

Isopropylbenzol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer¹

S. Michaelsen²

G. Schriever-Schwemmer³

H. Drexler^{4,*}

A. Hartwig^{5,*}

MAK Commission^{6,*}

Keywords

Isopropylbenzol; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung

¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

² Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

³ Leitung der Arbeitsgruppe „Entwicklungstoxizität“ 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

⁴ Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

⁵ 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

⁶ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Citation Note:

Weistenhöfer W, Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Isopropylbenzol – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc019. https://doi.org/10.34865/bb9882d8_1ad

Manuskript abgeschlossen:
12 Okt 2022

Publikationsdatum:
30 Mrz 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



Abstract

In 2012, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated the maximum workplace concentration (MAK value) of isopropylbenzene (cumene) [98-82-8]. If the MAK value of 10 ml isopropylbenzene/m³ (50 mg/m³) is observed, no prenatal toxic effects are to be expected. Therefore, Pregnancy Risk Group C was confirmed. In 2013, the biological tolerance value (BAT value) of 10 mg 2-phenyl-2-propanol (after hydrolysis)/g creatinine was derived in correlation to the MAK value. Pregnancy Risk Group C is also similarly valid for the BAT value. In adherence with the BAT value of 10 mg 2-phenyl-2-propanol (after hydrolysis)/g creatinine, no prenatal toxic effects are to be expected.

BAT-Wert (2013)	10 mg 2-Phenyl-2-propanol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2012)	10 ml/m³ \approx 50 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4
Hautresorption (1966)	H
Krebserzeugende Wirkung (2012)	Kategorie 3
Fruchtschädigende Wirkung (1996)	Gruppe C

Im Jahr 2012 wurde für Isopropylbenzol die Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) auf 10 ml/m³ (50 mg/m³) abgesenkt und die Schwangerschaftsgruppe C bestätigt (Hartwig 2013). In Korrelation zum MAK-Wert wurde im Jahr 2013 ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) von 10 mg 2-Phenyl-2-propanol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin abgeleitet (Klotz und Knecht 2014). Bei der Aufstellung von BAT-Werten wird seit 2019 explizit die Übernahme der für den jeweiligen MAK-Wert vergebenen Schwangerschaftsgruppen geprüft (DFG 2019). In diesem Addendum wird untersucht, ob die Schwangerschaftsgruppe C auch für den BAT-Wert von Isopropylbenzol übernommen werden kann.

Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung wurde reevaluiert (Hartwig 2013). Belastbare Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

Entwicklungstoxizität

Ausführliche Angaben zur **Entwicklungstoxizität** von Isopropylbenzol finden sich bei Greim (1996), Hartwig (2013) und Hartwig und MAK Commission (2018):

In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien nach OECD Prüfrichtlinie 414 traten nach **inhalativer Exposition** von Sprague-Dawley-Ratten vom 6.–15. Gestationstag gegen 0, 100, 500 oder 1200 ml Isopropylbenzol/m³ für 6 Stunden pro Tag in keiner Konzentrationsgruppe embryo- oder fetotoxische Effekte auf. Die Inzidenz für Fehlbildungen unterschied sich nicht vom Kontrollwert. Die NOAEC (no observed adverse effect concentration) für maternaltoxische Effekte betrug 100 ml/m³, die für reproduktionstoxische Effekte 1200 ml/m³ (CMA 1989 a). Weiße Neuseeland-Kaninchen zeigten nach **inhalativer Exposition** vom 6.–18. Gestationstag gegen 0, 500, 1200 oder 2300 ml Isopropylbenzol/m³ für 6 Stunden pro Tag Maternaltoxizität ab der niedrigsten Konzentration. Embryo- und fetotoxische Effekte traten in keiner Konzentrationsgruppe auf. Die Zahl der Nachkommen mit Blutungen an der Kopfhaut war in der 500-ml/m³-Gruppe statistisch signifikant erhöht. Die Inzidenz für Fehlbildungen unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe, die Inzidenzen für die skelettalen Variationen, einseitige rudimentäre 13. Rippe und zweiseitige rudimentäre 3. Rippe, waren in den hohen Konzentrationsgruppen im Vergleich zur Kontrolle sogar verringert (CMA 1989 b). Die Blutungen am Kopf wurden von der Kommission nicht als bewertungsrelevant für die Entwicklungstoxizität angesehen (Greim 1996). Isopropylbenzol erwies sich somit in diesen Studien als nicht teratogen für Ratte und Kaninchen.

Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Im Tierversuch zeigten sich nach **inhalativer Exposition** von Ratte und Kaninchen bis zu maternaltoxischen Konzentrationen von 1200 bzw. 2300 ml Isopropylbenzol/m³ keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte. Die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität beträgt 1200 ml Isopropylbenzol/m³. Da auch unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz (1:2) ein 60- bzw. 115-facher Abstand zwischen der NOAEC für Entwicklungsto-

xizität und dem MAK-Wert besteht und dieser somit ausreichend groß ist, wurde Isopropylbenzol der **Schwangerschaftsgruppe C** zugeordnet.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 10 ml Isopropylbenzol/m³ (50 mg/m³) keine fruchtschädigende Wirkung anzunehmen und Isopropylbenzol wurde der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da der BAT-Wert für Isopropylbenzol in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde,

ist bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von 10 mg 2-Phenyl-2-propanol (nach Hydrolyse)/g Kreatinin keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1989 a) Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in CD (Sprague Dawley) rats. Export, PA: Bushy Run Research Center. No. 52-621, 1989, Washington, DC: CMA, unveröffentlicht
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1989 b) Developmental toxicity study of inhaled cumene vapor in New Zealand white rabbits. Export, PA: Bushy Run Research Center. No. 52-622, 1989, Washington, DC: CMA, unveröffentlicht
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527826155>
- Greim H, Hrsg (1996) iso-Propylbenzol (Cumol). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 22. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9882d0022>
- Hartwig A, Hrsg (2013) iso-Propylbenzol (Cumol; 2-Phenylpropan). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 54. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9882d0054>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) iso-Propylbenzol (Cumol; 2-Phenylpropan). MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 3(1): 210–218. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9882d0064>
- Klotz K, Knecht U (2014) Addendum zu iso-Propylbenzol. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 21. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb9882d0021>