

1,2-Epoxypropan – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer¹

S. Michaelsen²

G. Schriever-Schwemmer²

H. Drexler^{3,*}

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

Keywords

1,2-Epoxypropan; Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung; Schwangerschaftsgruppe

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 „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

⁴ 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

⁵ 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)

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 1,2-epoxypropane (propylene oxide) [75-56-9]. If the MAK value of 2 ml 1,2-epoxypropane/m³ (4.8 mg/m³) is observed, no prenatal toxic effects are to be expected. 1,2-epoxypropane was therefore classified in Pregnancy Risk Group C. In 2014, the biological tolerance value (BAT value) of 2500 pmol N-(2-hydroxypropyl)valine/g globin was derived in correlation to the MAK value. As a result, Pregnancy Risk Group C is likewise valid for the BAT value. No prenatal toxic effects are to be expected by compliance with the BAT value of 2500 pg N-(2-hydroxypropyl)valine/g globin.

Citation Note:

Weistenhöfer W, Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1,2-Epoxypropan – Addendum: Evaluierung der Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Sep;8(3):Doc066. https://doi.org/10.34865/bb7556d8_3ad

Manuskript abgeschlossen:
21 Sep 2022

Publikationsdatum:
29 Sep 2023

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



BAT-Wert (2014)	2500 pmol N-(2-Hydroxypropyl)valin/g Globin (Erythrozytenfraktion des Vollblutes) Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition
MAK-Wert (2012)	2 ml/m³ ≅ 4,8 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2012)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Krebserzeugende Wirkung (2014)	Kategorie 4
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2012)	Sh
Fruchtschädigende Wirkung (2012)	Gruppe C

Im Jahr 2012 wurde für 1,2-Epoxypropan eine Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 2 ml/m³ (4,8 mg/m³) festgesetzt und die Schwangerschaftsgruppe C vergeben (Hartwig 2013). In Korrelation zum MAK-Wert wurde im Jahr 2014 ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) von 2500 pmol N-(2-Hydroxypropyl)valin/g Globin für die Erythrozytenfraktion des Vollblutes abgeleitet (Bader 2015). 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 1,2-Epoxypropan übernommen werden kann.

Fruchtschädigende Wirkung

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

In einer in Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 416 durchgeführten 2-Generationen-Studie an 30 männlichen und 30 weiblichen Fischer-344-Ratten zeigte sich nach inhalativer Exposition gegen 1,2-Epoxypropan in Konzentrationen von 0, 30, 100 oder 300 ml/m³ in der F1-Generation bei beiden Geschlechtern der hohen Konzentrationsgruppe ein um 12 % statistisch signifikant erniedrigtes Körpergewicht. Keine Effekte wurden auf den Paarungs- und Fertilitätsindex, die Wurfgröße, sowie auf die Anzahl der lebenden Jungtiere am Tag der Geburt und am 4. bzw. 28. Postnataltag beobachtet. Die histologischen Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten bei den F1- und F2-Jungtieren (Hayes et al. 1988). In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 wurde nach inhalativer Exposition von Fischer-344-Ratten vom 6.–15. Gestationstag gegen 0, 100, 300 oder 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ an 6 Stunden pro Tag in der höchsten Konzentrationsgruppe eine statistisch signifikante Hemmung der maternalen Körpergewichtsentwicklung sowie verminderte Futteraufnahme festgestellt. Es wurden keine adversen Effekte auf Wurfgröße, fetale Resorptionen oder fetales Gewicht beobachtet. Die Inzidenz von Längensvarianten der 7. Halsrippe war bei den Feten der höchsten Konzentrationsgruppe erhöht (13 %), verglichen mit der Kontrollgruppe (2,8 %) (Harris et al. 1989). Die NOAEC (no observed adverse effect concentration) für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität beträgt 300 ml/m³ bei Ratten (Hartwig 2013).

In einer in Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten Studie waren nach inhalativer Exposition von Sprague-Dawley-Ratten gegen 0 oder 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ vom 1. oder 7. bis 16. Gestationstag an 7 Stunden pro Tag Futterkonsum und Körpergewicht der Muttertiere während der Behandlung reduziert. Das fetale Wachstum der am 21. Gestationstag untersuchten Tiere war niedriger als bei der Kontrolle. Es traten keine behandlungsbedingten Fehlbildungen auf, lediglich die Inzidenz an welligen Rippen (Variation) war in den behandelten Gruppen erhöht. Bei weiblichen Neuseeland-Kaninchen waren nach inhalativer Exposition gegen 0 oder 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ vom 1. oder 7. bis 19. Gestationstag Futterkonsum und Körpergewicht der Muttertiere reduziert. Bei den am 30. Gestationstag untersuchten Feten traten keine entwicklungstoxischen Effekte auf (Hardin et al. 1983).

Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Im Tierversuch zeigten sich nach Exposition gegen 500 ml 1,2-Epoxypropan/m³ bei der Ratte skelettale Variationen wie Längenvarianten der 7. Halsrippe und wellige Rippen bzw. bei Kaninchen keine entwicklungstoxischen Wirkungen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Fehlbildungen traten nicht auf. Die NOAEC für pränatale Entwicklungstoxizität beträgt für die Ratte 300 ml/m³ und für das Kaninchen 500 ml/m³. Da der 150- bzw. 250-fache Abstand zum MAK-Wert von 2 ml/m³ ausreichend groß ist, wurde 1,2-Epoxypropan der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet (Hartwig 2013). Dies gilt auch, wenn das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz berücksichtigt wird.

Da 1,2-Epoxypropan der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet und der BAT-Wert für 1,2-Epoxypropan in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde,

**ist bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von
2500 pmol N-(2-Hydroxypropyl)valin/g Globin in der Erythrozytenfraktion des Vollblutes
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

- Bader M (2015) Addendum zu 1,2-Epoxypropan. 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). 22. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7556d0022>
- 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>
- Hardin BD, Niemeier RW, Sikov MR, Hackett PL (1983) Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health* 9(2 Spec No): 94–102. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2417>
- Harris SB, Schardein JL, Ulrich CE, Ridlon SA (1989) Inhalation developmental toxicity study of propylene oxide in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 13(2): 323–331. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90268-6](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90268-6)
- Hartwig A, Hrsg (2013) 1,2-Epoxypropan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 54. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7556d0054>
- Hayes WC, Kirk HD, Gushow TS, Young JT (1988) Effect of inhaled propylene oxide on reproductive parameters in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 10(1): 82–88. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(88\)90253-9](https://doi.org/10.1016/0272-0590(88)90253-9)