch Spaltung von Brenztraubensäure bei metabolischen Abbauprozessen im Holz. In Kammerexperimenten wiesen unter einheimischen Hölzern Lärche, Eiche und Buche die höchsten Emissionen an Ethansäure auf. Buche, Esche und Eibe zeigten die höchsten Methansäureemissionen [8]. Hohe Emissionen und entsprechende Immissionskonzentrationen dieser Säuren wurden in Museen in hölzernen Vitrinen und Schaukästen gemessen [8, 10]. Die Geruchsschwellen dieser Alkansäuren liegen sehr niedrig, sodass ihr Vorkommen in der Innenraumluft oft mit Geruchswahrnehmungen und -belästigungen einhergeht.

Nach Angaben der AGÖF (Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute) zählt Ethansäure zu den am häufigsten in Innenräumen vorkommenden flüchtigen organischen Verbindungen (VOC), die in etwa 90 % aller untersuchten Räume nachgewiesen werden kann. Ethansäure zählte außerdem zu den Substanzen, die mit 29,5 µg/m³ die höchsten Medianwerte der im Innenraum gemessenen VOC erreichten. Als Maximalwert wurden 430 µg Ethansäure/m³ ermittelt [11]. Im Rahmen einer Studie zur Bestimmung von sehr flüchtigen organischen Verbindungen (VVOC) aus Holzmaterialien und in der Innenraumluft

von Fertighäusern wurde Methansäure im Bereich zwischen 10 und 40 µg/m³ gemessen [12]. Untersuchungen von Uchiyama et al. (2015) [13] in 602 japanischen Häusern ergaben für Methansäure und Ethansäure im Median eine Belastung von 21 µg/m³ bzw. 84 µg/m³ in der Wintersaison sowie von 24 µg/m³ bzw. 97 µg/m³ während der Sommermonate. Ebenfalls in Japan wurde in 47 Wohnzimmern und 47 Schlafzimmern Methansäure im Median jeweils von 28 µg/m³ in der Innenraumluft gefunden [14]. Die Belastung mit Ethansäure lag in dieser Studie im Median bei 130 µg/m³ (Schlafzimmer) bzw. bei 160 µg/m³ (Wohnzimmer). In 4 verschiedenen Untersuchungen, die in insgesamt 32 US-Amerikanischen Innenräumen durchgeführt worden waren, wurde Methansäure im Mittel zwischen 17 und 40 µg/m³ sowie Ethansäure im Mittel zwischen 39 und 118 µg/m³ gemessen [15].

Hohe Immissionskonzentrationen an Ethansäure, aber auch an Methansäure, wurden in Häusern gemessen, die in Holzständerbauweise errichtet wurden. Die enge Korrelation zwischen den gemessenen Konzentrationen beider Verbindungen sprechen dafür, dass sie aus denselben Quellen stammten. Neben verbautem Holz und Holzprodukten wie etwa Spanplatten stellen auch andere Produkte wie z. B. Silikonabdichtungen, die beim Aushärten Ethansäure abspalten, Haushaltsreiniger, aber auch Lebensmittel Quellen für Ethansäure in Innenräumen dar [8].

Außenluft

Die mediane Belastung der Außenluft mit Methan- und Ethansäure lag in zwei aktuellen in Japan durchgeführten Untersuchungen im Bereich von 9,9–18 µg/m³ bzw. von 33–39 µg/m³ [13, 14]. Ältere, in den 1980er- und 1990er-Jahren in den USA durchgeführte Studien zeigten im Mittel eine Belastung der Außenluft mit Methansäure von 5,3–17 µg/m³ und mit Ethansäure von 5,4–9,4 µg/m³ [15].

Nahrungsmittel

Da Methan-, Ethan- und Propansäure natürlicherweise in der Umwelt vorkommen erfolgt auch eine Aufnahme auf oralem

Weg durch die Aufnahme mit der Nahrung. Die mittlere Aufnahme von Ethansäure und Natriumacetat wurde (basierend auf Konzentrationsangaben in der Nahrung) für Personen älter als 2 Jahre auf 2,1 g/d bzw. 0,23 g/d geschätzt [16]. Für Propansäure belaufen sich die Angaben zur täglichen oralen Aufnahme auf etwa 33 mg Natrium- und 45 mg Calciumpropionat sowie 0,3 mg Propansäure [7]. Für Methansäure liegen keine Daten vor.

Toxikokinetik

Bei oraler Zufuhr mit der Nahrung werden C₁-C₃-Alkansäuren im Darm rasch und praktisch vollständig aufgenommen [17–19]. Auch die Aufnahme über die Atemluft wird allgemein als rasch und weitgehend vollständig beschrieben [20, 21], es liegen jedoch kaum quantitative Angaben aus Untersuchungen vor. N-Alkansäuren sind Bestandteile des menschlichen Metabolismus und werden über den Intermediärstoffwechsel metabolisiert. Essigsäure wird durch Bindung an Coenzym A zu Acetyl-CoA aktiviert und kann in den Citratzyklus, den zentralen Zyklus des Zellstoffwechsels, eingeschleust und dort zu CO₂ abgebaut werden, aber auch zur Synthese anderer Stoffe genutzt werden, insbesondere zur Bildung von Ketonkörpern (im Hungerstoffwechsel) oder zur Synthese körpereigener Fettsäuren. Propansäure wird ebenfalls durch Bindung an Coenzym A aktiviert. Propionyl-CoA wird über mehrere Zwischenstufen in Succinyl-CoA umgewandelt, welches ebenfalls im Citratzyklus eingeschleust oder in anderen physiologischen Stoffwechselreaktionen verwertet wird.

Auch Methansäure tritt als körpereigenes Zwischenprodukt im menschlichen Stoffwechsel auf und wird im Tetrahydrofolatssystem zu Kohlenstoffdioxid oxidiert oder in Stoffwechselreaktionen verwertet, zum Teil aber auch unverändert im Urin ausgeschieden [1, 22]. Darüber hinaus entsteht Methansäure im Körper beim oxidativen Abbau von Methanol, das als natürlicher Bestandteil z. B. in Fruchtsäften enthalten ist oder aus den darin enthaltenen Pektinen gebildet wird [23]. Bei nicht beruflich exponierten Personen (n = 70) wurde eine Konzentration von Formiat (Salz bzw. Ester der Me-

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:460–475 <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03672-w>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2023

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für Methansäure, Ethansäure und Propansäure in der Innenraumluf

Zusammenfassung

Methan-, Ethan- und Propansäure entstehen aufgrund natürlicher Stoffwechselprozesse in der belebten Umwelt. Diese Alkansäuren werden aber auch für ein breites Spektrum an industriellen Anwendungen im großtechnischen Maßstab hergestellt. In Innenräumen können Methan-, Ethan- und Propansäure aus Baumaterialien oder Haushaltsreinigern in die Innenraumluf freigesetzt werden. Aus Holz kann aufgrund metabolischer Abbauprozesse vor allem Ethansäure in die Innenraumluf emittiert werden. Die lokalen Wirkungen auf den Atemtrakt sind als die wesentlichen Wirkungen einer inhalativen Exposition gegenüber Methan-, Ethan- bzw. Propansäure anzusehen. Derartige Effekte wurden in Humanstudien mit akuter kontrollierter Exposition von Proband*innen gegenüber Ethan- und Propansäure sowie tierexperimentell in Untersuchungen mit langfristiger wiederholter Exposition von Ratten und Mäusen mit Methan- und Ethansäure belegt. Die Ableitung der Richtwerte für Methansäure erfolgt auf Grundlage tierexperimenteller Inhalationsstudien. Aus der LOAEC von 122 mg/m³ und einem Gesamt-Extrapolationsfaktor von 120 ergibt sich ein Richtwert II für Methansäure von 1,0 mg/m³. Die NOAEC beträgt 61 mg/m³. Für den Richtwert I ergibt sich ebenfalls bei

einem Gesamt-Extrapolationsfaktor von 120 eine Konzentration von 0,51 mg/m³. Für Ethansäure und Propansäure erfolgt die Ableitung von Richtwerten auf Basis von humanexperimentellen Untersuchungen. Die LOAEC liegt bei 74 mg/m³, die NOAEC bei 25 mg/m³. Mittels eines Gesamt-Extrapolationsfaktors von jeweils 20 ergibt sich für Ethansäure ein Richtwert II von 3,7 mg/m³ und ein Richtwert I von 1,3 mg/m³. Für Propansäure liegt die LOAEC bei 31 mg/m³, die NOAEC bei 15,5 mg/m³. Der Gesamt-Extrapolationsfaktor beträgt jeweils 20. Für Propansäure wird ein Richtwert II von 1,6 mg/m³ und ein Richtwert I von 0,78 mg/m³ festgelegt. Aufgrund sehr niedriger Geruchsschwellen sind geruchliche Auffälligkeiten aufgrund einer Ethansäure-Exposition im Innenraum auch bei Einhaltung des RW I zu erwarten. Auch bei Unterschreitung des Richtwertes I für Propansäure können Geruchsempfindungen aufgrund einer Propansäure-Exposition im Innenraum nicht ausgeschlossen werden.

Schlüsselwörter

Methansäure · Ethansäure · Propansäure · Innenraumluf · Inhalation · Richtwert

Guide values for indoor air: formic acid, ethanoic acid and propionic acid

Abstract

Methanoic acid, ethanoic acid and propionic acid are formed as a result of natural metabolic processes in the living environment. However, these alkanic acids are also produced for a wide range of industrial applications. For example, they can be released into indoor air from building materials or household cleaners. Due to metabolic degradation processes, acetic acid in particular can be emitted from wood into the indoor air. The local effects on the respiratory tract are to be regarded as the main effects of inhalation exposure to methanoic acid, ethanoic acid and propionic acid. Such effects have been proven in human studies with acute controlled exposure of volunteers to ethanoic acid and propionic acid as well as in animal experiments with long-term repeated exposure of rats and mice to methanoic and acetic acid.

The guide values for formic acid are derived on the basis of animal inhalation studies. The LOAEC of 122 mg/m³ and a total extrapolation factor of 120 result in a guide value II for formic

acid of 1.0 mg/m³. The NOAEC is 61 mg/m³. A total extrapolation factor of 120 results in a guide value I of 0.51 mg/m³. Guideline values for acetic acid and propionic acid are derived on the basis of human experimental studies. For acetic acid the LOAEC is 74 mg/m³, the NOAEC is 25 mg/m³. Using a total extrapolation factor of 20 each, a guide value II of 3.7 mg/m³ and a guide value I of 1.3 mg/m³ result for acetic acid. For propionic acid the LOAEC is 31 mg/m³ and the NOAEC is 15.5 mg/m³. The overall extrapolation factor is 20. Therefore, a guide value II of 1.6 mg/m³ and a guide value I of 0.78 mg/m³ are derived for propionic acid in indoor air. Odour abnormalities due to acetic acid exposure are certainly to be expected even if the guide value I is not reached. Also, odour sensations cannot be excluded even if the guide value I for propionic acid is not exceeded.

Keywords

Formic Acid · Acetic Acid · Propionic Acid · Indoor air · Inhalation · Guide value

thansäure) im Urin von 13,6 mg/l (Median, Bereich 1,00–95,12 mg/l, bezogen auf Kreatinin: 14,06 mg/g Kreatinin, 1,22–278,71 mg Kreatinin) bestimmt. Dabei fanden sich bei Schwangeren (19,0 mg/g Kreatinin) und bei Kindern (22,87 mg/g Kreatinin) signifikant höhere Werte als bei nicht Schwangeren (8,98 mg/g Kreatinin) und bei Erwachsenen allgemein (8,54 mg/g Kreatinin) [1].

Da Primaten einschließlich des Menschen im Vergleich zu Nagern eine geringere Konzentration an Tetrahydrofolat und dadurch bedingt eine geringere Kapazität des C₁-Stoffwechsels aufweisen, ist die Oxidation von Formiat beim Menschen schneller sättigbar und die Halbwertszeit der Elimination länger als bei Nagern, so dass sich bei höheren Belastungen mit Methansäure diese im Blut anreichern kann [1].

Bei gesunden nüchternen Proband*innen ($n=14$) wurden im Serum durchschnittliche Acetatkonzentrationen von $50 \pm 4,4 \mu\text{mol/l}$ ($3 \pm 0,26 \text{ mg/l}$) bestimmt, die Konzentration an Propionat lag unterhalb der Nachweisgrenze ($2 \mu\text{mol/l}$) [24]. Der endogene Umsatz an Acetat beträgt etwa $7,5 \pm 1,0 \mu\text{mol}/(\text{kg} \times \text{min})$ ($n=6$), entsprechend 45 g/d [25]. Zuführtes Acetat wird im menschlichen Körper rasch unter Bildung von Bikarbonat abgebaut, zu einem geringen Teil auch mit dem Urin ausgeschieden [26–28].

In der Ausatemluft des Menschen lassen sich geringe Konzentrationen an Ethansäure nachweisen. In einer neueren Untersuchung lag die Konzentration in der Ausatemluft von 48 gesunden Proband*innen bei 48 ppb ($0,12 \text{ mg/m}^3$, Median), höhere Werte wurden bei Patienten mit zystischer Fibrose festgestellt ($0,46 \text{ mg/m}^3$, Median) [29]. Auch Patienten mit Refluxösophagitis ($n=22$) wiesen im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv erhöhte Werte auf (Median: 0,21 vs. $0,12 \text{ mg/m}^3$) [30].

Ein Anstieg der Konzentration bestimmter Alkansäuren in Körperflüssigkeiten lässt sich bei einigen seltenen erblichen Stoffwechselstörungen nachweisen. Bei diesen (autosomal rezessiv vererbten) Organoazidopathien können aufgrund von Beeinträchtigungen im Fett- oder Aminosäurestoffwechsel als Zwischenprodukte entstehende Alkansäuren nicht

weiter abgebaut werden und reichern sich daher im Organismus an. Die Häufigkeit derartiger Organoazidopathien insgesamt wird mit ca. 1:15.000 Lebendgeburten angegeben, bei den einzelnen Krankheiten wie der Methylmalonazidämie und der Propionazidämie liegt die Häufigkeit vermutlich im Bereich von 1:35.000 bis 1:70.000 [31], nach anderen Abschätzungen bei $< 1:80.000$ [32]. Bei der Propionazidämie ist der Abbau der Propansäure durch einen Defekt des Enzyms Propionyl-CoA-Carboxylase gestört. Die bei dieser Krankheit im Überschuss vorhandene Propansäure stammt zu 50 % aus Aminosäuren, zu 25 % aus ungeradzahigen Fettsäuren und zu 25 % aus Propansäure produzierenden Bakterien der Darmflora. Auch bei der Methylmalonazidämie ist ein Enzym des Abbauwegs ungeradzahiger Fettsäuren defekt, die Vitamin B12 abhängige Methylmalonyl-CoA-Mutase. Bei der Isovaleriansäureazidämie kommt es beim Abbau der essentiellen Aminosäure Leucin infolge eines Mangels funktionsfähiger Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase zu einer Anhäufung von Isovaleriansäure. Alle genannten, seltenen Erkrankungen führen unter anderem zu Beeinträchtigungen der geistigen Entwicklung. Bei all diesen Krankheiten steht die „innere Belastung“ durch die im Metabolismus entstehenden, nicht oder unzureichend abbaubaren und sich anreichern Substanzen im Vordergrund der Erkrankungsbilder. Demgegenüber spielt die zusätzliche Exposition, wie sie aus einer inhalativen Aufnahme von Alkansäuren durch Innenraumbelastungen erfolgen kann, eine vernachlässigbare Rolle.

Gesundheitliche Wirkungen

Irritation (sensorische Reizwirkung)

Methansäure

Belastbare Daten zur Reizwirkung im menschlichen Atemtrakt bei Inhalation von Methansäure sind nicht vorhanden.

Meerschweinchen (7–16 Tiere/Gruppe) wurden für 1 h gegenüber 0,34, 1,0, 2,8, 6,6, 13,5 oder 42,5 ppm Methansäure ($0,65, 1,9, 5,3, 12,6, 25,8, 81,2 \text{ mg/m}^3$) exponiert. Beginnend 30 min vor der Exposition wurden bis zum Ende der Exposition alle 5 min Atemparameter bestimmt,

jedes Tier diente somit als seine eigene Kontrolle. Der Atemwiderstand nahm bei allen Tieren konzentrationsabhängig signifikant zu (um 29, 44, 66, 82, 93, 142 %). Der Effekt war, außer bei der höchsten Konzentration, binnen einer Stunde nach Ende der Exposition voll reversibel. Die Compliance (Dehnbarkeit) der Lunge nahm unter der Exposition signifikant ab, die Werte blieben aber stets im Referenzbereich. Atemrate und Atemminutenvolumen waren nur bei der höchsten Konzentration signifikant reduziert [33–35].

Zur sensorischen Reizwirkung von Methansäure liegen tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen vor. Hierbei wurde diejenige Konzentration bestimmt, die zu einer Abnahme der Atemrate um 50 % führt (RD_{50}). Für Methansäure wird ein RD_{50} -Wert von 832 mg/m^3 (438 ppm) berichtet [36].

Ethansäure

In mehreren Studien mit kontrollierter Exposition von Proband*innen wurden die Reizwirkung, subjektive Symptome sowie Veränderungen physiologischer Parameter bei einer inhalativen Exposition gegenüber Ethansäure untersucht. In einer Untersuchung wurden 11 Proband*innen (5 m, 6 w, Alter 21–41 a, Nichtraucher, keine Allergien oder chronische Erkrankungen) 2 h lang gegenüber 0, 5 oder 10 ppm Ethansäure ($0, 12,5, 25 \text{ mg/m}^3$) exponiert, ein weiterer Proband nur gegenüber 0 und 25 mg/m^3 [37]. Die Exposition erfolgte bei drei verschiedenen Gelegenheiten jeweils paarweise für 2 h. Temperatur, Luftfeuchte und Strömung sowie CO_2 -Gehalt wurden kontrolliert. Irritative Effekte wurden mithilfe verschiedener Untersuchungen erfasst: Angabe zu Symptomen, psychophysiologische Messungen, Lungenfunktionsprüfungen, Rhinomanometrie, Lidschlussfrequenz sowie Entzündungsindikatoren (C-reaktives Protein, Interleukin-6) im Blut. Expositionsabhängige Effekte auf die Lungenfunktion (gemessen vor, direkt und 3 h nach der Exposition), eine Schwellung der Nasenschleimhäute (zu denselben Zeitpunkten gemessen) oder eine Obstruktion der Nase traten nicht auf, vereinzelte Veränderungen einzelner gemessener Parameter korrelierten nicht oder invers mit der Expositionshöhe. Die Lidschlussfre-

quenz war bei der niedrigeren Ethansäurekonzentration nicht und bei der höheren leicht, jedoch nicht signifikant erhöht. Unter den subjektiven Symptomen wurde bei 25 mg/m³ häufiger eine Missempfindung in der Nase berichtet, doch erreichte die Stärke nur die Einschätzung „hardly at all“ („kaum“, die zweite von sieben Stufen zunehmender Intensität). Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel oder das Gefühl, berauscht zu sein, zeigten ebenfalls keine signifikanten Expositionseffekte. Der Geruch war bei beiden Konzentrationen wahrnehmbar, die Intensität wurde bei 12,5 mg/m³ mit „somewhat“ („etwas“), bei 25 mg/m³ mit „somewhat“ („etwas“) bis „rather“ („mehr“) bewertet (der dritten bis vierten von sieben Stufen), die Geruchsempfindung nahm über den Expositionszeitraum ab. Die Untersuchung zeigt, dass bis 25 mg/m³ allenfalls minimale subjektive Reizempfindungen in der Nase auftreten, die möglicherweise durch die Geruchswahrnehmung beeinflusst werden.

Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie mit 24 Proband*innen (13 m, 11 w, Alter 18–35 a, keine chronischen Atemwegserkrankungen) erzielt. In dieser Untersuchung erfolgte eine Exposition für 4 h gegenüber 0,6, 5 oder 10 ppm Ethansäure (1,5, 12,5, 25 mg/m³) [38, 39]. Die niedrigste Konzentration wurde an der in einer früheren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe ermittelten Geruchsschwelle orientiert [40] und diente als Kontrolle, bei der trigeminal bedingte Reizeffekte ausgeschlossen werden können. Die Exposition gegenüber der höchsten Konzentration erfolgte in konstanter Höhe, bei der mittleren Exposition erfolgten vier Spitzenkonzentrationen von 10 ppm, wodurch die Konzentration insgesamt zwischen 0,32 und 9,72 ppm schwankte (Mittelwert: 5 ppm). Erfasst wurden akute Symptome und chemosensorische Empfindungsstärken, das Reaktionsverhalten sowie physiologische Parameter (Lidschlussfrequenz, Rhinomanometrie, Substanz P in der nasalen Lavage). Im Vergleich zur Kontrolle führte die Exposition bei 5 und 10 ppm vermehrt zu Angaben über Geruchsintensität und -lästigkeit, wobei die Bewertungen insgesamt als „schwach“ bis „mäßige“ bewertet wurden und die Geruchsempfin-

dung während der Exposition abnahm. Angaben zu Augenreizungen sowie Reaktionsverhalten, Lidschlussfrequenz, nasalere Atemwiderstand und die Konzentration der Substanz P in der nasalen Lavage als Hinweis auf Entzündungsreaktionen zeigten keine Veränderungen.

In einer Untersuchung zu sensorischen Effekten nach längerfristiger Exposition wurden 12 gesunde Versuchspersonen (8 m, 4 w, Altersdurchschnitt 28,4 a) 3 Wochen lang im Schlafzimmer gegen Ethansäure in der Raumluft exponiert. Die Exposition erfolgte über einen Luftbefeuchter, die Konzentration lag, basierend auf im Labor ausgeführten Vergleichsmessungen, im Mittel bei 30 ppm (74 mg/m³, Bereich 25–33 ppm entspr. 62–81 mg/m³) [41]. Bei 20-minütiger Exposition gegenüber dieser Konzentration sowie in der ersten Woche der Exposition im Schlafzimmer berichteten Versuchspersonen über milde Reizeffekte (Prickeln in Nase und Augen). Messungen ergaben ein verringertes nasales Volumen, welches auf die schleimhautschwellende Wirkung von Ethansäure zurückgeführt wurde. Nach der Exposition stieg die Lateralisierungsschwelle für Ethansäure an; elektrophysiologisch zeigte sich peripher eine reduzierte Amplitude des negativen Schleimhautpotentials („negative mucosal potential“ NMP), das mit der Aktivierung des Trigemini-nusnervs in Zusammenhang steht. Zentral zeigte sich in den ereignisbezogenen chemosensorischen Potenzialen („chemosensory event-related potentials“ ERP) keine signifikante Änderung. Die geschilderten Veränderungen lassen eine verminderte Empfindlichkeit, also einen Gewöhnungseffekt gegenüber den Reizwirkungen der Ethansäure erkennen. Dieser Gewöhnungseffekt war nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar.

Kurzzeitexposition. In einer früheren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurde die Lateralisierungsschwelle bestimmt, ab der die kurzzeitige Einwirkung eines Stoffs beim Einatmen eindeutig einer Nasenseite zugeordnet werden und auf eine Reizung des Trigemini-nusnervs zurückgeführt werden kann. In der alters- und geschlechtsgeschichteten Stichprobe an insgesamt 72 Proband*innen lag die

Lateralisierungsschwelle im Median bei 40 ppm (100 mg/m³, 25. Perzentil: 28 ppm, 70 mg/m³) Ethansäure. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich nicht, die Lateralisierungsschwelle war mit 32–33 ppm (80–82,5 mg/m³) bei den Jüngeren (18–35 a) jedoch signifikant etwas niedriger als bei den Älteren (≥45 a) mit 44–47 ppm (110–117,5 mg/m³) [38, 40].

Die akute inhalative Exposition von Meerschweinchen für 1 h gegenüber 0, 5, 39, 119 oder 568 ppm (0, 12,5, 100, 300, 1400 mg/m³) Ethansäure (7–12 Tiere/Konzentration) führte bei allen Konzentrationen zu einer signifikanten Zunahme des Atemwegwiderstands und einer Abnahme der Compliance (20 % Zunahme des Atemwegwiderstands und 15 % Abnahme der Compliance bei der niedrigsten Konzentration) [42]. Ab 119 ppm (300 mg/m³) nahmen außerdem die Respirationsrate und das Atemminutenvolumen signifikant ab. Die durch Ethansäure verursachte Bronchokonstriktion war stärker ausgeprägt als bei Methansäure und Methanal (Formaldehyd).

Zur sensorischen Reizwirkung von Ethansäure liegen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen vor. Es wurden bei Mäusen RD₅₀-Werte von 770 mg/m³ (308 ppm), 568 mg/m³ (227 ppm), 598 mg/m³ (239 ppm) und 407 mg/m³ (163 ppm) berichtet [36, 43–46].

Propansäure

In einer wie die entsprechende Untersuchung mit Ethansäure (s. oben) durchgeführten Studie zu chemosensorischen Wirkungen wurden 23 Proband*innen (11 m, 12 w) 4 h gegenüber 0,3, 5 oder 10 ppm Propansäure (0,93, 15,5, 31 mg/m³) exponiert [38, 39]. Die niedrigste Konzentration wurde an der in einer früheren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe ermittelten Geruchsschwelle orientiert und diente wiederum als Kontrolle, bei der trigeminal bedingte Reizeffekte ausgeschlossen werden können. Die Exposition gegenüber der höchsten Konzentration erfolgte in konstanter Höhe, bei der mittleren Exposition erfolgten vier Spitzenkonzentrationen von 10 ppm, wodurch die Konzentration insgesamt zwischen 0,35 und 10,3 ppm schwankte (Mittelwert: 5 ppm). Im Vergleich zur

Kontrolle wurden als Symptome bei 5 und 10 ppm Propansäure vermehrt Geruchsintensität und -lästigkeit sowie Augenreizung beklagt, dabei löste die fluktuierende Exposition zum Teil stärkere Symptome aus als die insgesamt höhere, jedoch konstante Exposition. Die Angaben zu Geruchsintensität und -lästigkeit nahmen im Laufe der Exposition ab. Lid-schlussfrequenz, Rhinomanometrie und die Konzentration des Neuropeptids Substanz P in der nasalen Lavage sowie das Reaktionsverhalten zeigten keine expositionsbedingten Veränderungen.

In einer Reanalyse der Daten dieser Untersuchung zeigte sich, dass die Proband*innen in einem von vier durchgeführten kognitiven Tests (Hemmung einer Reaktion bei einer Flankiereraufgabe) bei konstanter Exposition für 4 h gegenüber 10 ppm Propansäure schlechter abschnitten als die Kontrollgruppe. Die Vermutung, dass dies auf eine ablenkende Wirkung durch die Geruchsbelästigung in Zusammenhang zurückzuführen ist, konnte in der Untersuchung nicht belegt werden [47, 48]. Ergänzende Untersuchungen an einer Subgruppe von 6 Proband*innen zeigten außerdem, dass ereigniskorrelierte Potenziale (ERP) während der Aufgabenbearbeitung durch die Exposition gegenüber Propansäure verändert werden [49].

Kurzzeitexposition. Propansäure wird in der Geruchsforschung als Modellschwebstoff eingesetzt, um die Wirkungen unangenehmer Gerüche zu untersuchen [50–52]. In einer solchen olfaktometrischen Untersuchung an 30 Proband*innen führte die kurzzeitige, nur wenige Sekunden währende Exposition gegenüber Propansäure ab einer Konzentration von 12 ppm ($37,2 \text{ mg/m}^3$) konzentrationsabhängig zu einer Reduktion des „sniff volumes“; 27 ppm ($83,7 \text{ mg/m}^3$) hatten einen deutlichen Effekt. Für den ebenfalls untersuchten Geruchsstoff Phenylethylalkohol war der Effekt deutlich geringer. Die Befunde werden dahingehend interpretiert, dass trigeminal vermittelte Reizwirkungen durch Propansäure einen deutlich stärkeren Einfluss auf die Reaktion ausüben als die reine Geruchswahrnehmung einer Substanz [51].

In einer weiteren olfaktometrischen Untersuchung wurden subjektive Angaben zu Geruchsintensität und intranasalen Reizungen von Proband*innen bei insgesamt vier Sitzungen mit Exposition gegenüber 0, 0,16, 1,14, 8,22 oder 59,15 ppm Propansäure ($0,5, 3,5, 25, 183 \text{ mg/m}^3$) erhoben [53–56]. Ermittelt wurden mithilfe statistischer Extrapolationen die Konzentrationen, bei denen Angaben zu Geruchsintensität und intranasaler Reizung im Vergleich zur Kontrolle bei allen Proband*innen um 10 % der Maximalbewertung bei der höchsten Testkonzentration erhöht war. Bei den 31 Proband*innen mit normaler Geruchsfunktion lag dieser Wert bei 0,27 ppm ($0,84 \text{ mg/m}^3$) für Geruchsintensität und bei 0,9 ppm ($2,8 \text{ mg/m}^3$) für intranasale Reizung. Bei 4 anosmischen Proband*innen führten erst 10,59 ppm ($32,8 \text{ mg/m}^3$) zu einer vergleichbaren Erhöhung bei der Nasenreizung. In diesem Konzentrationsbereich berichteten normosmische Proband*innen bereits über eine deutliche nasale Reizung. Weitere Untersuchungen an einem Teilkollektiv ergaben bei normosmischen Proband*innen eine signifikante Reduktion des kumulierten Inhalationsvolumens um 19 % bei 8,22 ppm ($25,5 \text{ mg/m}^3$) Propansäure. Bei anosmischen Proband*innen führte hingegen erst die höchste getestete Konzentration zu einer signifikanten Abnahme des Inhalationsvolumens; diese Konzentration reduzierte bei normosmischen Proband*innen auch die Inhalationsdauer.

Die ebenfalls in einer früheren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe analog zu Ethansäure (s. oben) bestimmte Lateralisierungsschwelle für Propansäure lag im Median bei 38 ppm ($117,8 \text{ mg/m}^3$, 25. Perzentil: 25 ppm, $77,5 \text{ mg/m}^3$). Geschlechts- oder altersspezifische Unterschiede zeigten sich nicht [38]. Dieser Befund stimmt in der Größenordnung mit den oben genannten Untersuchungen überein [54], in der bei kurzzeitiger Belastung deutliche Reizeffekte bei 59,15 ppm (183 mg/m^3) verzeichnet wurden.

Sensibilisierung

Zur Sensibilisierung nach inhalativer Exposition gegenüber Methan-, Ethan- oder Propansäure liegen keine Daten vor.

Wirkungen bei wiederholter Exposition

Methansäure

In einer subakuten Inhalationsstudie des NTP wurden F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (je 5 m + w/Konzentration) 6 h/d, 5 d/Woche zwei Wochen lang gegenüber 0, 31, 62,5, 125, 250 und 500 ppm Methansäure exponiert [57]. Die höchste eingesetzte Konzentration wirkte auf alle Mäuse und auf 4 der 10 Ratten letal. Die zweithöchste Konzentration wirkte auf eine der Mäuse letal und führte bei beiden Spezies zu einer verminderten Gewichtszunahme um mindestens 10 %. Ab 119 mg/m^3 ($62,5 \text{ ppm}$) traten bei beiden Spezies als Ausdruck der Reizwirkung von Methansäure lokale Effekte in Form von Metaplasien der Plattenepithelzellen im respiratorischen Epithel auf. Bei den männlichen Ratten waren 4/10 und bei den weiblichen Ratten 3/10 betroffen, die Schädigung wurde als minimal bis leicht eingestuft; bei Mäusen zeigten 2/10 weibliche Tiere minimale Läsionen. Ab 239 mg/m^3 wurden zusätzlich Entzündungen im respiratorischen, ab 478 mg/m^3 zusätzlich Nekrosen des respiratorischen und olfaktorischen Epithels festgestellt. Die höchste Konzentration führte auch zu Metaplasien und Entzündungen des Larynx und, bei Mäusen, zu Nekrosen des Pharynx. Systemisch fanden sich bei männlichen Mäusen ab 119 mg/m^3 , bei weiblichen ab 478 mg/m^3 leicht erhöhte relative Nierengewichte. Das Thymusgewicht war bei Mäusen ab 478 mg/m^3 , bei Ratten bei 955 mg/m^3 erniedrigt. Bei 59 mg/m^3 (31 ppm) traten keine behandlungsbedingten Effekte auf.

In einer subchronischen Inhalationsstudie des NTP wurden F344-Ratten und B6C3F1-Mäuse (je 10 m + w/Konzentration) 6 h/d, 5 d/Woche für 13 Wochen gegenüber 0, 8, 16, 32, 64 und 128 ppm ($0, 15,3, 30,6, 61,1, 122, 245 \text{ mg/m}^3$) Methansäure exponiert (siehe [Tab. 1](#); [57]). Bei den Ratten wurden weder Mortalitätsrate noch Gewichtsentwicklung durch die Exposition beeinflusst. Bei Mäusen starben bei der höchsten Konzentration je ein Männchen und Weibchen. Der NTP-Bericht führt aus, dass weder Mortalität noch klinische Symptome in Verbindung mit der Exposition der Mäuse mit der Exposition gegenüber Methansäure in Zusam-

Tab. 1 Inzidenz und Schwere^a histologischer Veränderungen im Nasenepithel von Ratten und Mäusen^b nach subchronischer 13-wöchiger Inhalation von Methansäure [57]

Effekt	Konzentration in mg/m ³ (ppm)					
	0	15,3 (8)	30,6 (16)	61,1 (32)	122 (64)	245 (128)
Ratten, respiratorisches Epithel						
<i>Platteneithelmetaplasie</i>						
m	0	0	0	0	0	9 (1,0)
w	0	0	0	0	0	6 (1,4)
Ratten, olfaktorisches Epithel						
<i>Degeneration</i>						
m	0	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)	9 (1,2)
w	0	0	0	0	0	5 (1,0)
Mäuse, olfaktorisches Epithel						
<i>Degeneration</i>						
m	0	0	0	0	0	2 (1,0)
w	0	0	0	0	2 (1,0)	5 (1,0)

^aAuf einer Skala von 1 (minimal), 2: leicht, 3: mäßig, 4: ausgeprägt

^bJe 10 m + w/Konzentration

menhang standen. Die Gewichtszunahme war bei Männchen bei 245 mg/m³, bei Weibchen bereits ab 122 mg/m³ um mehr als 10 % vermindert. Als lokale Effekte im Atemtrakt wurden bei männlichen Ratten ab 61 mg/m³ (32 ppm) (1/10 Tieren) minimale Degenerationen im olfaktorischen Epithel festgestellt, bei 122 mg/m³ (64 ppm) ebenfalls bei einer männlichen Ratte und zwei weiblichen Mäusen. Die höchste Konzentration verursachte bei der Mehrzahl der Tiere beider Spezies Platteneithelmetaplasien des respiratorischen und Degenerationen des olfaktorischen Epithels. Systemisch wurden bei männlichen Ratten sowie männlichen und weiblichen Mäusen erhöhtes Lebergewicht ohne histopathologische Veränderungen verzeichnet. Signifikante Anzeichen systemischer toxischer Effekte traten nicht auf. Im Vergleich zu den Effekten nach zweiwöchiger Exposition zeigte sich bei fortgesetzter Exposition über 13 Wochen bei Ratten weder hinsichtlich der Inzidenz noch der Schwere der Effekte eine Zunahme mit verlängerter Expositionsdauer. Vielmehr waren mehrere Effekte, die nach zwei Wochen beobachtet wurden, nach 13 Wochen nicht mehr nachweisbar [57].

Wirkungen einer inhalativen Exposition gegenüber Methansäure auf biochemische Parameter im ZNS und anderen Organen wurden an Wistar-Ratten

(5 männliche Tiere/Gruppe) untersucht, die 6 h/d für 3 oder 8 d gegenüber 39 ppm (74,5 mg/m³) exponiert wurden. Der Gehalt an Glutathion (GSH) im Gehirn war am dritten Tag erhöht, am achten jedoch wieder auf Kontrollniveau. Die Aktivität der lysosomalen sauren Proteinase war nach 3 d auf Kontrollniveau, nach 8 d erhöht. Der RNA-Gehalt und die Aktivität der Superoxiddismutase (SOD) zeigten keine Veränderung. In der Leber war am Tag 8 der GSH-Gehalt vermindert, die Aktivität der EOD (7-Ethoxycumarin-O-deethylase) erhöht, Cytochrom P450, Cytochrom-c-Oxidase, *p*-Nitrophenyl-Glukuronyltransferase und SOD zeigten keine Veränderung in Gehalt bzw. Aktivität. In der Niere waren GSH und Cytochrom-P450 nach 3 und 8 d, die EOD-Aktivität nach 3 d erhöht [58]. In einer Folgeuntersuchung an Gliazellen zeigten sich 2–3 Wochen nach der Exposition von Ratten (5 männliche Tiere, 74,5 mg/m³, 6 h/d) folgende Veränderungen: lysosomale saure Proteinase nach 2 Wochen erhöht, Peroxidase nach 2 Wochen vermindert, zyklische-Nukleotid-Phosphohydrolase und Succinatdehydrogenase nach 2 und 3 Wochen erniedrigt [59]. Nach Ansicht der Autoren der beiden Studien weisen diese Befunde auf eine mögliche Hypoxie im ZNS mit erhöhter Lipidperoxidation hin [58, 59].

Untersuchungen mit chronischer inhalativer Exposition gegenüber Methansäure liegen nicht vor.

Ethansäure

Bei männlichen Swiss Mäusen, die 6 h/d, für 5, 9 oder 14 d einer Konzentration von 136 mg Ethansäure/m³ (55,4 ppm) ausgesetzt wurden, zeigten sich im nasalen olfaktorischen Epithel histopathologische Veränderungen mit Läsionen und einem Verlust sensorischer Zellen. Das respiratorische nasale Epithel sowie die Luftröhre und Lunge zeigten keine Veränderungen. Die Schädigungen werden nach 4 d Exposition als „sehr schwer“, nach 9 d als „schwer“ und nach 14 d als „moderat“ beschrieben, nahmen also mit fortschreitender Exposition in der Schwere nicht zu, sondern ab [60].

Untersuchungen mit subchronischer oder chronischer Exposition liegen nicht vor.

Propansäure

Bewertungsrelevante tierexperimentelle Untersuchungen mit wiederholter inhalativer Exposition gegenüber Propansäure liegen nicht vor.

Mutagenität und Kanzerogenität

Methansäure wirkte in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System (S9) bei Testung bis in den zytotoxischen Bereich im Ames-Test an allen untersuchten Stämmen von *Salmonella typhimurium* (TA97, TA98, TA100, TA15135) sowie im HPRT-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) nicht mutagen. Zytogenetische Tests an CHO-Zellen in An- und Abwesenheit von S9 ergaben, dass die Zahl von Zellen mit Chromosomenaberrationen dann anstieg, wenn die Pufferkapazität des Kulturmediums überschritten wurde und der pH-Wert durch die Zugabe der Säure absank oder die tolerable Osmolalität des Kulturmediums bei zusätzlicher Pufferung überschritten wurde. Daraus wurde geschlossen, dass Methansäure selbst bzw. Methanoat (Formiat) selbst nicht klastogen wirkt. Entsprechende Ergebnisse und Schlussfolgerungen ergaben sich auch hinsichtlich der Induktion von Schwesterchromatidaustauschen (SCE) in Kulturen von V79-Hamsterzellen und Humanlymphozyten [22].

Ethansäure zeigte in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System (S9) bei Testung bis in den zytotoxischen Bereich im Ames-Test an allen untersuchten Stämmen von *Salmonella typhimurium* (TA97, TA98, TA100, TA15135) sowie bei *Saccharomyces cerevisiae* keine mutagene Wirkung. In K1-Ovarzellen von Hamstern wurden in An- und Abwesenheit von S9 Chromosomenaberrationen nur dann beobachtet, wenn das Kulturmedium infolge der Säurezugabe einen pH-Wert um 6 aufwies, nach Neutralisation blieb der Effekt aus. Im SLRL-Test an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* führte Ethansäure nicht zu Mutationen und Rekombinationen [4].

Propansäure wirkte in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System (S9) im Ames-Test an allen untersuchten Stämmen von *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA15135, TA1537, TA1538) nicht mutagen und induzierte in V79-Hamsterzellen keinen Schwesterchromatidaustausch (SCE). In Humanlymphozyten wurde bei leichter Absenkung des pH-Werts durch 2,5 mmol Propansäure/l eine schwach (weniger als 2-fach) erhöhte Zahl von SCE/Zelle bei

schwacher Zytotoxizität beschrieben. Im Knochenmark von Hamstern induzierte Propansäure nach Verabreichung i.p. keine klastogenen Effekte [61, 62].

Untersuchungen zur Kanzerogenität nach inhalativer Exposition gegenüber Methan-, Ethan- oder Propansäure liegen nicht vor.

Nach oraler Verabreichung von Propansäure im Futter von männlichen Wistar-Ratten für 25 Wochen oder lebenslang traten bei der geringeren Dosis von 264 mg/(kg KG × d) Hyperkeratose und Hyperplasie der Vormagenschleimhaut auf; in der höheren Dosis von 2640 mg/(kg KG × d) zusätzlich Papillome und Läsionen im Drüsenmagen. Nach Lebenszeitexposition wurden in der niedrigen Dosisgruppe zusätzlich Proliferation der Basalzellen, Dysplasien im Drüsenmagen und bei einem Tier ein Adenokarzinom sowie bei einem weiteren Tier eine Zyste und Proliferation in der Pylorusregion beobachtet. In der hohen Dosisgruppe wurden außerdem Papillome, z. T. mit präkanzerogenen Läsionen sowie Dysplasien der Mukosa des Drüsenmagens beschrieben. Systemische Effekte oder Hinweise auf Neoplasien in anderen Organen wurden nicht beobachtet [7, 62].

Reproduktionstoxizität

Methansäure zeigte in einer 2-Generationsstudie (gemäß OECD-Richtlinie 416) an Ratten mit oraler Verabreichung von Natriumformiat bis zur höchsten verabreichten Dosis von 1000 mg/(kg KG × d) (entsprechend 767 mg Methansäure/(kg KG × d)) in keiner Generation systemische, reproduktions- oder entwicklungsstoxische Wirkungen. Auch Studien zur Entwicklungstoxizität (gemäß OECD-Richtlinie 414) an Kaninchen (Himalayan White) sowie an Wistar-Ratten zeigten sich nach oraler Gabe von Natriumformiat am GD 8–28 (Kaninchen) bzw. GD 6–18 (Ratten) bis zur höchsten geprüften Dosis von 1000 mg/(kg KG × d) keine embryo- oder fetotoxischen oder teratogenen Effekte. In einer nicht nach Richtlinie durchgeführten Studie an Schweinen (Large White × Landrace hybrid breed) führte Kaliumdiformiat bis zur höchsten oral verabreichten Dosis von 753 mg/(kg KG × d) zu keinen konsistenten Veränderungen im Vergleich zur

Kontrolle [22]. Weiterhin wird zusammenfassend berichtet, dass bei Prüfungen mit 0,2 % Calciumformiat oder Methansäure im Trinkwasser von Wistar-Ratten über fünf Generationen sowie mit 0,4 % Calciumformiat oder Methansäure über zwei Generationen kein Einfluss auf Fertilität und Embryonalentwicklung feststellbar war [1, 63]. In *in vitro* Untersuchungen mit explantierten Ratten- und Mäuseembryonen reduzierten Methansäure oder Natriumformiat konzentrationsabhängig Embryonalwachstum und -entwicklung, letale Effekte wurden nach Exposition mit Methansäure festgestellt. Als NOEC werden 4 mmol/l Methansäure (184,1 mg/l) bzw. 6 mmol/l Natriumformiat angegeben, als LOEC ca. 18 mmol/l (828,5 mg/l). Ansäuern des Kulturmediums verstärkte die Schwere der Effekte [63].

Ethansäure (eingesetzt in Form von Apfelessig mit 5 % Ethansäure) führte nach oraler Gabe von bis zu 1600 mg/(kg KG × d) an trächtige Wistar-Ratten (je 25/Dosis) an den Trächtigkeitstagen 6–15 zu keinen substanzbedingten maternal- oder entwicklungsstoxischen Wirkungen. Bei CD-1-Mäusen traten in einer entsprechenden Untersuchung ab der zweithöchsten Dosis von 345 mg/(kg KG × d) leichte maternal-toxische Effekte auf (verminderte Gewichtszunahme, NOAEL 74,3 mg/(kg KG × d)), bei der höchsten Dosis von 1600 mg/(kg KG × d) war die Zahl an Würfen mit einem toten Fötus erhöht und die Ossifikation der Föten etwas reduziert. Bei Dutch-belted-Kaninchen traten nach entsprechender Exposition an den Trächtigkeitstagen 6–18 ab 74,3 mg/(kg KG × d) maternal toxische Effekte auf (verminderte Gewichtszunahme), ab 345 mg/(kg KG × d) traten einige Wurfverluste auf, bei der höchsten Dosis von 1600 mg/(kg KG × d) war die Trächtigkeitsrate vermindert. Kaninchen werden wegen der hohen Empfindlichkeit ihrer gastrointestinalen Bakterienflora gegenüber den bakteriziden Wirkungen von Essigsäure jedoch nicht als adäquates Tiermodell angesehen [21, 64, 65]. *In vitro* zeigten sich bei explantierten Embryonen von CD-1-Mäusen ab einer Konzentration von 4 mmol/l (240 mg/l) Ethansäure vermehrt Neuralrohrdefekte, bei höheren Konzentrationen auch weitere Entwicklungsstörungen. Bei 3 mmol/l (180 mg/l) traten keine derartigen Wirkungen auf [64].

Tab. 2 Geruchsschwellenwerte von Methan-, Ethan- und Propansäure

Alkansäure	Geruchsschwelle $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ppb)	Referenz
Methansäure	980 (514)	Cometto-Muniz und Abraham, 2010 [67]
	53000 (28000)	Nielsen et al., 1998 [20]
	12540 (6600)	Van Thriel et al., 2006 [40]
Ethansäure	15,0 (6)	Nagata, 2003 [66]
	13 (5,2)	Cometto-Muniz und Abraham, 2010 [67]
	5,5 (2,2)	Wise et al., 2007 [68]
	1500 (600)	Van Thriel et al., 2006 [40]
	360 (140)	Nielsen et al., 1998 [20]
Propansäure	17,7 (5,7)	Nagata, 2003 [66]
	110 (35)	Nielsen et al., 1998 [20]
	930 (300)	Van Thriel et al., 2006 [40]

Zu Propansäure liegen keine bewertungsrelevanten Angaben vor. Calciumpropionat zeigte in Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität nach oraler Verabreichung von bis zu 300 mg/(kg KG \times d) an den GD 6–15 an Wistar-Ratten und CD-1-Mäuse oder bis zu 400 mg/(kg KG \times d) an Hamster an den GD 6–10 und Kaninchen (GD 6–18) weder maternal- noch entwicklungsstoxische Effekte [61].

Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Für Methan-, Ethan- und Propansäure wurden die in **Tab. 2** zusammengestellten Geruchsschwellen angegeben; die Daten von Nagata [66], Cometto-Muniz und Abraham [67] sowie Wise et al. [68] stammen aus Einzeluntersuchungen mit definierter Methodik, die anderen Angaben aus Zusammenstellungen ohne nähere Angaben zur Durchführung.

Die Geruchsschwelle für Methansäure – das Anfangsglied der Reihe, das als einziger Vertreter keine Alkylkette an der COOH-Gruppe aufweist – liegt um Größenordnungen höher als für alle anderen Alkansäuren. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wahrnehmungsschwelle wurden nicht beobachtet [67]. Soweit überhaupt entsprechende Daten für Vergleiche vorliegen, scheinen die *n*-Alkansäuren niedrigere Geruchsschwellen aufzuweisen als die strukturierten Vertreter mit verzweigter Alkylkette.

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

Im Gefahrstoffrecht der EU (EG-Verordnung 1272/2008, CLP VO) sind Methan-, Ethan- und Propansäure hinsichtlich ihrer haut- und augenreizenden Wirkung klassiert (H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden) [69]. Die Internationale Krebsforschungsbehörde IARC hat keine dieser Verbindungen hinsichtlich kanzerogener Effekte eingestuft [70].

Für Methansäure wird im Registrierungsdossier gemäß REACH ein DNEL für die Allgemeinbevölkerung von 3 mg/m³ angeführt. Als Ausgangsbasis diente der für eine Exposition von 8 h abgeleitete EU-Arbeitsplatzrichtgrenzwert (EU Indicative Occupational Exposure Limit Value, IOELV) von 9 mg/m³ zum Schutz vor Reizeffekten. Mit einem Extrapolationsfaktor von 3 zum Schutz empfindlicher Personengruppen in der Bevölkerung und möglicherweise kontinuierlicher Exposition wurde der genannte DNEL abgeleitet. Der stechende Geruch von Methansäure wird als Warnzeichen gesehen, der eine fortgesetzte Exposition oder eine Exposition gegenüber reizenden Konzentrationen verhindert. Es wird davon ausgegangen, dass der auf Basis lokaler Effekte abgeleitete Wert auch vor systemischen Wirkungen schützt [22]. Auch ein von Nielsen et al. [20] zum Schutz vor sensorischer Reizung abgeleiteter Wert in Höhe von 2 mg/m³ geht vom IOELV

aus, dabei wurde ein Faktor 4 zum Schutz empfindlicher Personen veranschlagt. Ein zusätzlicher von Nielsen et al. [43] abgeleiteter „gesundheitsbasierter“ Wert basiert auf den Befunden zur Zunahme des Atemwegwiderstands bei Meerschweinchen und wurde mit 0,3 mg/m³ um den Faktor 2 unterhalb der niedrigsten an Meerschweinchen geprüften und noch wirksamen Konzentration gesetzt [20].

Für Ethansäure wird im Registrierungsdossier gemäß REACH ein DNEL von 25 mg/m³ angeführt. Als Ausgangsbasis dient eine NOAEC von 25 mg/m³ aus einer Humanstudie, Blaskewicz et al. [37], mit akuter Exposition von Proband*innen, aus der ohne weitere Extrapolationsfaktoren der DNEL hergeleitet wird [64]. Dieselbe Konzentration liegt auch der Ableitung des EU-LCI auf Basis der Studie von Ernstgaard et al. [37] zugrunde. Diese wird hier jedoch als LOAEC betrachtet [71]. Ein von Nielsen et al. [20] zum Schutz vor sensorischer Reizung abgeleiteter Wert von 2,5 mg/m³ geht von Berichten über Reizeffekte am Menschen von 3 ppm (7,5 mg/m³) aus. Ein zusätzlicher von Nielsen et al. [20] abgeleiteter „gesundheitsbasierter“ Wert in Höhe von 1,0 mg/m³ basiert wiederum wie bei Methansäure auf den Befunden zur Zunahme des Atemwegwiderstands bei Meerschweinchen, wobei hier ein Sicherheitsfaktor von 10 angesetzt wurde.

Zur Ableitung des EU-LCI für Propansäure wurde wie bei Ethansäure eine Humanstudie mit akuter Exposition herangezogen und aus einer LOAEC von 30,5 mg/m³ ein Wert von 1,5 mg/m³ abgeleitet [71]. Im Registrierungsdossier wird diese Konzentration aus einer Humanstudie mit akuter Exposition als NOAEC bewertet und mit Umrechnung auf kontinuierliche Exposition und einem Intraspeziesfaktor von 2 ein DNEL in Höhe von 3,7 mg/m³ zum Schutz vor lokalen Reizeffekten abgeleitet. Ergänzend wird ein DNEL zum Schutz vor systemisch-toxischen Effekten mithilfe einer Pfad-zu-Pfad-Übertragung aus einer Fütterungsstudie an Hunden aufgeführt, der mit 18,3 mg/m³ deutlich höher als der vorgenannte DNEL liegt. Als POD diente dabei der NOAEL von 733 mg/(kg KG \times d) aus der 90-d-Fütterungsstudie, für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation wurde

von 50 % Resorption bei oraler und vollständiger Resorption bei inhalativer Exposition ausgegangen [61]. Nielsen et al. [20] diskutieren, dass eine Konzentration von 9 mg/m^3 vor sensorischer Reizung schützen dürfte, wobei dieser Wert wiederum aus Arbeitsplatzgrenzwerten mit einem Faktor 4 abgeleitet wurde, die selbst aus Daten zum RD_{50} aus Tierversuchen resultieren. Unter Berücksichtigung zusätzlicher Daten aus einer Studie zu Geruchswahrnehmung und sensorischer Reizung wurde ein Wert von 3 mg/m^3 als Leitwert für sensorische Reizung vorgeschlagen. Der „gesundheitsbasierte“ Wert beruht auf einem LOAEL aus einer Fütterungsstudie an Ratten und wurde mithilfe einer Pfad-zu-Pfad-Übertragung abgeleitet [20]. Ein Vergleich mit den DNEL zu Propansäure (s. oben) lässt erkennen, dass ein so abgeleiteter Wert zum Schutz vor systemisch toxischen Effekten nicht vor lokalen Zeffekten im Atemtrakt schützt.

In Deutschland gilt am Arbeitsplatz für Methansäure ein Grenzwert (AGW) von 5 ppm ($9,5 \text{ mg/m}^3$), der dem IOELV (s. oben) entspricht, und zum Schutz vor lokalen Wirkungen in den oberen Atemwegen aufgestellt wurde [3]. Für Ethansäure stellt nach Ansicht des europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses für Grenzwerte berufsbedingter Exposition (SCOEL) die Reizwirkung die kritische Wirkung dar. Auf Basis der Befunde zur sensorischen Reizung von Proband*innen bei akuter Exposition [37–39] wurde ein IOELV von 10 ppm (25 mg/m^3) festgelegt [72]. Dieser Wert wurde in Deutschland als AGW für Essigsäure übernommen. Auch der IOELV von 10 ppm ($30,8 \text{ mg/m}^3$) für Belastungen am Arbeitsplatz gegenüber Propansäure wurde auf Basis von Akutstudien an Proband*innen zur sensorischen Reizung aufgestellt, wobei der NOAEL für objektive lokale Effekte erst oberhalb dieser Konzentration gesehen wird [7]. Für Propansäure wurde der IOELV in Deutschland als AGW (31 mg/m^3) übernommen.

Ableitung der Richtwerte in der Innenraumluft

Die Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft sollte gemäß Basisschema des AIR vorrangig auf der Grundlage von Humanstudien erfolgen. Für die

hier bewerteten Alkansäuren liegen nur begrenzt Humandaten vor, um Richtwerte ableiten zu können. Aus diesem Grund erfolgt im Falle des Fehlens solcher Daten die Ableitung auf Basis von tierexperimentellen Untersuchungen. Zur Beurteilung der sensorischen Reizwirkung von Innenraumluft-Schadstoffen können gemäß des bei der 8. Sitzung (2018) des AIR gefassten Beschlusses zusätzlich auch die Ergebnisse aus den Alarientests herangezogen werden. Bei diesen Tests wird in Mäusen die Abnahme der Atemfrequenz aufgrund der Exposition gegenüber einer Substanz mit sensorischer Reizwirkung gemessen. Als Bewertungskriterium wird hierbei die RD_{50} (50 % decrease in respiratory rate) ermittelt. Das ist die Konzentration, welche zu einer Abnahme der Atemfrequenz um 50 % führt. Der RD_{50} aus dem Alarie Test mit Mäusen korreliert sehr gut mit NOAECs aus Studien mit kontrollierter Kurzzeit-Humanexposition = $\text{RD}_{50}/40$ [73].

Die lokalen Wirkungen auf den Atemtrakt sind als die wesentlichen Wirkungen einer inhalativen Exposition gegenüber Methan-, Ethan- bzw. Propansäure anzusehen. Derartige Effekte wurden in Humanstudien mit akuter kontrollierter Exposition von Proband*innen gegenüber Ethan- und Propansäure sowie tierexperimentell in Untersuchungen mit langfristiger wiederholter Exposition von Ratten und Mäusen mit Methan- und Ethansäure belegt. Unspezifische toxische Wirkungen wie verminderte Gewichtszunahme oder Veränderungen in anderen Organen außerhalb des Atemtraktes traten in tierexperimentellen Studien erst bei höheren Konzentrationen zusätzlich auf.

Wenn die sensorische Reizwirkung im Wesentlichen durch die Expositionskonzentration und weniger durch die Expositionsdauer bestimmt wird, kann laut Basisschema [74] auf eine zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration verzichtet werden. Eine Umrechnung auf kontinuierliche Exposition erfolgt bei den hier bewerteten Alkansäuren daher nicht.

Methansäure

Zur Ableitung von Richtwerten für Methansäure in der Innenraumluft liegen keine geeigneten Befunde aus Humanstudien vor.

Die für Methansäure berichteten Untersuchungsergebnisse mit Meerschweinchen (Abschnitt *Irritation [sensorische Reizwirkung]*) weisen Defizite in der Beschreibung zur Durchführung der Untersuchungen auf, die beschriebenen Effekte deuten jedoch darauf hin, dass schon geringe Konzentrationen Methansäure bei Meerschweinchen eine deutliche Bronchokonstriktion hervorrufen können. Es ist bekannt, dass Meerschweinchen wegen ihrer ausgeprägten glatten Bronchialmuskulatur sehr empfindlich (empfindlicher als Ratten und Mäuse) auf lokale Atemreizstoffe reagieren [75]. Ähnliche Effekte wurden auch bei der Exposition von Meerschweinchen gegenüber Ethansäure beschrieben [42]. Die Relevanz der Befunde im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf den Menschen erscheint unklar. Aus diesem Grund und wegen der Unsicherheiten bei der Extrapolation tierexperimenteller Befunde nach einmaliger Kurzzeiteexposition auf eine fortgesetzte Exposition werden die Befunde an Meerschweinchen nicht zur Ableitung von Richtwerten für Methansäure verwendet.

Zur Ableitung der Richtwerte für Methansäure werden die Befunde tierexperimenteller Untersuchungen aus einer subakuten und subchronischen Inhalationsstudie mit Ratten und Mäusen herangezogen [57]. In der subakuten Studie betrug die NOAEC 59 mg/m^3 (31 ppm). In der subchronischen Studie wurde bei 61 mg/m^3 (32 ppm) bei einem von 10 Tieren minimale Degeneration des olfaktorischen Epithels beobachtet. Die Verfasser des NTP-Berichtes sehen die NOAEC bei subchronischer Exposition von 122 mg/m^3 (64 ppm). Auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse aus der subakuten Studie sollte aus Sicht des AIR jedoch insgesamt von einer NOAEC von 61 mg/m^3 (32 ppm) bei subchronischer Exposition ausgegangen werden. Die LOAEC beträgt demnach 122 mg/m^3 (64 ppm). Bei dieser Konzentration traten jeweils minimale bis leichte Metaplasien im respiratorischen sowie Degenerationen im olfaktorischen Epithel auf [57].

Richtwert II. Für die Richtwertableitung von Methansäure ergeben sich folgende Extrapolationsfaktoren:

- Faktor 3 zur Interspeziesextrapolation,
- Faktor 2 zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition,
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen,
- Faktor 2 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern
- Gesamtfaktor: 120

Somit ergibt sich:

$$122 \text{ mg/m}^3: 120 = 1,0 \text{ mg/m}^3.$$

Als Richtwert II für Methansäure ergibt sich eine Konzentration von 1,0 mg/m³.

Richtwert I. Zur Ableitung des Richtwerts I wird von der in der NTP-Studie [57] angegebene NOAEC von 32 ppm (61 mg/m³) ausgegangen. Entsprechend der herangezogenen Extrapolationsfaktoren wie zuvor ergibt sich:

$$61 \text{ mg/m}^3: 120 = 0,51 \text{ mg/m}^3.$$

Als Richtwert I für Methansäure wird eine Konzentration von 0,51 mg/m³ festgelegt.

Auf Basis des Alarietests (RD₅₀ von 832 mg/m³) ergäbe sich mit einem Extrapolationsfaktor von 40 (Extrapolation Alarie-Test NOAEC Mensch) × 20 (interindividuelle Unterschiede und Kinderfaktor) ein Richtwert I von 1,0 mg/m³.

Ethansäure

Die Ableitung von Richtwerten für Ethansäure erfolgt auf Grundlage humanexperimenteller Untersuchungen zur sensorischen Reizung durch Ethansäure. Hierzu liegen Studienergebnisse vor, die auf eine LOAEC bzw. NOAEC schließen lassen.

Richtwert II. Die Ableitung des Richtwertes II erfolgt auf Grundlage von Daten bei Proband*innen, die über einen Zeitraum von 3 Wochen in ihrem Schlafzimmer gegenüber Ethansäure exponiert wurden [41]. In dieser Untersuchung wurden bei 30 ppm Ethansäure (74 mg/m³) erste Reizeffekte berichtet. Diese Konzentration wird als LOAEC interpretiert.

Für die Richtwertableitung ergeben sich folgende Extrapolationsfaktoren:

- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen,

- Faktor 2 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern
- Gesamtfaktor: 20

Somit ergibt sich:

$$74 \text{ mg/m}^3: 20 = 3,7 \text{ mg/m}^3.$$

Als Richtwert II für Ethansäure ergibt sich eine Konzentration von 3,7 mg/m³.

Richtwert I. Aus den humanexperimentellen Untersuchungsergebnissen der Studien von Ernstgard et al. (2006) [37], Blaszkewicz et al. (2007) [38] und van Thriel et al. (2008) [39] kann eine NOAEC von 25 mg/m³ zugrunde gelegt werden.

Für die Richtwertableitung ergeben sich folgende Extrapolationsfaktoren:

- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen,
- Faktor 2 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern
- Gesamtfaktor: 20

Somit ergibt sich:

$$25 \text{ mg/m}^3: 20 = 1,25 \text{ mg/m}^3.$$

Für Ethansäure wird ein Richtwert I von (gerundet) 1,3 mg/m³ festgelegt.

Die Geruchsschwellen für Ethansäure (s. Abschnitt *Geruchswahrnehmung*) liegen deutlich unterhalb des festgelegten RW I und teilweise auch unterhalb des RW II. Geruchliche Auffälligkeiten aufgrund einer Ethansäure-Exposition im Innenraum sind daher auch bei Einhaltung des RW I zu erwarten.

Propansäure

Zur Ableitung von Richtwerten für Propansäure kann auf Untersuchungsergebnisse aus humanexperimentellen Studien zurückgegriffen werden.

Richtwert II. Für Propansäure wurden in ähnlichen Untersuchungen, wie sie mit Ethansäure durchgeführt wurden, bei akuter Exposition von Proband*innen chemosensorische Reizeffekte untersucht. Dabei gaben die Proband*innen bei 10 ppm (31 mg/m³) Geruchsintensität und -lästigkeit sowie Augenreizung an. Geruchsintensität und -lästigkeit nahmen im Laufe der Exposition ab. Chemosensorische Messungen (Rhinomanometrie, Konzen-

tration des Neuropeptids Substanz P in der nasalen Lavage, Lidschlussfrequenz) zeigten keine expositionsbedingten Veränderungen [38, 39]. Die genannten Befunde zeigen, dass Propansäure hinsichtlich sensorischer Reizung bei akuter Einwirkung eine der Ethansäure vergleichbare Wirkungsstärke aufweist. Die Konzentration von 31 mg/m³ wird als LOAEC gewertet.

Für die Richtwertableitung ergeben sich folgende Extrapolationsfaktoren:

- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen,
- Faktor 2 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern
- Gesamtfaktor: 20

Somit ergibt sich:

$$31 \text{ mg/m}^3: 20 = 1,55 \text{ mg/m}^3.$$

Als Richtwert II für Propansäure ergibt sich (gerundet) eine Konzentration von 1,6 mg/m³.

Richtwert I. Aus den zur Ableitung des Richtwertes II herangezogenen Studien von Blaszkewicz et al. (2007) [38] und van Thriel et al. (2008) [39] kann für Propansäure eine NOAEC in Höhe von 5 ppm (15,5 mg/m³) zugrunde gelegt werden.

Für die Richtwertableitung ergeben sich folgende Extrapolationsfaktoren:

- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität bei lokal reizenden Stoffen,
- Faktor 2 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern
- Gesamtfaktor: 20

Somit ergibt sich:

$$15,5 \text{ mg/m}^3: 20 = 0,775 \text{ mg/m}^3.$$

Als Richtwert I wird für Propansäure eine Konzentration von (gerundet) 0,78 mg/m³ festgelegt.

Da keine inhalativen Studien vorliegen, die systemische Wirkungen überprüft haben, wird zusätzlich eine Pfad-zu-Pfad Extrapolation für orale Expositionen durchgeführt. Hierbei wird auf zwei in DFG-MAK [7, 62] zitierte tierexperimentelle Studien zurückgegriffen. In einer 90-Tage-Fütterungsstudien mit Sprague-Dawley-Ratten traten ab der niedrigsten Dosis von 620 mg/kg KG und Tag bei den Tieren do-

sisabhängig Schleimhautveränderungen des Vormagens im Sinne einer Proliferationsakanthose und Retentionshyperkeratose auf. Diese Effekte gehen sehr wahrscheinlich auf die Reizwirkung zurück und werden nicht als systemische Effekte gewertet. Nur bei den männlichen Ratten der höchsten Dosisgruppe (5000 mg/kg KG und Tag) waren der Futterverbrauch, die Körpergewichtsentwicklung und das relative Nierengewicht reduziert. Bei den weiblichen Tieren waren ab der niedrigsten Dosis von 620 mg/kg KG und Tag die Körpergewichtsentwicklung und das relative Nierengewicht sowie bei der höchsten Dosis das relative Herz- und Lebergewicht erhöht. Vor diesem Hintergrund wird die Dosis von 620 mg/kg KG und Tag als LOAEL interpretiert. Die Pfad-zu-Pfad-Umrechnung dieses LOAELs in eine inhalative Expositionskonzentration, nach Basisschema [74] werden hier als Defaultwerte ein Körpergewicht von 70 kg und ein tägliches Atemvolumen von 20 m³ eingesetzt, entspricht einer LOAEC von 2170 mg/m³. Zur Extrapolation von einer LOAEC auf eine NOAEC wird ein Faktor von 3 sowie von einer subchronischen auf eine chronische Exposition ein Faktor von 2 herangezogen. Die Interspeziesvariabilität wird gemäß Basisschema [74] mit Faktor 4 (Ratte) sowie Faktor 2,5 (Dynamik) berücksichtigt. Für interindividuelle Variabilität sowie die besondere Empfindlichkeit von Kindern wird ein Faktor von 10 bzw. 2 herangezogen. Auf Grundlage dieser Studie ergäbe sich somit ein RW I von 1,8 mg/m³.

In der im Abschnitt *Mutagenität und Kanzerogenität* zitierten Kanzerogenitätsstudie wurden nach lebenslanger oraler Verabreichung von Propansäure an männlichen Wistar-Ratten bei den beiden Dosisstufen von 264 mg/kg KG und Tag bzw. 2640 mg/kg KG und Tag keine systemischen Effekte beobachtet [7, 62]. Die Pfad-zu-Pfad-Umrechnung des NOAELs von 2640 mg/kg KG und Tag in eine inhalative Expositionskonzentration entspricht einer NOAEC von 9240 mg/m³.

Zur Berücksichtigung der Interspeziesvariabilität wird ein Faktor von 10 (Faktor 4 (Ratte) × Faktor 2,5 (Dynamik)) eingesetzt. Für interindividuelle Variabilität sowie die besondere Empfindlichkeit von Kindern wird ein Faktor von 10 bzw. 2 he-

rangezogen. Damit ergäbe sich ein RW I von 46 mg/m³.

Selbst wenn die niedrigere Dosisstufe aus dieser Studie von 264 mg/kg KG und Tag als NOAEL herangezogen würde, was einer inhalativen Expositionskonzentration von 924 mg/m³ entspricht, würde dies unter Berücksichtigung der genannten Extrapolationsfaktoren zu einem RW I von 4,6 mg/m³ führen, der deutlich über dem auf Basis von humanexperimentellen Studien abgeleiteten RW I von 0,78 mg/m³ für Propansäure liegt.

Daraus folgt, dass bei dem aus der Humanstudie abgeleiteten RW I auch nicht mit systemischen Wirkungen aufgrund einer inhalativen Propansäure-Exposition zu rechnen ist.

Die Geruchsschwellen für Propansäure (s. Abschnitt *Geruchswahrnehmung*) liegen teilweise unterhalb des festgelegten RW I. Geruchliche Auffälligkeiten aufgrund einer Propansäure-Exposition im Innenraum können daher auch bei Einhaltung des RW I auftreten.

Zum Umgang mit Richtwertüberschreitungen wird auf das Kapitel 4.3 der Handreichung des AIR zur „Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten“ verwiesen [76].

Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Jens Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes mit Beiträgen von Martin Kraft, Inge Mangelsdorf, Cerstin Finke, Claudia Röhl und Madlen David erstellt.

Literatur

1. DFG (2000) Ameisensäure, in Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. In: Greim H (Hrsg) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Bd. 31. Wiley-VCH, Weinheim, Germany <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6418d0031>
2. Hietala J et al (2016) Formic Acid. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–22
3. DFG (2003) Formic acid. In: The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–12 <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6418e0019>
4. DFG (2011) Acetic acid. In: The MAK-Collection Part I: MAK Value Documentations, Bd. 26.

5. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–9 <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6419e0026a>
5. Le Berre C et al (2013) Acetic Acid. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–34
6. Samel U-R et al (2017) Propionic Acid and Derivatives. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 1–20
7. DFG (2010) Propionsäure, in Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. In: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Bd. 48. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 9 <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7909d0048>
8. Maraun W, Unger P, Sängler S (2016) Ameisen- und Essigsäure in der Raumluft von Fertighäusern in Holzständer-Bauweise, in Umwelt, Gebäude & Gesundheit: Schadstoffe, Gerüche und Sanierung. Ergebnisse des 11. AGÖF-Fachkongresses in Hallstadt bei Bamberg, November 2016, S 27 ISBN 978-3-930576-10-4.
9. Zellweger C et al Schadstoffemissionsverhalten von Baustoffen. 1997, EMPA, im Auftrag des Bundesamts für Energie. http://www.empa-ren.ch/ren/Projekte_Umwelt/Schadstoffemissionen%20von%20Baustoffen.htm. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
10. Salthammer T (2016) Very volatile organic compounds: an understudied class of indoor air pollutants. Indoor Air 26(1):25–38. <https://doi.org/10.1111/ina.12173>
11. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
12. Schieweck A (2021) Very volatile organic compounds (VVO) as emissions from wooden materials and in indoor air of new prefabricated wooden houses. Build Environ 190:107537. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.107537>
13. Uchiyama S et al (2015) Gaseous chemical compounds in indoor and outdoor air of 602 houses throughout Japan in winter and summer. Environ Res 137:364–372
14. Suzuki N et al (2020) Concentrations of Formic Acid, Acetic Acid, and Ammonia in Newly Constructed Houses. Int J Environ Res Public Health. <https://doi.org/10.3390/ijerph17061940>
15. Nazaroff WW, Weschler CJ (2020) Indoor acids and bases. Indoor Air 30(4):559–644. <https://doi.org/10.1111/ina.12670>
16. Sherertz P (1994) Acetic Acid. Department of Health. Division of Health Hazards Control, Virginia
17. (2014) Propionic Acid. In: Gad SD (Hrsg) Encyclopedia of Toxicology, Bd. 3. Elsevier, Amsterdam, S 1105–1107
18. Liesivuori J (2014) Formic Acid. In: Encyclopedia of Toxicology, Bd. 2. Elsevier, Amsterdam, S 659–661
19. Pravas JD (2014) Acetic Acid. In: Encyclopedia of Toxicology, Bd. 1. Elsevier, Amsterdam, S 33–35
20. Nielsen G et al (1998) Indoor Air Guideline Levels for Formic, Acetic, Propionic and Butyric Acid. Indoor Air 5:8–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.1998.tb00028.x>
21. (2008) Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance Acetic Acid of the fourth stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC. <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022 (Draft Assessment Report (DAR)—public version.)
22. (2017) Formic acid. <http://echa.europa.eu/>. Zugegriffen: 10. Aug. 2016

23. (2011) COT Statement on the effects of chronic dietary exposure to methanol. In: Department of Health. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, S 1–22
24. Pomare EW, Branch WJ, Cummings JH (1985) Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest* 75(5):1448–1454
25. Simoneau C et al (1994) Measurement of whole body acetate turnover in healthy subjects with stable isotopes. *Biol Mass Spectrom* 23(7):430–433
26. Richards RH et al (1982) Acetate metabolism in normal human subjects. *Am J Kidney Dis* 2(1):47–57
27. Mittendorfer B et al (1998) Regional acetate kinetics and oxidation in human volunteers. *Am J Physiol* 274(6):E978–83
28. Pouteau E et al (1996) Kinetic aspects of acetate metabolism in healthy humans using 1–13C. acetate. *Am J Physiol* 271(1):E58–64
29. Smith D et al (2016) Breath concentration of acetic acid vapour is elevated in patients with cystic fibrosis. *J Breath Res* 10(2):21002
30. Dryahina K et al (2014) Exhaled breath concentrations of acetic acid vapour in gastro-esophageal reflux disease. *J Breath Res* 8(3):37109
31. Pollitt RJ et al (1997) Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1(7):1–202
32. Thomason MJ et al (1998) A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 20(3):331–343
33. Amdur MO (1959) The physiological response of guinea pigs to atmospheric pollutants. *Int J Air Pollut* 1(3):170–183
34. Amdur MO (1960) The response of guinea pigs to inhalation of formaldehyde and formic acid alone and with a sodium chloride aerosol. *Int J Air Pollut* 3:201–220
35. Amdur MO, Mead J (1958) Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. *Am J Physiol* 192(2):364–368
36. Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* 48(1):6–18
37. Ernstgard L et al (2006) Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. *Toxicol Lett* 165(1):22–30
38. Blaszkewicz M et al (2007) Endbericht zum Verbundprojekt „Abgrenzung und Differenzierung irritativer und belastigender Effekte von Gefahrstoffen“ (FF228). http://www.dguv.de/ifa/de/pro/br01/ff-fp0228a/Endbericht_ff228.pdf. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
39. Van Thriel C et al (2008) Reizwirkungen durch organische Carbonsäuren – Ergebnisse experimenteller Expositionsstudien, in 48. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Tagungsbande/DGAUM_Tagungsband_2008.pdf. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
40. van Thriel C et al (2006) From chemosensory thresholds to whole body exposures-experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 79(4):308–321
41. Dalton P, Dilks D, Hummel T (2006) Effects of long-term exposure to volatile irritants on sensory thresholds, negative mucosal potentials, and event-related potentials. *Behav Neurosci* 120(1):180–187
42. Amdur MO (1961) The respiratory response of guinea pigs to the inhalation of acetic acid vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 22:1–5
43. Nielsen GD (2018) Sensory irritation of vapours of formic, acetic, propionic and butyric acid. *Regul Toxicol Pharmacol* 99:89–97
44. Gagnaire F et al (2002) Sensory irritation of acetic acid, hydrogen peroxide, peroxyacetic acid and their mixture in mice. *Ann Occup Hyg* 46(1):97–102
45. Morris JB et al (1985) Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. *J Appl Physiol* 94(4):1563–1571
46. de Ceauriz JC et al (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 9(2):137–143
47. Hey K et al (2009) Neurobehavioral effects during exposures to propionic acid—an indicator of chemosensory distraction? *Neurotoxicology* 30(6):1223–1232
48. Blaszkewicz M et al (2016) Abschlussbericht zum Vorhaben „Irritative Effekte: Zeitextrapolation, intra- und interindividuelle Unterschiede“ (FP-0326). Bericht vom 08.01.2016. Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund. http://www.dguv.de/projektseitenbank/0326/abschlussbericht_dg_0326_publicierbar.pdf. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
49. Juran S et al (2013) Electrophysiological Correlates of Impaired Response Inhibition During Inhalation of Propionic Acid. *J Psychophysiol* 27(3):131–141. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000098>
50. Robin O et al (1999) Basic emotions evoked by eugenol odor differ according to the dental experience. A neurovegetative analysis. *Chem Senses* 24(3):327–335
51. Johnson BN, Mainland JD, Sobel N (2003) Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactory system. *J Neurophysiol* 90(2):1084–1094
52. Ferdenzi C et al (1776) Viewing Olfactory Affective Responses Through the Sniff Prism: Effect of Perceptual Dimensions and Age on Olfactory Responses to Odors. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635683>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
53. Kendal-Reed M et al (1998) Human responses to propionic acid. I. Quantification of within- and between-participant variation in perception by normosmics and anosmics. *Chem Senses* 23(1):71–82
54. Walker JC et al (2001) Human responses to propionic acid. II. Quantification of breathing responses and their relationship to perception. *Chem Senses* 26(4):351–358
55. Walker JC et al (2001) Human breathing and eye blink rate responses to airborne chemicals. *Environ Health Perspect* 109(4):507–512
56. Kendal-Reed M, Walker JC, Morgan WT (2001) Investigating sources of response variability and neural mediation in human nasal irritation. *Indoor Air* 11(3):185–191
57. NTP (1992) NTP Technical Report on Toxicity Studies of Formic acid (CAS: 64-18-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice, S 1–62. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox019.pdf. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
58. Zitting A, Savolainen H (1980) Biochemical effects of subacute formic acid vapor exposure. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 27(1):157–162
59. Savolainen H, Zitting A (1980) Glial cell effects of subacute formic acid vapour exposure. *Acta Pharmacol Toxicol* 47(3):239–240
60. Zissu D (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J Appl Toxicol* 15(3):207–213
61. ECHA Dissemination (2017) Propionic acid. <http://echa.europa.eu/>. Zugegriffen: 10. Aug. 2016
62. DFG (2003) Propionsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Bd. 37. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, S 9 <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7909d0037>
63. HCN, Formic acid (CAS No: 64-18-6). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits, a.c.o.t.H.C.o.t.N. Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, Editor. 2005: The Hague, The Netherlands. <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0015osh149.pdf>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
64. ECHA Dissemination (2017) Acetic acid. <http://echa.europa.eu/>. Zugegriffen: 10. Aug. 2016
65. EFSA (2014) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetic acid. *Efsa J* 11(1):1–57
66. Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method, in Odor Measurement. http://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
67. Cometto-Muniz JE, Abraham MH (2010) Structure-activity relationships on the odor detectability of homologous carboxylic acids by humans. *Exp Brain Res* 207(1–2):75–84
68. Wise PM et al (2007) Human odor detection of homologous carboxylic acids and their binary mixtures. *Chem Senses* 32(5):475–482
69. ECHA C&L Inventory Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification—Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). 2017 2014. <http://clp-inventory.echa.europa.eu/>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
70. IARC (2021) Agents Classified by the IARC Monographs. List of Classifications. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
71. EU-LCI Working Group (2016) Agreed EU-LCI values, in Agreed EU-LCI values. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/22321/attachments/1/translations/en/renditions/native> (Erstellt: 12.2016). Zugegriffen: 20. Okt. 2022
72. SCOEL (2012) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acetic acid. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?doid=7877&langId=en>. Zugegriffen: 20. Okt. 2022
73. Mangelsdorf I et al (2021) Risk assessment for irritating chemicals—Derivation of extrapolation factors. *Int J Hyg Environ Health* 232:113668. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113668>
74. Ad-hoc AG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsblatt 55(2):279–290. <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1420-0>
75. Fowler EH, Dodd DE (1987) Respiratory tract changes in guinea pigs, rats, and mice following a single six-hour exposure to methyl isocyanate vapor. *Environ Health Perspect* 72:109–116
76. (2007) Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumluftthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsblatt 50(7):990–1005

Anhang

Tab. 3 Derivation of indoor air guide values: key data			
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
Substance	Methanoic acid (Formic acid)		
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	607-001-00-0	–	–
EC No	200-579-1	–	–
CAS No	64-18-6	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	final	–	–
Guide value II (RW II–Health hazard value)	1,0	mg/m ³	–
Guide value I (RW I–Precautionary value)	0,51	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ (ppm)=	1,9	mg/m ³	–
Year	2022	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	NTP (1992) [57]	–	–
Species	Rat, F344	–	–
Route/type of study	Inhalation	–	–
Study length	Subchronic	–	–
Inhalation exposure duration	6 h/d, 5 d/wk	–	–
Critical endpoint	respiratory tract epithelial lesions	–	–
POD	LOAEC/NOAEC	–	–
POD Value	122/61	mg/m ³	–
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	n. a.	–	–
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n.a.	–	–
Adjusted study length factor	2	–	–
Route-to-route extrapolation factor	n. a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.	–	–
Interspecies factor	3	–	–
Intraspecies factor	10	–	General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2	–	Children
Other adjustment factors	–	–	–
<i>Quality of whole database</i>			
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	120	–	–
POD/TAF (RW II)	1,0	mg/m ³	Calculated value; Guide value II: 1,0 mg/m ³
POD/TAF (RW I)	0,51	mg/m ³	Calculated value; Guide value I: 0,51 mg/m ³

Tab. 4 Derivation of indoor air guide values: key data

Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
Substance	Ethanoic acid (Acetic acid)		
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	607-002-00-6	–	–
EC No	200-580-7	–	–
CAS No	64-19-7	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	final	–	–
Guide value II (RW II–Health hazard value)	3,7	mg/m ³	–
Guide value I (RW I–Precautionary value)	1,3	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ (ppm)=	2,5	mg/m ³	–
Year	2022	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Dalton et al. (2006) [41], Ernstgard et al. (2006) [37], Blaszewicz et al. (2007) [38], van Thriel et al. (2008) [39]	–	–
Species	Human	–	–
Route/type of study	Inhalation	–	–
Study length	Short term	–	–
Inhalation exposure duration	–	–	–
Critical endpoint	Sensory Irritation	–	–
POD	LOAEC/NOAEC	–	–
POD Value	74/25	mg/m ³	–
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	n. a.	–	–
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n.a.	–	–
Adjusted study length factor	n.a.	–	–
Route-to-route extrapolation factor	n. a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.	–	–
Interspecies factor	n.a.	–	–
Intraspecies factor	10	–	Irritation, general population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2	–	Children
Other adjustment factors	–	–	–
Quality of whole database	–	–	–
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	20	–	–
POD/TAF (RW II)	3,7	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 3,7 mg/m ³
POD/TAF (RW I)	1,25	mg/m ³	Calculated value; Guide value I: 1,3 mg/m ³

**Tab. 5** Derivation of indoor air guide values: key data

Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
Substance	Propanoic acid (Propionic acid)		
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	607-089-00-0	–	–
EC No	201-176-3	–	–
CAS No	79-09-4	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	final	–	–
Guide value II (RW II–Health hazard value)	1,6	mg/m ³	–
Guide value I (RW I–Precautionary value)	0,78	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ (ppm)=	3,08	mg/m ³	–
Year	2022	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Blaszkwicz et al. (2007) [38], van Thriel et al. (2008) [39]	–	–
Species	Human	–	–
Route/type of study	Inhalation	–	–
Study length	Short term	–	–
Inhalation exposure duration	–	–	–
Critical endpoint	Sensory Irritation	–	–
POD	LOAEC/NOAEC	–	–
POD Value	31/15,5	mg/m ³	–
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	n. a.	–	–
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n.a.	–	–
Adjusted study length factor	n.a.	–	–
Route-to-route extrapolation factor	n. a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.	–	–
Interspecies factor	n.a.	–	–
Intraspecies factor	10	–	Irritation, general population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2	–	Children
Other adjustment factors Quality of whole database	–	–	–
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	20	–	–
POD/TAF (RW II)	1,55	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value II: 1,6 mg/m ³
POD/TAF (RW I)	0,775	mg/m ³	Calculated value; Rounded guide value I: 0,78 mg/m ³