

Ausgabe: Januar 2006

Stand: Oktober 2004

Alkohole, langkettige

Die nachfolgende Datenzusammenstellung zur Ableitung von ARW-Werten für langkettige Alkohole basiert auf den entsprechenden MAK-Begründungen sofern keine speziellen Literaturzitate angegeben wurden:

Dodecan-1-ol	(CAS-Nr.:112-53-8)	Stand: 01.03.2001
Hexadecan-1-ol	(CAS-Nr.:36653-82-4)	Stand: 06.12.2000
1-Hexanol	(CAS-Nr.: 111-27-3)	Stand: 06.03.1992
2-Hexyldecan-1-ol	(CAS-Nr.:2425-77-6)	Stand: 27.07.2000
Isotridecan-1-ol	(CAS-Nr.:27458-92-0)	Stand: 08.07.1999
Octadecan-1-ol	(CAS-Nr.:112-92-5)	Stand: 06.12.2000
Octan-1-ol	(CAS-Nr.: 111-87-5)	Stand: 08.07.1999
Tetradecanol	(CAS-Nr.:112-72-1)	Stand: 27.07.2000

Zusätzlich wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die entsprechenden Literaturzitate sind angegeben.

Physikalische Daten:**1-Hexanol:**1 ppm = 4,2 mg/m³

Siedepunkt: 157,5 °C

Dampfdruck bei 20 °C: 1,3 hPa

Octan-1-ol:1 ppm = 5,32 mg/m³

Siedepunkt: 194,5 °C

Dampfdruck: < 0,1 hPa

Maximale Dampfkonzentration
bei 20 – 27 °C: ca. 70 ppm

Dodecan-1-ol:1 ppm = 7,73 mg/m³

Siedepunkt: 264,6 °C

Dampfdruck bei 20 °C < 0,02 hPa

Tetradecanol:1 ppm = 8,9 mg/m³

Siedepunkt: 289 °C

Hexadecan-1-ol:1 ppm = 10 mg/m³

Siedepunkt: 344 °C

Octadecan-1-ol:1 ppm = 11,2 mg/m³

Siedepunkt bei 15 hPa: 210,5 °C

Isotridecan-1-ol:1 ppm = 8,2 mg/m³

Siedepunkt: ca. 250 °C

Dampfdruck bei 20 °C: ca. 0,012 hPa

2-Hexyldecan-1-ol:1 ppm = 10,1 mg/m³

Siedepunkt: ca. 294 °C

Dampfdruck bei 20 °C: < 1 hPa

Allgemeiner Wirkungscharakter und Biokinetik**1-Hexanol:**

Farblose Flüssigkeit mit intensivem Geruch. Schleimhautirritationen bei Inhalation.

Oxidation im Stoffwechsel über den Aldehyd zur Carbonsäure und weiterer Abbau schließlich zu Kohlendioxid. Konjugation des Alkohols mit Glucuronsäure.

Die niedrigen primären Alkohole bis C₃ bzw. die Sekundären bis C₅ sind ausschließlich im wässrigen Kompartiment gelöst, mit zunehmender Kettenlänge dann zunehmende Löslichkeit im wasserfreien Gewebekompartiment.

Octan-1-ol:

Dermale Resorption an der haarlosen Maus 50 % innerhalb 24 Stunden. Auch in der Diffusionskammer an menschlicher isolierter Haut gute Penetration. Oxidation zur Carbonsäure, die dann glucuronidiert wird. Direkte Konjugation mit Glucuronsäure nur untergeordnet.

Dodecan-1-ol:

An der intakten Mäusehaut geringe bis gute Resorption in Abhängigkeit vom Lösemittel.

Nach 24-stündiger okklusiver dermaler Exposition gegenüber einer 0,5 %igen Zubereitung in Triethylcitrat werden ca. 2,8 % resorbiert. 3 – 5-fach höhere Resorption aus Squalen.

Dagegen werden an der haarlosen Maus nach 4 Stunden in Ethanol 46 % resorbiert.

Tetradecanol:

Keine spezifischen Angaben.

Hexadecan-1-ol:

Geringe Hautresorption an der haarlosen Maus.

Bei täglicher Gabe von 20 g mit dem Futter an Hunde wurden 4 – 5 g resorbiert, der Rest fand sich unmetabolisiert in den Fäzes. Bei Ratten sollen dagegen 91 % nach oraler Gabe resorbiert worden sein (sehr alte Untersuchungen).

Auch in anderen Untersuchungen mit radioaktiver Substanz wurden oral größere Mengen resorbiert (34 %, 42 %, 75 %) und fanden sich mit 75 % bzw. 63 – 96 % in der Lymphe des Ductus thoracicus überwiegend als Palmitinsäure und Einbau in Triglyceride und Phospholipide [5].

Menschliche Haut wird nur langsam und in geringem Umfang penetriert: In einer in vitro Prüfung waren nach 16,6 Stunden nur Spuren durch die Haut hindurch penetriert. Auch an der haarlosen Maus mit radioaktiver Substanz geringe dermale Resorption innerhalb von 24 Stunden: so aus 5%iger Lösung in Squalen max. 3 %, aus Rizinusöl praktisch keine Resorption.

Nach oraler Applikation erfolgt die metabolische Oxidation über den Aldehyd zur Fettsäure bereits in den Dünndarmzellen.

Octadecan-1-ol:

Geringe Resorption über den Magen-Darm-Trakt (am Kaninchen): bei 2.000 mg/kg fanden sich 5 bzw. 10 % als Glucuronid im Urin (alte Studie von 1953). Oxidation zur Fettsäure schon in den Dünndarmzellen. Mit radioaktiver Prüfsubstanz fanden sich dagegen innerhalb von 24 Stunden 56 % in der Lymphe.

Isotridecan-1-ol:

Keine Untersuchung zu Toxikokinetik und Metabolismus.

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Untersuchung zu Toxikokinetik und Metabolismus.

Erfahrungen beim Menschen**1-Hexanol:**

1%ige Zubereitung in Vaseline im 48-stündigen okklusiven Patch-Test am Menschen keine sensibilisierende Wirkung.

Cometto-Muniz, Cain [14] haben die akute Geruchsschwelle zu 10 ppm bestimmt und die akute nasale Reizschwelle (an Anosmikern bzw. durch Lateralisierung bei Normosmikern) zu 1.000 ppm, Expositionsdauern wenige sec. Für die akute Augenreizwirkung (durch Dampf) ergab sich 400 ppm (log 2,6). In anderen Untersuchungen lag die Geruchsschwelle bei ca 1 ppm, die Nasenreizschwelle (bei Anosmikern) bei ca 400 ppm [18] und die Augenreizschwelle (Dampf) bei ca 400 ppm [19]. Nach [20] lässt sich die Schwelle für Nasenreizung (Anosmiker) zu 1000 ppm, für Augenreizung (Dampf) zu 400 ppm und für den Geruch zu 4 ppm abschätzen (jeweils abgeschätzt aus einem Diagramm).

Zum Vergleich können auch die akuten Schwellenwerte (Exposition über wenige sec) für die Nasenreizwirkung (Anosmiker) für 1-Pentanol von ca 2000 ppm und 1-Heptanol von ca 200 ppm herangezogen werden. Die Geruchsschwellen für Normosmiker lagen mit ca 1 ppm (1-Pentanol) und 0,1 ppm (1-Heptanol) deutlich niedriger (abgeschätzt aus einem Diagramm) [18].

Octan-1-ol:

Im „4-Stunden-Kammertest“ zeigte sich nur eine geringe Hautreizwirkung 24, 48 und 72 Stunden nach Expositionsende mit unverdünnter Substanz. 24 Stunden okklusiv, 50%ig in Vaseline: leichte und rasch reversible Erytheme und Ödeme. 2%ig in weißer Vaseline über 48 Stunden: keine Reizung.

Kurzzeitige Exposition (1 – 3 Sekunden) gegenüber 50 ppm Augenreizwirkung und bei Anosmotikern Stechen in der Nasenschleimhaut.

Maximierungstest am Menschen mit 2 % in weißer Vaseline ohne allergene Wirkung.

Van Thriel et al. [9] und Seeber et al. [10] haben mehrere Substanzen an freiwilligen Probanden auf Reizwirkung und Lästigkeit untersucht. Es wurden sowohl konstante als auch sinusförmige Expositionen über 4 Stunden mit jeweils 4 Maxima eingesetzt, die um das Doppelte über dem Mittelwert lagen, um Expositionsspitzen am Arbeitsplatz zu simulieren. Die Versuchsgruppe umfasst 24 männliche Probanden pro Substanz. Jeder Proband wurde allen untersuchten Konzentrationen gegenüber exponiert. Dabei wurde Octan-1-ol mit einer sinusförmigen Exposition zwischen 0,2 und 12 ppm (gemittelte Konzentration über 4 Stunden 6,4 ppm) [9, 10] untersucht und 2-Ethylhexanol entweder sinusförmig zwischen ca. 1,5 ppm und 20,2 ppm bzw.

zwischen 1,5 ppm und 42 ppm (gemittelte Konzentrationen über 4 Stunden 10,6 und 21,9 ppm) oder konstant bei 1,5; 10,2 und 20,2 ppm [9]. Die Intensität der empfundenen Symptome wurde für die Reiz- und Geruchswirkung mit Hilfe einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr, sehr stark [9] bzw. sehr stark [10]) und die Belästigung mit einer Skala von 1 (nicht belästigend) bis 7 (sehr belästigend) erfasst.

Zum Octan-1-ol [10]:

Bei sinusförmiger Exposition zwischen 0,2 und 12 ppm (gemittelt 6,4 ppm) wurde auf einer Skala von 0 – 5 die Reizwirkung am Auge mit einer Stärke von 0,4 – 0,6 bewertet, wobei in Reinluft als Kontrolle die Angaben zur Reizwirkung bei 0,1 – 0,2 lagen (jeweils Mittelwerte). Die Angaben zur Geruchswirkung lagen mit 0,8 – 1,6 (Skala 0 – 5; Reinluft 0 – 0,1) höher und für die Lästigkeit bei 2,3 – 2,8 (Skala 1 – 7; Reinluft 1,3).

Es zeigte sich durchgängig, auch bei anderen flüchtigen Substanzen, dass die Reizwirkung am Auge ausgeprägter als an der Nase ist. Zur empfundenen Lästigkeit sei angemerkt, dass sie eher mit der Geruchs- als der Reizempfindung korrelierte und dass sie bei Personen mit hohem Angspotential besonders ausgeprägt war.

Zum 2-Ethylhexanol [9]:

Die Reizwirkung an Auge und Nase folgt bei sinusförmiger Exposition eng der Expositionshöhe und erreicht bei den Expositionsspitzen von 20,2 ppm den Wert von 1,2 für das Auge und von 1,0 für die Nase (Skala von 0 – 5). Die Mittelwerte für konstante und sinusförmige Expositionen (Auge und Nase) liegen bei 0,7 (für ca. 10 ppm) und 1 (für ca. 20 ppm). Auch hier sind die Angaben zu den olfaktorischen Effekten (Skala 0 – 5) mit ca. 1,6 (10 ppm) und ca. 1,9 (20 ppm) und der Lästigkeit (Skala 1 – 7) mit ca. 3,0 (10 ppm) und 3,2 (20 ppm) deutlich höher.

Im Forschungsbericht [11] wird für Octan-1-ol eine Geruchsschwelle von 0,28 ppm und eine nasale Reizschwelle (Lateralisierung) von 56,2 ppm angegeben. Ähnliche Werte von 0,39 ppm bzw. 66,6 ppm ergeben sich für 2-Ethylhexanol. Die Reizschwelle liegt also um den Faktor 200 über der Geruchsschwelle. Es ist davon auszugehen, dass diese Schwellenbestimmungen durch kurzfristige Expositionen erfolgten. Ein ähnlich starker Unterschied zwischen Geruchsschwelle und nasaler Reizschwelle wurde für eine Reihe von Terpenen [13] an Normosmotikern und Anosmotikern aufgezeigt. Diese Arbeitsgruppe [14, 19] hat mit kurzfristiger Exposition für Octan-1-ol die akute Geruchsschwelle zu 0,5 ppm und die akute Augenreizschwelle (Dampf) zu 40 ppm bestimmt (abgeschätzt aus einem Diagramm). Eine Schwelle für die Nasenreizung konnte weder für Normosmiker (durch Lateralisierung) noch für Anosmiker erreicht werden. In einer weiteren Untersuchung wurde die Geruchsschwelle an Normosmikern mit ca 0,01 ppm und die Nasenreizschwelle an Anosmikern mit 100 ppm bestimmt. Aber auch hier liess sich die Reizschwelle nur bei 2/3 Anosmikern festlegen [18]. Es wird darauf hingewiesen, dass bei länger dauernder Exposition die Reizschwellen anfangs über mehrere Minuten deutlich absinken können [14].

Dodecan-1-ol:

Patch-Tests am Menschen:

4 Stunden, semiokklusiv, unverdünnt: nicht reizend

24 Stunden, okklusiv, 50 % in Vaseline: nicht reizend

24 Stunden, okklusiv, 0,5 – 2 M in weißer Vaseline: gering reizend

60-malige offene Applikation einer 5%igen Lösung innerhalb von 30 Minuten: keine Reizwirkung

Patch-Test, okklusiv, 48 Stunden, 4 % in weißer Vaseline: keine Reizung

Kammertest nach Skarifizierung, 25%ig in Mineralöl, okklusiv, einmal pro Tag über 3 Tage: deutlich reizend (die Mineralölkontrolle wirkte nicht reizend).

Im Maximierungstest und Patch-Test am Menschen keine Hinweise auf allergene Wirkung.

Der Patch-Test wurde auch an Patienten mit vorgeschädigter Haut (Ekzeme, venöse Ulcera, Stauungsekzem) durchgeführt und zeigte vereinzelt positive Reaktionen. Bei den positiven Reaktionen von hauterkrankten Patienten ist die erhöhte Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut zu berücksichtigen.

Tetradecanol:

4 Stunden Patch-Test, unverdünnt: keine Reizwirkung. Dagegen im „Repeated-Insult-Patch-Test“ schwache Reizwirkung.

Auch okklusiv 50%ig in Vaseline oder 25 % in Olivenöl über 24 Stunden oder 12%ig in weißer Vaseline über 48 Stunden okklusiv bzw. 10%ig in Olivenöl: keine Reizwirkung.

Im „Kammertest“ nach Skarifizierung keine Reizung.

Keine Hinweise auf allergene Wirkung im „Repeated-Insult-Patch-Test“ mit unverdünntem Material oder im Maximierungstest mit 12%iger bzw. im Patch-Test mit 20%iger Zubereitung in Vaseline.

Nach 24- und 48-stündiger okklusiver Einwirkung auf den Unterarm von 0,1 ml fand sich keine Hautreaktion [5].

Hexadecan-1-ol:

Keine Reizwirkung an der intakten Haut, weder unverdünnt noch in verschiedenen Zubereitungen in Vaseline, Olivenöl, Mineralöl oder anderen Lösemitteln bis zu 50 %.

Nach 24- und 48-stündiger okklusiver Einwirkung auf den Unterarm von 0,1 ml fand sich keine Hautreaktion [5].

Keine allergene Wirkung im Maximierungstest.

Dagegen vereinzelt positive Reaktionen bei Patienten mit Hauterkrankungen (Kontaktekzem, Ulcera). Insgesamt wird die allergene Potenz als gering angesehen, insbesondere unter Berücksichtigung der weiten Verbreitung der Substanz in Salbengrundlagen. Bei den positiven Reaktionen von hauterkrankten Patienten ist

die erhöhte Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut zu berücksichtigen.

Octadecan-1-ol:

Keine Reizwirkung im 24-Stunden-Patch-Test, weder unverdünnt noch als Zubereitung in Vaseline (bis 65 %) oder in Ethanol (5 %).

Im Maximierungstest keine Hinweise auf sensibilisierende Wirkung.

Auch hoch reines 1-Decanol zeigte bei Patienten mit Ekzem auf Octadecan-1-ol-haltige Salbengrundlagen nur vereinzelt positive Reaktionen im Epikutantest. Die Zahl der Octadecan-1-ol zugeschriebenen Kontaktallergien ist im Vergleich zu der sehr weiten Verbreitung als gering anzusehen. Bei den positiven Reaktionen von hauterkrankten Patienten ist die erhöhte Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut zu berücksichtigen.

Isotridecan-1-ol:

Keine Daten.

2-Hexyldecan-1-ol:

Im 48-Stunden-Patch-Test an gesunden Probanden war technisches Material schwach reizend. Bei 2- oder 20-stündiger Einwirkung keine Hautveränderungen. Nach 24-stündiger okklusiver Einwirkung einer 50%igen Zubereitung in Vaseline keine Reizungen.

Keine Daten zur Hautsensibilisierung.

Akute Toxizität

1-Hexanol:

- Oral: Geringe Toxizität – Maus: LD₅₀ ca. 2.000 bzw. 4.000 mg/kg; LD₅₀ Ratte zwischen 720 und 7.000 mg/kg (720, 1.800, 4.600, 4.900, 7.100).
- Intravenös: Maus, LD₅₀ ca. 100 mg/kg.
- Dermal: Kaninchen LD₅₀ 2.500, bzw. > 5.000 mg/kg, bzw. > 2.600 mg/kg (zentral nervöse Depression) [1].
- Inhalation: Keine Todesfälle von Ratten, Mäusen und Meerschweinchen nach 6-stündiger Exposition in einer nahezu dampfgesättigten Atmosphäre (abgeschätzte Nominalkonzentration 1.060 ppm) mit zentralnervöser Depression und mäßiger Reizwirkung an Augen und Atemwegen [1].

Octan-1-ol:

Oral:	Ratte, LD ₅₀ > 5.000 mg/kg bzw. > 8.200 mg/kg
Inhalation:	Ratte, Aerosol: LC ₅₀ > 5.600 mg/m ³ über 4 Stunden mit Lungenödem und Hämorrhagien.
RD ₅₀ Maus:	50 ppm
Dermal:	Kaninchen, LD ₅₀ > 5.000 mg/kg
Intraperitoneal:	Ratte, Ataxien bei 700 mg/kg (Octanol war etwa sechsmal toxischer als Ethanol).
Intravenös:	Maus, LD ₅₀ 70 mg/kg

Dodecan-1-ol:

Oral:	Ratte – mehrere LD ₅₀ -Werte > 10.000 mg/kg bzw. 1 Wert > 5.000 mg/kg; Kaninchen, LD ₅₀ > 30.000 mg/kg; Maus, LD ₅₀ > 3.000 mg/kg
Inhalation:	Ratte, 6 Stunden, Aerosol mit 1.050 mg/m ³ : keine Letalität aber Symptomatik.
Dermal:	Meerschweinchen, LD ₅₀ > 8.300 mg/kg
Intraperitoneal:	Ratte, LD ₅₀ 800 – 1.600 mg/kg

Tetradecanol:

Oral:	Ratte, LD ₅₀ > 8.000 mg/kg bzw. > 25 ml/kg
Inhalativ:	Ratte, 8 Stunden, konzentrierter Dampf oder 1 Stunde bei Nominalkonzentration von 1.500 mg/m ³ : keine Todesfälle
Dermal:	LD ₅₀ an Ratte und Kaninchen: > 5 ml/kg bzw. > 7,13 ml/kg (Isomerengemisch)

Hexadecan-1-ol:

Oral:	Ratte, LD ₅₀ > 5.000 mg/kg, bzw. > 10.000 mg/kg, bzw. > 8.420 mg/kg [1] Maus, LD ₅₀ > 3.100 mg/kg
Dermal:	Kaninchen, LD ₅₀ > 5.000 mg/kg, bzw. > 2.600 mg/kg [1]. Meerschweinchen, LD ₅₀ > 10.000 mg/kg
Inhalation:	Keine Todesfälle von Ratten, Mäusen und Meerschweinchen nach 6-stündiger Exposition in einer nahezu dampfgesättigten Atmosphäre (abgeschätzte Nominalkonzentration 26 ppm) ohne systemische Effekte und mit leichter, passagerer lokaler Reizwirkung [1]. In einer weiteren Studie wurden Ratten und Meerschweinchen jede halbe Stunde für 10 Minuten über insgesamt 4 Stunden gegenüber einem Aerosol exponiert (9.600 mg/m ³). Es fanden sich keine lokalen oder

systemischen Effekte (histologische Untersuchung, von Trachea, Lunge, Leber und Niere direkt nach der Exposition und 14 Tage später) [1].

2.220 mg/m³ über 6 Stunden führten zum Tod aller exponierten Ratten [5].

Octadecan-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ > 8.000 bzw. > 2.500 bzw. > 20.000 mg/kg
Maus, LD₅₀ > 5.000 mg/kg
Dermal: Kaninchen, LD₅₀ > 1.000 mg/kg

Isotridecan-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ 14.400 mg/kg
Maus, LD₅₀ > 5.500 mg/kg, dabei bei 10.000 mg deutliche Symptome, keine Symptome bei 6.300 mg/kg
Inhalation: 6 Stunden, Ratte, Maus und Meerschweinchen bei 12 ppm (entsprechend der Sättigungskonzentration bei 30 °C) ohne Wirkungen (keine Konzentrationsbestimmungen)
Dermal: Kaninchen, LD₅₀ 6.000 mg/kg bzw. > 2.600 mg/kg
Intraperitoneal: Maus, LD₅₀ 50 mg/kg

2-Hexyldecen-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ > 10 ml/kg bzw. > 40 und 50 ml/kg

Subakute bis chronische Toxizität

1-Hexanol:

Untersuchung auf Neurotoxizität an der Ratte, 20 Wochen, 6-mal pro Woche, 102,5 mg/kg/Tag intraperitoneal: keine Schädigung des peripheren Nervensystems, lediglich geringgradige „neurophysiologische Schwankungen“ (Studie von 1978).

Die Exposition gegenüber 840 ppm (19 Tage) ergab in einer pränatalen Toxizitätsstudie an trächtigen Ratten keine Hinweise auf maternale Toxizität [2, 3] (Einzelheiten siehe unter "Reproduktionstoxizität/Teratogenität"). Die maternale Toxizität wurde dabei offensichtlich nur über das Körpergewicht und Futter- und Wasseraufnahme abgeleitet ohne histopathologische Untersuchungen [2].

Octan-1-ol:

Dosisfindungsstudie für Kanzerogenitätskurzzeittest an A/He-Mäusen: die MTD betrug 500 mg/kg nach intraperitonealer Gabe, 3-mal pro Woche über 8 Wochen.

Die Exposition gegenüber 65 ppm (19 Tage) ergab in einer pränatalen Toxizitätsstudie an trächtigen Ratten keine Hinweise auf maternale Toxizität [2, 3] (Einzelheiten siehe unter "Reproduktionstoxizität/Teratogenität"). Die maternale Toxizität wurde dabei offensichtlich nur über das Körpergewicht und Futter- und Wasseraufnahme abgeleitet ohne histopathologische Untersuchungen [2].

Mit keinem der hier zu betrachtenden Alkohole wurden Inhalationsstudien mit Mehrfachexposition und ausreichenden klinisch-chemischen und histopathologischen Untersuchungen durchgeführt. In der MAK-Dokumentation [16] zum 2-Ethylhexanol wird eine inhalative 90-Tage Studie an der Ratte beschrieben ohne lokale oder systemische Wirkung bis zu 120 ppm. Die Überprüfung des Originalberichtes [17] ergab, dass Lunge, Nasenhöhle (in mehreren Ebenen) und Trachea mit Larynx und Bifurkation untersucht wurden, ohne dass Veränderungen gefunden wurden.

Dodecan-1-ol:

Oral: Wistar-Ratte (12 Tiere/Geschlecht und Dosis), 8 Wochen, mit 1.500, 7.500 und 30.000 ppm im Futter (ca. 100, 500 und 2.000 mg/kg KGW/Tag). Keine klinischen Effekte, absolute und relative Organgewichte normal, Makroskopie und Mikroskopie bei der Sektion unauffällig. Bei männlichen Tieren dosisabhängige Abnahme der Leukozytenzahlen bei 500 und 2.000 mg/kg KGW sowie des Triglyceridspiegels bei 2.000 mg/kg KGW. Im Differentialblutbild dagegen keine Veränderungen. Der NOAEL wird mit 100 mg/kg KGW/Tag angegeben.

Intraperitoneal: Dosisfindungsstudie an A/He-Mäusen für Kanzerogenitätskurzzeittest: 500 mg/kg KGW, 3-mal pro Woche über 8 Wochen als MTD (Studie von 1973).

Tetradecanol:

Alte Studie, die in ähnlicher Form auch mit Dodecan-1-ol durchgeführt wurde und dort nicht zur Bewertung herangezogen wurde: 10 % im Futter (ca. 5.000 mg/kg KGW/Tag) bei männlichen Ratten: Tod aller Tiere nach 7 Tagen. 5 % im Futter wirkten bei 3 von 8 Tieren letal.

Hexadecan-1-ol:

28-Tage-Studie, Ratte, Schlundsondierung mit 5 Tagen pro Woche und 100, 500 bzw. 1.000 mg/kg KGW, gelöst in Olivenöl: keine Veränderungen zahlreicher Organgewichte makro- bzw. mikroskopisch. Blutbild und biochemische Parameter ebenfalls keine Effekte (Studie von Henkel 1984).

13-Wochen-Studie an je 2 Beagle-Hunden pro Geschlecht und Dosis mit 0,5, 1 und 3 % im Futter (= 200, 450 bzw. 1.100 mg/kg KGW und Tag): keine dosisabhängigen, substanzbedingten Veränderungen.

13-Wochen-Studie an Ratten (10 Tiere pro Geschlecht und Dosis) mit 1 und 2,5 % im Futter (= 1.000 bzw. 2.500 mg/kg/Tag). Weitere Dosisgruppe mit anfänglich 5 %, in der 11. Woche 7,5 % und in der 12. Woche 10 % im Futter (ca. 1.000 mg/kg KGW). Alle Dosisgruppen zeigten dosisabhängige Minderung der Gewichtszunahme bis auf die unterste Dosis. Die relativen Gewichte von Hirn, Herz, Leber, Milz und Gonaden waren erhöht, mikroskopisch und makroskopisch dagegen keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte. Blut- und Urinparameter unauffällig. Der NOEL wird mit 1.000 mg/kg KGW angegeben.

0,5 ml einer 30 %-Lösung in Methanol/Propylenglykol wurden in die enthaarte Haut von Kaninchen täglich über 30 Tage einmassiert. Nach dem 10. Tag zeigten Hautbiopsien leichte histologische Veränderungen der Dermis [5]. Eine Öl in Wasser Creme mit 11,5 % Hexadecan-1-ol (400 mg/kg) wurden 5-mal/Tag über 20 Tage auf die geschorene Haut von Kaninchen appliziert. Nach 2 Tagen zeigte sich ein Erythem, am 3. Tag eine verdickte Haut und nach dem 4. Tag Fissuren. Histologisch fand sich eine exfoliative Dermatitis. In einer ähnlichen Studie mit intakter und abradierter Haut fand sich ebenfalls ab dem 2. und 3. Tag eine exfoliative Dermatitis. Die hämatologische Untersuchung war ohne Befund [5].

Eine 3-Monatsstudie mit einer Feuchtigkeitscreme mit 2 % Hexadecan-1-ol (5,5 und 8,8 mg/cm²) ergab an der geschorenen Haut von Kaninchen leichte lokale Reizungen ohne hämatologische oder klinisch-chemische Veränderungen [5].

Octadecan-1-ol:

28-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 an je 10 Ratten pro Geschlecht und Dosis Gabe von 100, 500 bzw. 1.000 mg/kg KGW/Tag an 5 Tagen pro Woche per Schlundsonde als Olivenözübereitung. Klinische Symptomatologie unauffällig, ebenso Organgewichte sowie makroskopische und mikroskopische Befundung; Blutuntersuchung mit Ausnahme einer geringgradigen Erniedrigung der Thrombozyten in der 1.000-mg/kg-Gruppe bei den männlichen Tieren ohne Besonderheiten. Der NOAEL wird mit 1.000 mg/kg angegeben.

7-Wochen-Studie an der Ratte (12 Tiere pro Geschlecht und Dosis) mit 1.500, 7.500 und 30.000 mg/kg Futter (= 100, 500 bzw. 2.000 mg/kg KGW): keine Effekte auf Körpergewicht, Futterraufnahme, Organgewichte, makroskopische und mikroskopische Befundung. Bei den männlichen Tieren ergaben die hämatologischen und biochemischen Blutuntersuchungen einige Veränderungen, aber ohne Dosiswirkungs-Beziehungen.

3-Monatsstudien an 15 männlichen Ratten mit 10 – 30 % Prüfsubstanz im Futter (= 5.000 – 15.000 mg/kg KGW): In den Hepatozyten von 4 seziierten Tieren vergrößerte Mitochondrien, ferner Proliferation des glatten endoblastischen Retikulums und Zunahme der Lysosomen.

Dermal: Jeweils 10 Kaninchen über 3 Monate, 3-mal pro Woche mit 8,8 mg/cm² auf 8,4 % der Körperoberfläche bzw. 13,2 mg einer 8%igen Cremeformulierung pro cm² auf 11,2 % der Körperoberfläche: Keine Effekte (Hämatologie, Blutparameter, Urin und Organgewichte) außer einer leichten Retardation an der Behandlungsstelle.

Isotridecan-1-ol:

Schlundsondenapplikation (Ratte) von 100, 500 und 1.000 mg iso-Tridecylacetat/kg KGW über 90 Tage: ab 500 mg/kg war bei den weiblichen Tieren das absolute und relative Lebergewicht sowie das relative Nierengewicht erhöht. Bei den männlichen Tieren Erhöhung des absoluten und relativen Nierengewichtes mit hyalinen Tröpfchen in den proximalen Tubuli. Ferner granuläre Zylinder und regenerative Hyperplasie bei den männlichen Tieren. Hämatologische und biochemische Untersuchungen ohne Befund. NOEL war 100 mg/kg KGW.

14-tägige tägliche Applikation (Ratte) von ca. 200 mg/kg KGW per Schlundsondierung, keine Effekte auf Leber- und Hodengewicht, Peroxisomenproliferation, Plasmatriglyceride und Cholesterin. Diese Studie wurde in Parallele zum DEHP durchgeführt.

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Daten.

Reizung an Haut und Auge**1-Hexanol:**

Haut: Unverdünnte Substanz, 24 Stunden okklusiv: mäßig reizend an der Kaninchenhaut.

Auge: Schwere Verätzungen mit einer 5%igen Lösung, 1%ige Lösung noch mit starker Reizwirkung. Schwere Augeneffekte mit der unverdünnten Substanz [1].

Octan-1-ol:

Haut: Unverdünnte Substanz an der intakten Haut von Kaninchen und Meerschweinchen leicht bis mäßig reizend, an der haarlosen Maus stark reizend. Die Untersuchung an Kaninchen und Meerschweinchen 24 Stunden okklusiv mit unverdünnter bzw. 50%iger Zubereitung in Vaseline. Die starke Reizwirkung an der haarlosen Maus fand sich mit unveränderter Substanz, keine Reizung dagegen mit 50%iger Substanz in Vaseline (dabei jeweils okklusiv über 24-Stunden-Einkwirkung).

Auge: Deutliche Reizwirkung der unveränderten Substanz, 50%ige Zubereitung in Olivenöl dagegen nur geringfügige Reizung.

Dodecan-1-ol:

Haut: Bei 24-stündiger okklusiver Einwirkung von unveränderter Substanz und 50%iger Zubereitung in Vaseline an Kaninchen und Meerschweinchen geringe bis mäßige Reizwirkung. Ähnlich an der haarlosen Maus.

Auge: Geringe Reizwirkung am Kaninchenauge der unverdünnten Substanz oder im Gemisch mit Tetradecanol.

Tetradecanol:

Haut: Geringe Reizwirkung an der haarlosen Maus und beim Meerschweinchen im Patch-Test über 24 Stunden. Im Patch-Test am Kaninchen über 24 Stunden mit 50%iger Zubereitung in Vaseline starke Reizwirkung.

Auge: Keine Reizwirkung mit einem Gemisch von Tetradecanolisomeren. In einer firmeninternen Zusammenfassung wird für Tetradecanol eine schwache bis geringfügige Reizung angegeben.

Hexadecan-1-ol:

Haut: Im Patch-Test über 24 Stunden und im Draize-Test über 24 Stunden führten 50%ige Zubereitungen zu keinen oder nur zu leichten Reizwirkungen am Kaninchen, an der Ratte und an der haarlosen Maus. Eine 50%ige Zubereitung in Petrolatum ergab unter okklusiver Einwirkung über 24 Stunden nur eine geringe bis leichte Reizung [5].

Auge: Unverdünnte Substanz nicht reizend im Draize-Test (MAK-Dokumentation und [5].) In einer anderen Untersuchung leichte Reizwirkung, die bei einer 54%igen Lösung in Weißöl noch geringer war [1].

Octadecan-1-ol:

Haut: Nach 24stündiger okklusiver Einwirkung an der Kaninchenhaut geringfügig bis leicht reizend. Nach 4-stündiger okklusiver Einwirkung am Kaninchen keine Hautveränderungen. Im 24-Stunden-Patch-Test mit 50%iger Zubereitung in weißer Vaseline an der haarlosen Maus und dem Meerschweinchen keine Hautveränderungen; beim Kaninchen unter gleichen Bedingungen leichte Reaktionen.

Bei 3-mal täglicher Applikation einer 25%igen Zubereitung in Ethanol und nach wiederholter Gabe einer 12,5%igen Paste in Olivenöl 2-mal täglich über 1 Woche: keine Veränderungen an der haarlosen Maus.

Auge: sehr geringe Reizwirkung am Kaninchen.

Isotridecan-1-ol:

Haut: In älteren, schlecht spezifizierten Untersuchungen am Kaninchen mäßige Reizwirkung.

Auge: In den meisten Studien (auch diese zumeist älteren Datums) geringfügige Reizwirkung.

Bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen ergab eine 6-stündige Exposition gegenüber 12 ppm (entsprechend der Sättigungskonzentration bei 30 °C) geringfügige Reizeffekte an den Augen und den oberen Atemwegen (ältere Studie von 1973).

2-Hexyldecan-1-ol:

Haut: Zahlreiche ältere Untersuchungen mit divergierenden Ergebnissen am Kaninchen von kaum reizend bis stark reizend – eine Erklärung hierfür lässt sich nicht finden. Am Miniaturschwein und an der haarlosen Maus dagegen nicht reizend.

Auge: Am Kaninchen nicht reizend bis geringfügig reizend.

Atemwegsreizung**1-Hexanol:**

Aus einer unveröffentlichten Datenbasis wurde der log (Mol.Gew./FRD₅₀) zu -0,99 bestimmt. FRD₅₀ ist die Luftkonzentration in mg/m³, die zu einer 50%igen Absenkung der Atemfrequenz in Mäusen führt [7]. Bei einem Mol.Gew. von 102 errechnet sich die RFD₅₀ zu 997 mg/m³ bzw. 220 ppm.

In einem Sekundärzitat wird ein RD₅₀-Wert von 239 ppm angegeben [12].

Hilfreich für 1-Hexanol können auch Angaben zu 1-Pentanol und 1-Heptanol sein:

Aus den RD₅₀-Werten anderer Autoren wurden die RD₀-Werte als Grenzkonzentration für die sensorische Atemfrequenzdepression bei Mäusen abgeleitet. Sie betragen für 1-Pentanol 120 ppm und für 1-Heptanol 28 ppm. Für 1-Hexanol dürfte die RD₀ innerhalb dieser Spanne liegen. Als Arbeitsplatzgrenzwert aufgrund der Reizwirkung am oberen Atemtrakt wird RD₀ x 0,2 vorgeschlagen; dies würde für 1-Pentanol 24 ppm und für 1-Heptanol 6 ppm ergeben. Der Grenzwert von 1-Hexanol wäre analog innerhalb dieser Spanne anzusiedeln [8].

Weitere RD₅₀-Angaben für 1-Pentanol liegen bei 607 ppm [12, Sekundärzitat] und 4.039 ppm [15].

Für 1-Heptanol findet sich ein Sekundärzitat mit 98 ppm [12].

Octan-1-ol:

Aus einer unveröffentlichten Datenbasis wurde der log (Mol.Gew./FRD₅₀) zu -0,29 bestimmt. FRD₅₀ ist die Luftkonzentration in mg/m³, die zu einer 50%igen Absenkung der Atemfrequenz in Mäusen führt [7]. Bei einem Mol.Gew. von 120 errechnet sich die RFD₅₀ zu 253 mg/m³ bzw. 48 ppm. In einem Sekundärzitat werden 47 ppm [12] angegeben.

Für 2-Ethylhexanol-1 ergeben sich sehr ähnliche Werte für die RFD₅₀ von 237 mg/m³ bzw. 45 ppm. In einem Sekundärzitat werden 44 ppm angegeben [12].

Aus den bei 1-Hexanol beschriebenen Ausführungen zum RD₀-Wert [8], müsste der Arbeitsplatzgrenzwert für Octan-1-ol unterhalb 6 ppm liegen, sofern nur die tierexperimentellen Daten berücksichtigt werden.

Hautallergene Wirkung am Tier

1-Hexanol:

Im modifizierten Draize-Test am Meerschweinchen nicht sensibilisierend.

Im Maximierungstest nicht sensibilisierend.

Octan-1-ol:

Keine Daten.

Dodecan-1-ol:

Prüfung des Sensibilisierungspotenzials einer Dodecan-1-olmischung vor und nach Hydrierung an Meerschweinchen, die zuvor mit dem Rohmaterial sensibilisiert worden waren (hierzu keine weiteren Angaben). Die Mischung vor der Hydrierung ergab bei keinem der vorsensibilisierten Tiere eine Hautreaktion bei wässriger Lösung, in ethanolischer Zubereitung dagegen positive Reaktionen. Bedeutung dieses Versuches unklar.

Tetradecanol:

Keine Daten.

Hexadecan-1-ol:

Maximierungstest negativ.

Octadecan-1-ol:

Im Maximierungstest negativ. Auch zwei Gebrauchstests mit einem Deodorant waren negativ.

Isotridecan-1-ol:

Keine Daten.

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Daten.

Reproduktionstoxizität / Teratogenität

1-Hexanol:

15 Ratten, 1. – 19. Trächtigkeitstag, 7 Stunden pro Tag bei der höchsten Konzentration, die bei 25 °C hergestellt werden kann als Dampf (3.500 mg/m³ ? 840 ppm): keine maternale Toxizität und keine teratogene oder embryotoxische Wirkung.

Nach einem Abstract sollen 1-Hexanol und die abgeleitete Säure teratogene Wirkungen aufweisen (keine weiteren Angaben) [6].

Octan-1-ol:

Schlundsondierung an 8 – 10 Ratten am 6. – 15. Tag p.c. mit 130, 650, 975 und 1.300 mg/kg KGW pro Tag. Dosisabhängige Maternaltoxizität mit deutlicher klinischer Symptomatik in den oberen Dosisgruppen und nur geringen und vereinzelt Effekten in der niedrigen Dosisgruppe. Ferner in den drei oberen Dosisgruppen verminderte Futteraufnahme und Gewichtszunahme. In keiner Dosisgruppe Einfluss auf fetale oder Reproduktionsparameter.

15 trüchtige Ratten bei 350 bzw. 400 mg/m³ (entsprechend 66 bzw. 75 ppm) als höchste Dampfkonzentration bei 21 bis 27 °C über 7 Stunden pro Tag während der ersten 19 Tage p.c.: keine maternalen oder fetalen Effekte.

Nach einem Abstract sollen Octan-1-ol und die abgeleitete Säure teratogene Wirkungen aufweisen (keine weiteren Angaben) [6].

Dodecan-1-ol:

1-Generationsstudie (Ratte) mit 100, 500 oder 2.000 mg/kg KGW als Fütterungsstudie über 14 Tage: Im Untersuchungszeitraum von 8 Wochen keine Veränderung der Trächtigkeitsraten, Trächtigkeitsdauer oder bei den Nachkommen.

Tetradecanol:

Keine Daten.

Hexadecan-1-ol:

Keine Daten.

Octadecan-1-ol:

Prüfung nach OECD Richtlinie 422 an jeweils 12 männlichen und weiblichen Ratten pro Geschlecht und Dosis mit Fütterung entsprechend den Dosierungen von 100, 500 und 2.000 mg/kg KGW. Dosierung der männlichen Tiere 14 vor Verpaarung sowie 5 weitere Wochen und der weiblichen Tiere 14 Tage vor Verpaarung bis 5 Tage nach dem Werfen. Tötung von Muttertieren und Jungtieren am 5. Tag nach dem Wurf. Keine Effekte auf Reproduktion und Entwicklungsparameter. Der NOAEL betrug 2.000 mg/kg KGW und Tag (diese Studie wurde auch im Abschnitt zur

subakuten bis chronischen Toxizität beschrieben).

Isotridecan-1-ol:

Keine Daten.

2-Hexyldecan-1-ol:

keine Daten.

Gentoxizität

1-Hexanol:

Zwei negative Ames-Tests.

Octan-1-ol:

Negativer Ames-Test.

An Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters Spindelstörungen, die mit einem unspezifischen physikalischen Mechanismus erklärt wurden.

Dodecan-1-ol:

Negativ in zwei Ames-Tests.

Mikrokerntest, oral an der Maus mit 500 mg/kg KGW negativ. Die Tiere zeigten keine erhöhte Mortalität und keine Veränderung des Verhältnisses von poly- zu normochromatischen Erythrozyten.

Tetradecanol:

Keine Daten.

Hexadecan-1-ol:

Negativ in drei Ames-Tests.

Octadecan-1-ol:

Negativ in verschiedenen Ames-Tests.

Mikrokerntest, oral an der Maus bei 360, 730 und 1.450 mg/kg KGW in Olivenöl. Eine weitere Gruppe mit 4-mal 730 mg/kg KGW/Tag: keine erhöhte Inzidenz von Mikrokernen.

Isotridecan-1-ol:

Negativ im Ames-Test.

2-Hexyldecan-1-ol:

Negativ im Ames-Test.

Kanzerogenität**1-Hexanol:**

Tumorpromotion an der Maus: Initiierung mit DMBA, danach 3-mal wöchentlich über 60 Wochen jeweils ein Tropfen (ca. 20 µl) einer Lösung von 20 g 1-Hexanol in 100 ml Cyclohexan auf die Haut. Keine Tumoren bei 30 weiblichen Mäusen (alte Studie von 1966).

Octan-1-ol:

Screening auf Lungenadenome an A/He-Mäusen (je 15 Tiere pro Geschlecht und Dosis), 3-mal pro Woche über insgesamt 8 Wochen jeweils 100 bzw. 500 mg/kg KGW intraperitoneal. Beendigung der Studie 24 Wochen nach der ersten Applikation. Kein Anstieg der Lungentumorrate (die verabreichten Dosen entsprachen der MTD bzw. einem Fünftel MTD nach einem Vorversuch über 14 Tage).

Tumorpromovierende Wirkung an der weiblichen Swiss-Maus mit je 10 Tieren/Gruppe. Initiierung mit DMBA (0,005 % in Aceton). Danach Applikation von Octan-1-ol (20 g/100 ml Cyclohexan; jeweils 20 µl). 3-mal pro Woche über insgesamt 60 Wochen. Bei 1/40 Mäusen trat in der 24. Woche ein Tumor auf, der sich zu einem Plattenepithelkarzinom entwickelte. Die Autoren stufen die Wirkung als schwach, aber wahrscheinlich ein (Untersuchung aus dem Jahr 1960).

Dodecan-1-ol:

Promotionsversuch an der Maus: Initiierung mit DMBA. Anschließend Behandlung mit jeweils einem Tropfen (20 µl) einer 20%igen Lösung in Cyclohexan, 3-mal pro Woche über 60 Wochen. Bei 2/30 Mäusen entwickelte sich jeweils ein Papillom nach 39 bzw. 49 Wochen. In der nicht initiierten Kontrollgruppe keine Papillome. Die Dosis betrug pro Applikation 160 mg/kg KGW. An der Applikationsstelle war die Haut bis zur 12. Woche stark gereizt, sie normalisierte sich jedoch nach der 20. Woche wieder. Die beobachtete Wirkung war im Vergleich zu anderen bekannten Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen schwach ausgeprägt.

Jeweils 20 Mäuse erhielten 2-mal pro Woche epikutan 50 mg einer Lösung von 0,05 bzw. 0,2 % BaP in Decalin, die mit 0, 10, 20, 30, 40, 50, 75 oder 100 % Dodecan-1-ol versetzt war. Die Zeit bis zum Auftreten maligner Hauttumoren verkürzte sich dosisabhängig: Bei Behandlung mit 0,05 % BaP traten mit 100 % Dodecanol erste Tumore bereits nach 26 Wochen auf, während ohne Dodecan-1-ol die Latenzzeit 63 Wochen betrug. In der Gruppe mit 0,2 % BaP betrug die Latenzzeit ohne Dodecan-1-ol 42 Wochen und mit 100 % Dodecan-1-ol 22 Wochen. Dieser kokanzerogene

Effekt war bei der niedrigen Konzentration an BaP und bei den niedrigsten Dosierungen von Dodecan-1-ol am deutlichsten ausgeprägt (Versuch von Bingham, 1969).

50 weibliche Swiss-Mäuse 3-mal pro Tag über 440 Tage mit 5 µg BaP in Aceton mit und ohne 10 mg Dodecan-1-ol-Pinselung. Bei 21 Mäusen traten 27 Papillome und bei 13 Mäusen Plattenepithelkarzinome auf. Bei alleiniger Gabe von BaP 26 Papillome bei 16 Mäusen und bei 12 Mäusen Plattenepithelkarzinome (also kein Unterschied in den Inzidenzen mit und ohne Dodecan-1-ol). Bei kombinierter Behandlung mit BaP und Dodecan-1-ol trat das erste Papillom nach 226 Tagen auf, bei Behandlung nur mit BaP schon nach 210 Tagen. Keine Tumore bei Behandlung allein mit Dodecan-1-ol. Während die absolute Tumorrates nicht durch Dodecanol beeinflusst war, war die Zahl der Papillom-tragenden Tiere in der mit Dodecan-1-ol behandelten Gruppe auf 21 erhöht gegenüber der Gruppe ohne Dodecanolbehandlung (16 Tiere). Die Papillome traten jedoch verzögert auf. Nach Meinung der Autoren ist jedoch Dodecan-1-ol ein schwaches bis mäßiges Kokanzerogen (van Duuren, 1976).

Screening auf Lungenadenome A/He-Mäusen (15 pro Geschlecht und Dosis), 3-mal pro Woche über 8 Wochen mit 100 bzw. 500 mg Dodecan-1-ol/kg KGW intraperitoneal. Beendigung der Studie 24 Wochen nach der ersten Applikation: kein Anstieg der Lungentumorinzidenz.

Tetradecanol:

Promotionsversuch an der Swiss-Maus nach Initiation mit DMBA und Applikation von jeweils 1 Tropfen (ca. 20 µl) einer 20%igen Lösung von Tetradecanol in Cyclohexan (ca. 160 mg/kg KGW) 3-mal pro Woche über 60 Wochen an 50 Tieren: bei zwei von 35 Überlebenden jeweils ein Papillom nach 24 bzw. 36 Wochen. Der eine Tumor entwickelte sich zum Plattenepithelkarzinom. Die Haut war bis zur 12. Woche gereizt, anschließend Normalisierung nach der 20. Woche. Die Autoren interpretieren den Befund als eine tumorpromovierende Wirkung, die jedoch im Vergleich zu anderen bekannten Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen sehr schwach ist.

20 C3H/He-Mäuse erhielten 2-mal pro Woche jeweils 50 mg einer Lösung von BaP in einem 1:1-Gemisch von Decalin und Tetradecanol epikutan. Die Zeit bis zum Auftreten maligner Tumoren verkürzte sich signifikant etwa auf die Hälfte (18 Wochen) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Tetradecanolbehandlung, was als Hinweis auf eine kokanzerogene Wirkung zu werten ist.

Hexadecan-1-ol:

Promotionsversuch an 40 Swiss-Mäusen nach Vorbehandlung mit DMBA Gabe von 20 µl einer 20%igen Lösung von Hexadecan-1-ol in Cyclohexan, 3-mal pro Woche über 60 Wochen. Bei 1/25 überlebenden Tieren nach 53 Wochen ein Papillom. Die Haut an der Applikationsstelle war bis zur 12. Woche gereizt, Normalisierung nach der 20. Woche. Nach Ansicht der Autoren sehr schwache tumorpromovierende Wirkung im Vergleich zu anderen Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen.

Studie zur kokanzerogenen Wirkung: 20 C3H/He-Mäuse 2-mal pro Woche epikutan 50 mg einer Lösung von 0,17 % BaP in einem 1:1-Gemisch aus Decalin und

Hexadecan-1-ol. Maligne Tumoren traten signifikant früher auf (25 Wochen gegenüber 37 Wochen) als bei den Kontrolltieren ohne Hexadecan-1-ol, was als Hinweis auf kokanzero gene Wirkung zu werten ist.

Octadecan-1-ol:

Promotionsversuch an der Swiss-Maus: 30 Tiere, Vorbehandlung mit DMBA und anschließend 3-mal pro Woche ca. 20 µl einer 20%igen Lösung von Octadecan-1-ol in Cyclohexan (ca. 160 mg/kg) über 60 Wochen. Bei 1/23 überlebenden Tieren nach 30 Wochen ein Papillom. Hautreizung an der Applikationsstelle bis zur 12. Woche, danach Normalisierung bis zur 20. Woche. Nach Interpretation der Autoren sehr schwach ausgeprägte tumorpromovierende Wirkung im Vergleich zu anderen bekannten Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen.

20 C3H/He-Mäuse erhielten 2-mal pro Woche epikutan 50 mg einer Lösung von 0,17 % BaP in einem 1:1-Gemisch aus Decalin und Octadecan-1-ol. Octadecan-1-ol hatte im Gegensatz zu den entsprechenden Alkoholen mit einer Kettenlänge von C₁₂, C₁₄ und C₁₆ keinen Einfluss auf die Zeitdauer bis zum Auftreten maligner Tumore.

Untersuchung zum Einfluss des Vehikels auf die Entstehung von Blasenkarzinomen: Pellets aus 25 – 27 mg Octadecan-1-ol (Ø ca. 4 mm) wurden in die Blasen von 56 Mäusen implantiert. Bei 39 Mäusen, die mehr als 175 Tage überlebten, wurden 2 Blasenkarzinome und 7 benigne Tumore gefunden. In drei Kontrollgruppen mit jeweils 42 Tieren ohne Implantat keine Tumore. Neben anderen untersuchten Verbindungen führten auch Cholesterin und Paraffin zu Blasentumoren.

Isotridecan-1-ol:

Keine Daten.

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Daten.

Zusammenfassende Betrachtung

Die hier zu bewertenden Alkohole zeigen qualitativ ein sehr ähnliches Wirkungsbild mit quantitativen Abstufungen bei zunehmender Kettenlänge. Diese Abhängigkeit folgt näherungsweise der von Richardson aufgestellten Gesetzmäßigkeit (zitiert nach [2]), wonach die Toxizität mit der Kettenlänge bis etwa C₆ ansteigt und danach wieder abfällt. Dies lässt sich auch aus der Untersuchung von Scala und Burtis [1] mit einer etwas anderen Serie von verzweigten und geradkettigen Alkoholen ablesen, insbesondere für die Reizwirkung. So zeigt die Hautreizwirkung eine Abnahme mit dem Molekulargewicht und die Reizwirkung an Augen und Atemwegen war bei C₅ – C₈ stärker ausgeprägt als beiden höheren Homologen.

Im Stoffwechsel werden die Alkohole über den Aldehyd zur Carbonsäure oxidiert, die dann in den Fettstoffwechsel eingeschleust wird. Der Alkohol selbst kann auch mit Glucuronsäure konjugiert werden. Bei zunehmender Kettenlänge steigt die

Löslichkeit im wasserfreien Gewebekompartiment. Die orale Resorption ist insgesamt gut und nimmt wahrscheinlich mit steigender Kettenlänge ab. Die kürzerkettigen Alkohole zeigen eine recht gute Hautpenetration, die mit steigender Kettenlänge deutlich absinkt. Dabei zeigen sich häufig Abhängigkeiten vom eingesetzten Lösemittel.

Am Menschen wurden in umfangreichen Untersuchungen keine allergenen Wirkungen nachgewiesen. Die am Menschen untersuchte Hautreizwirkung war zumeist gering und sank mit steigender Kettenlänge ab.

Die akuten Geruchs-, Nasenreiz- und Augenreizschwellen (Dampf) bei Expositionen über wenige sec sind in der Tabelle im Abschnitt „Ableitung eines ARW-Wertes“ aufgelistet.

Im Tierversuch ist die akute Toxizität bei oraler, dermalen und inhalativer Aufnahme bei allen Alkoholen gering. Bei intravenöser Verabreichung zeigten die beiden untersuchten Alkohole (1-Hexanol und Octan-1-ol) eine deutliche Toxizität.

Auch die Toxizität nach Mehrfachgabe ist gering und sofern Symptome auftreten, sind diese allenfalls leicht und unspezifisch. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Octan-1-ol:

Maus, intraperitoneal, 3-mal pro Woche, 8 Wochen: MTD 500 mg/kg.

Dodecan-1-ol:

Ratte, Fütterung, 8 Wochen: geringfügige Veränderungen im Blut; NOAEL 100 mg/kg/Tag.

Maus, intraperitoneal, 3-mal pro Woche, 8 Wochen: 500 mg/kg KGW als MTD.

Hexadecan-1-ol:

Ratte, 28 Tage, Schlundsondierung; NOAEL 1.000 mg/kg/Tag.

Hund, 13 Wochen, Fütterung: NOAEL 1.100 mg/kg/Tag.

Ratte, 13 Wochen, Fütterung: NOEL 1.000 mg/kg/Tag.

Octadecanol:

28 Tage, Ratte, Schlundsondierung: NOAEL 1.000 mg/kg/Tag.

7 Wochen, Ratte, Fütterung: NOAEL 2.000 mg/kg/Tag.

Isotridecan-1-ol (als Acetat):

Schlundsondierung, 90 Tage, Ratte: NOAEL 100 mg/kg/Tag; veränderte Leber- und Nierengewichte (bei den männlichen Tieren wahrscheinlich über den a2u-Mechanismus).

Die Hautreizwirkung (zumeist okklusiv am Kaninchen geprüft) nimmt mit steigender Kettenlänge deutlich ab: sie ist beim 1-Hexanol mäßig stark und ab Tetradecanol leicht bis nicht mehr nachweisbar. (Eine Ausnahme bildet ein Versuch am Kaninchen mit starker Hautreizwirkung beim Tetradecanol, ohne dass hierfür eine Erklärung gegeben werden kann.) Die beiden verzweigten Alkohole (Isotridecan-1-ol und 2-Hexyldecan-1-ol) haben offensichtlich eine stärkere Hautreizwirkung.

Bezüglich der Reizwirkung am Auge ergibt sich ein ähnliches Bild: So führt 1-Hexanol zu schweren Verätzungen, Octan-1-ol noch zu deutlichen Effekten, die dann beim Dodecan-1-ol nur noch gering ausgeprägt sind. Ab Tetradecanol ist keine Reizwirkung mehr nachweisbar. Die beiden verzweigten Alkohole haben eine geringe Reizwirkung am Auge.

Daten zur sensorischen Atemwegsreizung am Tier finden sich als tabellarische Zusammenstellung im Abschnitt „Ableitung eines ARW-Wertes“.

Eine Hautsensibilisierung konnte – sofern untersucht – nicht nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bestätigen aufgrund der maternalen Toxizität zum einen die geringe Wirkung nach Mehrfachverabreichung und zeigen zum anderen keine spezifischen Effekt auf das Reproduktionsverhalten oder auf das ungeborene Leben. Im Einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

1-Hexanol:

Ratte, Inhalation, 1. – 19. Trächtigkeitstag, 7 Stunden pro Tag, NOAEL 3.500 mg/m³ bezüglich maternaler und fetaler Toxizität.

Octan-1-ol:

Ratte, 6. – 15. Trächtigkeitstag, Schlundsondierung: deutliche Maternaltoxizität ab 650 mg/kg/Tag; NOEL ca. 130 mg/kg/Tag für Maternaltoxizität, 1.300 mg/kg/Tag für fetale Toxizität.

Ratte, Inhalation, 7 Stunden pro Tag, 1. – 19. Trächtigkeitstag: NOAEL für Muttertiere und Nachkommen 400 mg/m³.

Dodecan-1-ol:

1-Generationsstudie an der Ratte mit Fütterung über 14 Tage: keine Veränderungen der untersuchten Reproduktionsparameter bis 2000 mg/kg.

Octadecan-1-ol:

Screening auf Reproduktionseffekte (OECD-Richtlinie 422) an männlichen und weiblichen Ratten: NOAEL 2.000 mg/kg/Tag einschließlich der Reproduktionsparameter.

Bezüglich der Gentoxizität waren alle Alkohole (Tetradecanol nicht untersucht) im Ames-Test negativ. Ebenso waren die mit Dodecan-1-ol und Octadecan-1-ol durchgeführten Mikrokerntests an der Maus negativ.

Zur Kanzerogenität liegen mehrere ältere Untersuchungen bezüglich Tumorpromotion, Kokanzerogenese und Screening am Lungenadenom-Modell vor. Im Einzelnen ergaben sich folgende Befunde:

1-Hexanol:

Keine Tumorpromotion an der Mäusehaut.

Octan-1-ol:

Screening im Lungenadenomtest negativ.

Tumorpromotion nach Aussage der Autoren wahrscheinlich schwach vorhanden, die allerdings nur an einem Tier beobachtet wurde.

Dodecan-1-ol:

Tumorpromotion an der Mäusehaut schwach bis fraglich ausgeprägt.

Hinweis auf kokanzerogene Wirkung an der Maus mit BaP.

Schwache bis mäßige kokanzerogene Wirkung an der Maus mit BaP.

Negativ im Screening auf Lungenadenome an der Maus.

Tetradecanol:

Sehr schwache tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut.

Hinweis auf kokanzerogene Wirkung mit BaP an der Mäusehaut.

Hexadecan-1-ol:

Sehr schwache tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut.

Hinweis auf kokanzerogene Wirkung mit BaP an der Mäusehaut.

Octadecan-1-ol:

Sehr schwache Tumorpromotion an der Mäusehaut.

Im Gegensatz zum C₁₂-, C₁₄- und C₁₆-Alkohol ergab sich in einem entsprechend durchgeführten Versuch kein Hinweis auf eine kokanzerogene Wirkung zu BaP.

Ableitung eines ARW-Wertes

Die systemische Toxizität nach Mehrfachgabe der hier zu betrachtenden Alkohole ist so gering, dass ein ARW-Wert über ihre Atemwegsreizung abgeleitet wird.

Aus der sensorischen Reizwirkung an der Maus, die allerdings nur für die kurzkettigen Alkohole dieser Serie bestimmt wurde, würden sich folgende

Grenzwerte ergeben. Dabei wurden die Faktoren $RD_{50} \times 0,03$ bzw. $RD_0 \times 0,2$, zugrunde gelegt [8, 12]:

	RD_{50} [ppm]	RD_0 [ppm]	Grenzwert [ppm]
1-Pentanol	607 [12]*	120 [8]	24
	4.039 [15]		18,2 121
1-Hexanol	220 [7]	28 [8]	6,6
	239 [12]*		7,2
1-Heptanol	98 [12]*	28 [8]	6
	48 [7]		3
Octan-1-ol	47 [12]*	28 [8]	1,5
	45 [7]		1,5
2-Ethylhexanol	44 [12]*	28 [8]	1,4
	44 [12]*		1,4

Für die Ableitung eines Grenzwertes sind aber die Befunde am Menschen von besonderer Bedeutung. Die Schwellen zur akuten Geruchswirkung, Nasen- und Augenreizung (Dampf) bei Expositionen über wenige Sekunden sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Substanz	Schwelle (ppm) für		
	Geruch	Nasenreizung	Augenreizung
1-Pentanol	1	2000 [18]	
1-Hexanol	10	1000	400 [14]
	1	400 [18]	
	1		400 [19]
	4	1000	400 [20]
1-Heptanol	0,1	200 [18]	
Octan-1-ol	0,28	56,2 [11]	
	0,5	??	40 [14, 19]
	0,01	100 [18]	
2-Ethylhexanol	0,39	66,6 [11]	

* = Sekundärzitat

Dabei zeigt sich ähnlich wie bei den RD 50 Werten ein deutliches Absinken aller Schwellen mit dem Molekulargewicht von C5 bis C8. Die Schwellen für akute Augen- und Nasenreizung, die über den N. Trigeminus vermittelt werden, sind dabei sehr ähnlich. Die Nasenreizung wurde entweder an Anosmikern oder Normosmikern (durch Lateralisierung) bestimmt [14, 18]. Dies wurde auch für eine Reihe von Terpenen belegt [21].

Die ansteigende Geruchs- und Reizwirkung (bzw. das Absinken der Schwelle) dürfte allerdings mit steigendem Molekulargewicht zu einem Plateau führen und anschliessend sich zu einem Absinken umkehren. Diese Umkehr liegt für die Nasenreizschwelle etwa beim Octan-1-ol [19, 22], da für diese Substanz eine Schwelle nicht mehr eindeutig festgelegt werden konnte [14, 18]. Auch für die Augenreizung (Dampf) [23] und für den Geruch [24] wird ein ähnlicher Gang postuliert. Dies entspricht auch der schon lange bekannten Richardson'schen Regel, dass die Toxizität von Alkoholen mit der Kettenlänge bis C6 ansteigt, um anschliessend wieder abzunehmen [zitiert nach 2].

Von besonderer Bedeutung sind hier die Ergebnisse nach Exposition von Probanden über 4 Stunden. In der Untersuchung von Seeber et al. [10] wurden bei einer mittleren Konzentration von 6,4 ppm mit Expositionsspitzen von 12 ppm für Octan-1-ol mittlere Reizstärken von 0,4 – 0,6 auf einer Skala von 0 – 5 (bei Reinluft-Kontrollwerten von 0,1 – 0,2) angegeben. Für 2-Ethylhexanol [9] lagen die mittleren Werte bei 0,7 (mittlere Exposition ca. 10 ppm) und 1 (mittlere Exposition ca. 20 ppm). Dabei zeigte sich eine starke Abhängigkeit von den Expositionsspitzen, wobei die Augenreizwirkung unter Spitzenexpositionen von 20 ppm 1,2 erreichte (keine Angaben zur Augenreizwirkung bei Spitzen von 40 ppm). Aufgrund der geringen Reizwirkung bei 20 ppm wird der ARW-Wert zu 20 ppm festgesetzt bei einem Überschreitungsfaktor von 1.

Die in [9] und [10] beschriebenen Reizwirkungen relativieren sich auch dahingehend, dass sich die nasale Reizschwelle an Normosmikern grundsätzlich nicht zuverlässig bestimmen lässt, da eine ausgeprägte Geruchswirkung (wie beim Octan-1-ol oder 2-Ethylhexanol) als überlagernder Störeffekt eine niedrigere Reizschwelle vortäuschen kann [19]. Auch sind die beginnenden Reizwirkungen allein sensorisch bedingt; Schleimhautschädigungen im Atemtrakt sind bei solchen Expositionen nicht zu erwarten, da in einer 90-Tage Studie mit 2-Ethylhexanol keine histopathologischen Veränderungen bis 120 ppm gefunden wurden [17].

Ein Vergleich mit oralen Untersuchungen bei Mehrfachgabe lässt sich wie folgt herstellen: 20 ppm Octan-1-ol entsprechen etwa 100 mg/m³. Dies bedeutet für den Menschen am Arbeitsplatz eine tägliche Aufnahme von 1.000 mg/Mensch/Tag entsprechend ca. 15 mg/kg/Tag. Mit einem metabolischen Skalierungsfaktor von 4 würde dies einer oralen Exposition der Ratte von ca. 60 mg/kg/Tag entsprechen. Zum Vergleich: In einer pränatalen Toxizitätsstudie ergab sich für die maternale Toxizität ein NOAEL von 130 mg/kg KGW bei unspezifischer klinischer Symptomatik.

Für 1-Hexanol liegen die akuten Reiz- und Geruchsschwellen um einen Faktor von >10 höher, so dass hier der ARW-Wert auf 50 ppm mit einem Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt wird.

Für die längerkettigen Alkohole ab C12 kann die Richardson'sche Regel herangezogen werden, nach der die Toxizität mit steigender Kettenlänge abnimmt. Unter angemessener Berücksichtigung der heterogenen Datenbasis deutet sich dies

auch für die Toxizität nach ein- und mehrmaliger Gabe sowie für die Reizwirkung an Haut und Auge (flüssige Prüfsubstanz) an. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass bei gleicher molarer Basis die Atemwegsreizung der anderen Alkohole keinesfalls ansteigen wird, so dass für alle längerkettigen Alkohole ein ARW-Wert von 20 ppm festgesetzt wird.

Wegen ihres geringen Dampfdruckes werden die langkettigen Alkohole teilweise als Aerosol vorliegen, so dass Konzentrationsangaben in ppm nicht immer sinnvoll sind. Eine Umrechnung von ppm in mg/m³ ergibt folgende Werte:

1-Hexanol:	210 mg/m ³
Octan-1-ol:	106 mg/m ³
Dodecan-1-ol:	155 mg/m ³
Tetradecanol:	178 mg/m ³
Hexadecan-1-ol:	200 mg/m ³
Octadecan-1-ol:	224 mg/m ³
1-Isotridecan-1-ol:	164 mg/m ³
2-Hexyldecan-1-ol:	200 mg/m ³

Sofern Aerosolexpositionen möglich sind, sollten Konzentrationen eingehalten werden, die den Bedingungen einer allgemeinen Arbeitsplatzhygiene entsprechen. Solche „allgemeinen Hygienegrenzwerte“ werden noch vom BK Tox definiert.

Literatur

- [1] R.A. Scala, E.G. Burtis: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 34 (1973), 473 – 479
- [2] B.K. Nelson et al., Toxicol. Ind. Health, 6 (1990), 373 – 387
- [3] B.K. Nelson et al., Intl. J. Occup. Med. Immunol. Toxicol., 5 (1996), 29 – 42
- [4] B.K. Nelson et al., J. Am. Coll. Toxicol., 8 (1989), 405 – 410
- [5] Final Report on the Safety Assessment, J. Am. Coll. Toxicol., 7 (1988), 359 – 413
- [6] E.J. Ritter et al., Teratology, 31(3) (1985), 67A
- [7] D.W. Roberts, Chem-Biol. Interactions, 57 (1986), 325 – 345
- [8] L.F. Hansen, G.D. Nielsen, Toxicology, 88 (1994), 81 – 99
- [9] C. van Thriel et al., Toxicol. Letters, 140 – 141 (2003), 261 – 271
- [10] A. Seeber et al., Int. Arch. Occup. Environ. Health, 75 (2002), 314 – 325
- [11] A. Seeber, Abschlussbericht DFG Projekt SE 335/5-2
- [12] M. Schaper, Am. Ind. Hyg. Assoc., 54 (1993), 488 – 544
- [13] J.E. Cometto-Muniz et al., Am. NY Acad. Sci., 855 (1998), 648 – 651
- [14] J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 71 (1998), 105 – 110
- [15] L.E. Kane et al., Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 41 (1980), 451 – 455
- [16] MAK, 30. Lieferung, 2000 (abgeschlossen 07.10.1999)

- [17] BASF, Projekt Nr. 50I0044/89022 (im Auftrag der BG-Chemie)
- [18] J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, *Physiol. Behavior*, 48 (1990), 719-725
- [19] J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, *Chem. Senses*, 20 (1995), 191-198
- [20] J.E. Cometto-Muniz et al., *Perceptio Psychophysics*, 59 (1997), 665-674
- [21] J.E. Cometto-Muniz et al., *Pharmacol. Biochem. Behavior*, 60 (1998), 765-770
- [22] J.E. Cometto-Muniz et al., *Exp. Brain Res.*, 118 (1998), 180-188
- [23] M.H. Abraham et al., *Indoor Built Environ.*, 10 (2001), 252-257
- [24] M.H. Abraham et al., *Chem. Senses*, 27 (2002), 95-104