

Richtwerte für die Innenraumluft: Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische (C₉–C₁₄)

Kohlenwasserstofflösungsmittel (KWL) haben sich in den letzten Jahrzehnten zu einer der am weitesten verwendeten Lösungsmittelgruppen entwickelt. KWL stellen komplexe Gemische mit unterschiedlichen Anteilen an aliphatischen, alicyclischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen (KW) dar. Eine Unterteilung der KWL erfolgt üblicherweise nach dem Anteil an aromatischen Kohlenwasserstoffen [1, 2]. In der **■ Tabelle 1** sind beispielhaft einige wichtige technische KWL zusammengestellt.

Als Ersatz für die aromatenreichen Lösungsmittel ist in Europa in den letzten beiden Jahrzehnten ein Trend zur Verwendung aromatenarmer KWL mit einem Gehalt an Aromaten von unter 1% zu verzeichnen [1, 3]. Hierzu zählen die sog. entaromatisierten Testbenzine [im Englischen low aromatic white spirit (LAWS) oder dearomatized white spirit (DAWS) genannt] und die isoparaffinischen Kohlenwasserstoffgemische. Da sowohl die entaromatisierten KWL als auch die Isoparaffine im Vergleich zu den aromatenreicheren Gemischen eine andere chemische Zusammensetzung und damit verbunden auch ein unterschiedliches toxisches Profil aufweisen, ergibt sich die Notwendigkeit einer eigenständigen gesundheitlichen Bewertung des Vorkommens dieser Stoffgruppe in der Innenraumluft. Im Folgenden werden vor allem bewertungsrelevante Arbeiten zitiert. Ausführliche, jedoch nicht mehr in allen Aspekten aktuelle Darstellungen finden sich in [1, 2].

1 Stoffidentifizierung

Aromatenarme KWL stellen komplexe Gemische aus gesättigten unverzweigten Kohlenwasserstoffen (Alkanen), verzweigten Kohlenwasserstoffen (Isoalkanen) und alicyclischen Kohlenwasserstoffen (Alkylcycloalkanen) dar. Beispielsweise lassen sich in einem entaromatisiertem Testbenzin über 150 Verbindungen nachweisen [4]; das Stoddard solvent IIC enthält über 80 Verbindungen mit einem Anteil über 0,1% und 30 Verbindungen mit einem Anteil über 1% der Gesamtmenge [5].

Entaromatisiertes Testbenzin 1 (CAS 64742-48-9)¹ entsteht durch Hydrogenierung aus ungesättigten aromatischen KW und enthält neben alicyclischen KW höhere geradkettige und verzweigte n- und i-Alkane sowie geringe Mengen an Aromaten (<1 Gew.-%, im Wesentlichen Trimehtylbenzole). Der Anteil an alicyclischen Kohlenwasserstoffen (z. B. Trimethylcyclohexan und t-Butylcyclohexan als Vertreter der C₉- bzw. C₁₀-Alkylcycloalkanen) kann 40–54 Gew.-% betragen (**■ Tabelle 2**).

Auch das leichte hydrogenierte Naphtha-Destillat (CAS 64742-47-8)² weist ein ähnliches Verhältnis von aliphatischen und alicyclischen Verbindungen auf (**■ Tabelle 3**).

¹ Handelsnamen z. B. Exxsol D40, D60, Shellsol D40, D60; Hydrosol P150EA, P180EA.

² Handelsnamen z. B. Exxsol D70, D80, D100, Shellsol D70, D90, D100; Hydrosol P200EA.

Isoparaffine (CAS 64741-65-7)³ weisen eine deutlich andere Zusammensetzung auf. Sie fallen bei der Destillation von Isobutan mit C₃–C₅-Alkenen in hoher Reinheit an und enthalten überwiegend höherkettige verzweigte Alkane (**■ Tabelle 4**). Der Anteil an Cycloalkanen ist niedrig [2, 3].

Neben der chemischen Struktur lassen sich aromatenarme KWL auch anhand der Länge der Kohlenstoffketten (im Wesentlichen C₉ bis C₁₄) charakterisieren. Entaromatisiertes Testbenzin 1 enthält n-Decan als Leitkomponente (**■ Tabelle 2**), während das entaromatisierte Testbenzin 2 C₁₁- bis C₁₄-Verbindungen und die Isoparaffin-Gemische vor allem Undecane (C₁₁) und Dodecane (C₁₂) enthalten (**■ Tabelle 3, 4**).

1.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Herstellungsbedingt lassen sich die jeweiligen Gemische nur grob hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften charakterisieren (**■ Tabelle 5**).

1.2 Stoffeigenschaften und Verwendung

Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische mit einer Kohlenstoffanzahl im Bereich von 9–14 sind klare farblose Gemische mit einer geringen Wasserlöslichkeit und einem kaum wahrnehmbaren Geruch.

³ Handelsnamen z. B. Isopar L, M, Shellsol T, TD, TK, Cobersol B 70.

Tabelle 1

Einteilung von Kohlenwasserstofflösungsmitteln

CAS-Nr.	IUPAC-Name	Synonyme	Aromaten-Gehalt (Gew.-%)	Benzol-Gehalt (Gew.-%)
64742-82-1	Naphtha hydrodesulfuriert	white spirit type 1 Testbenzin	<25	<0,1
8052-41-3	Naphtha solvent refined	Stoddard solvent class A	8–22	<0,02
64741-92-0		white spirit type 2 Stoddard solvent class B	<5 2–8	
64742-48-9	Naphtha hydrogeniert schwer	white spirit type 3 Testbenzin 1, entaromatisiert	<1	<0,002
64742-88-7	Naphtha aliphatic medium	Stoddard solvent class C	<2	n.a.
64742-47-8	Destillat hydrogeniert leicht	Testbenzin 2, entaromatisiert	<1	
64741-65-7	Naphtha alkyliert schwer	Isoparaffine	<0,1	

n.a. nicht angegeben.

Tabelle 2

Substanzgruppen eines entaromatisierten Testbenzins am Beispiel des Exxsol D 40 mit ca. 30% n-Alkanen, ca. 20% iso-Alkanen, ca. 50% Cycloalkanen und <0,5% Aromaten [4]

CAS-Nr. 64742-48-9	C ₉ (Gew.-%)	C ₁₀ (Gew.-%)	C ₁₁ (Gew.-%)	C ₁₂ (Gew.-%)	C ₁₃ (Gew.-%)	C ₁₄ (Gew.-%)
n-Alkane	3,6	16,6	9,9	n.a.	n.a.	n.a.
i-Alkane	3,6	8,9	9,7	0,4	n.a.	n.a.
Cycloalkane	2,2	14,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. nicht angegeben.

Sie werden u. a. als Lösungsmittel in Farben, Lacken und anderen Beschichtungsmitteln, zur Extraktion und zum Entfetten, als Mittel in chemischen Reinigungen, zur Auto-, Schuh- und Bodenpflege und als Möbelpolitur eingesetzt. Auch in Wasserlacken sind aromatenarme KWL als Nebenbestandteil enthalten.

2 Exposition

Die Allgemeinbevölkerung nimmt aromatenarme KWL überwiegend über die Atemwege sowie in geringem Maße über die Haut auf. Zum Vorkommen von aliphatischen geradkettigen und verzweigten C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffen in der Luft von Wohnungen, Schulen und Kindertagesstätten in Deutschland liegen einige Angaben vor (Tabelle 6: Mediane, Tabelle 7: 95. Perzentile). Ein eindeutiger Trend der Belastung lässt sich aus den Daten nicht ableiten.

Daten zu Konzentrationen von alicyclischen C₉- bis C₁₄-KW (z. B. Trimethylcyclohexan, t-Butylcyclohexan) wurden nicht gefunden, obwohl angesichts der chemischen Zusammensetzung aromatenarmer KWL

mit einem vergleichsweise ähnlichen Vorkommen von alicyclischen KW in der Innenraumluft zu rechnen wäre. In einer Studie in Finnland wurden <1 (Median) bis über 100 µg/m³ (Maximalwert) der alicyclischen C₉-Verbindung Propylcyclohexan gefunden [7].

Danach liegen die üblichen Konzentrationen (95. Perzentil) einzelner aliphatischer n- oder i-KW unter 0,1 mg/m³, die Summe der aliphatischen KW um 0,1–0,3 mg/m³; die Mediane liegen um etwa eine Größenordnung niedriger. In einzelnen Fällen wurden in der Raumluft von Wohnungen in unmittelbarer Nachbarschaft zu chemischen Reinigungen Konzentrationen oberhalb von 1 mg KWL/m³ gemessen [16]. Im Klassenraum einer Schule wurden ohne Lüftung weit über 10 mg KWL/m³ Raumluft gefunden, nach Lüftung noch um 1 mg KWL/m³ [17].

3 Toxikokinetik

3.1 Aufnahme und Verteilung

Im Vergleich mit den entsprechenden aromatischen KW zeigen aliphatische KW ei-

ne geringere Löslichkeit im Blut und werden deshalb im Atemtrakt schlechter resorbiert [18]. Die Resorptionsrate verzweigter aliphatischer KW ist niedriger als die ihrer unverzweigten Isomere [19]. Innerhalb der Gruppe der C₉- bis C₁₃-n-Alkane nahm bei Ratten die Resorptionsrate nach einer einmaligen 8-stündigen Exposition vom n-Decan zum n-Tridecan ab [20].

Die aufgenommenen KW werden rasch in lipophile Kompartimente verteilt. Nach einer Kammerexposition von 7 männlichen Probanden gegenüber 620 mg C₁₀-C₁₄-Isoparaffinen⁴/m³ an 6 Stunden pro Tag über 5 Tage war die KW-Konzentration im Fettgewebe 16fach höher als im Blut [6b]. Die Halbwertszeit für die Elimination aus dem Fettgewebe wurde auf 46–48 Stunden geschätzt [21]. Langzeituntersuchungen zum kinetischen Verhalten aromatenarmer C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische liegen nicht vor.

In Versuchen mit Ratten verhielten sich die KW-Konzentrationen in Fett, Gehirn und Blut nach 3-wöchiger Inhalation (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) von

⁴ Shellsol TD, gemessen als Decan-Äquivalente.

2290 bzw. 4580 mg/m³ C₉- bis C₁₄-entaromatisierten Testbenzins⁵ am Ende der Expositionszeit wie 290:5:1 bzw. wie 260:3:1. Im Blut wie im Gehirn stellte sich innerhalb einer Woche ein Gleichgewicht ein, im Fettgewebe innerhalb der Expositionsdauer nur bei der unteren Dosis. Bei der oberen Dosis wurde eine Gleichgewichtskonzentration noch nicht vollständig erreicht. Nach Ende der Exposition nahm die KW-Konzentration im Fettgewebe mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden für die 1. Phase ab. Wegen der Kürze der Nachbeobachtungszeit konnte die Halbwertszeit für die 2. Phase nicht bestimmt werden. Die Kinetik des untersuchten Testbenzins spiegelte sich auch in den zusätzlich untersuchten Leitverbindungen n-Nonan, n-Decan und n-Undecan wider [4]. Die im entaromatisierten KWL enthaltenen verzweigten Alkane verhielten sich toxikokinetisch wie die n-Alkane [4, 22, 23, 24]. Nach 12-stündiger Inhalation eines Gemisches aus den 3 C₉-Verbindungen n-Nonan, Trimethylcyclohexan und Trimethylbenzol ließ sich hinsichtlich Aufnahme und Verteilung keinerlei Wechselwirkung erkennen [25].

3.2 Metabolismus und Ausscheidung

Die Abbaurate höherer aliphatischer KW nimmt mit ansteigender Kohlenstoffzahl ab [26]. Die Elimination dieser KW erfolgt durch Abatmen nicht metabolisierter KW oder metabolisiert als Kohlendioxid sowie durch Ausscheidung von Metaboliten im Urin. N- und iso-Alkane werden zu Mono- oder Dialkoholen, Ketonen, Carboxylsäuren oder Hydroxycarboxylsäuren oxidiert. Dabei bleibt die Kettenlänge der Isoalkane meist unverändert, während die Kette bei den n-Alkanen verkürzt wird [2c]. Im Metabolismus der n-Alkane entstehen häufig zyklische Verbindungen, z. B. γ -Valerolakton (Oxacyclopentanon) als Hauptmetabolit von n-Nonan [27].

4 Wirkungen

Über die gesundheitliche Wirkung aromatenarmer Kohlenwasserstoffgemische beim Menschen ist bislang wenig bekannt. Die meisten Beobachtungen liegen aus tier-

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 48:803–812
DOI 10.1007/s00103-005-1071-0
© Springer Medizin Verlag 2005

H. Sagunski · I. Mangelsdorf

Richtwerte für die Innenraumluft: Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische (C₉–C₁₄)

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Allgemeinbevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft anhand eines Basisschemas [Bundesgesundheitsbl. (1996) 39:422–426] fest. Für eine gesundheitliche Bewertung aromatenarmer Kohlenwasserstoffgemische mit einer Kettenlänge im Bereich von C₉ bis C₁₄ (CAS-Nummern 64742-47-8, 64742-48-9, 64742-88-7 und 64741-65-7) liegen keine geeigneten Humanstudien vor. Aus tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten werden die Neurotoxizität, die Entwicklungsneurotoxizität und die Reproduktionstoxizität als kritische Endpunkte identifiziert. Die entwicklungsneurotoxische Studie von Hass et al. (2001) dient als Schlüsselstudie für die Richtwertableitung. Ausgehend von persistierenden Lern- und Ge-

dächtnisdefiziten bei 4680 mg entaromatisiertem Testbenzin/m³ schätzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen LAEL für kontinuierliche Exposition von 400 mg entaromatisiertem Testbenzin/m³ ab. Unter Verwendung der Extrapolationsfaktoren für Interspeziesunterschiede von 10, für die interindividuelle Variabilität von 10 und für eine erhöhte Atemrate von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen von 2 ergeben sich ein Richtwert II (Gefahrenrichtwert) für aromatenarme C₉–C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische von 2 mg/m³ und ein Richtwert I (Vorsorge richtwert) von 0,2 mg/m³.

Schlüsselwörter

Innenraumluft · Richtwerte · Entaromatisiertes Testbenzin · Aliphatische Kohlenwasserstoffe · Neurotoxizität · Entwicklungsneurotoxizität

Indoor air guideline values for dearomatized hydrocarbon solvents (C₉–C₁₄)

Abstract

To protect public health the German Joint Working Group on Indoor Guidelines of the Federal Environmental Protection Agency and the States' Departments of Health is issuing indoor air guideline values based on a fixed procedure published in 1996 in the German *Bundesgesundheitsblatt* (39:422–426). Regarding dearomatized hydrocarbon solvents/white spirits (DAWS – CAS-No. 64742-47-8, 64742-48-9, 64742-88-7, 64741-65-7) no human data are available. From animal studies, neurotoxicity, developmental toxicity and reproductive toxicity were identified as critical endpoints. For risk evaluation the Hass et al. (2001) study was used as the pivotal study. Based on effects

at 4680 mg DAWS/m³ for the endpoint developmental toxicity, the lowest adverse effect level for chronic exposure is assessed as 400 mg DAWS/m³. By applying an interspecies factor of 10, an intraspecies factor of 10 and an additional factor 2 referring to the special physiology of children (higher breath rate compared to adults) a so-called health hazard value of 2 mg DAWS/m³ indoor air and a so-called health prevention value of 0.2 mg DAWS/m³ are obtained.

Keywords

Indoor air · Guideline values · Dearomatized white spirit · Aliphatic hydrocarbons · Neurotoxicity · Developmental toxicity

⁵ Exxsol D40.

Tabelle 3

Substanzgruppen eines hydrogenierten leichten Destillats am Beispiel des Shellsol D 70 [2b]

CAS-Nr. 64742-47-8	C ₉ (Gew.-%)	C ₁₀ (Gew.-%)	C ₁₁ (Gew.-%)	C ₁₂ (Gew.-%)	C ₁₃ (Gew.-%)	C ₁₄ (Gew.-%)
n-/i-Alkane	<0,5	1–7	6–16	15–25	11–21	5–15
Cycloalkane	<1,5	1–7	4,5–19	6–20	3–14	n.a.

n.a. nicht angegeben

Tabelle 4

Substanzgruppen eines isoparaffinischen KWL am Beispiel des Shellsol TD [6a]

CAS-Nr. 64741-65-7	C ₉ (Gew.-%)	C ₁₀ (Gew.-%)	C ₁₁ (Gew.-%)	C ₁₂ (Gew.-%)	C ₁₃ (Gew.-%)	C ₁₄ (Gew.-%)
n-/i-Alkane	0,8	15,0	38,7	44,4	n.a.	n.a.
Cycloalkane	0,2	0,9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. nicht angegeben.

Tabelle 5

Physikalisch-chemische Eigenschaften ausgewählter aromatenarmer KWL [2, 3, 5]

Gemischnamen	Entaromatisiertes Testbenzin 1 ^a	Stoddard solvent II C	Entaromatisiertes Testbenzin 2 ^b	Isoparaffin ^c
CAS-Nr.	64742-48-9	64742-88-9	64742-47-8	64741-65-7
EG-Nr.	265-150-3		265-149-8	
Molekulargewicht (g/mol)	143	n.a.	174	160
Siedebereich (°C)	162–197	182–201	195–245	172–190
Flammpunkt (°C)	40	61	73	44
Dichte (g/cm ³)	n.a.	0,8	n.a.	n.a.
Dampfdruck (kPa bei 20°C)	0,3	0,05	0,06	0,2
1 ppm=(mg/m ³)	6,00	n.a.	7,25	6,67

n.a. nicht angegeben, ^aBeispiel Shellsol D 40, ^bBeispiel Shellsol D 70, ^cBeispiel Shellsol TD.

experimentellen Untersuchungen vor. In einigen Veröffentlichungen ist die mögliche Neurotoxizität aromatenarmer C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische Gegenstand von Untersuchungen, da diese Stoffgruppe als Ersatzstoff für die aromatenreichen KWL, deren Neurotoxizität belegt ist, dient. Als zugrunde liegender Mechanismus der Neurotoxizität aromatenarmer KWL wird die Induktion von oxidativem Stress sowie eine Abnahme der Glutaminsynthetase-Aktivität im Gehirn angenommen [28]. Hierzu passen Hinweise auf die Bildung reaktiver oxidativer Substanzen in menschlichen neutrophilen Granulozyten [29] und bei der Ratte in Kleinhirnkörnerzellen [30], an Hirnsynapsen [31] sowie in alveolären Makrophagen [32]. Dabei erwiesen sich die aliphatischen und alicyclischen KW im Vergleich zu den aromatischen Verbindungen als stärkere Induktoren. Innerhalb der Substanzgruppen stellten die beiden C₁₀-Ver-

bindungen n-Decan und t-Butylcyclohexan die jeweils wirkungsstärksten Vertreter der geradkettigen aliphatischen bzw. der alicyclischen KW dar [33].

Hinsichtlich weiterer Endpunkte liegen vereinzelte Angaben zur Reizwirkung, zur Nephro- und Reproduktionstoxizität sowie zum Krebs erzeugenden Potenzial aromatenarmer KWL vor.

4.1 Irritative Wirkung

Höhere n-Alkane (C₇–C₁₀) wiesen bei akuter Exposition (10 Minuten) von Mäusen insgesamt eine geringe Reizwirkung auf; innerhalb der Gruppe stieg die Wirkungsstärke auf den Atemtrakt mit zunehmender Kettenlänge. Eine beginnende Reizwirkung von n-Nonan ließ sich ab 700 mg/m³ und von n-Decan ab 130 mg/m³ feststellen [34].

In mehreren tierexperimentellen Untersuchungen an erwachsenen Wistar-Ratten

zeigten sich bei einer 6-stündigen Exposition pro Tag über 21 Tage gegenüber 0, 2300 oder 4600 mg entaromatisiertem Testbenzin⁶/m³ in der ersten Expositionswoche deutliche Reizwirkungen an den Schleimhäuten mit Tränenfluss und Nasenbluten, die mit fortschreitender Expositionsdauer allmählich zurückgingen [4, 35, 36, 37].

Zur irritativen Wirkung aromatenarmer KWL am Menschen liegen Beobachtungen aus 3 Studien vor. In einer Doppelblind-Kurzzeitstudie wurden 63 aus der Bevölkerung nach dem Zufallsprinzip ausgewählte gesunde Erwachsene (31 Männer, 32 Frauen) im Alter von 18–60 Jahren (Mittel: 37 Jahre) unter kontrollierten Bedingungen 6 Stunden gegenüber reinem n-Decan exponiert. In dieser Gruppe waren Personen mit einer Allergie, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit,

⁶ Exsol D40.

Tabelle 6

Median der Konzentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ausgewählter unverzweigter (n-) und verzweigter (i-) aliphatischer Kohlenwasserstoffe in der Innenraumluft von Wohnungen, Kindertagesstätten und Schulen

n-C ₉	n-C ₁₀	n-C ₁₁	n-C ₁₂	n-C ₁₃	n-C ₁₄	i-C ₉	i-C ₁₂	n, Probenort, Jahr, a/p	Autor
5	8	6	4	5	n.a.	3	n.a.	479 Wohnungen 1985–86 p	[8]
1	<1	2	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	330 Schulen/Kitas 1990–93 a	[9]
n.a.	2	2	2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	294 Wohnungen 1995–97 a	[10]
2	2	2	2	2	2	n.a.	n.a.	180 Wohnungen 1996–97 p	[11]
1	3	3	3	2	2	n.a.	n.a.	59 Wohnungen 1997 a	[12]
2	4	3	7	2	8	n.a.	n.a.	559 Kitas 2000 p	[13]
2	3	3	2	<1	2	n.a.	<1	519 a, 225 p Wohnungen 1989–99	[14]

n.a. nicht angegeben; a/p aktive/passive Probenahme.

Tabelle 7

95. Perzentil der Konzentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ausgewählter unverzweigter (n-) und verzweigter (i-) aliphatischer Kohlenwasserstoffe in der Innenraumluft von Wohnungen, Kindertagesstätten und Schulen

n-C ₉	n-C ₁₀	n-C ₁₁	n-C ₁₂	n-C ₁₃	n-C ₁₄	i-C ₉	i-C ₁₂	n, Probenort, Jahr, a/p	Autor
31	52	28	17	22	n.a.	18	n.a.	479 Wohnungen 1985–86 p	[8]
25	44	31	11	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	394 Schulen/Kitas 1990–93 a	[9]
n.a.	49	47	15	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	294 Wohnungen 1995–97 a	[10]
17	19	19	13	7	4	n.a.	n.a.	180 Wohnungen 1996–97 p	[15]
8	16	26	27	13	7	n.a.	4	59 Wohnungen 1997 a	[12]
18	36	27	29	10	37	n.a.	n.a.	559 Kitas 2000 p	[13]
41	78	81	28	24	11	n.a.	54	519 a, 225 p Wohnungen 1989–99	[14]

n.a. nicht angegeben; a/p aktive/passive Probenahme.

Geruchsstörungen oder beruflichem Umgang mit Lösungsmitteln ausgeschlossen. Als Expositionshöhe wurden 58, 203 bzw. 582 mg n-Decan pro Kubikmeter eingestellt. Die in der Klimakammer kontinuierlich gemessene n-Decan-Konzentration betrug 70, 213 bzw. 605 mg pro Kubikmeter. Eine Geruchsmaskierung wurde nicht vorgenommen.

Folgende Wirkungen von n-Decan wurden festgestellt: Die Stabilität des Tränenfilms nahm dosisabhängig ab; eine akute Konjunktivitis wurde nicht beobachtet. Ein irritatives Potenzial von n-Decan wurde über die Veränderung der Reizschwelle des Auges gegenüber Kohlendioxid ermittelt. Reizungen der Augenschleimhaut wurden mit ansteigender Konzentration von n-Decan signifikant vermehrt genannt. Bei den polymorphkernigen Leukozyten der Tränenflüssigkeit zeigte sich im Vergleich zur nicht exponierten Kontroll-

gruppe eine signifikante Zunahme der Zellanzahl mit der n-Decan-Konzentration ab 70 mg/m³ [38].

Demgegenüber wurden in 2 Studien – allerdings bei deutlich geringerer diagnostischer Sensitivität – nach akuter bzw. subakuter Exposition gegenüber 610 bzw. 620 mg/m³ eines Isoparaffingemisches⁷ keine Reizwirkungen genannt [6a, b].

4.2 Neurotoxizität

Zur Abschätzung des neurotoxischen Potenzials aromatenarmer KWL wurden morphologische, biochemische, elektro-physiologische Parameter und Verhaltensänderungen untersucht.

In einer subakuten Studie an erwachsenen Wistar-Ratten nahm nach einer 6-stündigen Exposition pro Tag über 21 Tage ge-

genüber 0, 2300 oder 4600 mg entaromatisiertem Testbenzin⁸/m³ die Dopamin-Konzentration im Gehirn bei der höchsten Dosis nach einer Woche signifikant zu und die 5-Hydroxytryptamin-Konzentration bei beiden Dosen nach einer Woche signifikant ab. Nach 2- bzw. 3-wöchiger Exposition kehrten beide Konzentrationen in den Ausgangsbereich zurück. Der Noradrenalin-Spiegel im Gehirn blieb unverändert. In beiden exponierten Gruppen fiel in der ersten Expositionswoche eine sedierende Wirkung auf, die mit fortschreitender Exposition zurückging [4]. In den Hirnsynaptosomen nahm die Menge an reaktiven Sauerstoffspezies zu [28]. Morphologische Veränderungen oder ein Einfluss auf die Funktion bestimmter Hirnrezeptor- und Synapsenfunktionen waren unter diesen Expositionsbedingungen nicht sicher erkennbar [36, 37].

⁷ Shellsol TD.

⁸ Exxsol D40.

Tabelle 8

Epididymale Spermienbeweglichkeit (%) von Ratten (n=10) und Mäusen (n=10) nach subchronischer inhalativer Exposition gegenüber einem aromatenarmen KWL [5]

(mg/m ³)	0	138	275	550	1100	2200
Ratte	90,3±1,4	n.u.	n.u.	77,3±4,0	80,4±2,6	79,4±1,6
Maus	61,2±1,8	n.u.	n.u.	58,5±1,8	63,4±2,9	54,8±1,5

n.u. nicht untersucht.

Tabelle 9

Geruchswahrnehmungsschwellen ausgewählter aliphatischer Kohlenwasserstoffe

	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄
(mg/m ³)	n.a.	4,4	7,8	15	18	n.a.
Autor		[52]	[53]	[52]	[52]	

Nach subchronischer Exposition (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 6 Monate) von 3 Monate alten Ratten gegenüber 0, 2340 oder 4680 mg des gleichen entaromatisierten Testbenzins/m³ fanden sich persistierende neurotoxische Effekte. Auch in dieser Studie fiel in der ersten Expositionswoche bei beiden exponierten Gruppen eine sedierende Wirkung auf, die bei andauernder Exposition zurückging. Nach einer expositionsfreien Periode von 2–6 Monaten nahm bei den exponierten Tieren der höchsten Dosisgruppe im Vergleich zu den nicht exponierten Tieren die motorische Aktivität ab. Im Lernverhalten sowie im Gedächtnis zeigten sich keine Unterschiede zwischen exponierten und nicht-exponierten Tieren. In beiden Dosisgruppen fanden sich signifikante Veränderungen in der Amplitude jeweils eines von 4 untersuchten sensorisch oder optisch evozierten Potenzialen und eines von 5 untersuchten akustisch evozierten Potenzialen [35]. Eine Untersuchung zur Entwicklungsneurotoxizität [39] wird im Abschnitt Reproduktionstoxizität beschrieben.

Zur Neurotoxizität aromatenarmer KWL beim Menschen liegen nur wenige Beobachtungen vor. In einer Kurzzeitstudie wurden 12 gesunde männliche Probanden 6 Stunden gegenüber ca. 610 mg/m³ eines Isoalkangemisches⁹ mit <0,8% Isononan, 15,0% Isodecan, 38,7% Isoundecan und 44,4% Isododecan exponiert. Untersucht

⁹ Shellsol TD.

wurden Anzeichen einer Wirkung auf das zentrale Nervensystem (Romberg-Zeichen, Nystagmus, EEG-Veränderungen, subjektive Beschwerden) sowie biochemische Parameter in Blut und Urin, Lungenfunktion, Blutdruck, Puls, Augen- und Schleimhautreizung (nicht genauer beschrieben). Keiner der untersuchten Parameter zeigte während oder unmittelbar nach der Exposition signifikante Veränderungen [6a]. Auch nach Ausdehnung dieser Studie auf subakute Expositionsbedingungen (5 Tage täglich 6 h gegenüber 620 mg/m³) ergaben sich keine eindeutigen Befunde [6b].

Nach einer Kammerexposition gegenüber 600 mg des gleichen Isoparaffingemisches/m³ nannten Probanden (n nicht angegeben) keine subjektiven Beschwerden hinsichtlich Trockenheit der Schleimhäute, Kopfschmerzen, Schwindel und weitere neurologischer Symptome [40].

4.3 Reproduktionstoxizität

Zur reproduktionstoxischen Wirkung aromatenarmer C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische wurden nur 2 Studien mit hinreichend definierten Expositionsbedingungen gefunden. Erfahrungen am Menschen beim Umgang mit aromatenarmen KWL sind hinsichtlich dieses Wirkungsendpunktes offenbar nicht vorhanden.

In einer Studie zur Entwicklungsneurotoxizität wurden trächtige Mol:Wist-Ratten 6 Stunden pro Tag an den Gestationstagen 7–20 gegenüber 0 oder 4680 mg

entaromatisiertem Testbenzin¹⁰/m³ exponiert. Alle Geburten fanden am Gestationstag 22 statt. Zeichen einer maternalen Toxizität wurden nicht gesehen. Untersucht wurden 13 Würfe mit jeweils im Mittel 9 Tieren pro Wurf aus der Expositionsgruppe und 14 Würfe mit jeweils im Mittel 10 Tieren pro Wurf aus der Kontrollgruppe 1, 2 und 5 Monate nach Expositionsende hinsichtlich ihrer motorischen Aktivitäten, ihrer neuromotorischen Fähigkeiten und ihres Lern- und Erinnerungsvermögens in bestimmten Testsituationen. Die motorische und neuromotorische Entwicklung verlief in beiden Gruppen gleich. Dagegen hatten die männlichen exponierten Tiere bereits nach einem Monat signifikant mehr Schwierigkeiten, das erlernte Wissen anzuwenden. Im Alter von 5 Monaten zeigten sowohl die männlichen als auch die weiblichen Tiere der exponierten Würfe signifikante persistierende Lern- und Gedächtnisdefizite [39].

In 2 subchronischen Studien (6 h/Tag, 5 Tage/Woche, 14 Wochen) an Ratten und an Mäusen bei 0, 138, 275, 550, 1100 oder 2200 mg/m³ verringerte sich die Beweglichkeit der Spermien im Nebenhoden signifikant bei den männlichen Ratten ab einer Exposition von 550 mg eines aliphatischen C₉- bis C₁₂-Kohlenwasserstoffgemisches¹¹/m³ von 90% auf 77%, 80% und 79% bei den 3 untersuchten höchsten Dosen und bei den männlichen Mäusen von 61% der Kontrollgruppe auf 55% bei 2200 mg/m³ (■ Tabelle 8). Andere Spermienparameter waren unauffällig. Die Gewichte von Hoden und Nebenhoden waren unverändert und auch die Histopathologie ohne Befund. Nach 2-jähriger Exposition zeigten sich bei diesen Dosierungen keine morphologischen Veränderungen im Hoden und Nebenhoden [5].

4.4 Nephrotoxizität

In subakuten oralen Studien konnte für 10 verzweigte C₉- bis C₁₄-aliphatische Kohlenwasserstoffe nach Gabe von jeweils 250 mg pro kg Körpergewicht für 5 Tage an männlichen Ratten eine Nierenschädigung gezeigt werden [3, 41, 42].

¹⁰ Exxsol D40.

¹¹ Stoddard solvent IIC.

Eine subchronische Exposition gegenüber 1970 oder 5600 mg aromatenarmen KW/m³ oder 1.900 oder 5600 mg verzweigten C₁₀ bis C₁₁-aliphatischen KW/m³ über 8 und über 12 Wochen (6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche) führte bei männlichen Ratten zu Nierenschäden [43, 44a, b]. In neueren subchronischen Studien an Ratten und Mäusen beiderlei Geschlechts wurde die nephrotoxische Wirkung eines aliphatischen C₉- bis C₁₂-Kohlenwasserstoffgemisches¹² bei männlichen Ratten bestätigt [5].

In einer Langzeitstudie führte eine bis zu 16 Monate dauernde Exposition (8 h/Tag, 5 Tage/Woche) gegenüber einem Iso-paraffingemisch¹³ bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Ratten bei 6500 mg/m³ zu Anzeichen einer Nierenschädigung [45]. Humanstudien zur Nephrotoxizität aromatenarmer C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische liegen nicht vor.

4.5 Kanzerogenität/Mutagenität

Eine Untersuchung zur chronischen Toxizität und zur Kanzerogenität liegt für ein Gemisch aus gesättigten C₉- bis C₁₂-Kohlenwasserstoffen¹⁴ mit 19,3% Undecan als Hauptkomponente an F₃₄₄/N-Ratten und B₆C₃F₁-Mäusen vor. Männliche Ratten atmeten eine Gemischkonzentration von 0, 138, 550 oder 1100 mg/m³, weibliche Ratten, männliche und weibliche Mäuse von 0, 550, 1100 oder 2200 mg/m³ über 6 Stunden pro Tag und 5 Tagen pro Woche über 105 Wochen ein.

Bei den männlichen Ratten zeigten sich bereits nach 3 Monaten in der Niere statistisch signifikante tubuläre und epitheliale Hyperplasien ab einer Exposition von 550 mg/m³; auch die in der Niere nachgewiesene α_2 -Globulinmenge stieg signifikant mit zunehmender Exposition. Nach 2 Jahren fand sich eine geringe Zunahme von tubulären Nierenadenomen in der 1100-mg/m³-Gruppe.

Darüber hinaus nahm bei den männlichen Ratten die Inzidenz von benignen Phäochromozytomen in Nebennierenmark dosisabhängig signifikant zu (5/50, 9/50, 13/50, 17/50), ferner zeigten sich auch maligne

Phäochromozytome in der Kontrollgruppe (1/50) und in der höchsten Dosisgruppe (2/50). Bei den weiblichen Ratten und den männlichen Mäusen zeigten sich keine expositionsbedingten Wirkungen, bei den weiblichen Mäusen traten vermehrt hepatozelluläre Adenome auf, ab der höchsten Expositions-konzentration signifikant [5].

In Studien zur tumorpromovierenden bzw. kokanzerogenen Wirkung von Alkanen förderte die dermale Applikation von Decan, Undecan oder Tetradecan die Entstehung von Hauttumoren bei Mäusen nach Vorbehandlung oder gleichzeitiger Behandlung mit kanzerogenen polyzyklischen Aromaten. Dabei scheint der durch die Alkane hervorgerufenen Hautreizung eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Tumoren zuzukommen [46, 47, 48, 49, 50]. Histologisch zeigte sich nach dermalen Applikation von n-Dodecan eine signifikante Abnahme der Zahl dendritischer epidermaler Zellen [51]. Mutagenitätstests an aromatenarmen KWL in vitro und in vivo (Ames, Micronucleus [5], Chromosomenaberration, Micronucleus, Dominant Lethal Test [2a, b]) ergaben negative Resultate.

4.6 Geruchswahrnehmung

Aliphatische C₁₀- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffe lassen sich geruchlich wahrnehmen. Im Vergleich zu aromatenreichen Testbenzinen mit Geruchswahrnehmungsschwellen von 0,5–5 mg/m³ liegen die Geruchswahrnehmungsschwellen aromatenarmer KWL deutlich höher (■ **Tabelle 9**). Soweit mitgeteilt, handelt es sich dabei um n-Verbindungen.

In einer vergleichenden Untersuchung zur Geruchswahrnehmung eines C₉- bis C₁₄-Isoalkangemisches¹⁵ und von n-Decan wiesen sowohl das Gemisch als auch das n-Decan eine geringe Geruchsintensität auf. Ein an Butanol geeichtes Probandenkollektiv von 6 Personen gab Geruchswahrnehmungen von 4,6–14 mg (Mittelwert 10 mg) n-Decan/m³ und von 3,4–21 mg (Mittelwert 11 mg) Isoalkane/m³ an [54].

5 Bewertung

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte bewertet die in den voranstehenden Abschnitten dargestellte Datenla-

ge wie folgt. Insgesamt liegen nur wenige aussagekräftige Studien zur gesundheitlichen Bewertung aromatenarmer C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische vor. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Beobachtungen aus tierexperimentellen Untersuchungen. Humanuntersuchungen fehlen fast völlig.

Wie bei den aromatenreichen KWL ist auch bei den aromatenarmen KWL die Neurotoxizität als ein kritischer Endpunkt anzusehen. Bei exponierten Ratten konnten in 2 Studien biochemische und elektrophysiologische Veränderungen sowie in einer Studie eine Abnahme der motorischen Aktivität nachgewiesen werden.

Einen weiteren kritischen Endpunkt stellt die Reproduktionstoxizität von KWL dar. Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische verringerten in 2 subchronischen Studien die Beweglichkeit der Spermien bei Ratten und Mäusen. Der Effekt war bei den Ratten nicht dosisabhängig, bei den Mäusen trat diese Wirkung nur bei der höchsten Dosis auf.

In einer Studie an Ratten ergab sich eine entwicklungsneurotoxische Wirkung aromatenarmer KWL. Im Alter von 5 Monaten zeigten die Tiere der intrauterin exponierten Würfe signifikante persistierende Lern- und Gedächtnisdefizite. Bei männlichen Ratten führten aliphatische C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffe zu nephrotoxischen Wirkungen. Diese Schädigung steht in Zusammenhang mit einem speziess- und geschlechtsspezifischen Prozess bei männlichen Ratten (Schädigung tubulärer und epithelialer Nierenstrukturen durch vermehrte α_2 -Globulinbildung), der für die Bewertung eines gesundheitlichen Risikos durch aromatenarmen KWL beim Menschen nicht herangezogen werden kann [1].

In Studien zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität aromatenarmer Kohlenwasserstoffgemische an Ratten und Mäusen nahm die Inzidenz benigner Phäochromozytome im Nebennierenmark der männlichen Ratten signifikant zu. Maligne Phäochromozytome traten in der höchsten Dosisgruppe sowie in der Kontrollgruppe auf. Die Bewertung des NTP lautet: some evidence of carcinogenicity in male rats [5]. Da Tumore im Nebennierenmark bei älteren männlichen Ratten relativ häufig gefunden werden, beim Men-

¹² Stoddard solvent IIC.

¹³ Shellsol TD.

¹⁴ Stoddard solvent IIC.

¹⁵ Shellsol TK.

schen, Mäusen und anderen Säugetieren hingegen sehr selten sind, wird die Relevanz dieser Tumore für den Menschen angezweifelt [55, 56].

Da gleichzeitig mit den Phäochromozytomen auch die oben beschriebenen Nierenschädigungen und Nierentumore nur bei dieser Tierart beobachtet wurden, drängte sich die Frage auf, ob es sich hierbei um einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus handelt. Diese Frage ist bisher nicht hinreichend untersucht. In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich für KWL nur ein schwacher Zusammenhang zwischen den bei männlichen Ratten beobachteten Inzidenzen von Phäochromozytomen der Nebenniere und den Nierenadenomen [5]. Ferner traten in dieser Studie bei weiblichen Mäusen vermehrt hepatozelluläre Adenome auf. NTP bewertet diese jedoch als einen nicht eindeutigen Hinweis (equivocal evidence) auf ein Krebs erzeugendes Potenzial [5]. Insgesamt kann das Krebs erzeugende Potenzial aromatenarmer KWL derzeit nicht abschließend bewertet werden, da nur bei einer Tierart vermehrt Tumoren auftraten, unterstützende mechanistische Hinweise jedoch fehlen. Hinweise auf Gentoxizität wurden nicht gefunden.

Aus den wenigen vorliegenden Humanuntersuchungen zur Reizwirkung und zur Neurotoxizität nach akuter bis subakuter Exposition gegenüber n-Decan bzw. aromatenarmen KWL lassen sich keine eindeutigen gesundheitlichen Wirkungen ableiten. Einzelne Alkane mit einer Kettenlänge von C₁₀ bis C₁₃ lassen sich geruchlich im unteren mg/m³-Bereich wahrnehmen. Erste sehr diskrete Reizwirkungen können bei einer kurzzeitigen Exposition gegenüber 70 mg n-Decan/m³ auftreten, jedoch selbst bei einer Konzentration von 605 mg n-Decan/m³ ergaben sich noch keine eindeutig adversen Effekte. Isoparaffine scheinen eine noch geringere Reizwirkung auszuüben.

5.1 Bestehende Regelungen/ Einstufungen

Für aromatenfreie oder entaromatisierte Kohlenwasserstoffgemische aus n-Aliphaten, iso-Aliphaten und Cycloaliphaten mit Kohlenstoffzahlen bis ca. C₁₄ und einem Gehalt an Aromaten <1 Gew.-% (davon

Benzol <0,1 Gew.-%), n-Hexan <5 Gew.-% und Cyclo-/Isohexane <25 Gew.-% (Gruppe 1) gilt ein Luftgrenzwert an Arbeitsplätzen von 1000 mg/m³ [57]. Für Einzelstoffe liegt nur für Nonan in den USA ein Grenzwert (threshold limit value – TLV) von 1050 mg/m³ vor [58].

5.2 Ableitung von Richtwerten für Innenraumluft

Nach dem Basisschema sind vorrangig Humanstudien zu verwenden. Zur irritativen oder neurotoxischen Wirkung aromatenarmer KWL auf den Menschen liegt neben zwei Untersuchungen zur Wirkung von C₉- bis C₁₄-Isoparaffingemischen eine Studie zur Kurzzeitwirkung von n-Decan vor. Eindeutig adverse Effekte zeigten sich in keiner dieser Studien. Die Festsetzung von Richtwerten für aromatenarme Kohlenwasserstoffe in der Raumluft nichtgewerblicher Innenräume stützt sich deshalb auf tierexperimentelle Grundlagen.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte sieht Ergebnisse jeweils einer Untersuchung zur Neurotoxizität, zur Entwicklungsneurotoxizität und zu Reproduktionstoxizität aromatenarmer KWL als geeignet an. In der neurotoxischen Studie zeigten sich bei den erwachsenen Tieren nach KWL-Exposition neben biochemischen und elektrophysiologischen Effekten auch Verhaltensänderungen. In der Studie zur Entwicklungsneurotoxizität aromatenarmer KWL wiesen die Tiere der F₁-Generation persistierende Lern- und Gedächtnisdefizite auf. Reproduktionstoxische Effekte (signifikante, jedoch nicht dosisabhängige verringerte Beweglichkeit von Spermien im Nebenhoden) durch aromatenarme KWL traten in subchronischen Studien an Ratten und Mäusen auf. Nach Ansicht der Ad-hoc-Arbeitsgruppe sind die bei männlichen Ratten in der bisher einzigen Langzeitstudie signifikant vermehrt aufgetretenen benignen Phäochromozytome im Nebennierenmark nach Exposition gegenüber aromatenarmen KWL nicht bewertungsrelevant. Dieser Tumor ist auch bei den historischen Kontrollen häufig anzutreffen. Mögliche beteiligte Faktoren sind hohe Konzentrationen an Wachstumshormonen oder Prolaktin, Ernährung und eine Stimulierung des autonomen Nervensystems [59].

Da alle Untersuchungen zur Gentoxizität aromatenarmer KWL negativ verliefen, wird davon ausgegangen, dass es eine Wirkungsschwelle für die Entstehung benigner Phäochromozytome gibt. Die Bedeutung des Auftretens von 2 malignen Phäochromozytomen im Nebennierenmark in der höchsten Expositionsgruppe sowie 1 in der Kontrollgruppe kann derzeit nicht abschließend bewertet werden.

Richtwert II

Laut Basisschema [60] ist von der niedrigsten beobachteten adversen Wirkungskonzentration (lowest observed adverse effect level – LOAEL) auszugehen. Für den Endpunkt Reproduktionstoxizität sieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine Konzentration von 550 mg aliphatische C₉- bis C₁₂-Kohlenwasserstoffe/m³ als LOAEL an. Ab dieser Konzentration nahm bei Ratten die Beweglichkeit von Spermien gering (von 90% auf 77–80%), aber signifikant ab. Die Bedeutung dieses Endpunktes wird dadurch gestützt, dass auch bei Mäusen die Spermienmotilität abnahm, wenn auch erst bei 2200 mg/m³. NTP stuft eine Verringerung der Spermienmotilität zwar als advers, aber vermutlich nur wenig bedeutsam ein, da bei Mäusen die Fertilität erst bei einer Reduktion der Spermienbeweglichkeit auf unter 40% beeinträchtigt ist und dies für Ratten ähnlich zutrifft [5]. Da bei der um den Faktor 2 niedrigeren Dosisierung von 275 mg/m³ keine Spermieneffekte auftraten (NOAEL) und der Effekt bei 550 mg/m³ zwar signifikant, aber gering war, wird ein weiterer Faktor für eine Interpolation zwischen LOAEL und NOAEL nicht für notwendig erachtet. Aus dem LOAEL lässt sich ein LAEL bei kontinuierlicher Exposition (24 h/6 h×7 Tage/Woche/5 Tage/Woche=5,6) von 550:5,6=98, gerundet 100 mg aromatenarmer KWL/m³ abschätzen. Wenn für Interspezies- und interindividuelle Variabilität und die besonderen kindesphysiologischen Verhältnisse die vom Basisschema [60] vorgegebenen Faktoren verwendet würden, ergäbe sich für den Endpunkt Reproduktionstoxizität ein Richtwert II für aromatenarme C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische in der Raumluft von 100:(10×10×2)=0,5 mg/m³.

Als Schlüsselstudie sieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe jedoch die Untersuchung

der Entwicklungstoxizität durch Hass et al. [39] an. In dieser Studie wurden trächtige Ratten 6 Stunden pro Tag an den Gestationstagen 7–20 gegenüber 0 oder 4680 mg entaromatisiertem Testbenzin/m³ exponiert. Im Alter von 5 Monaten zeigten alle Tiere der exponierten Würfe signifikante persistierende Lern- und Gedächtnisdefizite. Die Dosis von 4680 mg entaromatisiertem Testbenzin/m³ stellt damit den LOAEL dar. Obwohl nur eine Dosis untersucht wurde, hält die Ad-hoc-Arbeitsgruppe es für angemessen, für die Nachweisgrenze einer adversen Wirkung (LAEL) den LOAEL um den Faktor 3 zu verringern. Ferner erfolgte die Exposition nicht kontinuierlich, sondern beschränkte sich auf 6 Stunden pro Tag. Zur Extrapolation auf eine kontinuierliche Exposition wird ein Faktor von $24/6=4$ angesetzt. Damit ergibt sich als LAEL bei kontinuierlicher Exposition ein Wert von $4680:(3 \times 4)=390$, gerundet 400 mg entaromatisiertem Testbenzin/m³. Gemäß Basisschema [60] wird für die Interspezies-Extrapolation ein Faktor von 10 und für die interindividuelle Variabilität ebenfalls ein Faktor von 10 angesetzt. Die besonderen kindesphysiologischen Verhältnisse (erhöhte Atemrate im Vergleich zu Erwachsenen) werden mit einem Faktor von 2 berücksichtigt. Damit ergibt sich für den Endpunkt Entwicklungsneurotoxizität als Gefahrenrichtwert (Richtwert II) für aromatenarme C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische ein Wert von $400:(10 \times 10 \times 2)=2$ mg/m³.

Zum Vergleich zieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe auch die neurotoxische Studie von Lund et al. [35] heran. Nach subchronischer Exposition (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 6 Monate) von 3 Monate alten Ratten gegenüber 0, 2340 oder 4680 mg entaromatisiertem Testbenzin/m³ nahm nach einer expositionsfreien Periode von 2–6 Monaten bei den exponierten Tieren der höchsten Dosisgruppe im Vergleich zu den nichtexponierten Tieren die motorische Aktivität ab. In beiden Dosisgruppen fanden sich signifikante Veränderungen in der Amplitude jeweils eines von 4 untersuchten sensorisch oder optisch evozierten Potenzialen und eines von 5 untersuchten akustisch evozierten Potenzialen. Eindeutig adverse Effekte zeigten sich in der höchsten Expositionsgruppe, diese Dosis kann als LOAEL angesehen wer-

den. Für die Extrapolation von einer subchronischen auf eine chronische Exposition wird ein Faktor 2 verwendet. Ferner erfolgte die Exposition nicht kontinuierlich, sondern für 6 Stunden pro Tag über 5 Tage pro Woche. Zur Extrapolation auf eine kontinuierliche Exposition wird ein Faktor von $24/6 \times 7/5=5,6$ angesetzt. Damit ergibt sich als LAEL bei kontinuierlicher Exposition ein Wert von $4680:(2 \times 5,6)=418$ mg entaromatisiertem Testbenzin/m³. Für die Interspezies-Extrapolation, die interindividuelle Variabilität und die besonderen kindesphysiologischen Verhältnisse werden dieselben Faktoren wie oben verwendet. Für den Endpunkt Neurotoxizität ergäbe sich als Richtwert II für aromatenarme KWL ein Wert von $418:(10 \times 10 \times 2)=(\text{gerundet}) 2$ mg/m³.

Zusammenfassend zeichnet sich bei der Betrachtung der 3 Endpunkte sowie der den Studien in unterschiedlichem Maße innewohnenden Unsicherheiten ein in etwa gleiches Ergebnis ab. Die aus der Schlüsselstudie abgeleitete Expositionskonzentration von 2 mg/m³ wird für den Richtwert II festgelegt.

Richtwert I

Laut Basisschema wird der Vorsorgerichtwert (Richtwert I) aus dem Richtwert II mit einem Abstandsfaktor von 10 gebildet. Damit ergibt sich ein Richtwert I für aromatenarme C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische von 0,2 mg/m³. Angesichts der vorliegenden Daten zu Geruchswahrnehmungsschwellen ausgewählter aliphatischer KW (s. Abschnitt Geruchswahrnehmung) dürfte der Richtwert I auch vor Geruchsbelastigungen durch aromatenarme KWL schützen.

Wie eingangs dargestellt, enthalten aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische neben aliphatischen KW auch alicyclische Verbindungen in nicht unerheblichen Mengen. Die festgesetzten Richtwerte gelten deshalb für die Summe der aliphatischen und alicyclischen C₉- bis C₁₄-Kohlenwasserstoffgemische.

Anmerkung. Den Mitgliedern der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesund-

heitsbehörden sei für konstruktive Hinweise und Diskussionsbeiträge gedankt.

Die Literaturrecherche wurde im Dezember 2004 abgeschlossen.

Korrespondierender Autor

H. Sagunski

Abteilung Verbraucherschutz,
Behörde für Wissenschaft und Gesundheit,
Billstraße 80, 20539 Hamburg
E-Mail: helmut.sagunski@bwg.hamburg.de

Literatur

1. WHO (1996) White Spirit (Stoddard Solvent). Environmental Health Criteria 187. World Health Organization, Genf
2. Voss JU, Keller D, Boehncke A, Mangelsdorf I (2001a) C10–C14 Isoparaffins (CAS No.: 64741-65-7). Consumer exposure and hazard assessment human health. Fraunhofer-Institut Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover. Im Auftrag des BgVV. Voss JU, Keller D, Boehncke A, Mangelsdorf I (2001b) C9–C14 dearomatized solvents: hydrotreated heavy naphtha (CAS No.: 64742-48-9) and hydrotreated light distillates (CAS No.: 64742-47-8). Consumer Exposure and Hazard Assessment Human Health. Fraunhofer-Institut Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover. Im Auftrag des BgVV. Voss JU, Keller D, Boehncke A, Mangelsdorf I (2001c) White Spirit (CAS No.: 64742-82-1) Consumer exposure and hazard assessment human health. Fraunhofer-Institut Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover. Im Auftrag des BgVV
3. Owen DE, Boogaard PJ, Webb CMC (1995) Review of toxicology – hydrocarbon solvents. Report HSE 95.003. Shell International, Den Haag
4. Löf A, Lam HR, Gullstrand E et al. (1999) Distribution of dearomatized white spirit in brain, blood, and fat tissue after repeated exposure to rats. *Pharmacol Toxicol* 85:92–97
5. US-NTP (2004) Toxicology and carcinogenesis studies of stoddard solvent IIC (CAS No. 64742-88-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (inhalation studies). NTP Technical Report 519. US Department of Health and Human Services, September 2004
6. Pedersen LM, Cohr K (1984a) Biochemical pattern in experimental exposure of humans to white spirit. I. The effects of a 6 hour single dose. *Acta Pharmacol Toxicol* 55:317–324. Pedersen LM, Cohr K (1984b) Biochemical pattern in exposure of humans to white spirit. II. The effects of repetitive exposures. *Acta Pharmacol Toxicol* 55:325–330
7. Kostianen R (1995) Volatile organic compounds in the indoor air of normal and sick houses. *Atmos Environ* 29:693–702
8. Krause C, Chutsch M, Henke M et al. (1991) Umwelt-Survey, Band IIIc: Wohn-Innenraum: Raumluft. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes. WaBoLu-Hefte 4/1991, Berlin
9. Heinzow B, Mohr S, Mohr-Kriegshammer K, Janz H (1994) Organische Schadstoffe in der Innenraumluft von Schulen und Kindergärten. VDI-Berichte 1122:269–281. VDI-Verlag, Düsseldorf

10. Heinzow B, Mohr S, Ploigt A (2000) Chemische Einflussfaktoren. Teil 4: Organische Stoffe – Terpene. In: Beyer A, Eis D (Hrsg) *Praktische Umweltmedizin*. 16. Lieferung 1/2000. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
11. Ulrich D, Weiland S, Seifert B (1999) VOC in homes of children with asthma – a case-control study of indoor air quality. *Proc Indoor Air 99(4)*:131–132
12. Lux W, Mohr S, Heinzow B, Ostendorf G (2001) Belastung der Raumluft privater Neubauten mit flüchtigen organischen Verbindungen. *Bundesgesundheitsblatt* 44:619–624
13. Schreiner H, Wetzel H, Kirbach I (2001) Innenraumluftbelastung deutscher Kindergärten mit flüchtigen organischen Verbindungen (VOC). *Umweltmed Forsch Praxis* 6:143–149
14. Schleibinger H, Hott U, Marchl D et al. (2001) VOC-Konzentrationen in Innenräumen des Großraums Berlin im Zeitraum von 1988–1999. *Gefahrst Reinhalt Luft* 61:26–38
15. Ullrich D (2004) Schreiben vom 28.4.2004 an BWG Hamburg
16. Müller L (2003) Umfrage zu Kohlenwasserstoff-Lösemitteln (KWL). Schreiben vom 4.11.03
17. Mohr S (2004) Schreiben vom 10.12.03 an BUG Hamburg
18. Åstrand I, Kilbom Å, Övrum P (1975) Exposure to white spirit. I. Concentration in alveolar air and blood during rest and exercise. *Scand J Work Environ Health* 1:15–30
19. Dahl AR, Damon EG, Mauderly JL et al. (1988) Uptake of 19 hydrocarbon vapors inhaled by F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 10:262–269
20. Nilsen OG, Haugen OA, Zahlsen K et al. (1988) Toxicity of n-C9 to n-C13 alkanes in the rat on short term inhalation. *Pharmacol Toxicol* 62:259–266
21. Pedersen LM, Rasmussen S, Cohn KH (1987) Further evaluation of the kinetics of white spirit in human volunteers. *Pharmacol Toxicol* 60:135–139
22. Zahlsen K, Nilsen AM, Eide I, Nilsen OG (1990) Accumulation and distribution of aliphatic (n-nonane), aromatic (1,2,4-trimethylbenzene) and naphthenic (1,2,4-Trimethylcyclohexane) hydrocarbons in the rat after repeated inhalation. *Pharmacol Toxicol* 67:436–440
23. Zahlsen K, Eide I, Nilsen AM, Nilsen OG (1992) Inhalation kinetics of C6 to C10 aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharmacol Toxicol* 71:144–149
24. Zahlsen K, Eide I, Nilsen AM, Nilsen OG (1993) Inhalation kinetics of C8 to C10 1-alkenes and iso-alkanes in the rat after repeated exposures. *Pharmacol Toxicol* 73:163–168
25. Eide I, Zahlsen K (1996) Inhalation experiments with mixtures of hydrocarbons. Experimental design, statistics and interpretation of kinetics and possible interactions. *Arch Toxicol* 70:397–404
26. Mortensen B, Eide I, Zahlsen K, Nilsen OG (2000) Prediction of in vivo metabolic clearance of 25 different petroleum hydrocarbons by a rat liver headspace technique. *Arch Toxicol* 74:308–312
27. Serve MP, Bombick DD, Baughman TM et al. (1995) The metabolism of n-nonane in male Fischer 344 rats. *Chemosphere* 31:2661–2668
28. Lam HR, Ostergaard G, Guo SX et al. (1994) Three weeks' exposure of rats to dearomatized white spirit modifies indices of oxidative stress in brain, kidney, and liver. *Biochem Pharmacol* 47:651–657
29. Myhre O, Vestad TA, Sagstuen E et al. (2000) The effects of aliphatic (n-nonane), naphthenic (1,2,4-trimethylcyclohexane), and aromatic (1,2,4-trimethylbenzene) hydrocarbons on respiratory burst in human neutrophil granulocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 167:222–230
30. Dreiem A, Myhre O, Fonnum F (2002) Relationship between lipophilicity of C6–10 hydrocarbon solvents and their ROS-inducing potency in rat cerebellar granule cells. *Neurotoxicol* 23:701–709
31. Myhre O, Fonnum F (2001) The effect of aliphatic, naphthenic, and aromatic hydrocarbons on production of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in rat brain synaptosome fraction. *Biochem Pharmacol* 62:119–128
32. Aam BB, Myhre O, Fonnum F (2003) Transcellular signalling pathways and TNF-alpha release involved in formation of reactive oxygen species in rat alveolar macrophages exposed to tert-butylcyclohexane. *Arch Toxicol* 77:678–684
33. Dreiem A, Myhre O, Fonnum F (2003) Involvement of the extracellular signal regulated kinase pathway in hydrocarbon-induced reactive oxygen species formation in human neutrophil granulocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 190:102–110
34. Kristiansen U, Nielsen GD (1988) Activation of the sensory irritant receptor by C7-C11 n-alkanes. *Arch Toxicol* 61:419–425
35. Lund SP, Simonsen L, Hass U et al. (1996) Dearomatized white spirit inhalation exposure causes long-lasting neurophysiological changes in rat. *Neurotoxicol Teratol* 18:67–76
36. Lam HR, Ladefoged O, Ostergaard G, O'Callaghan JP (2000) Inhalation exposure to white spirit causes region-dependent alterations in the levels of glial fibrillary acidic protein. *Neurotoxicol Teratol* 22:725–731
37. Lam HR, Plenge P, Jorgensen OS (2001) Effects of white spirits on rat brain 5-HT receptor functions and synaptic remodelling. *Neurotoxicol Teratol* 23:603–608
38. Kjaergaard S, Mølhave L, Pedersen OF (1989) Human reaction to indoor air pollution: n-decane. *Environ Int* 15:473–482
39. Hass U, Ladefoged O, Lam HR et al. (2001) Behavioural effects in rats after prenatal exposure to dearomatized white spirit. *Pharmacol Toxicol* 89:201–207
40. Mullin LS, Ader AW, Daughtrey WC et al. (1990) Toxicology update isoparaffinic hydrocarbons: a summary of physical properties, toxicity studies and human exposure data. *J Appl Toxicol* 10:135–142
41. Bomhard E, Marsmann M, Rühl-Fehlert C, Zywitz A (1990) Relationships between structure and induction of hyaline droplet accumulation in the renal cortex of male rats by aliphatic and alicyclic hydrocarbons. *Arch Toxicol* 64:530–538
42. Henningsen GM, Salomon RA, Yu KO et al. (1988) Metabolism of nephrotoxic isopropylcyclohexane in male Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 24:19–25
43. Phillips RD, Cockrell BY (1984) Kidney structural changes in rats following inhalation exposure to C10-C11 isoparaffinic solvent. *Toxicol* 33:261–273
44. Phillips RD, Egan GF (1984a) Effect of C10-C11 isoparaffinic solvent on kidney function in Fischer 344 rats during eight weeks of inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 73:500–510. Phillips RD, Egan GF (1984b) Subchronic inhalation exposure of dearomatized white spirit and C10-C11 isoparaffinic hydrocarbon in sprague-dawley rats. *Fundam Appl Toxicol* 4:808–818
45. Viau C, Bernard A, Gueret F et al. (1986) Isoparaffinic solvent-induced nephrotoxicity in the rat. *Toxicol* 38:227–240
46. Siccé J (1966) Tumor promoting activity of n-alkanes and 1-alkanols. *Toxicol Appl Pharmacol* 9:70–74
47. Bingham E, Falk HL (1969) Environmental carcinogens: the modifying effect of cocarcinogens on the threshold response. *Arch Environ Health* 19:779–783
48. Horton AW, Denman DT, Trosset RP (1957) Carcinogenesis of the skin. The accelerating properties of aliphatic and related hydrocarbons. *Cancer Res* 17:758–766
49. van Duuren BL, Goldschmidt BM (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 56:1237–1242
50. Nessel CS, Freeman JJ, Forgash RC, McKee RH (1999) The role of dermal irritation in the skin tumor promoting activity of petroleum middle distillates. *Toxicol Sci* 49:48–55
51. Miller ML, Andriga A, Baxter CS (1988) Critical comparison of histological and morphometric changes in SENCA mouse epidermis in response to n-dodecane, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and mezerein. *Carcinogenesis* 9:1959–1965
52. Devos M, Patte F, Rouault J et al. (1990) Standardized human olfactory thresholds. University Press, Oxford
53. Wolkoff P, Clausen PA, Jensen B et al. (1997) Are we measuring the relevant indoor pollutants? *Indoor Air* 7:92–106
54. Oppl R, Lange A (2001) Bestimmung der Geruchswahrnehmungsschwelle von Shellsol TK und n-Decan. Im Auftrag der BAGS Hamburg
55. Tischler AS (1996) Cell proliferation. In: Jone TC, Capen CC, Mohr U (eds) *ILSI Monographs on pathology*, pp 405–411
56. Tischler AS, Powers JF, Alroy J (2004) Animal model of pheochromocytoma. *Histol Histopathol* 19:883–895
57. BMA (2004) Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz „Luftgrenzwerte“. TRGS 900. *Bundesarbeitsbl* 7/8–2004
58. ACGIH (1994) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH:28
59. Rosol TJ, Yarrington JT, Latendress J, Capen CC (2001) Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol* 29:41–48
60. Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. *Bundesgesundheitsblatt* 39:422–426