



Richtwerte für 1-Propanol in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation

Systematischer Name:	Propan-1-ol
Synonyme:	1-Propanol, <i>n</i> -Propanol, 1-Hydroxypropan, Propylalkohol, Ethylcarbinol
CLP-Index-Nr.:	603-003-00-0
EC-Nr.:	200-746-9
CAS-Nr.:	71-23-8
Summenformel:	C ₃ H ₈ O
Strukturformel:	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -OH

Physikalische und chemische Eigenschaften

Bei 1-Propanol handelt es sich um eine farblose, flüchtige und leicht entzündliche Flüssigkeit mit einem alkoholähnlichen, süßlichen Geruch. Die Verbindung ist mit Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln komplett mischbar [1].

Molekulargewicht:	60,1 g/mol
Schmelzpunkt:	-126,5 °C
Siedepunkt:	97,2 °C
Dichte:	0,79 g/cm ³ (bei 20 °C)
Dampfdruck:	19,4 hPa (bei 20 °C); 27,26 hPa (bei 25 °C)
Wasserlöslichkeit:	vollständig löslich
Log P _{Octanol/Wasser} :	0,25
Umrechnung (bei 20 °C):	1 ml/m ³ = 2,50 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,4 ml/m ³

Vorkommen und Anwendung

1-Propanol ist ein metabolisches Produkt von Mikroorganismen und ist in vielen

Nahrungsmitteln natürlicherweise enthalten. In Westeuropa wird die Substanz hauptsächlich als Lösemittel für Desinfektionsmittel, pharmazeutische Produkte, Reinigungsmittel, Farben, Beschichtungen, Druckfarben und Kosmetika hergestellt und verwendet. Weitere Verwendung findet es in Entfettungsmitteln, Poliermaterialien und Bremsflüssigkeit. 1-Propanol ist Bestandteil von Treibstoffen aus Erdöl [1, 2].

Exposition

Innenraumluft

Daten zum Vorkommen von 1-Propanol in der Innenraumluft in Deutschland liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Untersuchungen in Räumen von Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein zeigten nur in Einzelfällen erhöhte 1-Propanol-Werte [3]. Von insgesamt 285 Messungen war die Bestimmungsgrenze in Höhe von 1 µg/m³ lediglich bei 13 % der untersuchten Proben überschritten. Das 95. Perzentil lag bei 3 µg/m³, der Maximalwert jedoch bei 410 µg/m³. In einer weiteren Untersuchung aus Schleswig-Holstein wurden 1-Propanol-Messungen in 41 Schul-Containerräumen durchgeführt [4]. Hier wurde in 83 % der untersuchten Proben die Bestimmungsgrenze für 1-Propanol in Höhe von 1 µg/m³ überschritten. Das 95. Perzentil lag bei 83 µg/m³, die maximale Innenraumluftkonzentration bei 232 µg/m³. Somit scheinen in Containerräumen höhere 1-Propanol-Konzentrationen vorzuliegen als in konventionellen Räumen.

In der Datenbank mit Ergebnissen aus überwiegend anlassbezogenen Mes-

sungen der Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e. V. (AGÖF) zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Innenraumluft ist für 1-Propanol ein Auffälligkeitwert in Höhe von 18 µg/m³ angegeben. Dieser Wert entspricht dem 90. Perzentil der Messwerte (*n* = 1086) für 1-Propanol. Das 50. Perzentil lag unterhalb der Bestimmungsgrenze [5].

Außenluft

Daten zur Belastung der Außenluft mit 1-Propanol liegen nicht vor.

Nahrungsmittel

Die Aufnahme von 1-Propanol kann über den Verzehr von Lebensmitteln erfolgen, die 1-Propanol als natürlichen oder zugesetzten Aromastoff enthalten oder die Lösungsmittelrückstände aufweisen. Eine weitere Aufnahmemöglichkeit besteht über alkoholfreie sowie alkoholische Getränke. 1-Propanol ist als Nebenprodukt der Vergärung in alkoholischen Getränken enthalten, z. B. in Bier bis zu 195 mg/l, in Wein bis zu 116 mg/l und in Bränden bis zu 3250 mg/l [1].

Toxikokinetik

Eine genaue Quantifizierung des prozentualen Anteils inhalativ aufgenommenen 1-Propanols ist wegen unzureichender Daten nicht möglich. Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Verbindung wird aber davon ausgegangen, dass die Absorptionsrate bis zu 100 % betragen kann [1, 2, 6, 7].

Nach oraler Aufnahme wurde 1-Propanol beim Menschen bereits nach 10 bis 15 min im Blut nachgewiesen. Auch bei Mäusen wurde 10 bis 15 min nach oraler Exposition 1-Propanol im Blut gemessen, in Ratten nach 1–2 h. Nach oraler Exposition gegenüber 1-Propanol wird ebenfalls von einer hohen prozentualen Absorption von bis zu 100 % ausgegangen [1, 2, 6, 7].

Eine Studie von Below et al. [8] untersuchte die dermale Aufnahme von 1-Propanol aus kommerziellen Handreinigungsmitteln. Es wurde eine dermale Absorptionsrate von 1,2–2,9 % berechnet.

Nach systemischer Aufnahme in den menschlichen Organismus wird 1-Propanol zu Propanal und weiter zu Propansäure oxidiert, welche auch eine endogene Substanz im Säugermetabolismus ist. Die alkoholdehydrogenase-katalysierte Bildung des Aldehyds ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Metabolismus von aliphatischen Alkoholen. Propansäure bildet Coenzym A-Konjugate, welche weiter im Methylmalonyl- und Laktat-Stoffwechselfad und schlussendlich im Zitronensäurezyklus zu CO₂ verstoffwechselt werden [1, 2, 6, 7].

Die Eliminierung von 1-Propanol aus dem menschlichen Körper erfolgt zum Teil auch durch Abatmung. In der Ausatemluft von Personen (n=8) ohne vorherige 1-Propanol-Exposition wurden im Mittel 320 µg/m³ und maximal bis zu 3175 µg/m³ nachgewiesen [9].

In Humanstudien mit gleichzeitiger oraler Verabreichung von 3,75 mg 1-Propanol/kg Körpergewicht und 1200 mg Ethanol/kg Körpergewicht wurden 2,1 % im Urin nachgewiesen, teilweise als Glukuronide. Geringere Mengen an Ethanol bewirkten eine Abnahme der Menge an Urinmetaboliten, was auf Kompetition der Alkohole um die Alkoholdehydrogenase schließen lässt. Nach oraler Exposition von Ratten wurden 74 % abgeatmet, 5 % mit dem Urin und 0,4 % in Faeces ausgeschieden [1, 2, 6, 7].

Gesundheitliche Wirkungen

Irritation

Die dermale Applikation von 1-Propanol auf die Unterarme von Freiwilligen rief keine Reizwirkung hervor. Allerdings

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:1226–1233 <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03595-y>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Richtwerte für 1-Propanol 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 die gesundheitliche Bewertung nach inhalativer Exposition gegenüber 1-Propanol liegen keine belastbaren Humandaten vor. Aus diesem Grund legt der AIR Richtwerte für 1-Propanol auf der Basis von tierexperimentellen Daten fest. Sensibelste gesundheitliche Endpunkte einer inhalativen 1-Propanol-Exposition sind entwicklungs- und reproduktionstoxische Wirkungen. Ausgehend von einer LOAEC in Höhe von 13.000 mg 1-Propanol/m³ bei einer täglichen Expositionszeit von 6 h an 5 Tagen pro Woche ergibt sich umgerechnet auf eine kontinuierliche Exposition eine LOAEC von 2321 mg/m³. Die Zeitanpassung von subchronischer auf chronische Exposition erfolgt

mit dem Faktor 2. Zur Berücksichtigung von Inter- und Intraspeziesvariabilität wird ein Faktor von 2,5 bzw. von 10 herangezogen. Daraus resultiert für 1-Propanol ein Richtwert II von 46 mg/m³. Als NOAEC wurde bei einer täglichen Expositionszeit von 6 h an 5 Tagen pro Woche eine Konzentration von 4000 mg/m³ identifiziert. Nach Umrechnung auf eine kontinuierliche Exposition ergibt sich eine NOAEC von 714 mg/m³. Für die zeitliche Anpassung von subchronischer auf chronische Exposition wird der Faktor 2 herangezogen. Zur Interspeziesextrapolation wird ein Faktor von 2,5 und zur Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität ein Faktor von 10 herangezogen. Der Richtwert I für 1-Propanol wird auf 14 mg/m³ festgesetzt.

Schlüsselwörter

1-Propanol · Innenraumluft · Inhalation · Reproduktionstoxizität · Richtwert

Indoor air guide values for 1-propanol

Abstract

The German Committee for Indoor Air Guide Values (AIR) sets guide values for indoor air in order to assess concentrations of pollutants in indoor air with regard to health risks for the general population. No reliable human data are available for the health assessment after inhalation exposure to 1-propanol. For this reason, the AIR sets guide values for 1-propanol based on data from animal experiments. The most sensitive health endpoints of inhalative 1-propanol exposure are toxic effects on development and reproduction. Based on a LOAEC of 13,000 mg 1-propanol/m³ with a daily exposure time of 6 h at 5 days per week, the LOAEC calculated for continuous exposure is 2321 mg/m³. For time adjustment from subchronic to chronic exposure, a factor of 2 is used. A factor of 2,5

and 10, respectively, is calculated to consider inter- and intraspecies variability. As a result, a guide value II of 46 mg/m³ is derived for 1-propanol. A concentration of 4000 mg/m³ was determined as the NOAEC for a daily exposure time of 6 h at 5 days per week. After conversion to a continuous exposure, the NOAEC is 714 mg/m³. For time adjustment from subchronic to chronic exposure, a factor of 2 is used. A factor of 2.5 is used for interspecies extrapolation and a factor of 10 to account for intra-individual variability. The guide value I for 1-propanol is 14 mg/m³.

Keywords

Propan-1-ol · Indoor Air · Inhalation · Reproductive toxicity · Guide Value

bewirkte vorheriges 10-minütiges Eintauchen der zu exponierenden Hautpartien in 33 °C warmes Wasser bei 7 von 10 Freiwilligen minimale bis deutlich sichtbare Erythembildung. Dieser Effekt wurde einer verstärkten Penetration der hydratisierten Haut zugeschrieben, welche zu Vasodilatation (Erweiterung der Blutgefäße) führte. Eine Vorbehandlung mit

4-Methylpyrazol, einem Inhibitor der Alkoholdehydrogenase, verhinderte die Reizwirkung. Nach Ansicht der Autor:in deutet dies darauf hin, dass der Metabolit Propionaldehyd die Reizungen verursacht. Mehrfach wurden Hautrötungen und Entfettung nach dem Gebrauch von Handreinigern (z. B. mit Gehalten von 52 % Ethanol und 21 % 1-Propanol) be-

schrieben [1, 2, 7]. Spritzer ins Auge bei beruflicher Exposition gegenüber 1-Propanol verursachten vakuolartige Veränderungen des Hornhautepithels, welche aber ohne bleibende Schäden abheilten [2].

In Studien an Kaninchen war 1-Propanol nicht oder nur minimal hautreizend. Am Auge zeigten sich bei dieser Tierart jedoch durchgängig schwere Reizungen aufgrund von 1-Propanol [2, 10]. Untersuchungen zur sensorischen Reizung an Mäusen ergaben RD50-Werte (Konzentrationen, welche eine 50 % Abnahme der Atemrate bewirken) entsprechend einer schwachen bis sehr schwachen sensorischen Reizwirkung. In einer dieser Studien wurde nach 10-minütiger Inhalation ein RD50-Wert von 31.760 mg/m³ (12.704 ppm) ermittelt. In einer weiteren Untersuchung an Mäusen mit und ohne Tracheakanüle wurde ein RD50-Wert für pulmonale Reizung von 38.980 mg/m³ und für sensorische Reizung von 44.230 mg/m³ ermittelt [2].

Sensibilisierung

Zur Sensibilisierung nach inhalativer Exposition gegenüber 1-Propanol liegen keine Daten vor. Untersuchungen mit Freiwilligen weisen darauf hin, dass 1-Propanol kein hautsensibilisierendes Potenzial aufweist. Bei 50 Probanden, die insgesamt 9 dermale Applikationen von 1-Propanol innerhalb von 3 Wochen erhielten und 10–14 Tage später auf sensibilisierende Wirkung getestet wurden, zeigten sich keine positiven Reaktionen [2].

1-Propanol war im Mouse Ear Swelling Test, dem Magnusson Kligman-Test und dem Buehler-Test nicht sensibilisierend [2, 7].

Wirkungen bei wiederholter Exposition

In einer Studie, die im Biozidreport der EU [7] berichtet wird, wurden Sprague-Dawley Ratten 9-mal in 11 Tagen für jeweils 6 h/d gegenüber 1-Propanol in Konzentrationen von 0, 100, 500 oder 1000 ppm (0, 250, 1250 oder 2500 mg/m³) exponiert (15 Tiere pro Geschlecht und Dosis in Kontrollen und Hochdosisgruppe, je 10 Tiere in der niedrigen und mittleren Dosisgruppe). Die behandlungsbedingten Effekte beschränk-

ten sich auf leicht geschwollene periokulare Gewebe und minimale Verkrustungen um Nase und Augen bei der höchsten Konzentration. Als NOAEC wurde die Konzentration 1250 mg/m³ für lokale Effekte identifiziert [2, 7, 10].

In einer Studie von Kim et al. (2020) [11] wurden fünf männliche und fünf weibliche F344-Ratten 4 Wochen lang (6 h/d, 5 Tage/Woche) in einem Ganzkörper-Inhalationskammersystem gegenüber 0, 250, 1000 oder 4000 mg/m³ (0, 100, 400 oder 1600 ppm) 1-Propanol exponiert. Es wurden keine klinischen Symptome, Veränderungen der mittleren Körpergewichte, hämatologischen sowie blutbiochemischen Parameter und auch keine histopathologischen Anomalien aufgrund der Exposition gegenüber 1-Propanol beobachtet. Die Autoren bewerten die Befunde so, dass eine NOAEC oberhalb von 4000 mg/m³ liegen sollte.

In einer weiteren Studie von Kim et al. (2021) [12] mit subchronischer Exposition wurden 40 männliche und 40 weibliche F344-Ratten 13 Wochen (6 h/d, 5 Tage/Woche) gegenüber 1-Propanol in Konzentrationen von 0, 1250, 4000 oder 13.000 mg/m³ (0, 500, 1600 oder 5200 ppm) ebenfalls in einem Ganzkörper-Inhalationskammersystem exponiert. Es wurden klinische Parameter, mittlere Körpergewichtsänderungen, Nahrungsaufnahme, Hämatologie, Blutbiochemie, Organengewichte und histopathologische Befunde protokolliert. Mit Ausnahme der Körpergewichte und der Epididymisgewichte zeigten sich keine Effekte durch die Exposition mit 1-Propanol. Das Körpergewicht der männlichen Tiere war in der höchsten Dosisstufe statistisch signifikant reduziert. Aus der ersten graphischen Darstellung der Publikation lässt sich eine Körpergewichtsabnahme von deutlich kleiner 10 % ablesen.

Ebenfalls verringerten sich bei den männlichen Tieren in der höchsten Dosisstufe die absoluten Epididymisgewichte statistisch signifikant um rund 11 % im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Mutagenität und Kanzerogenität

1-Propanol zeigte sich in älteren Ames-Tests mit und ohne metabolische Aktivierung nicht als mutagen wirksam.

Allerdings sind diese Tests wegen der Verwendung von nur 2 Bakterienstämmen und ungenügender Dokumentation nur eingeschränkt verlässlich [1, 2]. Mit einem aktuelleren, verlässlicheren Test gemäß OECD Richtlinie 471 zeigte sich ebenfalls keine mutagene Wirkung [10].

In *E. coli* wurde mit und ohne metabolische Aktivierung keine Reparatur induziert. In einem Test auf reverse Mutationen in *E. coli* CA 274 (unübliches Testsystem, nur ohne metabolische Aktivierung getestet) wurde ein unklares Ergebnis erhalten. Eine geringe Wirkung zeigte sich nur bei hohen Konzentrationen, welche mit Überlebensraten von <5 % bereits stark zytotoxisch wirkten. Ebenfalls ein unklares Resultat zeigte sich zur Induktion von Aneuploidie in Hefe, d.h. eine geringe Wirkung nur bei hohen, stark zytotoxisch wirkenden Konzentrationen. In V79- und CHO-Zellen wurden in älteren Studien keine Chromosomenaberrationen oder Schwesterchromatidaustausch induziert (mit und ohne metabolische Aktivierung), ohne metabolische Aktivierung auch keine Mikronuklei [1, 2].

Das REACH Registrierungsossier referiert aktuellere, richtlinienkonforme Industriestudien. Ein Mikronukleustest in CHO-Zellen (HPRT-Test, Konzentrationen bis 600 µg/ml) gemäß OECD Richtlinie 476 ergab keine mutagene Wirkung. Zwar zeigte sich bei der 24 h Exposition ohne metabolische Aktivierung eine leichte Zunahme der Mutationen, jedoch ohne klare Dosis-Wirkungsbeziehung und im Rahmen der historischen Kontrollen. Ein Test in V79-Zellen nach OECD Richtlinie 476 wurde im REACH Registrierungsossier (ohne Angabe detaillierter Ergebnisse) als negativ berichtet [13].

Bei einem *in vivo* Comet-Assay in Ratten waren nach einmaliger oraler Gabe von bis zu 2000 mg/kg KG keine DNA-Schäden in Magen-, Leber- und Blutzellen nachzuweisen [7].

In einem *in vivo* Klastogenitätstest an Ratten mit Verabreichung von 1/5 der LD50 (Pfad nicht angegeben) zeigten 2,2 % der Knochenmarkszellen behandelte Tiere Chromosomenaberrationen (0 % in Kontrollen). Die Häufigkeit für Polyploidien war 2,4 % in den exponierten Tieren gegenüber 0,5 % in den Kontrollen. Wegen ungenügender Doku-

mentation können die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden [2, 10, 14].

Langzeitstudien zu kanzerogenen Effekten liegen mit einer Ausnahme (Gibel et al. (1975)) [15] nicht vor. Die Kanzerogenitätsstudie von Gibel et al. mit oraler Exposition ist jedoch wegen schwerer konzeptioneller Mängel und ungenügender Datenpräsentation nach Auffassung verschiedener Autoren und Institutionen [2, 7, 14] als nicht aussagekräftig anzusehen.

Reproduktionstoxizität

Im Biozidreport der EU [7] wird eine unveröffentlichte Studie mit inhalativer Exposition von Wistar-Ratten referiert, die „nose-only“ für 6 h/d über 2 Wochen gegenüber Konzentrationen bis zu 18 mg/l (18.000 mg/m³) exponiert wurden (durchgeführt ähnlich OECD Richtlinie 412, GLP-konform, keine Angaben zu weiteren getesteten Konzentrationen). Die Atemwege wiesen keine schädlichen Veränderungen auf, ebenso waren keine klinischen Symptome ersichtlich. Männliche Tiere aller Dosisgruppen zeigten leicht verminderten Futterverbrauch und ein verringertes Körpergewicht (weniger als 8 %, nicht als eindeutig advers gewertet). Männchen der 18.000 mg/m³-Gruppe hatten leichte bis mittelschwere Atrophie der testikulären Keimepithelien und trendmäßig verminderte Testesgewichte. Entsprechend wird die LOAEC mit 18.000 mg/m³ berichtet. Die NOAEC dieser Studie wird mit 6000 mg/m³ angegeben. Die Testesveränderungen wurden vom Committee on Biocidal Products [7] als ursächlich für die in anderen Studien beobachtete Beeinträchtigung der männlichen Fertilität angesehen. Ausgehend von dieser Studie wurde laut Biozidreport der EU [7] eine 13-Wochenstudie (gemäß OECD Richtlinie 413 und GLP-konform) durchgeführt, bei der männliche und weibliche Wistar-Ratten „nose-only“ gegenüber 0, 500, 2000 und 8000 mg/m³ exponiert waren. Die männlichen Tiere der mittleren und höchsten Dosisgruppen hatten in geringem Ausmaß verminderte Testes- und Epididymisgewichte und vereinzelt leichte bis mittelschwere Degeneration der Keimepithelien. Die Effekte waren statistisch signifikant jedoch kleiner als 10 % und nicht konzentrationsab-

hängig [7]. Die Ergebnisse dieser unveröffentlichten Studie wurde im Biozidreport der EU mit einer NOAEC von 8000 mg/m³ gewertet [7].

In einer publizierten Studie von Nelson et al. (1985; 1989) [16, 17] zu reproduktionstoxischen Effekten wurden 18 männliche Sprague-Dawley Ratten pro Gruppe an 7 h/d gegenüber 0, 3500 oder 7000 ppm (0, 8750 oder 17.500 mg/m³) 1-Propanol exponiert. Jede Gruppe wurde in 3 Subgruppen unterteilt, welche jeweils für 6 aufeinanderfolgende Wochen exponiert wurden. Drei Tage nach der letzten Exposition begann eine 1:1 Verpaarung mit unbehandelten Weibchen. Bei der niedrigeren Konzentration (3500 ppm) zeigten sich keine Effekte auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität. Bei der höheren Konzentration paarten sich 16 von 18 Männchen, jedoch wurden nur 2 von 18 Weibchen trächtig (ein Wurf von 12, ein Wurf von 2 Tieren). Verpaarte Weibchen ohne Würfe zeigten keine Resorptionen, d.h. sie waren nicht trächtig geworden. 6 Männchen wurden in der Studie weitergeführt und über einen Zeitraum von insgesamt 15 Wochen alle zwei Wochen erneut verpaart. Die Infertilität war erst nach 13 Wochen reversibel [16, 17]. Die NOAEC dieser Studie ist 8750 mg/m³. Die Exposition gegenüber einer Konzentration von 17.500 mg/m³ bewirkte eine erhebliche Verminderung der Reproduktionsrate bei den untersuchten Tieren. Die LAEC dürfte daher deutlich niedriger liegen. Im Rahmen dieser Studie wurden weibliche Sprague-Dawley Ratten unter den gleichen Expositionsbedingungen an den Trächtigkeitstagen 1–19 behandelt. Der Nachwuchs wurde von nicht exponierten Ammen gesäugt und je ein männlicher und weiblicher Nachkomme jedes Wurfes im Alter von 10 bis 90 Tagen einer Testung auf Verhaltensveränderungen unterzogen (neuromuskuläre Effekte, motorische Aktivität, Lernverhalten). In der Testatterie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu Kontrolltieren [16, 17].

In einer weiteren Studie von Nelson et al. (1988; 1990) [18, 19] wurden weibliche Sprague-Dawley Ratten an den Trächtigkeitstagen 1–19 für 7 h/d gegenüber 1-Propanol in Konzentrationen von 0, 3500, 7000 oder 10.000 ppm (0, 8750, 17.500 oder 25.000 mg/m³) ex-

poniert. Die höchste Konzentration bewirkte verringerte Maternalgewichte und einen verringerten Futterverbrauch (keine Details berichtet). Bei der mittleren Konzentration war ebenfalls der Futterverbrauch vermindert, jedoch statistisch nicht signifikant mit Bezug auf die Körpergewichtsentwicklung. Bei 3 von 15 Hochdosistieren wurden die Würfe komplett resorbiert. Die Nachkommen zeigten signifikant erhöhte Inzidenzen externer Fehlbildungen (ca. ein Drittel mit verkürztem Schwanz oder Ektrodaktylie). Ähnlich waren die Raten für viszerale Fehlbildungen (hauptsächlich kardiovaskulär und den Harntrakt betreffend) und Skelettvariationen (verkürzte zervikale Rippen). Letztere waren auch noch bei 17.500 mg/m³ signifikant. Die niedrigste Konzentration bewirkte weder maternale Effekte noch Entwicklungstoxizität [18, 19]. Für maternale und fetale Effekte ergab sich eine NOAEC von 8750 mg/m³.

In der o.g. Studie von Kim et al. (2021) [12] zeigten sich bei männlichen F344-Ratten, die 13 Wochen (6 h/d, 5 Tage/Woche) gegenüber 1-Propanol in Konzentrationen von 0, 1250, 4000 oder 13.000 mg/m³ (0, 500, 1600 oder 5200 ppm) exponiert worden waren, statistisch signifikant verringerte Epididymisgewichte (Nebenhodengewichte) bei den Tieren der Hochdosisgruppe. Diese Verringerung betrug im Vergleich zur Kontrollgruppe im Mittel 11 %. Die relativ zum Körpergewicht berechneten Epididymisgewichte zeigten keine Abnahmen. Die Autoren der Studie schätzten trotz der in der höchsten Dosisstufe beobachteten statistisch signifikanten verringerten Epididymisgewichte eine NOAEC von 13.000 mg/m³ ab. Eine plausible Erklärung für die bei dieser Konzentration beobachteten absoluten Gewichtsreduzierungen der Nebenhoden wurde von den Autoren nicht gegeben. Veränderte Hoden- und Nebenhodengewichte sind jedoch in tierexperimentellen Studien wichtige Indikatoren für adverse reproduktionstoxische Effekte. Die Abnahme der relativen Epididymusgewichte war zwar nicht signifikant, dies kann hier jedoch nicht als Argument für die fehlende Relevanz des Effekts herangezogen werden, da ihr Gewicht im Gegensatz zu den meisten anderen Organen weniger vom Körpergewicht abhängt [20]. Die in

der Studie von Kim et al. (2021) bei einer Konzentration von 13.000 mg/m³ beobachtete statistisch signifikante Abnahme der Epididymisgewichte um 11 % ist aus Sicht des AIR ein relevanter reproduktionstoxischer Effekt und wird als LOAEC gewertet.

Geruchswahrnehmung

Die Bewertung der Wahrnehmung von Gerüchen orientiert sich, wenn möglich, an der Wahrnehmungsschwelle. Ein Geruchsschwellenwert für 1-Propanol in Höhe von 0,094 ppm (0,235 mg/m³) wurde von Nagata [21] mittels der Triangle Bag-Methode erhoben, bei der jeweils 6 Freiwillige nacheinander den Inhalt von 3 Luftsäcken inhalierten, von denen zwei Luft und einer die Testsubstanz enthielten. Dies wurde in 3 Replikaten für jeweils verschiedene Substanzverdünnungen durchgeführt.

Länger andauernde Exposition kann olfaktorische Adaptation bewirken, d. h. den Verlust der Geruchswahrnehmung [1].

Bewertung

Bestehende Regelungen und Bewertungen

1-Propanol ist im Hinblick auf humantoxikologische Endpunkte (harmonisierte Einstufung) als schwer augenschädigend (Eye Dam. 1, H318) und Schläfrigkeit und Benommenheit verursachend klassifiziert (STOT SE 3, H336) [22].

Der DNEL für die inhalative systemische Langzeitexposition der Allgemeinbevölkerung im REACH Registrierungsossier ist 80 mg/m³. Die genaue Ableitung dieses DNEL-Wertes ist im Dossier jedoch vom Registranten nicht angegeben. [10].

Arbeitsplatzgrenzwerte (TWA) für 1-Propanol liegen zwischen 10 mg/m³ (Lettland, keine Begründung verfügbar) und 500 mg/m³ (z. B. Österreich, Schweiz, USA OSHA und NIOSH) [23]. Für Deutschland liegen keine arbeitsplatzbezogenen Grenzwerte vor.

Bewertung

Ableitung der Richtwerte für 1-Propanol in der Innenraumluft

Die Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft sollte gemäß Basisschema des AIR [24] vorrangig auf der Grundlage von Humanstudien vorgenommen werden. Für 1-Propanol liegen allerdings keine geeigneten Humandaten vor, um Richtwerte festzulegen. Aus diesem Grund leitet der AIR Richtwerte für 1-Propanol aus den berichteten tierexperimentellen Studien ab. Als sensibelste Endpunkte wurden entwicklungs- und reproduktionstoxische Effekte nach inhalativer Exposition identifiziert [12, 16–19].

Die 1-Propanol-Exposition gegenüber 17.500 mg/m³ (7 h/d, 6 Wochen) verursachte in männlichen Ratten Infertilität. Die Verpaarung mit unbehandelten Weibchen führte lediglich bei 2 von 18 Paaren zu einer Trächtigkeit der Weibchen und die Würfe waren bei einem dieser beiden Tiere kleiner als normal üblich. Somit liegt bereits bei dieser Konzentration ein sehr starker reproduktionstoxischer Effekt vor. Die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit war erst 13 Wochen nach Expositionsstopp reversibel. Bei einer 1-Propanol-Konzentration von 8750 mg/m³ konnten keine Effekte auf die Fruchtbarkeit festgestellt werden [16, 17]. Die Schwelle für reproduktionstoxische Effekte bei männlichen Ratten aufgrund einer subakuten 1-Propanol-Exposition liegt somit vermutlich zwischen 8750 mg/m³ und 17.500 mg/m³. Nachkommen weiblicher Ratten, welche an den Trächtigkeitstagen 1–19 für 7 h/d gegenüber bis zu 17.500 mg/m³ exponiert waren, zeigten bei Untersuchungen im Alter von 10 bis ca. 90 Tagen keine Verhaltensauffälligkeiten [16, 17].

Bei weiblichen Ratten, die an 7 h/d während der Trächtigkeitstage 1–19 exponiert waren, wurden bei der höchsten 1-Propanol-Konzentration von 25.000 mg/m³ verminderter Futterverbrauch und verminderte Gewichtszunahme sowie eine erhöhte Resorptionsrate beobachtet. Bei den Nachkommen waren die Geburtsgewichte vermindert und es traten vermehrt externe, viszerale Fehl-

bildungen und Skelettvariationen auf. Effekte auf maternalen Futterverbrauch, Fetengewichte und Skelettvariationen waren auch noch bei 17.500 mg/m³ nachweisbar. Bei einer 1-Propanol-Konzentration von 8750 mg/m³ waren diese Effekte nicht mehr feststellbar [18, 19].

Subchronische Exposition (13 Wochen, 6 h/d, 5 Tage/Woche) gegenüber 1-Propanol (Kim et al. (2021)) [12] führte bei männlichen F344-Ratten bei einer Konzentration von 13.000 mg/m³ (5200 ppm) zu statistisch signifikant verringerten Epididymisgewichten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es im Mittel zu einer Abnahme der absoluten Epididymisgewichte um 11 %. Veränderte Hoden- und Nebenhodengewichte sind in tierexperimentellen Studien wichtige Indikatoren für adverse reproduktionstoxische Effekte. Verringerte Epididymisgewichte können reduzierte Sperma- oder Flüssigkeitsgehalte widerspiegeln [20]. Die in der Studie von Kim et al. (2021) beobachtete statistisch signifikante Abnahme der Epididymisgewichte bei einer Konzentration von 13.000 mg/m³ (5200 ppm) unterstützt zudem die in den anderen beschriebenen Studien beobachteten adversen Effekte auf die Hoden und Nebenhoden und wird daher vom AIR als LOAEC gewertet.

Damit stellen Reproduktionstoxizität, maternale Effekte und Fruchtschädigung die kritischen Endpunkte einer Exposition gegenüber 1-Propanol dar. Die LOAEC für reproduktionstoxische Effekte bei männlichen Tieren (verringerte Epididymisgewichte) ist 13.000 mg/m³ (Kim et al. (2021)) [12]. Ab einer Konzentration von 17.500 mg/m³ treten bereits stark ausgeprägte reproduktionstoxische Wirkungen (verringerte Reproduktionsrate) auf (Nelson et al. (1985; 1989) [16, 17]). Sowohl die Teratogenitätsstudie von Nelson et al. [18, 19] als auch die Studie zur Entwicklungsneurotoxizität von Nelson et al. [16, 17] schließen Nachkommen als empfindliche Gruppe ein und zeigen, dass die sich entwickelnde Leibesfrucht und Tiere in frühen Lebensstadien nicht empfindlicher als das Muttertier reagieren. Bei dieser Sachlage wird die Anwendung des Kinderfaktors [24] nicht als nötig erachtet.

Die Ableitung der Richtwerte für 1-Propanol erfolgt auf Basis der Studie von Kim et al. (2021) [12].

Richtwert II

Ausgehend von einer LOAEC in Höhe von 13.000 mg 1-Propanol/m³ bei einer täglichen Expositionszeit von 6 h an 5 Tagen pro Woche ergibt sich umgerechnet auf eine kontinuierliche Exposition eine LOAEC von 2321 mg/m³. Eine weitere Zeitanpassung von subchronischer auf chronische Exposition erfolgt mit dem Faktor 2. Zur Berücksichtigung von Inter- und Intraspeziesvariabilität wird gemäß Basisschema ein Faktor von 2,5 sowie von 10 verwendet. Es ergibt sich somit für 1-Propanol eine Konzentration in Höhe von 46,4 mg/m³.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt für 1-Propanol einen Richtwert II von 46 mg/m³ fest.

Richtwert I

Zur Ableitung des Richtwertes I geht der AIR von derselben Studie aus, die auch zur Festlegung des Richtwertes II herangezogen wurden. Die NOAEC in dieser Studie liegt bei einer täglichen Expositionszeit von 6 h an 5 Tagen pro Woche bei 4000 mg/m³ [12]. Nach Umrechnung auf eine kontinuierliche Exposition ergibt sich eine NOAEC von 714 mg/m³. Für die Zeitanpassung von subchronischer auf chronische Exposition wird ein Faktor 2 herangezogen. Gemäß Basisschema wird zur Interspeziesextrapolation ein Faktor von 2,5 und zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität ein Faktor von 10 herangezogen. Dies führt im Ergebnis zu einer Konzentration von 14,2 mg/m³.

Der Ausschuss für Innenraumrichtwerte legt für 1-Propanol einen Richtwert I von 14 mg/m³ fest.

Sowohl Richtwert I als auch Richtwert II liegen deutlich oberhalb des von Nagata (2003) [21] abgeleiteten Geruchsschwellenwertes für 1-Propanol in Höhe von 0,094 ppm (0,235 mg/m³). Geruchsempfindungen können demnach auch bei Einhaltung des Richtwertes I eine Rolle spielen.

Zum Umgang mit Richtwertüberschreitungen wird auf das Kapitel 4.3 der Handreichung des AIR zur „Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten“ verwiesen [25].

Anmerkungen

Der Entwurf dieser Mitteilung wurde auf Grundlage eines Gutachtens von Jens Uwe Voss im Auftrag des Umweltbundesamtes mit Beiträgen von Martin Kraft, Katrin Schröder, Claudia Haring, Cerstin Finke, Claudia Röhl, Malgorzata Debiak und Madlen David erstellt. Die Literaturrecherche wurde im April 2022 abgeschlossen.

Literatur

1. WHO, World Health Organization, Environmental Health Criteria 102, 1-Propanol. 1990: IPCS International Programme on Chemical Safety; World Health Organization Geneva. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39143/9241571020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
2. ECB, European Chemicals Bureau, European Union Risk Assessment Report: Propan-1-ol. 2nd Priority List. Vol. 82. EUR 22159 EN. 2008: European Commission. Joint Research Centre. <https://echa.europa.eu/documents/10162/3fd81f2f-b48d-4123-88ea-12e88b53850f>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
3. Ostendorp G et al (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmedizin in Forschung und. Praxis 14(3):135–152
4. MSAG, Ministerium für Soziales, Arbeit und Gesundheit, des Landes Schleswig-Holstein (2011) Raumlufthuntersuchungen in öffentlichen Gebäuden in Schleswig-Holstein. Teil 2: Luftqualität in Containerbauten für Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein (2010/11). https://www.schleswig-holstein.de/DE/fachinhalte/G/gesundheitschutz_umweltbezogen/Luft/Downloads/studie_Raumluft_2_2011.pdf?__blob=publicationFile&v=6. Zugegriffen: 28. Apr. 2022
5. AGÖF Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e. V. (2013) AGÖF-Orientierungswerte für flüchtige organische Verbindungen in der Raumluft (Aktualisierte Fassung vom 28. November 2013). <http://www.agoef.de/orientierungswerte/agoef-voc-orientierungswerte.html>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022
6. WHO, World Health Organization, Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-ninth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series: 40. 1998: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42092>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022
7. Committee on Biocidal Products, Regulation (EU) n°528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Assessment Report. Propan-1-ol. Product-types 1, 2, 4 (Human hygiene biocidal products, Disinfectants and algacides not intended for direct application to humans or animals, Food and feed area disinfectants). 2017: https://echa.europa.eu/de/regulations/biocidal-products-regulation/approval-of-active-substances/bpc-opinions-on-active-substance-approval?diss=true&search_criteria_ecnumber=200-746-9&search_criteria_casnumber=71-23-8&search_criteria_name=Propan-1-ol. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
8. Below H et al (2012) Dermal and pulmonary absorption of propan-1-ol and propan-2-ol from hand rubs. Am J Infect Control 40(3):250–257
9. Fenske JD, Paulson SE (1999) Human Breath Emissions of VOCs. J Air Waste Manag Assoc 49:5
10. ECHA Dissemination, Information on Chemicals—Registered Substances. 2022: European Chemicals Agency. Online: <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/registered-substances>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
11. Kim Y-S et al (2020) Four-week inhalation toxicity study of 1-propanol in F344 rats. Toxicol Res 36(4):285–292. <https://doi.org/10.1007/s43188-019-00033-1>
12. Kim Y-S, Park K-Y, Cho E-S (2021) Thirteen-week inhalation toxicity study of 1-propanol in F344 rats. Toxicol Rep 8:1839–1845. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.11.004>
13. ECHA Dissemination, Registration dossier of Propan-1-ol. 2022: European Chemicals Agency. Online: <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14586>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022
14. HCN, Health Council of the Netherlands, 1- and 2-Propanol: Health Based Recommended Occupational Exposure Limit. No. 1994/24. 1994: Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, The Hague, Netherlands. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB96168497.xhtml>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022
15. Gibel W, Lohs K, Wildner GP (1975) Experimentelle Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Lösungsmitteln am Beispiel von Propanol-1, 2-Methylpropanol-1 und 3-Methylbutanol-1 [Experimental study on cancerogenic activity of Propanol-1, 2-Methylpropanol-1 and 3-Methylbutanol-1 (author's transl). Arch Geschwulstforsch 45(1):19–24
16. Nelson BK, Brightwell WS, Burg JR (1985) Comparison of behavioral teratogenic effects of ethanol and n-propanol administered by inhalation to rats. Neurobehav Toxicol Teratol 7(6):779–783
17. Nelson BK et al (1989) Behavioral teratology investigation of 1-propanol administered by inhalation to rats. Neurotoxicol Teratol 11(2):153–159
18. Nelson, B.K., W.S. Brightwell, and E.F. Krieg, Developmental toxicology of industrial alcohols: a summary of 13 alcohols administered by inhalation to rats. Toxicology and Industrial Health, 1990. 6(3–4):373–387.
19. Nelson BK et al (1988) Teratogenicity of n-propanol and isopropanol administered at high inhalation concentrations to rats. Food Chem Toxicol 26(3):247–254
20. Lanning LL et al (2002) Recommended approaches for the evaluation of testicular and epididymal toxicity. Toxicol Pathol 30(4):507–520
21. Nagata, Y., Measurement of odor threshold by triangle odor bag method, in Odor Measurement Review. 2003, Office of Odor, Noise and Vibration. Environmental Management Bureau. Ministry of the Environment, Government of Japan. p. 118–127. https://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/02_3_2.pdf. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
22. ECHA C&L Inventory, Information on Chemicals—Classification & Labelling Inventory. 2018: European Chemicals Agency. Online: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory>, Disclaimer: <http://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
23. IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, GESTIS – Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen. 2019: <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp?chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>. Zugegriffen: 28. Apr. 2022.
24. Ad-hoc-AG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsblatt 55(2):279–290
25. (2007) Ad-hoc-AG, Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Bundesgesundheitsblatt 50(7):990–1005

Anhang

Tab. 1 Derivation of indoor air guide values^a: key data

Substance	1-Propanol		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<i>General Information</i>			
CLP INDEX No	603-003-00-0	–	–
EC No	200-746-9	–	–
CAS No	71-23-8	–	–
CLP CMR Classification	–	–	–
Indoor Air Guide value status	Final	–	–
Guide value II (RW II - Health hazard value)	46	mg/m ³	–
Guide value I (RW I—Precautionary value)	14	mg/m ³	–
Conversion factor: 1 ml/m ³ (ppm) =	2,5	mg/m ³	–
Year	2022	–	–
<i>Database</i>			
Key study/Author(s) (Year)	Kim et al. 2021 [12]	–	Kim, Y.-S., K.-Y. Park, and E.-S. Cho, Thirteen-week inhalation toxicity study of 1-propanol in F344 rats. Toxicology Reports, 2021. 8: p. 1839–1845
Species	Rat	–	–
Route/type of study	Inhalation	–	–
Study length	Subchronic	–	–
Inhalation exposure duration	6 h/d	–	–
Critical endpoint	Reproductive toxicity	–	–
POD	LOAEC/NOAEC	–	–
POD Value	13,000/4000	mg/m ³	LOAEC/NOAEC
<i>Assessment factors</i>			
Dose-response assessment factor	n.a.	–	–
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5,6	–	6 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	2	–	Subchronic → chronic
Route-to-route extrapolation factor	n.a.	–	–
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n.a.	–	–
Interspecies factor	2.5	–	Kinetic + dynamic
Intraspecies factor	10	–	–
Sensitive population factor	n.a.	–	Children (not necessary)
Other adjustment factors	n.a.	–	–
Quality of whole database			
<i>Result</i>			
Total assessment factor (TAF)	280	–	–
POD/TAF (RW II)	13,000/280 = 46,4	mg/m ³	Calculated value; rounded guide value II: 46 mg/m ³
POD/TAF (RW I)	4,000/280 = 14,2	mg/m ³	Calculated value; rounded guide value I: 14 mg/m ³

^areferring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values [24]