

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

2-Butenal (Crotonaldehyd)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 2-Butenal; Crotonaldehyd; Kanzerogenität; Genotoxizität; Keimzellmutagenität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 2-Butenal (Crotonaldehyd). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jan;3(1):80-85]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb12373d0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12373d0064>

Addendum abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 24 Jan 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Crotonaldehyde / But-2-enal

[2-Butenal (Crotonaldehyd)]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb12373d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the germ cell mutagenicity and carcinogenicity of crotonaldehyde [4170-30-3, 123-73-9].

Crotonaldehyde is a highly reactive mutagenic and cytotoxic compound without metabolic activation.

An oral carcinogenicity study in male rats, with the liver as the only organ examined, provides at most only an indication of a carcinogenic potential. Crotonaldehyde remains assigned to Carcinogen Category 3 B because of the still limited database.

Despite some methodical deficiencies, new in vivo studies with positive results for bone marrow and spermatocyte chromosomal aberrations as well as dominant lethal mutations in mice lead to a reclassification in Category 3 A for Germ Cell Mutagens.

Keywords

2-Butenal; Crotonaldehyd; beta-Methylacrolein; Wirkungsmechanismus; Genotoxizität; Kanzerogenität; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

2-Butenal (Crotonaldehyd)

[4170-30-3, 123-73-9]

Nachtrag 2018

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1981)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1981)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2017)	Kategorie 3 A
BAT-Wert	–
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 2,908 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,344 ml/m³ (ppm)

2-Butenal ist seit 1981 in die Kanzerogenitätskategorie 3 B eingestuft und mit „H“ markiert (siehe Begründung von 1981).

Im Nachtrag von 2007 werden die keimzellmutagene und die sensibilisierende Wirkung bewertet. Seitdem ist 2-Butenal in Kategorie 3 B für Keimzellmutagene eingestuft. Aufgrund einer neuen Studie zur genotoxischen Wirkung in vivo (Jha et al. 2007) wird die Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene neu beraten. In diesem Rahmen erfolgt auch eine Aktualisierung der Datenlage zur kanzerogenen Wirkung.

2-Butenal ist in der Herstellung von 2-Butanol eingesetzt worden, was jedoch heute durch andere technische Syntheseschritte ersetzt ist. Weitere Verwendungen sind in der Zubereitung von Vulkanisationsbeschleunigern, beim Gerben von Leder, als Vergällungsmittel von Ethylalkohol, als Warnstoff (Riechstoff) in Brenngasen und zur Leckerkennung in Leitungen zu finden. Gegenwärtig tritt 2-Butenal am häufigsten als Zwischenprodukt in der Synthese von Sorbinsäure und Crotonsäure auf. 2-Butenal wird durch unvollständige Verbrennung und Pyrolyse organischer Substanzen gebildet, insbesondere bei der Verbrennung von Gasen in Benzin- und Dieselmotoren, bei Holzverbrennung und Tabakrauchen. Auch endogen wird 2-Butenal gebildet, so dass es natürlich in einer Vielzahl von Pflanzen, Lebensmitteln und Getränken vorkommt (SCOEL 2013).

Wirkungsmechanismus

Genotoxizität

2-Butenal reagiert mit zellulären Makromolekülen, in vitro sind Proteinaddukte und Histon-DNA-Crosslinks nachgewiesen. Sowohl in vitro als auch in vivo treten in verschiedenen Geweben von Mäusen und Ratten zyklische 1,N²-Propanodesoxyguanosin-Addukte auf, die bei Tier und Mensch auch endogen gebildet werden (Nachtrag 2007). Beim Menschen werden diese Addukte häufiger in der Lunge als in der Leber, aber nicht im Blut nachgewiesen (SCOEL 2013).

In vitro wird zudem N²-(3-Hydroxybutylyden)desoxyguanosin und N²-[2-(2-Hydroxypropyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-yl]desoxyguanosin („N²-Paraldol-dG“) gefunden (Nachtrag 2007).

2-Butenal-Proteinaddukte werden im Gehirn von Alzheimer-Patienten nachgewiesen (SCOEL 2013). 1,N²-Propandeoxyguanosin-Addukte inhibieren die DNA-Synthese und sind mutagen nach Einbau in DNA-Vektoren und nach Transfektion in humane Xeroderma-Pigmentosum-Zellen (Stein et al. 2006). Zudem sind 1,N²-propandeoxyguanosin-Addukte fähig DNA-Crosslinks zu bilden (Kozekov et al. 2003; Liu et al. 2006).

Zytotoxizität

Das Genexpressionsprofil und die Zytotoxizität sind mit humanen bronchialen Epithelzellen nach zwei- oder sechsständiger Exposition gegen 2-Butenal in Konzentrationen von 40 oder 80 µM mit der Micorassay-Technologie untersucht. Das Ergebnis zeigt ein Genexpressionsprofil verschiedener Prozesse, die auf Zytotoxizität und Gewebeverletzung, einschließlich Entzündungsreaktionen, exogenem Metabolismus, Zellzyklus, Hitzeschock und antioxidative Antworten hinweisen (SCOEL 2013).

Eine weitere Studie derselben Arbeitsgruppe mit humanen bronchialen Epithelzellen ergibt, dass eine Exposition gegen 2-Butenal in Konzentrationen von 10 bis 120 µM konzentrationsabhängig einen Abfall des intrazellulären Glutathionspiegels und einen Anstieg reaktiver Sauerstoffspezies hervorruft. 2-Butenal induziert Apoptose und bei höheren Konzentrationen Nekrose. Weitere Untersuchungen lassen vermuten, dass die durch 2-Butenal induzierte Apoptose über einen Kaspase-abhängigen Signalweg aktiviert wird (SCOEL 2013).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Genotoxizität

In vitro

Seit dem Nachtrag 2007 ist eine neue In-vitro-Untersuchung hinzugekommen.

In Maus-Lymphomazellen verursachte 2-Butenal ab einer Konzentration von 25 µM einen Anstieg der Mutationen, jedoch mit mehrheitlich kleinen Zellkolonien (Demir et al. 2011).

In vivo

Seit dem Nachtrag 2007 sind drei neue Untersuchungen an Mäusen veröffentlicht worden: In zwei Studien wurden Chromosomenaberrationen in Zellen des Knochenmarks bzw. in Spermatozyten untersucht, in einer Studie ein Dominant-Letal-Test an Mäusen durchgeführt (Jha et al. 2007).

Swiss-Albino-Mäuse, denen einmalig intraperitoneale Dosierungen von 0, 8, 16 oder 32 µl 2-Butenal/kg KG (6,8; 13,6 bzw. 27,2 mg/kg KG) verabreicht wurden, wiesen einen dosisabhängigen Anstieg der prozentualen Zahl aberranter Metaphasen in Knochenmarkszellen auf. Jedoch war der Mitose-Index im Knochenmark bei sechsstündiger Behandlung ab der niedrigsten Dosierung von 8 µl 2-Butenal/kg KG und bei 12- bzw. 24-stündiger Behandlung ab 16 µl/kg KG signifikant reduziert, und die Anzahl an zusammengeklebten und pulverisierten Chromosomen in den Metaphasezellen nahm dosisabhängig zu. Ab 16 µl/kg KG stieg auch die Anzahl der Chromosomenaberrationen in den Spermatozyten dosisabhängig an (Jha et al. 2007). Die Inzidenz der Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen und in den Spermatozyten war nur bei gleichzeitig vorliegender Reduzierung des Mitose-Index im Knochenmark signifikant erhöht, was zeigt, dass genotoxische Wirkungen nur gleichzeitig mit Zytotoxizität auftreten.

In einem Dominant-Letal-Test wurden männlichen Swiss-Albino-Mäusen fünf Tage lang intraperitoneal 0, 8, 16 oder 32 µl 2-Butenal/kg KG (6,8; 13,6 bzw. 27,2 mg/kg KG) verabreicht und anschließend wurden die Tiere mit nichtbehandelten weiblichen Mäusen verpaart. Die Behandlung resultierte in einem signifikanten Abfall der Fertilitäts-Indices, der Gesamtzahl der Implantationen und der Zahl der Implantationen pro Tier. Der Anstieg der Anzahl toter Implantationen pro Tier und der prozentuale Anteil an dominant-letal Mutationen erhöhten sich dosisabhängig (Jha et al. 2007). Aufgrund fehlender Angaben zum Zeitpunkt der Öffnung des Cervix, zu frühen oder späten abgestorbenen Implantaten, zu Resorptionen sowie der Beschreibung der Ergebnisse der untersuchten unbehandelten weiblichen Tiere, statt der üblicherweise behandelten männlichen Tiere, und auch aufgrund der nicht angemessenen Statistik in diesem Dominant-Letaltest weist die Arbeit große methodische Mängel auf. Ohne Erfassung geeigneter Parameter (Ehling und Neuhäuser-Klaus 1993) kann in diesem Dominant-Letal-Test nicht zwischen genotoxischen und zytotoxischen Effekten unterschieden werden.

Kanzerogenität

Langzeitstudien

2-Butenal wurde 113 Wochen lang in Konzentrationen von 0; 0,6 oder 6,0 mM Trinkwasser (= 42 oder 421 mg/l, entspricht ca. 2,1 oder 21 mg/kg KG und Tag (Um-

rechnungsfaktor 0,05, chronisch, nach EFSA 2012)) an 23 bis 27 männliche Ratten verabreicht und anschließend wurde nur die Leber histopathologisch untersucht. Die Exposition bewirkte keinen Effekt auf die Überlebenszeit der Tiere. Bei 0, 42 oder 421 mg/l betrug die Inzidenz hepatozellulärer Karzinome 0/23, 2/27 bzw. 0/23, die der neoplastischen Noduli 0/23, 9/27 bzw. 1/23 und die der Leberzellfoci 1/23, 23/27 bzw. 13/23 (Chung et al. 1986). Die Ergebnisse dieser Studie geben allenfalls einen Hinweis auf ein leberkanzerogenes Potenzial von 2-Butenal, da nur männliche Ratten und auch nur wenige Tiere pro Dosisgruppe untersucht wurden und die Inzidenzen der präneoplastischen und neoplastischen Befunde keine Dosisabhängigkeit aufweisen. Da keine weiteren Organe untersucht wurden, ist die Studie auch insgesamt in ihrer Aussage zur kanzerogenen Wirkung limitiert.

Bewertung

Krebserzeugende Wirkung. Wie in der Begründung von 1981 dargestellt, handelt es sich bei 2-Butenal um eine hochreaktive Verbindung mit mutagenen und zytotoxischen Eigenschaften, die sich auch ohne metabolische Aktivierung manifestieren. Seitdem ist eine neue Untersuchung zur kanzerogenen Wirkung an der Leber von ausschließlich männlichen Ratten veröffentlicht (Chung et al. 1986). Die Ergebnisse dieser Studie geben allenfalls einen Hinweis auf ein leberkanzerogenes Potenzial von 2-Butenal, da nur männliche Tiere untersucht worden sind und die Inzidenzen der präneoplastischen und neoplastischen Befunde keine Dosisabhängigkeit aufweisen. Aufgrund der immer noch limitierten Datenlage, die keine verlässliche Aussage über ein kanzerogenes Potenzial ermöglicht, bleibt 2-Butenal weiterhin der Kategorie 3 B für Kanzerogene zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Im Nachtrag von 2007 ist 2-Butenal in die Kategorie 3 B für Keimzellmutagene eingestuft worden. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass 2-Butenal ein genotoxisches Potenzial besitzt. In vivo werden in Keimzelltests mit *Drosophila melanogaster* nach Injektion von 2-Butenal X-chromosomale rezessive Letalmutationen und reziproke Translokationen beobachtet. Im Host-mediated-Assay treten Mutationen in TA100 auf. In Leber, Lunge, Niere und Epidermis von Mäusen und Ratten werden kovalente DNA-Bindungen nach Schlundsonden- bzw. dermalen Applikation nachgewiesen. Zwei Mikronukleustests nach täglicher Schlundsondengabe an Mäuse an bis zu zwei Tagen oder 13 Wochen lang verlaufen negativ und eine Zytotoxizität kann in Zellen des Knochenmarks oder des peripheren Bluts nicht nachgewiesen werden.

Nach intraperitonealer Gabe treten Chromosomenaberration in Knochenmarkszellen oder Spermatozyten nur bei vorliegender Reduzierung des Mitoseindex auf, also bei zytotoxischen Dosierungen. Nach intraperitonealer Gabe an Mäuse ergeben sich dominante Letalmutationen (Jha et al 2007). Jedoch weist die Arbeit methodische Mängel auf (siehe Abschnitt „Genotoxizität in vivo“), so dass eine Differenzierung zwischen genotoxischen und zytotoxischen Wirkungen nicht möglich ist.

Die Erreichbarkeit der Keimzellen ist im Nachtrag von 2007 dargelegt und beruht zusammengefasst auf folgenden Daten: dem Nachweis von DNA-Addukten in Leber, Lunge und Niere nach Schlundsondengabe, Studien mit methodischen Mängeln an Keimzellen mit dem Nachweis degenerativer Kern-Schädigungen in den Spermatogenese-Stadien nach Gabe im Trinkwasser und dem Nachweis von chromosomalen Aberrationen, dominanten Letalmutationen und Spermienkopf-Anomalien nach intraperitonealer Gabe.

Aufgrund der methodischen Mängel und des Zweifels an der Studie von Jha et al. (2007), ob es sich nach intraperitonealer Gabe um genotoxische oder zytotoxische Effekte im Chromosomenaberrationstest und im Dominant-Letal-Test handelt, und wegen der vorliegenden negativen Ergebnisse in Mikronukleustests nach Schlundsondengabe wird 2-Butenal nicht der Kategorie 2 für Keimzellmutagene zugeordnet, sondern von Kategorie 3 B in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene umgestuft.

Literatur

- Demir A, Kayaa B, Soriano C, Creus A, Marcos R (2011) Genotoxic analysis of four lipid-peroxidation products in the mouse lymphoma assay. *Mutat Res* 726: 98–103
- Chung FL, Tanaka T, Hecht SS (1986) Induction of liver tumors in F344 rats by crotonaldehyde. *Cancer Res* 46: 1285–1289
- Ehling UH, Neuhäuser-Klaus A (1993) Dominant-Letaltest mit Mäusen. In Fahrigh R (Hrsg): *Mutationsforschung und genetische Toxikologie*, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, ISBN 3-534-11611-9, 299–305
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Jha AM, Singh AC, Sinha U, Kumar M (2007) Genotoxicity of crotonaldehyde in the bone marrow and germ cells of laboratory mice. *Mutat Res* 632: 69–77
- Kozekov ID, Nechev LV, Moseley MS, Harris CM, Rizzo CJ, Stone MP, Harris TM (2003) DNA interchain cross-links formed by acrolein and crotonaldehyde. *J Am Chem Soc* 125: 50–61
- Liu X, Lao Y, Yang IY, Hecht SS, Moriya M (2006) Replication-coupled repair of crotonaldehyde/acetaldehyde-induced guanine-guanine interstrand cross-links and their mutagenicity. *Biochemistry* 45:12898–12905
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2013) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Butenal, SCOEL/SUM/180, March 2013, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10032&langId=en>
- Stein S, Lao Y, Yang IY, Hecht SS, Moriya M (2006) Genotoxicity of acetaldehyde- and crotonaldehyde-induced 1,N²-propanodeoxyguanosine DNA adducts in human cells. *Mutat Res* 608: 1–7