

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:1216–1225  
<https://doi.org/10.1007/s00103-022-03580-5>  
 Online publiziert: 8. September 2022  
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein  
 Teil von Springer Nature 2022, korrigierte  
 Publikation 2022



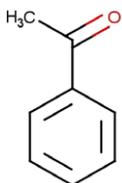
Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

# Richtwerte für Acetophenon in der Innenraumluft

## Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte

### Stoffidentifikation und Eigenschaften

- Systematischer Name: Acetophenon
- Synonyme: Acetylbenzol, Methylphenylketon, 1-Phenylethanon
- CLP-Index-Nr.: 606-042-00-1
- EC-Nr.: 202-708-7
- CAS-Nr.: 98-86-2
- Summenformel:  $C_8H_8O$
- Strukturformel:



- Molekulargewicht: 120,15 g/mol
- Schmelzpunkt: 20 °C
- Siedepunkt: 202 °C
- Dichte: 1,03 g/cm<sup>3</sup> (bei 20 °C)
- Dampfdruck: 0,4 hPa (bei 20 °C)
- Wasserlöslichkeit: 6,9 g/l (bei 25 °C)
- log  $P_{\text{Octanol/Wasser}}$ : 1,65 (bei 20 °C)
- Umrechnung (bei 20 °C):  
1 ml/m<sup>3</sup> = 4,99 µg/m<sup>3</sup>

Acetophenon ist bei Raumtemperatur ein leicht schmelzender, farbloser Feststoff von geringer Flüchtigkeit. Acetophenon wurde mit folgenden Geruchsnoten beschrieben: süßlich, stechend, mandelartig, Orangen oder Flusswasser [1].

### Vorkommen und Anwendung

Acetophenon ist ein Aromastoff, der als natürlicher Bestandteil in verschiedenen Früchten, Nüssen, Fleischsorten und Meerestieren vorkommt [2, 3]. Die industrielle Herstellung von Acetophenon

erfolgt durch Umsetzung von Benzol mit Acetylchlorid mit Aluminiumchlorid als Katalysator oder ebenfalls katalytisch aus Essig- und Benzoesäure [4]. Acetophenon wird unter anderem als Bestandteil von Beschichtungen, Kittungen und Füllmaterialien, Knetmassen, Schmiermitteln und Fetten, als Lösemittel für Plastik und Harze, als Duftstoff in der Kosmetik, in Wasch- und Reinigungsmitteln, als Mittel zur Raumluftverbesserung und in Fingerfarben eingesetzt [5].

### Exposition

#### Innenraumluft

Eine mögliche Quelle für das Auftreten von Acetophenon in Innenräumen stellen Dämmstoffe auf Polystyrolbasis dar, bei denen es zu Emissionen von Acetophenon kommen kann [6]. Angaben zum Vorkommen von Acetophenon in der Innenraumluft aus in Deutschland durchgeführten Untersuchungen sind in **Tab. 1** zusammengestellt. Die in der Tabelle dokumentierten Angaben zeigen, dass Acetophenon in der Mehrzahl der Messungen in der Innenraumluft nicht nachgewiesen werden konnte. Sofern angegeben, lagen die Bestimmungsgrenzen bei 1 oder 2 µg/m<sup>3</sup>.

In einer Zusammenstellung von Messdaten der AGÖF werden für Acetophenon 1,3 µg/m<sup>3</sup> als Median genannt und 4,0 µg/m<sup>3</sup> als 90. Perzentil [7].

#### Nahrungsmittel

Die WHO hat 2001 verschiedene aromatische Additive und Kontaminanten in

Lebensmitteln bewertet. Hierin gab die WHO an, dass die tägliche Zufuhr von Acetophenon mit der Nahrung in Europa bei etwa 0,3 µg/kg KG liegt. Diese orientierende Abschätzung basiert auf den damaligen Annahmen der WHO zum Anteil der exponierten Bevölkerung und der damaligen Angaben des Produktionsvolumen für Acetophenon von 120 t in Europa [2].

### Toxikokinetik

Systemische Wirkungen nach oraler oder inhalativer Exposition sowie die Ausscheidung von Metaboliten nach oraler Gabe belegen die systemische Verfügbarkeit [11]. Ältere Quellen berichten, dass nach oraler Einnahme von Acetophenon als Arzneimittel bei Menschen die Ausatemluft stark nach Acetophenon roch [12], was darauf hinweist, dass ein Teil der Substanz bei dieser Anwendung in unveränderter Form abgeatmet wird.

*In-vitro*-Untersuchungen an zytosolischen und mikrosomalen Fraktionen aus Ratten- und Kaninchenleber ergaben, dass Acetophenon durch zytosolische Alkoholdehydrogenasen sowie Aldehyd- und Ketonreduktasen zu 1-Phenylethanol reduziert werden kann. Entsprechende Aktivität wurde ebenfalls *in vitro* auch in Niere, Herz und Lunge, nicht aber im Gehirn nachgewiesen [11, 13]. Umgekehrt wird 1-Phenylethanol zu Acetophenon oxidiert, beide Stoffe sind somit ineinander überführbar und liefern ähnliche Ausscheidungsprodukte [2].

Die Ausscheidung von Acetophenon und Metaboliten erfolgt weitgehend mit dem Urin. Bereits Anfang und Mitte des

**Tab. 1** Angaben zum Vorkommen von Acetophenon in der Innenraumluft von Wohnungen, Schulen, Kindertagesstätten und Büroräumen

Substanz/Räumlichkeit	Anzahl	BG [µg/m <sup>3</sup> ]	N > BG (% > BG)	Median [µg/m <sup>3</sup> ]	95. Perzentil [µg/m <sup>3</sup> ]	Maximum [µg/m <sup>3</sup> ]	Referenz
Büro, Wohnung, Schule, Kita u. a.	1252	2	412 (33)	1,6	6,8	230	Hofmann und Plieninger, 2008 [8]
Schulen und Kindergärten	285	1	58 (26)	< 1	1,0	18	Ostendorp, Riemer, Harmel & Heinzow, 2009 [9]
Klassenzimmer in Schulen	381	n.a.	69 (18)	1	5	n.a.	Neumann, Buxtrup, Benitez & Hahn, 2014 [10]

BG Bestimmungsgrenze, N Anzahl; n. a. nicht angegeben

20. Jahrhunderts durchgeführte Studien ergaben, dass nach oraler Gabe von 450 mg/kg KG Acetophenon oder von 460 mg/kg KG α-Methylbenzylalkohol (1-Phenylethanol) an Kaninchen binnen 24 h etwa die Hälfte der verabreichten Dosis in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden wird, in erster Linie als 1-Phenylethanol-Glucuronid (ca. 47 %), daneben als -sulfat (3 %) [14]. Auch bei Hunden wurde in einer älteren Fütterungsstudie mit zehn Tieren etwa die Hälfte des Acetophenons (500 mg/kg KG) binnen 36 h im Urin wiedergefunden. 35 % wurde zu Phenylmethylcarbinol (1-Phenylethanol) reduziert und mit Glucuronsäure konjugiert ausgeschieden und 20 % zu Benzoesäure oxidiert und nach Konjugation mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden [15].

Nach intraperitonealer Gabe von Acetophenon in männlichen Kaninchen (~1,3 g/kg KG) wurde der Urin der ersten 48 h gesammelt. Hierin wurden neben Spuren von unverändertem Acetophenon (0,01 %) folgende Metaboliten nachgewiesen: 1-Phenylethanol in freier und glucuronidierter Form (ca. 3,6 % der Dosis), ω-, p- und m-Hydroxyacetophenon (< 1 %) [16]. In frühen Untersuchungen an Kaninchen mit subkutaner Gabe von 4,2 g Acetophenon wurde abgeschätzt, dass 36 % zu Carbinol (1-Phenylethanol) reduziert und 24 % zu Benzoesäure und Mandelsäure (Hydroxyphenyllessigsäure) oxidiert werden [17].

### Gesundheitliche Wirkungen

In alten Arzneimittelbüchern (Ende 19. Jahrhundert) ist Acetophenon als Hypnotikum gelistet, das als Schlafmittel oral in Dosen von 0,2 bis 0,5 g gegeben wurde [18]. Die Wirkung soll jedoch bei dieser

Dosis nur in Einzelfällen aufgetreten und nicht reproduzierbar gewesen sein. Auch bei Affen soll keine entsprechende Wirkung zu verzeichnen gewesen sein [19].

### Irritative Wirkungen

Die unverdünnt eingenommene Substanz soll zu einer starken Reizung der Magenwand führen, auch Reizungen der Nasenhöhle und leichte Hustenanfälle wurden beschrieben [11, 18].

Ein Maß, um die reizende Wirkung von Substanzen einzuschätzen ist die Expositionskonzentration, bei der im Tierexperiment eine Verminderung der Atemrate um 50 % auftritt (RD<sub>50</sub>, Alarie-Test). In einer QSAR-Studie, in der die Logarithmen der reziproken RD<sub>50</sub> (mg/m<sup>3</sup>) zusammengestellt wurden, wird dieser für Acetophenon mit -2,7 angegeben. Das entspricht einer RD<sub>50</sub> von 500,4 mg/m<sup>3</sup> bzw. 102 ml/m<sup>3</sup> [20]. Für die Originaldaten wird auf eine nicht veröffentlichte Publikation verwiesen [20]. In einer Übersichtsarbeit zu sensorisch reizenden Substanzen von Schaper ist angegeben, dass für diesen Alarie-Test männliche OF1-Mäuse für 5 min gegenüber Acetophenon exponiert wurden [21]. Weitere Details zum Studiendesign liegen nicht vor.

### Wirkungen bei wiederholter Exposition

#### Inhalationsstudien

Zu Acetophenon liegen keine Inhalationsstudien nach aktuellen Standards guter wissenschaftlicher Praxis vor.

In einer älteren Studie wurden männliche Ratten (15 Tiere/Gruppe) 70 Tage lang kontinuierlich gegenüber 0, 0,007 oder 0,076 mg/m<sup>3</sup> Acetophenon exponiert ([22] in [4]). Bei der niedrigeren Konzen-

tration wurden keine Veränderungen im Vergleich zur Kontrolle berichtet. Bei der höheren Konzentration wurden verschiedene transiente Veränderungen beobachtet: nach einem Monat eine Erniedrigung (39–49 %) des Albumin- und entsprechende Erhöhung des Globulin-Gehalts im Serum – ohne Änderung des Gesamtproteingehalts, nach zwei Monaten Veränderungen im Chronaxieverhältnis von Muskelantagonisten und der Cholinesteraseaktivität im Serum und am Ende der Behandlung wurde bei einigen Tieren akute Leberdystrophie und kardio-vaskuläre Plethora gefunden. Die genaue Anzahl der Tiere für diese histologischen Untersuchungen wurde nicht berichtet, so dass die toxikologische Signifikanz unklar ist. Da Angaben zu den experimentellen Details, zum verwendeten Protokoll sowie die Beschreibung der Messinstrumente fehlen, hat die EPA diese Studie für die Bewertung von Acetophenon nicht verwendet [4].

In einer Untersuchungsreihe, in der männliche Wistar-Ratten verschiedenen Duftstoffen durch inhalative Exposition ausgesetzt waren, zeigte sich bei Acetophenon eine Wirkung auf das olfaktorische System. Im Versuch wurden vier Tiere für einen Zeitraum von einer Woche oder fünf Wochen gegenüber Acetophenon in Höhe von 8,9 mg/m<sup>3</sup> (7,4 × 10<sup>-8</sup> M) oder gefilterter Luft (Kontrolle) exponiert. Am Ende der Exposition zeigten sich lichtmikroskopisch mäßig ausgeprägte Veränderungen der Mitralzellen als Verdunkelung und Schrumpfung des Zellkörpers, die als Zelldegeneration bewertet wurden. Die Mitralzellen im Riechkolben sind Nervenzellen, die das Signal vom olfaktorischen Epithel zum Gehirn weiterleiten. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass diese „Degeneration“ keineswegs einen Zelltod impliziert und er-

## Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:1216–1225 <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03580-5>  
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

### Richtwerte für Acetophenon in der Innenraumluft

#### Zusammenfassung

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR) setzt Richtwerte für die Innenraumluft fest, um Konzentrationen von Schadstoffen in der Innenraumluft hinsichtlich gesundheitlicher Risiken für die Allgemeinbevölkerung zu beurteilen.

Für eine gesundheitliche Bewertung von Acetophenon in der Innenraumluft liegen bisher keine Humanstudien vor. Da auch keine geeigneten Inhalationsstudien mit Versuchstieren vorliegen, erfolgt die Richtwertableitung auf der Basis experimenteller Tierstudien mit oraler Applikation. Schlüsselstudie ist eine erweiterte Ein-Generationsstudie an Ratten, in der dosisabhängig ab der niedrigsten Dosisgruppe die fetale Mortalität ansteigt.

Es wurde eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf eine inhalative humane Exposition mit folgenden Standardwerten durchgeführt: einem allometrischen Faktor von 4 für Ratte zu Mensch, dem Atemvolumen von 20 m<sup>3</sup> pro Tag für eine 70 kg schwere Person und einer 50 %igen

oralen Absorption. Bei den weiteren Extrapolationsschritten wurde die subchronische Studiendauer mit dem Faktor 2, die möglichen toxikodynamischen Speziesunterschiede mit dem Faktor 2,5 und die interindividuelle Variabilität mit dem Faktor 10 berücksichtigt. Die Schwere des Effektes und die Unsicherheit, dass es in dieser Studie für diesen Effekt keinen NOAEL gibt, wurde zusätzlich berücksichtigt, mit einem Faktor von 3 bei der Ableitung des Richtwerts II (Gefahrenwert) und einem Faktor von 10 für den Richtwert I (Vorsorgewert). Für Acetophenon in der Innenraumluft werden somit der RW II auf 220 µg/m<sup>3</sup> und der RW I auf 66 µg/m<sup>3</sup> festgelegt.

#### Schlüsselwörter

Acetophenon · Innenraumluft · Pfad-zu-Pfad-Extrapolation · Fetale Mortalität · Richtwerte

### Indoor air guide values for acetophenone

#### Abstract

The German Committee on Indoor Air Guide Values (AIR) derives indoor air guide values to evaluate concentrations of substances in indoor air with regard to public health risks.

For the health evaluation of acetophenone in indoor air no human studies exist. Also, no suitable inhalation studies with experimental animals were available. Therefore, the guide value is based on animal studies with oral application. The key study is an extended One-Generation-Study with rats with increasing dose-dependent foetal mortality starting in the lowest dose group.

Route-to-route-extrapolation is performed with default assumptions of allometric factor of 4 for rat to human, a breath volume of 20 m<sup>3</sup> per day for 70 kg person and an oral absorption rate of 50%. Further applied extrapolation factors were 2 for the subchronic study duration, a factor

of 2.5 for the possible toxicodynamic differences between the species and a factor of 10 for the interindividual variability. To account for the severity of the effect and the uncertainty that this effect has no NOAEL in this study, an additional factor of 3 was applied for the derivation of the guide value II (hazard value) and a factor of 10 for guide value I (precautionary value). Based on these data a guide value II of 220 µg/m<sup>3</sup> and a guide value I of 66 µg/m<sup>3</sup> for acetophenone in indoor air were derived.

#### Keywords

Acetophenone · Indoor air · Route-to-Route-Extrapolation · Foetal Mortality · Guide values

wählen unveröffentlichte Befunde, nach denen selbst stark „degenerierte“ Bereiche physiologisch „normal“ reagieren [23]. In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe wurden wiederum männliche Wistar-Ratten über unterschiedliche Zeiträume gegenüber Acetophenon exponiert. Es werden vergleichbare Befunde auf die Mitralzellen wie in der ersten Untersuchung genannt. Die Beschreibung der Studie, der Expositionsbedingungen und der Ergebnisse [24] lässt jedoch eine Bewertung dieser Studie nicht zu.

In einer Studie mit zehn verschiedenen reizenden Substanzen wurde untersucht, ob die reizende Wirkung zu histopatho-

logischen Veränderungen im Atemtrakt führt. Hierfür wurden männliche Swiss-OF1-Mäuse (je 10 Tiere/Dosisgruppe, 5 Tiere/Kontrolle) jeweils drei Konzentrationsstufen der jeweiligen Substanz für 6 h/Tag an 4, 9 oder 14 Tagen ausgesetzt. Das Maximum lag beim Dreifachen der jeweiligen RD<sub>50</sub>-Konzentration. Bei Acetophenon wurden auch in der Gruppe mit der höchsten Konzentration (1500 mg/m<sup>3</sup>) keine histopathologisch sichtbaren Veränderungen nachgewiesen, weder im nasalen olfaktorischen oder respiratorischen Epithel noch in den tieferen Abschnitten der Atemwege (NOAEC ≥ 1500 mg/m<sup>3</sup> [25]).

### Studien mit oraler Verabreichung

Tierexperimentelle Studien mit wiederholter oraler Verabreichung von Acetophenon sind in der ECHA-Datenbank für registrierte Substanzen beschrieben [5]. Diese Studien liegen dem AIR nicht im Original vor.

In einer Studie an Wistar-Ratten (2016) zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung nach OECD-Richtlinie 408 erhielten je 10 Männchen und 10 Weibchen pro Dosisgruppe 90 Tage lang 0, 125, 250 oder 500 mg/kg KG/d Acetophenon in Maisöl per Schlundsonde. Klinische Anzeichen zentralnervöser Effekte wie verminderte Spontanaktivität zeigten sich ab der mitt-

leren Dosis, bei der höchsten Dosierung trat anfänglich auch Ataxie auf. Bei den Männchen war in der höchsten Dosierung die Gewichtsentwicklung signifikant vermindert (erste Woche -29 %, sechste Woche -49 % und am Studienende -15 %), wobei eine verminderte Futterraufnahme (-11 %) nur in der ersten Woche verzeichnet wurde. In der mittleren Dosisgruppe der Männchen war die Gewichtsentwicklung nur in der ersten Woche um 13 % vermindert. Bei den Weibchen gab es eine geringfügig erhöhte Gewichtszunahme in der hohen Dosisgruppe. Das absolute Lebergewicht der Männchen und Weibchen war in der mittleren Dosis um 18 und 20 % und in der höchsten Dosis um 26 und 32 % erhöht. Das relative Lebergewicht war ebenfalls ab der mittleren Dosis erhöht; quantitative Angaben fehlen. Histopathologisch wurde eine dosisabhängige Hypertrophie in der Leber in allen Dosisgruppen festgestellt; die Männchen waren mehr betroffen. Das relative Nierengewicht war bei den Männchen in der mittleren und höchsten Dosisgruppe erhöht (13 und 16 %) und in der Histopathologie wurden dosisabhängig zunehmend hyaline Einschlüsse mit Nachweis von  $\alpha$ 2-Mikroglobulin gefunden. Bei den Weibchen war das Nierengewicht nur bei der mittleren Dosisgruppe erhöht (13 %). Das absolute und relative Milzgewicht war bei den Weibchen dosisabhängig leicht erhöht. Im Vergleich zur Kontrolle war das absolute Gewicht um 21 % in der mittleren und um 29 % in der höchsten Dosisgruppe erhöht. In der Hämatologie zeigte sich dosisabhängig ein zunehmender Anteil von Retikulozyten bei beiden Geschlechtern. Diese Veränderung trat in allen Dosisgruppen auf und war nur in der niedrigsten Dosisgruppe der Weibchen nicht signifikant über der Kontrolle (m: 33 %, 51 % und 97 % und w: 26 %, 50 % und 94 %). Zudem zeigte sich ein erhöhtes Zellvolumen, das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) war ab der mittleren Dosis leicht aber signifikant erhöht. Die Zahl der roten Blutkörperchen und Hämoglobin waren in der Hochdosisgruppe der Weibchen um 7 und 5 % im Vergleich mit den jeweiligen Kontrollen statistisch signifikant verringert. Bei den Männchen wurde auch eine Verringerung der roten Blutkörperchen um 5 % bestimmt; die-

se war aber nicht signifikant. Unter den klinisch-chemischen Parametern war der Glukose- und Cholesterolgehalt im Serum ab der mittleren Dosis signifikant erhöht. In der Zusammenschau der Befunde dieser Studie wird die mittlere Dosis, also 250 mg/kg KG/d als LOAEL angesehen. Aufgrund der histopathologischen Befunde in der Leber und der signifikant erhöhten Retikulozytenzahl bei den Männchen in der niedrigsten Dosis weist diese Studie keinen NOEL auf [5].

In der zuvor durchgeführten kombinierten Studie zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung mit Screeningtests zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Sprague-Dawley-Ratten nach OECD-Richtlinie 422 (2003) wurden je Dosisgruppe 10 Männchen und 5 Weibchen sowie 10 Weibchen für die Screeningtests mit 0, 75, 225 oder 750 mg/kg KG/d Acetophenon in Maisöl per Schlundsonde exponiert ([5], ATF (2003) in [4]). Die Exposition begann 14 Tage vor der Verpaarung und wurde während der bis zu 14-tägigen Verpaarung über die Gestationsperiode (22 Tage) bis zum 3. Tag der Laktationsphase fortgesetzt (gesamt  $\geq$  46 Tage) [4, 5]. Ab der mittleren Dosis trat dosisabhängig im Anschluss an die Verabreichung der Testsubstanz bei den meisten Tieren verstärkter Speichelfluss auf. Bei den Weibchen wurden ab der mittleren Dosis signifikant erhöhte relative Leber- und Nierengewichte verzeichnet. Zudem zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme der Albumin- und Globulin-gehalte im Serum und die Gesamtprotein-gehalte im Serum waren ab der mittleren Dosis signifikant erhöht. In der Hochdosisgruppe wurden im Anschluss an die Verabreichung Störungen der Bewegungskoordination (unsicherer Gang) und Fellverfärbung durch Urin beobachtet und bei den Männchen waren am 29. Tag die Griffstärke der Vorderbeine sowie die durchschnittliche motorische Aktivität vermindert. Bei den Männchen wurde in den ersten drei Tagen in der höchsten Dosisgruppe eine signifikant verminderte Futterraufnahme und eine dosisabhängig verminderte Körpergewichtszunahme, die in der höchsten Dosisgruppe signifikant war, notiert. Bei den Weibchen konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden. Bei den Männchen trat bei allen Dosie-

rungen eine minimale bis leichte Nephropathie mit Bildung hyaliner Tröpfchen auf. Der LOAEL für die systemischen Effekte erhöhter Leber- und Nierengewichte bei den Weibchen sowie erhöhter Speichelfluss liegt bei 225 mg/kg KG/d und für die neurologischen Effekte erniedrigte Griffstärke der Vorderbeine und motorische Aktivität bei den Männchen bei 750 mg/kg KG/d [4].

In einer älteren Studie der US-amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA, 1967) wurde die Toxizität verschiedener Lebensmittelgeschmackszusätze untersucht. In einer dieser Untersuchungsreihen erhielten Osborne-Mendel-Ratten (je 10 Männchen +10 Weibchen/Dosis) Acetophenon im Futter für 17 Wochen mit einer wöchentlichen Erholungsphase [26]. Die nominalen Konzentrationen lagen bei 0, 1000, 2500 und 10.000 mg/kg Futter. Jedoch kam es, vermutlich hauptsächlich aufgrund von Verdunstung, dazu, dass die am Ende jeder Woche vorgenommene Konzentrationsbestimmung einen Verlust von 31 % des Acetophenons ergab. Unter Berücksichtigung dieser Angabe berechnete die US EPA für die höchste Konzentration eine Dosis von 423 mg/kg KG/d. Für die untersuchten Endpunkte Körpergewicht, Futterraufnahme, klinische Symptome, Hämatologie, Organengewichte sowie -histologie (einschließlich Knochenmark und Muskulatur) wurden bis zur höchsten Dosis keine Effekte verzeichnet, so dass der NOAEL dieser Studie  $\geq$  423 mg/kg KG/d ist [27].

## Mutagenität und Kanzerogenität

### Gentoxizität

**In vitro.** Acetophenon wirkte im Ames-Test gemäß OECD-Richtlinie 471 an allen untersuchten Stämmen (TA98, TA100, TA102, TA1535, TZA1537) von *Salmonella typhimurium* in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System (S9) nicht mutagen. Auch in weiteren, nicht nach Richtlinien vorgenommenen Prüfungen ergaben sich mit und ohne S9 an Bakterien keine Hinweise auf DNA-schädigende Wirkungen, Induktion von DNA-Reparatur (*Escherichia coli* PolA+/PolA-, umu-Test mit *Salmonella typhimu-*

rium TA1535/pSK1002) oder mutagene Effekte (Salmonella typhimurium TA100, TA1535, TA1537, TA1538) [5].

An Säugerzellen zeigte Acetophenon in einer Mutagenitätsprüfung an L5178Y-Lymphomzellen der Maus gemäß OECD-Richtlinie 476 sowie in einem Test auf Chromosomenaberrationen an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters gemäß OECD-Richtlinie 473 in An- und Abwesenheit von S9 keine mutagene Wirkung. In einer in Japanisch veröffentlichten Untersuchung mit englischer Zusammenfassung wird über eine schwache klastogene Wirkung (Induktion von Chromosomenaberrationen) von Acetophenon auf Lungenzellen des Chinesischen Hamsters in An-, jedoch nicht in Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System berichtet [5].

Bei gleichzeitigem Einwirken von UV-Licht und Acetophenon auf isolierte DNA wurde die Bildung von Basendimeren, in erster Linie Thymidindimeren sowie von DNA-Strangbrüchen beschrieben. In einem Bakterienstamm mit defekter Basenexzisionsreparatur (Escherichia coli B/r, WU-11 sowie E. coli WP2) führte die Koexposition von Acetophenon und UV-Licht (313 nm) zu einer erhöhten Mutationsrate [5].

**In vivo.** In einem gemäß OECD-Richtlinie 474 durchgeführten Mikronukleustest an NMRI-Mäusen führte Acetophenon nach einmaliger oraler Gabe von bis zu 515 mg/kg KG nach 44 oder 68 h nicht zur vermehrten Bildung von Mikronuklei in peripheren Erythrozyten. Die Zytotoxizität im Gewebe wurde anhand der relativen Änderung der polychromatischen Erythrozyten (unreife Erythrozyten/Anzahl aller Erythrozyten) bestätigt [5].

### Kanzerogenität

Befunde an Menschen oder Versuchstieren zur kanzerogenen Wirkung von Acetophenon liegen nicht vor.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In der bereits erwähnten kombinierten Studie (2003) zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung mit Screeningtests zur Reproduktions- und Entwicklungs-

toxizität an Sprague-Dawley Ratten [5] lag der LOAEL für die Elterntiere bei der mittleren Dosis von 225 mg/kg KG/d. Die Futterraufnahme und Gewichtszunahme der trächtigen Weibchen war während der Gestationstage 0–7 bei der höchsten Dosis signifikant vermindert, glich sich aber im weiteren Verlauf der Gestation wieder der Gewichtsentwicklung der Kontrollgruppe an. Paarungs- und Fertilitätsindex, Gestationsdauer waren bis zur höchsten getesteten Dosierung nicht beeinträchtigt, wobei Östruszyklus und Spermienparameter nicht Bestandteil der damals gültigen OECD 422 waren. Bei der höchsten Dosierung, 750 mg/kg KG/d, war bei zwei der zehn Weibchen ein kompletter Wurfverlust zu verzeichnen. Zudem traten bei der höchsten Dosis Beeinträchtigungen der embryonalen bzw. fötalen Entwicklung auf (verminderter Lebendgeburtindex, erhöhte Anzahl Weibchen mit Totgeburten, verminderter Lebensfähigkeitsindex am 4. Tag der Laktation). Postnatal war das Gewicht der Jungtiere ebenso wie deren Allgemeinzustand reduziert, insbesondere zeigten sich Veränderungen der Haut. Unter den Totgeburten war ein Tier mit Gaumenspalte und Ödemen. Zudem gab es vermehrt Tiere mit Hautstörungen (Teleangieektasien, dermalere Hypoplasie und Desquamation). Demnach liegt der LOAEL für die Entwicklungstoxizität bei 750 mg/kg KG/d [5].

Im Nachgang zu dieser Screeningstudie ist eine erweiterte Ein-Generationsstudie (2021) nach OECD 443 (Reproduktionsstoxizität mit Entwicklungsneurotoxizität) an Sprague-Dawley Ratten durchgeführt worden. Je Dosisgruppe (0, 75, 225 und 500 mg/kg KG/d) wurden per Schlundsonde 23 Weibchen und 24 Männchen in der maternalen Gruppe (P), je 20 Weibchen und 20 Männchen in den beiden Nachkommen-Kohorten für die Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (1A & 1B) und je 10 Weibchen und 10 Männchen in den beiden Nachkommen-Kohorten für die Untersuchungen zur Entwicklungsneurotoxizität (2A & 2B) exponiert [5]. Acetophenon wurde den Tieren in wässrigen Lösungen von je 0,5 % (w/v) Verdickungsmittel Carboxymethylcellulose und Emulgator Tween® appliziert. Zu Beginn der Verpaarungs-

periode waren die Elterntiere bereits zehn Wochen exponiert. Die Exposition erfolgte weiter während der zweiwöchigen Verpaarungsphase (Weibchen nur bis zur erfolgreichen Verpaarung) und anschließend beide Geschlechter weitere 6 Wochen bis zum Ende der Stillphase. Die Kohorten der Nachkommen 1A, 1B und 2A wurden zudem ab dem 22. Tag (Entwöhnungsphase) direkt exponiert. Die Kohorte 2B wurde nicht direkt exponiert.

Bei den Elterntieren (m + w) wurde eine dosisabhängige Zunahme (Inzidenz und früherer Beginn) für Speichelfluss und/oder Grab-/Wühlaktivitäten ab der niedrigsten Dosis beobachtet; keine quantitativen Angaben. In der mittleren und höchsten Dosisgruppe wurde eine erhöhte Inzidenz an Hypoaktivität und halbgeschlossenen Augen festgestellt. In der höchsten Dosisgruppe traten zudem noch unsicherer Gang, Rückenlage, laute Atmung und kontinuierliche Kaubewegungen auf. Bei den Männchen stiegen die absoluten Retikulozytenzahlen dosisabhängig an bis zu signifikanten 35 % in der höchsten Dosisgruppe (noch im Bereich der historischen Kontrollen). Moderat oberhalb der historischen Kontrollen waren die mittleren Gallensäurekonzentrationen bei Männchen in der höchsten Dosisgruppe und bei den Weibchen ab der mittleren Dosis. Zudem gab es behandlungsabhängige Organgewichtsveränderungen, wobei die konkreten Angaben für die Organgewichte fehlen. In den histopathologischen Untersuchungen wurden dosisabhängige hepatozelluläre Hypertrophie, tubuläre Basophilie und Akkumulation von Hyalintröpfchen in der Niere, braune Pigmentierung in der Milz und Hyperkeratose im Vormagen ab der niedrigsten Dosisgruppe gefunden. Verglichen mit der Kontrolle wurde in der höchsten Dosisgruppe bei den Weibchen eine erhöhte Inzidenz an Vaginavergrößerungen (67 % vs. 39 %) und eine Abnahme der Weibchen in den Zyklusphasen Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Diöstrus (25 % vs. 61 %) festgestellt. Auf die Reproduktionsindizes Östruszyklus, Spermienqualität und Paarungsverhalten wurde hingegen kein negativer Effekt beobachtet.

In der niedrigen Dosisgruppe mussten 2 Weibchen am 23. bzw. 24. Tag vor-

zeitig getötet werden, da sie Schwierigkeiten hatten zu gebären. In diesen potenziellen Würfen waren 1 von 11 bzw. 6 von 15 Feten tot. In der mittleren Dosis gab es drei Weibchen mit toten Würfen und in der höchsten Dosisgruppe elf, so dass dosisabhängig der Anteil an toten Feten zunahm. Die Inzidenzen für die fetale Mortalität in der Kontrolle fehlen im Registrierungsdossier, aber Analysen historischer Kontrollen zeigen, dass fetale Mortalität im Gegensatz zu Resorptionen zu den seltenen Effekten zählen [28, 29]. Im Registrierungsdossier dokumentiert sind die Lebendgeburtsindizes (1. Tag) und Lebensfähigkeitsindizes (4. Tag) für die Kontrollgruppe, die mittlere und die höchste Dosisgruppe: 96,8, 79,6 und 34,1 % bzw. 96,3, 77,7 und 38,1 %. Für die niedrigste Dosisgruppe wurde nur angegeben, dass es keinen Effekt auf den Lebendgeburts- und Lebensfähigkeitsindex gibt.

Während der Laktation traten bei den Nachkommen ab der mittleren Dosis vermehrt adverse klinische Befunde auf, die einem Mangel an mütterlicher Fürsorge zugeschrieben wurden: unterkühlte Jungtiere, Dehydrierung, Hypoaktivität und dünnes Erscheinungsbild.

Bei den Jungtieren, die nach der Laktation auch direkt exponiert wurden, traten neben Hypoaktivität und halbgeschlossenen Augen, auch unsicherer Gang und Verlust des Gleichgewichts bereits in der mittleren Dosisgruppe auf. Bei diesen Nachkommen wurden zudem signifikant erhöhte Organengewichte angegeben, jedoch ohne Zuordnung, ob es sich um absolute oder relative Veränderungen handelt: Lebergewichte bis zu 38 % (Weibchen ab der niedrigsten und Männchen ab der mittleren Dosisgruppe), Nierengewichte bis 14 % (beide Geschlechter ab der niedrigsten Dosisgruppe), Milzgewichte bis zu 35 % (beide Geschlechter ab der mittleren Dosisgruppe) und Eierstöcke bis zu 25 % ab der niedrigsten Dosisgruppe. Für diese Erhöhungen konnten nur teilweise mikroskopische Korrelate identifiziert werden: minimal bis leicht dosisabhängige zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie, minimal bis moderat dosisabhängige tubuläre Basophilie und Hyalintröpfchen in den Nieren der Männchen und minimal dosisabhängige Pigmentdepositionen in vergrößerten Makrophagen der

Milzen. Neben diesen Befunden wurden kleine Hippocampuswerte in den entsprechenden morphometrischen Messungen bestimmt. Die Angaben im Dossier sind jedoch inkonsistent und beziehen sich entweder nur auf die höchste Dosisgruppe oder auf alle Dosisgruppen. In der Zusammenschau aller Befunde dieser Studie wird die niedrigste Dosis von 75 mg/kg KG/d als LOAEL angesehen, da die erhöhte Mortalität der Feten bereits hier auftritt.

Für den Endpunkt Entwicklungstoxizität sind zwei weitere Studien nach OECD-Richtlinie 414 im Registrierungsdossier beschrieben [5]. Die erste Studie aus dem Jahr 2016 wurde an trächtigen Wistar-Ratten durchgeführt [5]. Die Tiere (je 35 Tiere in Kontrolle und Hochdosis, sonst je 25 Tiere) erhielten an den Gestationstagen 5 bis 19 per Schlundsonde 0, 125, 300 oder 750 mg/kg KG/d Acetophenon in Maisöl und wurden am Gestationstag 20 schnittentbunden. Nach der Verabreichung nahm dosisabhängig die Zahl der Tiere mit transientem Speichelfluss zu (eins, einige, alle). Ebenfalls nach der Verabreichung wurden mit zunehmender Dosis vermehrt Tiere beobachtet, die ihr Nestmaterial verschieben (einige, alle, alle). In der höchsten Dosisierung zeigten sich im Anschluss an die Verabreichung bei den Muttertieren klinische Effekte als Zeichen einer zentralnervösen Wirkung (leicht bis erheblich verminderte Spontanaktivität, halb geschlossene Augen (vereinzelt ganz geschlossene Augen), zusammengekauerte Haltung, Ataxie, Apathie) sowie Piloerektion. Eine transient verminderte Spontanaktivität wurde auch in der mittleren Dosisgruppe beobachtet. In der mittleren und höchsten Dosis waren Futteraufnahme (87 bzw. 77 %), Körpergewichtszunahme (77 bzw. 63 %) und terminales Körpergewicht (92 und 88 %) gegenüber der Kontrolle signifikant reduziert. Zudem war das Uterusgewicht in diesen Gruppen reduziert (86 bzw. 75 %). In der Hochdosisgruppe war die Anzahl der Implantationen etwas geringer (nicht signifikant) und bei einem Weibchen wurde ein 100%iger Implantationsverlust verzeichnet. Bei den Föten war das Körpergewicht ab der mittleren Dosis signifikant reduziert (94 bzw. 85 %). Zudem zeigten sich vermehrt Würfe mit

Skelettvariationen – kaudale Beckengürtelverschiebungen in den höheren Dosisgruppen (7 % in der Kontrolle vs. 0, 14 und 30 % in den Dosisgruppen). Die Inzidenzen bei den Föten waren 0, 3,5 und 10,9 % gegenüber 1,1 % in der Kontrolle. Die Werte liegen im Bereich der historischen Kontrollen: 30 % für den Wurf und 6,2 % über alle Föten. Statistisch nicht signifikant aber deutlich oberhalb der historischen Kontrolle lag das Auftreten einer 14. Rippe mit 43,5 vs. 31,6 % (Wurf) und 14,3 vs. 11,7 % (Föten). Verglichen mit der Kontrolle wurden in der Hochdosisgruppe weitere erhöhte Wurfinzidenzen gefunden: unvollständige Ossifikation des Inkabeins (21,7 vs. 53,3 %, signifikant), vermehrte Ossifikation am 4. Sakralwirbel (signifikant), gewellte Rippen (17,4 vs. 50 %, signifikant) und kleine Hypophyse (10 vs. 3 %). Die LOAELs dieser Studie liegen für maternale und für entwicklungs-toxische Effekte bei 300 mg/kg KG/d und die NOAELs bei 125 mg/kg KG/d.

Die zweite Studie aus dem Jahr 2020 wurde an Kaninchen (New Zealand White) per Schlundsonde durchgeführt [5]. Acetophenon wurde den Tieren in wässrigen Lösungen von je 0,5 % (w/v) Verdickungsmittel Natriumcarboxymethylcellulose und Emulgator Tween® appliziert. An den Gestationstagen 6 bis 28 erhielten je 22 Weibchen 0, 60, 170 und 500 mg/kg KG/d Acetophenon und wurden am 29. Tag untersucht. Ab der mittleren Dosis wurden eine verminderte Futteraufnahme sowie eine temporär verringerte Körpergewichtszunahme verzeichnet. In der Hochdosisgruppe wurden zudem weitere temporäre Effekte nach der Applizierung beobachtet: verringerte Aktivität, anormaler Gang manchmal verbunden mit mangelnder Haltung, schwerfällige und flache Atmung, Seitenlage und gedämpftes Verhalten. In der Hochdosisgruppe kam es bei zwei Weibchen zu Aborten (9 % vs. 2 % in den historischen Kontrollen) und einer leicht erhöhten Rate beim Post-Implantationsverlust. Aus diesen Befunden ergibt sich ein maternaler NOAEL bzw. LOAEL von 170 bzw. 500 mg/kg KG/d.

Bei den Feten wurde eine leichte dosisabhängige reduzierte Körpergewichtszunahme gegenüber der Kontrolle ermittelt: 7,0 % in der mittleren und si-

gnifikante 9,5 % in der höchsten Dosisgruppe. Zudem wurden in der mittleren und höchsten Dosisgruppe je 2 Föten aus verschiedenen Würfen mit einem retroösophagealen Verlauf der Arterie subclavia gefunden. Dieser Befund trat in der Kontrolle nicht auf, wurde aber lt. Registranten auch in anderen Studien mit einer Frequenz von bis zu 1 % ermittelt. Die Inzidenzen sind einerseits sehr gering, aber andererseits spricht das Auftreten dieser Fehlverläufe in verschiedenen Würfen gegen einen nicht substanzbedingten zufälligen Effekt. Bei Heranziehen dieses Effektes läge der entwicklungstoxische LOAEL bzw. NOAEL dieser Studie bei 170 bzw. 60 mg/kg KG/d.

### Geruchswahrnehmung

In einem aktuellen Forschungsprojekt des UBA wurden Geruchsschwellenwerte für verschiedene Substanzen nach aktuellen Standards bestimmt. Danach liegt die analytisch bestimmte Wahrnehmungsschwelle für Acetophenon bei 2,9 µg/m<sup>3</sup> [30].

### Bewertung

#### Bestehende Regelungen und Bewertungen

Acetophenon ist nach EG-Verordnung 1272/2008 hinsichtlich seiner toxischen Wirkungen als gesundheitsschädlich bei oraler Aufnahme (H302) sowie als stark augenreizend (H319) klassifiziert [31].

Die Vereinigung „American Conference of Governmental Industrial Hygienists“ haben für Acetophenon am Arbeitsplatz einen Grenzwert von 10 ml/m<sup>3</sup> (50 mg/m<sup>3</sup>) bezogen auf 8 h veröffentlicht. Als Basis hierfür wurden Reizung des oberen Atemtrakts, zentralnervöse Störungen und Schwangerschaftsverlust angegeben [32].

Die Bewertungen der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA fokussieren aufgrund der begrenzten Datenlage zur inhalativen Toxizität auf den oralen Aufnahmepfad. In der älteren Bewertung (1988) im *Integrated Risk Information System* (IRIS) wurde eine orale Referenzdosis (RfD) von 0,1 mg/kg KG/d abgeleitet. Als Basis diente der NOAEL von 423 mg/kg KG/d aus einer subchronischen Fütte-

rungsstudie an Ratten [26]. Dabei wurde jeweils ein Extrapolationsfaktor von 10 für die Zeit-, Inter- und Intraspeziesextrapolation und ein zusätzlicher Faktor von 3 wegen des Fehlens wichtiger reproduktionstoxischer Daten herangezogen (Gesamtfaktor 3000) [27].

In einer weiteren Bewertung der US EPA aus dem Jahr 2011 [4] lieferte die oben beschriebene kombinierte Studie (OECD 422) zur systemischen und Reproduktions-Toxizität den niedrigsten NOAEL unter den verfügbaren Studien. Ausgehend vom NOAEL von 225 mg/kg KG/d leitete die US EPA mit den Extrapolationsfaktoren von jeweils 10 für die Inter- und Intraspeziesextrapolation und eines zusätzlichen Faktors von 3 wegen des Fehlens einer 2-Generationen-Studie (Gesamtfaktor 300) die subchronische provisorische Referenzdosis von 0,8 mg/kg KG/d für den oralen Aufnahmepfad ab. Aus dieser firmeneigenen Studie lagen der US EPA jedoch nur Textpassagen zur Bewertung vor, aber weder einzelne noch zusammenfassende Tabellen des Studienreports, weshalb keine Benchmark-Modellierung möglich war. Die abgeleitete provisorische subchronische Referenzdosis klassifizierte die US EPA daher als Orientierungswert [4].

#### Ableitung der Richtwerte für Acetophenon in der Innenraumluft

Für die Ableitung von Richtwerten für Acetophenon liegen weder Humanstudien noch geeignete tierexperimentelle Studien mit chronischer inhalativer Exposition vor. Daher werden für die Bewertung der systemischen Effekte die chronischen Studien mit oraler Applikation und zur Bewertung von sensorischen Reizwirkungen der Alarie-Test herangezogen.

Im REACH-Registrierungsdossier von Acetophenon sind fünf OECD-konforme Studien mit wiederholter oraler Applikation per Schlundsonde mit Dosen von 60 bis 750 mg/kg KG/d beschrieben [5]. Die vollständigen Berichte oder externe Bewertungen dieser Studien liegen nicht vor.

Allen Studien gemein sind zentralnervöse Wirkungen (Bewegungsstörungen), die in den höheren Dosierungen auftraten (≥ 500 mg/kg KG/d) und sedierende/betäubende Wirkung (halb geschlossen

Augen, Hypoaktivität), die ab den mittleren Dosierungen (≥ 225 mg/kg KG/d) beobachtet wurden. Zudem kam es zu verminderter Gewichtszunahme sowie Veränderungen hämatologischer oder klinisch-chemischer Parameter. Insbesondere bei den Nachkommen traten erhöhte Organgewichte (Leber, Niere, Milz oder Eierstöcke) auf. Den niedrigsten LOAEL liefert die erweiterte Ein-Generationstudie (OECD 443). Bereits in der niedrigsten Dosis von 75 mg/kg KG/d mussten zwei Muttertiere vorzeitig getötet werden, da sie Schwierigkeiten beim Gebären hatten. Bei der Sektion waren insgesamt sieben der 26 Feten bereits tot. Ein NOAEL ist aus dieser Studie nicht ablesbar. In den anderen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität mit deutlich kürzeren Expositionsdauern (14, 22 und 46 Tage) traten Verluste bei den Feten (Aborte, Implantations- oder Wurfverluste) erst in den höchsten Dosierungsgruppen (500 bzw. 750 mg/kg KG/d) auf.

Gemäß Basisschema des AIR [33] wird ausgehend vom LOAEL der Richtwert II abgeleitet. Die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation der oralen Dosis in die entsprechende Luftkonzentration erfolgt mit Standardannahmen, dem allometrischen Faktor von Ratte zu Mensch von 4, dem Atemvolumen von 20 m<sup>3</sup> pro Tag für eine 70 kg schwere Person und einer 50 %igen oralen Absorption:

$$\text{— } 75 \text{ mg/kg KG/d} \times 0,5/4/(20 \text{ m}^3/70 \text{ kg KG/d}) = 32,8 \text{ mg/m}^3.$$

Anschließend wird mit den üblichen Faktoren auf eine kontinuierliche lebenslange humane Exposition extrapoliert:

- Faktor 2 für die Zeitextrapolation von subchronischer auf chronische Exposition,
- Faktor 2,5 für die verbleibenden Interspeziesunterschiede,
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität.

Aufgrund der Schwere des Effektes und zur Berücksichtigung der Unsicherheit, da es in dieser Studie für diesen Effekt keinen NOAEL gibt, wird zusätzlich ein Faktor 3 verwendet. Der Faktor 2 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern entfällt, da die Nachkommen bereits berücksichtigt sind. Der Richt-

wert II für Acetophenon für systemische Effekte liegt somit bei einer Konzentration von 0,22 mg/m<sup>3</sup> bzw. 220 µg/m<sup>3</sup>.

Da aus der Ein-Generationstudie keine Konzentration ohne adverse Effekte abgeleitet werden kann, wird der LOAEL dieser Studie ebenfalls für den Richtwert I herangezogen. Aufgrund der Schwere des Effektes wird für die Extrapolation des LOAELs auf den NOAEL der Faktor 10 statt 3 gewählt. Hieraus ergibt sich ein Richtwert I von 0,066 mg/m<sup>3</sup> bzw. 66 µg/m<sup>3</sup> für systemische Effekte.

Im Alarie-Test wurde für Acetophenon eine RD<sub>50</sub> von 500,4 mg/m<sup>3</sup> ermittelt, was auf ein mäßiges sensorisches Reizpotential hinweist. Dazu passen auch neuere mechanistische *in vitro*-Untersuchungen, in denen eine mäßige Aktivierung von Ganglienzellen des Nervus trigeminus durch Acetophenon gemessen wurde. Es wird vermutet, dass die Aktivierung über den Transfer Reverse Potenzial-Kanal TRPA1 erfolgt, der an der Reduktion der Atemrate durch sensorisch reizende Substanzen beteiligt ist [34]. Hingegen ist eine zytotoxische Reizung bei diesen Konzentrationen unwahrscheinlich, da auch bei mehrtägiger Exposition (4, 9 und 14 Tage, 6 Std/Tag) bis zu einer Konzentration von 1500 mg/m<sup>3</sup> keine histopathologischen Befunde im olfaktorischen oder respiratorischen Epithel gefunden wurden [25].

In einem Forschungsvorhaben des UBA wurde ein Risikobewertungskonzept für reizende Stoffe auf der Grundlage von Nagetierstudien erstellt [35]. Die Korrelationsanalysen bestätigten u. a., dass die RD<sub>50</sub>-Werte des Alarie-Tests gut mit den NOAECs aus kontrollierten Humanstudien zur sensorischen Reizwirkung korrelieren. Die Analysen zur Ableitung eines Extrapolationsfaktors resultierten in einen geometrischen Mittelwert von 40. Um die intrahumane Variabilität einschließlich der empfindlichen Gruppen zu berücksichtigen, wurde in diesem Forschungsvorhaben ein Faktor von 20 hergeleitet. Ein weiterer Faktor zur Berücksichtigung chronischer Expositionszeiten ist hingegen nicht notwendig, da die Effekte konzentrationsabhängig sind [36]. Unter Anwendung beider Faktoren (40 × 20) ergäbe sich für Acetophenon ein Vorsorgewert (Richtwert I) von 0,69 mg/m<sup>3</sup>. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass eine

reizende Wirkung durch Acetophenon auch bei einer leichten Überschreitung des RW II unwahrscheinlich ist.

Hingegen liegt der Geruchsschwellenwert mit 2,9 µg/m<sup>3</sup> deutlich unterhalb des RW I (Faktor 23), so dass es wahrscheinlich ist, dass Acetophenon auch bei Einhaltung des RW I geruchlich wahrgenommen werden kann.

## Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Jens Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes (FKZ 3716 62 205 4) sowie neueren Studien von Herbert Grams, Katrin Schröder und Inge Mangelsdorf mit Beiträgen von Katrin Bossmann, Madlen David, Malgorzata Debiak und Martin Kraft erstellt und vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte im Mai 2022 verabschiedet. Die Literaturrecherche für das Gutachten wurde im Januar 2018 abgeschlossen und für die Veröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt mit Stand Dezember 2021 aktualisiert.

## Literatur

1. AIHA (2013) Odor Thresholds for Chemicals with Established Occupational Health Standards, 2nd edition. In: Association AIH (ed).
2. WHO (2001) Aromatic substituted secondary alcohols, ketones, and related esters. In: WHO (ed) WHO Food Additives Series: 48, Safety Evaluation Of Certain Food Additives And Contaminants. WHO, Lyon, France.
3. Api AM, Belsito D, Botelho D et al (2018) RIFM fragrance ingredient safety assessment, acetophenone, CAS Registry Number 98-86-2, Food and Chemical Toxicology, 118:S162–S169. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518304241>. Zugegriffen: 2022
4. U.S. EPA (2011) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Acetophenone (CASRN 98-86-2). In: Superfund Health Risk Technical Support Center NCFEA, Office of Research and Development (ed) U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/recordisplay.cfm?deid=338898>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
5. Registration Dossier ECHA (2021) Acetophenone. In: European Chemicals Agency (ECHA) A, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland (ed). Update: 11.05.2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14683>. Zugegriffen: 22. Juli 2022
6. Scherer C (2011) VOC-Emissionen aus Dämmstoffen – Vergleich von herkömmlichen mit nachwachsenden Produkten. In: Fachsymposium „Dämmstoffe – Neue Erkenntnisse und Messmethoden“. Fraunhofer Fraunhofer-Institut für

- Bauphysik (IBP), Stuttgart, S 63–72. <https://www.ibp.fraunhofer.de/content/dam/ibp/en/documents/VOC-Emissionen-Scherertcm1021-97652.pdf>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
7. AGÖF (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013). In: Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. <https://www.agoef.de/publikationen/publikationen-agoef.html>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
  8. Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) e.V. iAdU. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/3637.pdf>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
  9. Ostendorf G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmed Forsch Prax 14:135–152
  10. Neumann H-D, Buxtrup M, Benitez S, Hahn J-U (2014) VOC- und Aldehydkonzentrationen in beschwerdefreien Klassenräumen unter unterschiedlichen Nutzungs- und Lüftungsbedingungen. Ge-fahrstoffe Reinhaltung Luft 74:10
  11. U.S. EPA (1987) Health and Environmental Effects Document for Acetophenone. In: Washington, D.C., <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/search-Results.xhtml?searchQuery=PB91216358&starDB=GRAHIST>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
  12. Lewin L (1899) Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Springer, Berlin, Heidelberg
  13. Leibman KC (1971) Reduction of ketones in liver cytosol. Xenobiotica 1:97–104
  14. Smith JN, Smithies RH, Williams RT (1954) Studies in detoxication. 59. The metabolism of alkylbenzenes: The biological reduction of ketones derived from alkylbenzenes. Biochem J 57:74–76
  15. Quick AJ (1928) Quantitative studies of beta-oxidation. II. The metabolism of phenylvaleric acid, phenyl-alpha,beta-pentenic acid, phenyl-beta-gamma-pentenic acid, mandelic acid, phenyl-beta-hydroxypropionic acid and acetophenone in dogs. J Biol Chem 80(2):515–526
  16. Kiese M, Lenk W (1974) Hydroxyacetophenones: urinary metabolites of ethylbenzene and acetophenone in the rabbit. Xenobiotica 4:337–343
  17. Thierfelder H, Daiber K (1923) Zur Kenntnis des Verhaltens fettaromatischer Ketone im Tierkörper Z Physiol Chem 130(1–6):380–396
  18. Fischer B (1894) Die Neueren Arzneimittel. Apotheker, Aerzte und Drogisten, 6. Aufl. Springer-Verlag Berlin
  19. Seifert O (1887) Ueber Hypnon. Münchener Medizin. Wochenschrift, Bd. 19, S 349–350
  20. Muller J, Greff G (1984) Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physicochimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliquées à quatre familles chimiques. Fd Chem Toxic 22:661–664
  21. Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. Am Ind Hyg Assoc J 54(9):488–544
  22. Imasheva NB (1966) Threshold acetophenone concentrations determined by acute and chronic experimental inhalation. In: Diseases A, Survey by BS, Levine (Hrsg) Cited in U.S. EPA (2011) Series. USS Literature on Air Pollution and Related Occupational, Bd. 29. U.S. Dept. of Commerce, Washington, DC, S 58–68

23. Pinching AJ, Døving KB (1974) Selective degeneration in the rat olfactory bulb following exposure to different odours. *Brain Res Brain Res Protoc* 82:195–204
24. Dalland T, Døving KB (1981) Reaction to olfactory stimuli in odor-exposed rats. *Behav Neural Biol* 32:79–88
25. Zissu D (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J Appl Toxicol* 15:207–213
26. Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG et al (1967) Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity. *Food Cosmet Toxicol* 5:141–157
27. U.S. EPA (1988) IRIS Substance file—Acetophenone, CASRN 98-86-2. In: Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, D.C. <http://www.epa.gov/iris/subst/0321.htm>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
28. Nishimura M, Kast A (1989) Analysis of Historical Control Litter Parameters of Reproduction Toxicity Studies in Sprague-Dawley Derived Rats. *Exp Anim* 38(2):127–133
29. MARTA (1993) Historical Control Data for Development and Reproductive Toxicity Studies using the CrI:CD<sup>®</sup>BR Rat. [https://www.criver.com/sites/default/files/Technical%20Resources/Historical%20Control%20Data%20\\_1992-1994\\_%20for%20Developmental%20and%20Reproductive%20Toxicity%20Studies%20using%20the%20CrI-CD\\_SD\\_BR%20Rat%20-%20March%201996.pdf](https://www.criver.com/sites/default/files/Technical%20Resources/Historical%20Control%20Data%20_1992-1994_%20for%20Developmental%20and%20Reproductive%20Toxicity%20Studies%20using%20the%20CrI-CD_SD_BR%20Rat%20-%20March%201996.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2022
30. Brosig L & Maxeiner B (2020) Bestimmung von Geruchswahrnehmungsschwellen für Innenraum-schadstoffe. Olfasense GmbH, Kiel, Umweltbundesamt, FKZ 3717 61 250 0.
31. ECHA C&L Inventory (2017) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification—Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). In: European Chemicals Agency (ECHA), An-nankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <https://clp-inventory.echa.europa.eu/>. Zugegriffen: 21. Juli 2022
32. (2019) ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio. ISBN 978-1-60726-105-6.
33. Ad hoc AG (2012) Richtwerte für die Innenraum-luft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraum-richtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55(2):279–290.
34. Lehmann R, Schöbel N, Hatt H, Van Thriel C (2016) The involvement of TRP channels in sensory irritation: a mechanistic approach toward a better understanding of the biological effects of local irritants. *Arch Toxicol* 90:1399–1413
35. Mangelsdorf I (2018) Erstellung eines Risikobewertungskonzepts für lokal reizende Stoffe in der Innenraumluft auf der Grundlage von Nagetierstudien. Im Auftrag des Umweltbundesamtes, Forschungsvorhaben FKZ 3717 61 204 0, UBA-FB 002732, ISSN 1862-4804, veröffentlicht UBA Texte 02/2022. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/erstellung-eines-risikobewertungskonzepts-fuer>. Zugegriffen: 15. April 2022
36. Mangelsdorf I, Schröder K, Escher SE, Kolossa-Gehring M, Debiak M (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>

## Anhang

Tab. 2 Data sheet for derivation of indoor air guide values for acetophenone			
Derivation of indoor air guide values I and II <sup>a</sup> : key data			
Substance	Acetophenone		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	606-042-00-1	–	–
EC No	202-708-7	–	–
CAS No	98-86-2	–	–
CLP CMR Classification	None	–	–
Indoor Air Guide value status	Final	–	–
Guide value II (RW II – Health hazard value)	220	µg/m <sup>3</sup>	–
Guide value I (RW I – Precautionary value)	66	µg/m <sup>3</sup>	–
Conversion factor: 1 ml/m <sup>3</sup> (ppm)	4,99	mg/m <sup>3</sup>	–
Year	2022	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Untitled extended One-Generation Study (acc. to OECD 443)	–	ECHA Registration Dossier, 14.09.2021
Species	Sprague-Dawley Rat	–	–
Route/type of study	Oral, gavage	–	–
Study length	Subchronic (>90 days)	–	–
Inhalation exposure duration	–	–	–
Critical endpoint	Foetal mortality	–	–
POD	LOAEL	–	–
POD Value	75	mg/(kg bw d)	–
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	–	–	–
Time scaling	–	–	–
Study length factor	2	–	Subchronic → chronic
Route-to-route extrapolation factor	0,286	m <sup>3</sup> /d/kg bw	20 m <sup>3</sup> /70 kg human
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	2 (100%/50%)	–	Inhalation: 100%; oral: 50%
Interspecies factor	4 × 2,5	–	Allometric & toxicodynamic
Intraspecies factor	10	–	General population
Sensitive population factor	–	–	–
Other adjustment factors	3 (RW II) & 10 (RW I)	–	Severity of effect, no NOAEL
Quality of whole database	–	–	–
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	343	–	–
POD/TAF	219	µg/m <sup>3</sup>	Rounded guide value II: 220
POD/TAF/3,3	65,6	µg/m <sup>3</sup>	Rounded guide value I: 66

<sup>a</sup> referring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values [33].