

**Ausgabe: Oktober 2014**

Stand: Mai 2014

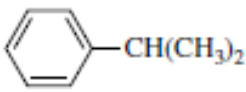
**iso-Propylbenzol (Cumol; 2-Phenylpropan)  
(CAS-Nr.: 98-82-8)****1. AGW**

iso-Propylbenzol führte in Inhalationsversuchen über Lebenszeit zu einer erhöhten Inzidenz von Adenomen und Karzinomen in der Lunge von Mäusen und von Adenomen in der Nase von Ratten, sowie Effekten auf die Leber bei Mäusen und Ratten. In vitro Studien zur Genotoxizität sind negativ. Da auch alle in vivo Studien negativ sind, ergibt sich insgesamt kein Verdacht auf eine mutagene Wirkung. Es wird angenommen, dass der Mensch aufgrund von Unterschieden im Metabolismus bezüglich der beobachteten Nasentumore deutlich weniger empfindlich ist und dass die Lungentumore bei der Maus einen Spezies-spezifischen Effekt mit untergeordneter Relevanz für den Menschen darstellen.

Für iso-Propylbenzol wird daher ein AGW auf Basis der nicht kanzerogenen Effekte auf die Leber von Ratten abgeleitet.

<b>AGW:</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> (10 ppm) = 50 mg/m<sup>3</sup></b>
Überschreitungsfaktor:	Kategorie II (Überschreitungsfaktor 4)
Perkutane Aufnahme:	H
Reproduktionstoxizität	Y

**2. Stoffcharakterisierung**

Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub>
Strukturformel:	
Molekulargewicht:	120,19 g/mol
CAS-Nr.:	98-82-8
Schmelzpunkt:	- 96,0°C (SRC 2011)
Siedepunkt:	152,4°C (SRC 2011)
Dampfdruck bei 20 °C:	4 hPa (20°C)
Wasserlöslichkeit:	61,2 mg/l Wasser (SRC 2011)
Verteilungskoeffizient (log Pow):	3,66 (SRC 2011)
Umrechnungsfaktoren:	<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) = 5 mg/m<sup>3</sup></b> <b>1 mg/m<sup>3</sup> = 0,2 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP):	Flam. Liq. 3 (H226), Asp. Tox. 1 (H304), STOT SE 3 (H335), Aquatic Chronic 2 (H411)

### 3. Einleitung

Iso-Propylbenzol (Synonyme: Cumol, 2-Phenylpropan) ist ein industrielles Zwischenprodukt zur Herstellung von Phenol und Aceton und wird in geringeren Mengen auch als Lösungsmittel oder als Zusatz in Flugbenzin verwendet. Im Rahmen des US National Toxicology Program (NTP 2009) wurden Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität von iso-Propylbenzol sowie zur Kanzerogenität durchgeführt, deren Ergebnisse eine Neubewertung der Kanzerogenität erforderlich machten.

Die toxikologische Datenbasis in dieser Bewertung wurde überwiegend aus der MAK-Begründung von 2013 übernommen mit Fokus auf die für die Ableitung eines AGWs relevanten Studien (siehe MAK 2013).

Die akute Inhalation von iso-Propylbenzol kann in hohen Konzentrationen Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, unkoordiniertes Verhalten und Bewusstlosigkeit verursachen. Im Tierversuch wirkte iso-Propylbenzol an Haut und Augen sowie an den Schleimhäuten des Respirationstraktes leicht reizend. Untersuchungen beim Menschen können zur Abschätzung der Reizwirkung dienen. Hierbei wurden Schwellenwerte für Augen und Nasenreizung im Bereich von 1800–4000 ppm ermittelt. Arbeiter berichteten nach Exposition gegen 300–400 ppm über schmerzende Augen und Schmerzen im Bereich des oberen Atemtraktes. Die akute systemische Toxizität von iso-Propylbenzol im Tierversuch ist gering. Zielorgane nach wiederholter Inhalation waren in tierexperimentellen Studien Nieren, Leber und Atemwege. Bei subchronischer Exposition induzierte iso-Propylbenzol bei weiblichen Mäusen ab 62,5 ppm chronische Leberentzündungen. Bei Ratten beeinflusst es geschlechtsunabhängig die Leberfunktion, führte bei männlichen Tieren zu Erhöhungen der relativen Leber- und Nierengewichte und verursachte eine  $\alpha_2$ -Globulin-vermittelte Nephropathie. Nach chronischer inhalativer Exposition gegen iso-Propylbenzol wurden als hauptsächliche Befunde bei männlichen Ratten vermehrt Adenome in der Nase und Adenome und Karzinome in den Nieren beobachtet, während Mäuse Neoplasien in Lunge und Leber entwickelten. Analogien zum strukturverwandten Ethylbenzol weisen auf eine speziesspezifische höhere Sensitivität von Ratte und insbesondere der Maus im Vergleich zum Menschen hinsichtlich des krebserzeugenden Potentials. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Genotoxizität ergeben keinen Verdacht auf mutagene Eigenschaften. Beim Meerschweinchen wurde keine sensibilisierende Wirkung von iso-Propylbenzol beobachtet. Bei männlichen Mäusen und weiblichen Ratten ergaben sich nach wiederholter Inhalation hoher Konzentrationen Auffälligkeiten in der Spermienanalyse und im zeitlichen Verlauf des Östruszyklus, jedoch zeigte die histopathologische Untersuchung keine Schädigung der Geschlechtsorgane. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine entwicklungstoxischen Effekte gesehen.

## 4. Toxikokinetik / Metabolismus / DNA-Reaktivität

### 4.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

iso-Propylbenzol wird bei Inhalation sehr gut aufgenommen, zum größten Teil metabolisiert und vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird unverändert abgeatmet (MAK 1996).

Chen et al. (2011) führten im Rahmen des US NTP Programms eine Reihe von toxikokinetischen Untersuchungen an Ratte und Maus mit oraler Gabe und i.v. Injektion durch. Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### Untersuchungen an der Ratte

24 Stunden nach einmaliger oraler Applikation von Dosierungen zwischen 1,4 – 140 mg/kg KG wurden im Mittel 70–80 % der Radioaktivität mit dem Urin, 1 % mit den Faeces und bis zu 8,7 % in der ausgeatmeten Luft in Form von flüchtigen organischen Verbindungen, meist unverändertes iso-Propylbenzol, ausgeschieden. Die restliche Radioaktivität wurde im Gastrointestinaltrakt gefunden.

Mit bis zu 85 % der Radioaktivität im Urin und bis zu 5 % in den Faeces wurde 72 Stunden nach einmaliger oraler Applikation bzw. 24 Stunden nach 3- oder 7-tägiger oraler Applikation von 14 mg iso-Propylbenzol/kg KG bedeutend weniger Radioaktivität im Gastrointestinaltrakt gefunden.

Weniger als 3 % der applizierten radioaktiven Dosis wurden 24 Stunden nach der einmaligen oralen Applikation in den Organen wiedergefunden, wobei die höchsten Konzentrationen dosisabhängig in Nieren, Leber und Lunge beobachtet wurden. Bei wiederholter Verabreichung (dreimalig bzw. siebenmalig) ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Konzentrationen an  $^{14}\text{C}$  in Leber, Nieren und Lunge verglichen mit einmaliger Gabe.

Bei einmaliger intravenöser Injektion wurden innerhalb von 24 Stunden etwa 37 % der Dosis in der Galle von gallengangskanülierten Ratten gefunden. Da bei den nicht kanülierten Gruppen nur wenig  $^{14}\text{C}$  mit den Faeces (ca. 1,2 % der applizierten Dosis) ausgeschieden wurde, kann auf einen enterohepatischen Kreislauf von iso-Propylbenzol und seinen Metaboliten geschlossen werden.

#### Untersuchungen an der Maus

Bei Mäusen wurde konzentrationsabhängig 24 Stunden nach einmaliger oraler Gabe von Dosierungen zwischen 10 – 1000 mg/kg KG mit der Schlundsonde bis zu 5 % der applizierten Dosis in den Faeces und 80 % bis nahezu 100 % im Urin gefunden. Im Vergleich zu den niedrigen Dosierungen stieg in der höchsten Dosisgruppe die Abatmung in Form von flüchtigen organischen Verbindungen, die zu mehr als 95 % aus unverändertem iso-Propylbenzol bestanden, bei den männlichen Tieren auf 14 % und bei den weiblichen Tieren auf 22 % an. Dies wurde auf die Sättigung spezifischer metabolischer Wege zurückgeführt. Weniger als 1 % der applizierten radioaktiven Dosis wurde 24 Stunden nach der einmaligen oralen Applikation in den Organen wiedergefunden, wobei die höchsten Konzentrationen in Blut, Leber, Nieren und

Lunge festgestellt wurden. In der höchsten Dosisgruppe wurden bei den weiblichen Tieren in Blut, Nieren, Leber und Lunge im Vergleich zu den männlichen Tieren zwei- bis fünffach erhöhte <sup>14</sup>C-Gehalte festgestellt, während die Gehalte in den niedrigeren Dosisgruppen bei beiden Geschlechtern ähnlich waren.

Nach 3- und 7-tägiger oraler Gabe an weibliche Mäuse wurden in Blut, Muskeln, Lunge, Nieren, Gehirn, Herz und Milz im Vergleich zur einmaligen Dosis signifikant erhöhte <sup>14</sup>C-Gehalte festgestellt, wobei in der Lunge die deutlichste zeitabhängige Akkumulation beobachtet wurde. Im Vergleich zu Ratten zeigen Mäuse bei oraler Gabe von ähnlichen Dosierungen geringere Organkonzentrationen in Lunge, Leber und Nieren.

Nach einmaliger intravenöser Applikation wurden im Urin von Mäusen nur etwa 47–74 % der Dosis gefunden, jedoch ist dies auf die geringe gesamte Wiederfindung zurückzuführen, die nur 52–79 % betrug.

### Hautresorption

In der MAK-Begründung von 1996 wurde iso-Propylbenzol bereits auf der Basis von Modellrechnungen als hautresorbierbar bewertet (MAK 1996). Tierversuche mit der homologen Verbindung Ethylbenzol deuten mit Fluxwerten zwischen 2 und 3 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde (Morgan et al. 1991; Susten et al. 1990) ebenfalls auf eine nicht unerhebliche Penetrationsfähigkeit von Alkylbenzolen hin.

## 4.2 Metabolismus

Bei der Ratte weist das Metabolitenmuster im Urin nach oraler oder inhalativer Exposition darauf, dass der größte Teil des iso-Propylbenzols zu dem sekundären Alkohol 2-Phenyl-2-propanol (M14) und im weiteren Verlauf zu 2-Phenyl-1,2-propandiol und 2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure (M8) oxidiert wird (Chen et al. 2011; siehe Tabelle 1 und Abbildung 1). In geringem Ausmaß findet eine Oxidation des iso-Propylbenzols zu 2-Phenyl-1-propanol (M15) und im weiteren Verlauf zu 2-Phenylpropionsäure (M16) und 2-Phenylmalonsäure (in Abbildung 1 nicht aufgeführt) statt. Neben diesen Metaboliten werden im Urin auch Glucuronid- und Sulfatkonjugate gefunden.

In einer Studie an weiblichen und männlichen Mäusen wurden nach einmaliger oraler Gabe von 1000 mg <sup>14</sup>C-ringmarkiertem iso-Propylbenzol/kg KG die flüchtigen organischen Verbindungen der ausgeatmeten Luft untersucht. Diese bestanden zu etwa 96 % aus unverändertem iso-Propylbenzol und zu etwa 4 % aus α-Methylstyrol. Bei einmalig oral gegen 140 mg <sup>14</sup>C-ringmarkiertem iso-Propylbenzol/kg KG exponierten Ratten konnte dieser Metabolit nachgewiesen, aber nicht quantifiziert werden (Chen et al. 2011). Es wird angenommen, dass die Metaboliten 2-Phenyl-1,2-propandiol (Glucuronide = M 6 und M 7) und 2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure (M8) zum Teil aus dem Epoxid von α-Methylstyrol entstehen (NTP 2009).

**Tabelle 1** Metaboliten des iso-Propylbenzols (Chen et al. 2011)

<b>Bezeichnung</b>	<b>Metabolit</b>
M1	unbekannt
M2	2-(2-Hydroxy-2-propyl)phenylsulfat
M3	4-(2-Hydroxy-2-propyl)phenylsulfat
M4	unbekannt
M5	2-Hydroxy-2-phenylpropylsulfat
M6	2-Phenyl-1,2-propandiol-2-glucuronid
M7	2-Phenyl-1,2-propandiol-1-glucuronid
M8	2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure
M9	2-Phenyl-2-propanol-glucuronid
M10	2-Phenylpropionylglucuronid
M11	2-Phenylpropionylglycin
M12	S-(2-Hydroxy-2-phenylpropyl)-N-acetylcystein
M13	2-Phenyl-1-propanol-glucuronid
M14	2-Phenyl-2-propanol
M15	2-Phenyl-1-propanol
M16	2-Phenylpropion

**Abbildung 1**  
Nachgewiesene und postulierte Metaboliten von iso-Propylbenzol

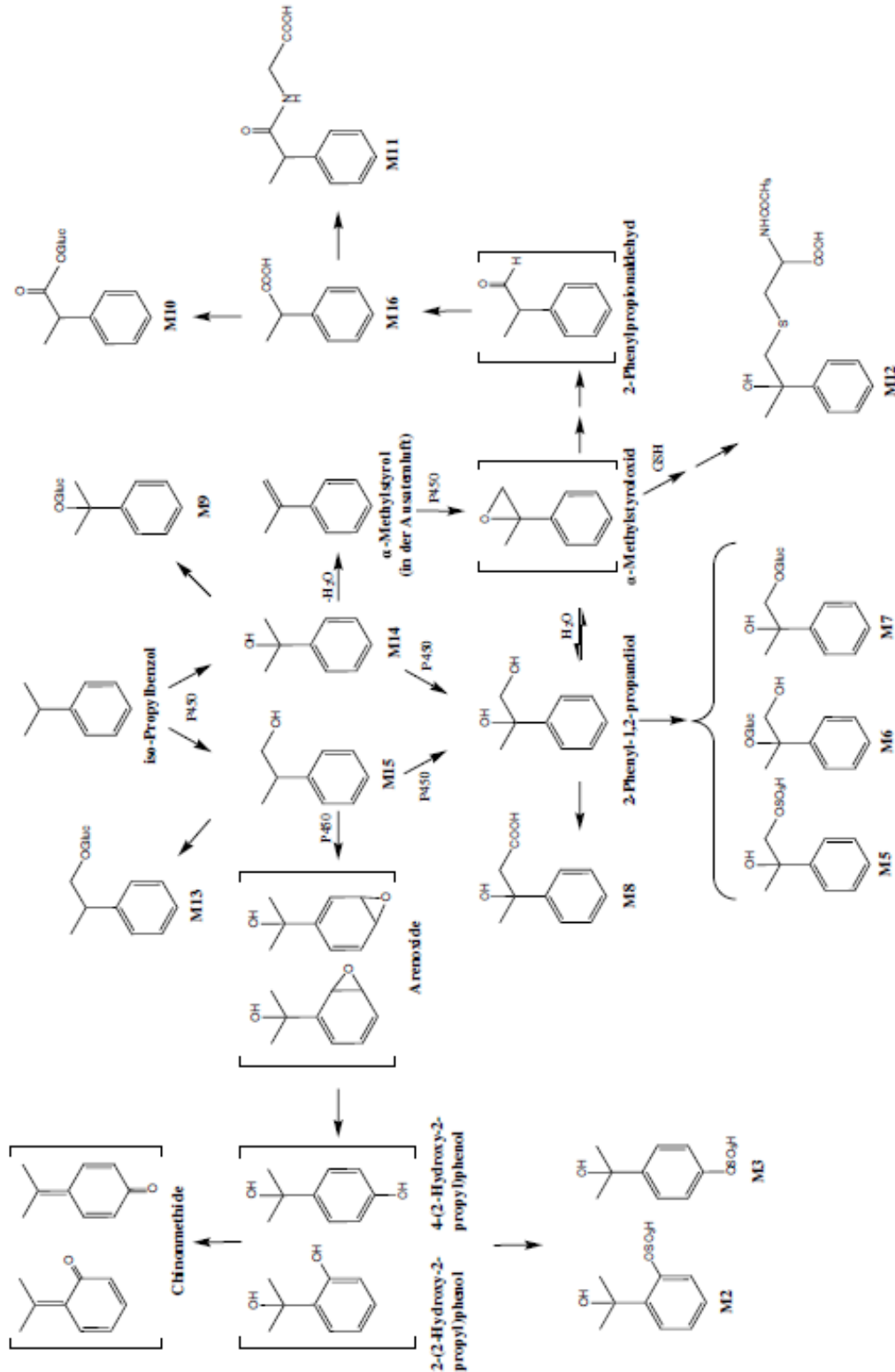


Abb. 1. Nachgewiesene und postulierte Metaboliten des iso-Propylbenzols (modifiziert nach Chen et al. 2011).

In Tabelle 2 ist das Vorkommen der Metabolite in den Untersuchungen von Chen et al. (2011) nach oraler Gabe von ringmarkiertem iso-Propylbenzol in Urin und Galle

bei Ratte und im Urin der Maus dargestellt (Metabolite mit höchsten Konzentrationen fettgedruckt).

**Tabelle 2** Metabolite in Urin und Galle bei Maus und Ratte

Spezies	Urin	Galle
Maus, weibl	M1, <b>M2</b> , M3, <b>M5</b> , M6, <b>M7</b> , <b>M8</b> , <b>M9</b> , M10, M11, M12, M13, M16	Nicht untersucht
Maus, männl.	M1, <b>M5</b> , M6, <b>M7</b> , <b>M8</b> , <b>M9</b> , M10, <b>M11</b> , M12, M13, M14, M15, M16	
Ratte, männl.	<b>M3</b> , M4, M5, M6, <b>M7</b> , <b>M8</b> , <b>M9</b> , <b>M10</b> , <b>M12</b> , M13, M14, M16	M6, <b>M7</b> , <b>M9</b> , <b>M10</b> , M12, M13, M16

### Metabolite in Leber und Lunge:

Es wird vermutet, dass die Metabolisierung von iso-Propylbenzol bei Ratten hauptsächlich in der Leber und, wenn auch in geringerem Ausmaß, in der Lunge stattfinden kann (Cruzan et al. 2009; NTP 2009).

Da bei der Maus die Lunge bei Langzeitinhalation ein Zielorgan von toxischen Wirkungen darstellt, wurde der Metabolismus von iso-Propylbenzol vergleichend an Ratte und Maus in Lunge und Leber in vitro untersucht. Aus den Lebern und Lungen von jeweils vier weiblichen F344-Ratten bzw. zehn weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden Mikrosomen präpariert und mit <sup>14</sup>C-ringmarkiertem iso-Propylbenzol inkubiert. Neben iso-Propylbenzol wurden  $\alpha$ -Methylstyrol, 2-Phenyl-2-propanol (M14) und 2-Phenyl-1-propanol (M15) detektiert. In den Versuchen mit den Lungenmikrosomen der weiblichen Mäuse wurde in Bezug auf alle Metaboliten eine um etwa 30 – 40 % erhöhte Umsatzrate von iso-Propylbenzol im Vergleich zu deren Lebermikrosomen sowie den Lungen- und Lebermikrosomen von weiblichen Ratten bestimmt.

In Abbildung 1 sind die vorgeschlagenen Metabolismuswege von iso-Propylbenzol zusammenfassend dargestellt, und es wird deutlich, dass neben der Bildung von  $\alpha$ -Methylstyrol auch Oxidationen am Ring beobachtet werden (MAK 2013). Ein ähnlicher Mechanismus wurde für Styrol beobachtet, bei welchem neben der Epoxidierung in geringem Ausmaß eine Hydroxylierung zum 4-Vinylphenol stattfindet (NTP 2009).

## **5. Allgemeine Toxizität**

### **5.1 Akute Toxizität**

Die akute orale Toxizität im Tierversuch ist gering (LD<sub>50</sub> Ratte, 1400-2900 mg/kg KG (MAK 1996), LD<sub>50</sub> Maus, 12750 mg/kg KG (NTP 2009)). Nach Inhalation werden LC50 Werte an der Ratte von 8000 ppm bei 4h Exposition (40 mg/l) und an der Maus bei 7h Exposition von 2000 ppm (10 mg/l) berichtet. In hohen Konzentrationen wird bei akuter Exposition auch eine zentral dämpfende Wirkung berichtet (Tegeris und Balster, 1994). Bei dermalen Applikation ist die akute Toxizität ebenfalls gering (LD<sub>50</sub>, Kaninchen > 3160 mg/kg KG (Monsanto-Company, 1984) bzw. 10600 mg/kg KG (MAK 1996)).

### **5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

Zielorgane nach wiederholter Inhalation von iso-Propylbenzol waren in den tierexperimentellen Studien Nieren, Leber und Atemwege. Ab 62,5 ppm induzierte iso-Propylbenzol bei weiblichen Mäusen chronische Leberentzündungen, ab 125 ppm wurden bei Lebenszeitexposition Atrophie des olfaktorischen Epithels und in höheren Konzentrationen Basalzellhyperplasien des olfaktorischen Epithels beobachtet. Bei Ratten beeinflusste es geschlechtsunabhängig die Leberfunktion, führte bei männlichen Tieren zu Erhöhungen der relativen Leber- und Nierengewichte und verursachte eine  $\alpha$ 2u-Globulin-vermittelte Nephropathie. Die beobachteten neoplastischen Befunde sind im Abschnitt Kanzerogenität beschrieben.

In der MAK-Begründung von 1996 war der Ausgangspunkt für die Grenzwert-Ableitung eine 90-Tage-Studie, in der F344-Ratten an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden pro Tag 100 - 1200 ppm inhalierten. Dabei wurde eine NOAEC von 100 ppm ermittelt basierend auf erhöhten absoluten und relativen Leber- und Nierengewichtserhöhungen und Akkumulation hyaliner Tröpfchen in Nieren von den männlichen Tieren (Cushman et al. 1995).

Später wurden im Rahmen des US National Toxicology Programs Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität, sowie zu Kanzerogenität durchgeführt (NTP 2009). Diese sind als Schlüsselstudien für die weiteren Grenzwert- und Risikobetrachtungen anzusehen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Folgenden zusammengefasst.

#### **Studien an Ratten**

##### **Subakute inhalative Exposition**

Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen F344/N-Ratten wurden über 16 Tage gegen 0, 250, 500, 1000, 2000 oder 4000 ppm iso-Propylbenzol exponiert (6h/d, 5d/Woche). 4000 ppm waren für alle Tiere letal, bei 2000 ppm starben 5 von 10 Tieren. Ratten der 500 ppm-Gruppe zeigten nur nach der ersten Exposition eine leichte Ataxie. Ab 250 ppm wurde ein signifikanter Anstieg der absoluten und relativen Lebergewichte beobachtet (relatives Gewicht: dosisabhängig von + 15 % bis + 87 % für männliche Tiere; + 10 % bis + 81 % für weibliche Tiere), sowie der relativen Nierengewichte (+ 13 % bis + 42 % für männliche Tiere; + 15 % bis + 45 % für weibliche



Tiere). Mit Ausnahme der männlichen Ratten der 500 ppm-Gruppe waren die absoluten Nierengewichte bei allen Tieren der 250, 500 und 1000 ppm-Gruppe signifikant erhöht (+ 16 % bis + 21 % für männliche Tier und + 18 % bis + 20 % für weibliche Tiere). Mit Ausnahme der 4000 ppm-Gruppe wurde bei den männlichen Tieren ab 250 ppm eine leichte Akkumulation hyaliner Tröpfchen in den Tubuli der Nierenrinde gefunden. Die LOAEC beträgt 250 ppm.

### **Subchronische inhalative Exposition**

Gruppen von je zehn männlichen und weiblichen F344/N-Ratten wurden 14 Wochen lang gegen 0, 62,5, 125, 250, 500 oder 1000 ppm exponiert (6h/d, 5d/Woche). Zusätzlich wurden je zehn männliche und weibliche Ratten 23 Tage lang gegen die gleichen iso-Propylbenzol-Konzentrationen exponiert und von diesen am 3. und 23. Studientag Blut für die Untersuchung hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter entnommen. Es wurde keine Mortalität oder Effekte auf die Körpergewichtsentwicklung und das Körpergewicht am Studienende beobachtet. Die Leberfunktion bei den behandelten Tieren war verändert, was sich in einer veränderten Aufnahme oder Abgabe von Gallensäuren sowie in einer gestörten Produktion bzw. Inhibition spezifischer Leberenzyme äußerte.

In allen Konzentrationsgruppen war am 3. und 23. Studientag ein signifikanter, konzentrationsabhängiger Anstieg des Gesamtgehalts der Gallensäuren im Serum zu verzeichnen, der in der 62,5 ppm-Gruppe etwa 20 % und in der 1000 ppm-Gruppe etwa 65 % betrug. Nach 14 Wochen war ein Anstieg aber nur noch bei den männlichen Tieren der 500 und 1000 ppm-Gruppe zu verzeichnen. In der 1000 ppm-Gruppe nahm die Aktivität der Alaninaminotransferase (ALT) im Serum konzentrations- und zeitabhängig auf bis zu 58 % der Kontrolle nach 14 Wochen ab. Die Aktivität der Sorbit-Dehydrogenase war nur am Studienende bei den männlichen Ratten ab 250 ppm, bei den weiblichen ab 500 ppm signifikant erniedrigt. Eine geringe Abnahme der Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) wurde bei weiblichen Ratten ab dem 3. Studientag ab 500 ppm, bei männlichen nach 14 Wochen ab 250 ppm beobachtet.

Die pathologische Untersuchung ergab bei den männlichen Ratten ab 62,5 ppm eine signifikante konzentrationsabhängige Zunahme der relativen Lebergewichte (+ 6 % bis + 28 % für die verschiedenen Dosisgruppen), der relativen Nierengewichte (+ 5 % bis + 20 %), der absoluten Nierengewichte ab 125 ppm (+ 3 % bis + 25 %) und der absoluten Lebergewichte ab 250 ppm (+ 17 % bis + 33 %). Behandlungsbedingte Leberläsionen wurden allerdings keine beobachtet. Ab 125 ppm war der Gehalt an alpha<sub>2</sub>-Globulin in den Nieren, ab 250 ppm der Gehalt an löslichen Proteinen sowie die Inzidenz von medullären granulierten Zylindern signifikant erhöht. Weiterhin waren konzentrationsabhängig in den Tubuli der Nierenrinde männlicher Ratten die Ausprägung und die Inzidenz einer Regeneration sowie einer Akkumulation hyaliner Tröpfchen erhöht, jedoch nicht signifikant. Das Auftreten medullärer granulierter Zylinder bzw. die beobachtete Regeneration in den Nierentubuli wurden als Hinweis auf einen durch iso-Propylbenzol induzierten Schaden am Epithel der Nierentubuli gewertet.

Bei den weiblichen Tieren waren die relativen Lebergewichte ab 125 ppm (konzentrationsabhängig von + 6 % bis + 30 %), die relativen Nierengewichte ab 250 ppm (+ 5 % bis + 11%) und die absoluten Lebergewichte bei 1000 ppm (+ 25 %) signifikant

erhöht. Andere Gewebeveränderungen als die in den Nieren männlicher Ratten beschriebenen wurden in keiner Konzentrationsgruppe festgestellt.

Zur Ableitung einer NOAEC kann man feststellen, dass in der niedrigsten Konzentration bei 62,5 ppm leichte Erhöhungen von Leber- und Nierengewichten (ohne erkennbare histopathologische Veränderungen), sowie ein transients, aber signifikanter Anstieg an Gallensäuren im Serum bei beiden Geschlechtern und ein leichter, vorübergehender Rückgang (- 11 %) der Aktivität der Alaninaminotransferase nur bei den Männchen am Tag 23 beobachtet wurden. Die Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter in dieser Konzentration können mit Enzyminduktionsvorgängen in der Leber bzw. mit einer vermehrten biliären Exkretion von Metaboliten einhergehend mit einer vermehrten Gallensäurenproduktion erklärt werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Geringe Erniedrigungen in der ALT- oder AST-Aktivität brauchen normalerweise nicht als advers betrachtet werden, denn sie können nicht mit toxikologisch relevanten Effekten korreliert werden (Hall et al. 2012). In der vorliegenden Studie weist auf eine Enzyminduktion auch die Erhöhung des relativen Lebergewichte ohne weitere histopathologisch erkennbare Anzeichen für eine Leberschädigung. Insgesamt werden diese Befunde in der niedrigsten Konzentration zwar als behandlungsbedingt, aber nicht als advers bewertet (LOEC 62,5 ppm; NOAEC 62,5 ppm).

Für das erhöhte relative Lebergewicht bei männlichen Ratten wurde eine Benchmarkdosis (BMD) von 42 ppm, bezogen auf die Zunahme um eine Standardabweichung des Kontrollwertes, mit einer unteren Vertrauensgrenze (BMDL) von 35 ppm berechnet (MAK 2013).

### **Chronische inhalative Exposition**

Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen F344/N-Ratten wurden 105 Wochen lang, gegen 0, 250, 500 oder 1000 ppm iso-Propylbenzol exponiert (6h/d, 5d/Woche). Die Mortalität in allen exponierten Gruppen unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe. Bei den männlichen Ratten wurde das Körpergewicht nicht beeinflusst. Dagegen fiel die Körpergewichtsentwicklung der gegen 1000 ppm exponierten weiblichen Ratten innerhalb des zweiten Studienjahrs im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas geringer aus (bis ca. -6 %); die Körpergewichte unterschieden sich jedoch am Ende der Studie nicht mehr von der Kontrolle. Es wurden keine behandlungsbedingten klinischen Symptome beobachtet. Das Auftreten von Krämpfen bei einzelnen Tieren der behandelten Gruppen und in der Kontrolle wurde nicht in die toxikologische Bewertung der Studie miteinbezogen (keine Hinweise auf Hirnläsionen in Histopathologie; weiterhin traten in einer älteren 90-Tage-Studie, in der mit iso-Propylbenzol behandelte Tier umfassend neurologisch untersucht wurden, diese Effekte nicht auf (Cushman et al. 1995)).

Die nicht-neoplastischen Befunde in den Nieren von männlichen Tieren aller Konzentrationsgruppen zeigten einen Anstieg der Inzidenz von Mineralisierungen der Nierenpapillen. Hierbei war dunkles basophiles bzw. schwarzes granuläres Material linienförmig in das Lumen der Tubuli eingelagert, wobei eine ähnliche Form der Mineralisierung auch bei einer  $\alpha$ 2u-Globulin-Nephropathie festgestellt wird. Obwohl sich die Inzidenz einer geringen bis deutlichen Nephropathie bei allen gegen iso-Propylbenzol exponierten Tieren nicht signifikant von der der Kontrollgruppe unterschied, nahm die Schwere der Nephropathie konzentrationsabhängig zu. Die neoplastischen Befunde der Studie sind im Abschnitt Kanzerogenität beschrieben.

## Studien an Mäusen

### Subakute inhalative Exposition

Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden 17 Tage lang gegen 0, 250, 500, 1000, 2000 oder 4000 ppm iso-Propylbenzol exponiert (6h/d, 5d/Woche). 4000 und 2000 ppm waren für alle Tiere letal, 4 weibliche Tiere starben bei 1000 ppm. Das Körpergewicht war in allen überlebenden Tieren unverändert. Die absoluten und relativen Lebergewichte waren bei allen behandelten männlichen Tieren (absolut: + 15 % bis + 37 %, relativ: + 12 % bis + 37 %), bei den weiblichen Tieren ab 250 signifikant erhöht (relativ: + 12 % bis + 29 %). In allen Expositionsgruppen wurde ein Anstieg der absoluten und relativen Nierengewichte beobachtet (signifikant bei den männlichen Mäusen der 250 ppm Gruppe; absolut + 15 % und relativ + 13 %). Bei den männlichen Tieren der 1000 ppm-Gruppe war das absolute (- 7 %) und das relative Thymusgewicht (- 5 %) signifikant erniedrigt. Gewebeveränderungen wurden in keine Behandlungsgruppe festgestellt. Eine NOAEC kann nicht abgeleitet werden, da bereits bei der 250 ppm Gruppe erhöhte Leber- und Nierengewichte aufgetreten waren (LOAEC).

### Subchronische inhalative Exposition

Gruppen von je zehn männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden über 14 Wochen gegen 0, 62,5, 125, 250, 500 oder 1000 ppm iso-Propylbenzol exponiert (6h/d, 5d/Woche). Mortalität wurde bei 8/10 weiblichen Tieren bei 1000 ppm beobachtet. Die männlichen Tiere der 1000 ppm-Gruppe zeigten vorübergehend Ataxie, entwickelten aber bis zum dritten Studientag eine Toleranz gegen die Exposition. Ab 250 ppm war das Körpergewicht am Studienende (- 6 %), ab 500 ppm die Körpergewichtsentwicklung der männlichen Tiere signifikant verringert (- 18 %). Die hämatologischen Parameter waren in keiner Gruppe im Vergleich zur Kontrolle behandlungsbedingt verändert.

Bei allen weiblichen Mäusen war ab 62,5 ppm die Inzidenz für eine minimale (Grad 1 von 4) chronische, fokale Leberentzündung statistisch signifikant erhöht, auch die zwei überlebenden weiblichen Mäuse der 1000 ppm-Gruppe wiesen eine Entzündung der Leber auf. Eine Dosisabhängigkeit für die Schwere und Inzidenz des Befundes ist nicht zu erkennen. Bei 62,5 ppm war das relative Lebergewicht der männlichen und weiblichen Tiere nicht signifikant erhöht. Ab 125 ppm waren bei allen Mäusen die relativen Lebergewichte (dosisabhängig + 9 % bis + 38 % für männliche Tiere; + 6 % bis + 38 % für weibliche Tiere), bei 500 und 1000 ppm auch die absoluten Lebergewichte signifikant erhöht (+ 11 % und + 25 % männliche Tiere; + 10 % und + 31 % weibliche Tiere).

Bei den männlichen Tieren der 1000 ppm-Gruppe war das Auftreten einer minimalen Lebernekrose signifikant erhöht (5/10 Tiere versus 0/10 in Kontrollen). Bei den acht gegen 1000 ppm exponierten und gestorbenen, weiblichen Mäusen wurde eine ausgeprägte Nekrose des Thymus festgestellt, wobei die vorhandenen stark geschrumpften T-Lymphozyten fragmentierte Nuklei aufwiesen. Die Autoren interpretierten diesen Befund als sekundär bedingt durch den moribunden Zustand der Tiere. Weitere behandlungsbedingte Gewebeveränderungen wurden nicht festgestellt. Die erhöhte Inzidenz der chronischen, fokalen Leberentzündung wurde von den Autoren der Studie als nicht bedeutend angesehen (Malarkey 2011). Da die Leber auch in anderen Studien mit der Substanz Zielorgan war, wird der Befund bei 62,5 ppm als behandlungsbedingt betrachtet und als LOAEC bestimmt.

**Chronische inhalative Exposition**

Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden 105 Wochen lang gegen 0, 250 oder 500 ppm iso-Propylbenzol exponiert (6h/d, 5d/Woche). Zusätzlich inhalierte weibliche Tiere 125 ppm, und männliche Tiere 1000 ppm. Die Mortalität war nur bei den männlichen Tieren der 1000 ppm-Gruppe signifikant erhöht (mittlere Überlebenszeit 665 Tage versus 709 Tage in Kontrollen). Bei den männlichen Mäusen der 1000 ppm-Gruppe waren acht Wochen, bei den weiblichen Mäusen der 500 ppm-Gruppe 28–76 Wochen nach Studienbeginn die Körpergewichte erniedrigt. Zusätzlich wurde bei den Tieren beider Gruppen gegen Ende der Studie vermehrt unregelmäßige Atmung und ein schlechter Allgemeinzustand beobachtet. Weitere klinische Parameter waren nicht verändert.

Bei allen exponierten männlichen Tieren und bei den weiblichen der 125 und 500 ppm-Gruppe war das Auftreten von Atrophien des olfaktorischen Epithels, sowie bei allen Tieren der 500 ppm-Gruppe das Auftreten von eitrigen Entzündungen des Nasenepithels statistisch signifikant erhöht.

Bei 500 und 1000 ppm wurde bei den männlichen Tieren und bei 250 und 500 ppm bei den weiblichen Tieren eine signifikante Basalzellhyperplasie im olfaktorischen Epithel und bei allen Gruppen ab 500 ppm eine signifikante Zunahme von atypischen Hyperplasien festgestellt, wobei letztere zum Teil Merkmale präneoplastischer Läsionen aufwiesen. In allen exponierten Gruppen der männlichen Tiere war die Inzidenz für Hyperplasien der olfaktorischen Epitheldrüsen erhöht, sowie bei den weiblichen Tieren bei 500 ppm. Bei diesen Tieren traten auch Metaplasien des respiratorischen Epithels signifikant vermehrt auf.

Bei den gegen 500 und 1000 ppm exponierten männlichen Mäusen wurde ein signifikanter Anstieg an Hyperplasien des Vormagenepithels beobachtet, die Inzidenz für Geschwüre und Entzündungen des Vormagens war bei 1000 ppm in den männlichen Tieren signifikant erhöht. Hyperplasien, Geschwüre und Entzündungen des Vormagens traten häufig gleichzeitig auf, wobei die Hyperplasien oft um die Geschwüre herum angeordnet waren. Die neoplastischen Befunde sind in Abschnitt Kanzerogenität beschrieben.

## **6. Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

iso-Propylbenzol wirkt im Tierversuch an Haut und Augen leicht reizend (MAK 1996, ECHA 2013).

## **7. Allergene Wirkung**

In einem Maximierungstest am Meerschweinchen zeigte iso-Propylbenzol keine sensibilisierende Wirkung (MAK 1996, ECHA 2013).

## **8 Reproduktionstoxizität**

### **8.1 Fertilität**

In einer Studie an männlichen Ratten hatte die inhalative Exposition bis zu 1200 ppm der Substanz über 90 Tage (6h/d, 5d/Woche) keinen Einfluss auf die Morphologie des Hodens und die Spermatogenese (Cushman et al. 1995).

In den beiden bereits beschriebenen 14-Wochen-Studien, in denen F344/N-Ratten bzw. B6C3F1-Mäuse gegen 0, 62,5, 125, 250, 500 oder 1000 ppm exponiert waren, wurden die Tiere der Kontrollgruppe, der drei höchsten Expositionsgruppen und zusätzlich die weiblichen Mäuse der 125 ppm-Gruppe untersucht. Der Untersuchungsumfang umfasste Hodengewichte, Spermatidenzahl, Spermienmotilität, Vaginalzytologie zur Bestimmung der Östrus-Phasen und Histopathologie der Reproduktionsorgane. Bei den männlichen Ratten und den weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung auf die untersuchten Parameter beobachtet. Dagegen wurde bei den männlichen Mäusen der 1000 ppm-Gruppe eine signifikante Abnahme der Spermatidenzahl um 19 % und der Gewichte von Cauda epididymis (Nebenhodenschwanz) um 13 % beobachtet. Bei den weiblichen Ratten aller untersuchten Konzentrationsgruppen (ab 250 ppm) wurde eine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf des Östruszyklus festgestellt, wobei die Östrus-Phase deutlich länger anhielt und die Pro-Östrus-Phase merklich verkürzt war (NTP 2009). Eine NOAEC für Effekte auf den Östrus liegt nicht vor. Für die Effekte auf Spermatiden und Nebenhoden beträgt die NOAEC 500 ppm. Die toxikologische Bedeutung der Auffälligkeiten im Verlauf des Östruszyklus ist ohne weitere Daten unklar und ist nicht als eine Beeinträchtigung der Fertilität zu sehen.

### **8.2 Entwicklungstoxizität**

In Inhalationsstudien wurde Ratten gegen iso-Propylbenzol in Konzentrationen von 100, 500 und 1200 ppm vom Tag 6 – 15 der Gestation exponiert (6h/d) und Kaninchen gegenüber 500, 1200 und 2300 ppm vom Tag 6–18 der Gestation (6h/d). Es wurde keine fetotoxische oder teratogene Wirkung festgestellt. Maternaltoxizität trat bei Ratten und Kaninchen bereits ab 100 bzw. 500 ppm in Form von verringertem Futterverbrauch auf (MAK 1996). Neuere Studien liegen nicht vor (ECHA 2013).

## 9. Gentoxizität

Die zitierten Studien sind aus den NTP Berichten 2009 und 2012, der MAK-Begründung von 2013 und aus dem disseminierten REACH Dossier (ECHA 2013) entnommen.

### 9.1 In vitro

iso-Propylbenzol (1 – 333 µg/Platte) war nicht mutagen in *Salmonella typhimurium* (getestete Stämme TA97, TA98, TA100 oder TA1535) mit und ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung (Ratten oder Hamster S9-Mix) (NTP 2009). Die Substanz wurde im Rahmen des NTP in einem weiteren bakteriellen Rückmutationstest an den *Salmonella typhimurium* Stämmen TA98 und TA100, sowie *Escherichia coli* WP2uvrA (pKM101) mit der Präinkubationsmethode mit und ohne metabolischer Aktivierung geprüft (NTP 2012). Um das Verdampfen der Testsubstanz zu verhindern, wurde die Präinkubation in verschlossenen Röhrchen durchgeführt. Es wurde bis in bakteriotoxische Konzentrationen hinein geprüft (bis zu 250 bzw. 500 µg/Platte). Unter den Testbedingungen verursachte iso-Propylbenzol keine Erhöhung der Revertanzahlen. Weitere negative Resultate im Ames Test sind in der MAK-Dokumentation von 1996 berichtet.

In Säugerzellen verlief ein HPRT-Test, der in Anlehnung an OECD TG 476 durchgeführt wurde, negativ (Gulf Oil Corporation 1985 zitiert in MAK Begründung 1996; ECHA 2013). Auch ein Chromosomenaberrationstest gemäß OECD TG 473 in CHO Zellen gab in An- und Abwesenheit einer metabolischen Aktivierung bis in zytotoxische Konzentrationen hinein keine Hinweise auf eine chromosomenschädigende Wirkung (Chemicals Manufacturer Association 1987 zitiert in MAK Begründung 2013; ECHA 2013).

In einem UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten, ohne den Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems durchgeführt, wurde nach 19-stündiger Behandlung mit nicht-toxischen Konzentrationen von 8, 16, 32 oder 64 µg iso-Propylbenzol/ml nur bei 16 und 32 µg/ml ein positives Ergebnis erhalten (Gulf Oil Products Company 1984 zitiert in MAK Begründung 1996). Jedoch war die Variabilität der aus Dreifachbestimmungen gewonnenen Daten sehr hoch, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht gegeben und die UDS-Antwort in der Negativ-Kontrolle etwa 10-mal höher als üblich, so dass diese Studie als invalide gewertet wurde (Chemical Manufacturers Association 1986 zitiert in MAK Begründung 1996). In einer weiteren Studie wurde in dem ohne metabolische Aktivierung durchgeführten UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten bei der Untersuchung von Konzentrationen von bis zu 24 µg iso-Propylbenzol/ml ein negatives Ergebnis erhalten (US EPA 1997 zitiert in MAK Begründung 2013).

### 9.2 In vivo

Im Abstand von jeweils 24 Stunden erhielten Gruppen von je fünf männlichen F344/N- Ratten dreimal intraperitoneal 0, 78,1, 156,3, 312,5, 625, 1250 oder 2500 mg iso-Propylbenzol/kg KG in Maiskeimöl verabreicht (NTP 2009). Die Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet und die polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks auf die Bildung von Mikronuklei untersucht. Hierbei verursachte iso-Propylbenzol bei allen exponierten Gruppen im Vergleich zur Kontroll-

gruppe einen leichten und bei 1250 mg/kg KG und Tag signifikanten Anstieg der Mikronuklei; insgesamt zeigte sich ein signifikant positiver Trend. Die Daten der höchsten Dosisgruppe wurden nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen, da drei der fünf Tiere starben.

Der Versuch wurde mit den vier höchsten Dosierungen wiederholt. In allen vier Dosisgruppen induzierte iso-Propylbenzol eine marginal erhöhte Anzahl an Mikronuklei, wobei der Anstieg in der 312 und 1250 mg/kg-Gruppe signifikant war. Da im zweiten Versuch in der höchsten Dosisgruppe nur zwei der fünf Tiere starben, konnten diese Daten bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Da die Werte jedoch deutlich schwankten, fiel der Trend-Test nur dann signifikant positiv aus, wenn die Daten der 2500 mg/kg-Gruppe nicht mit einbezogen wurden.

Da iso-Propylbenzol somit nur einen marginalen und nur bei zwei von sechs getesteten Konzentrationen signifikanten Anstieg an Mikronuklei verursachte, kann diese Studie nicht als eindeutig positiv gewertet werden (MAK 2013).

In neueren Untersuchungen des NTP wurden die Induktion von Mikrokernen an männlichen F344-Ratten und männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen erneut untersucht. Darüber hinaus wurde mit den gleichen Tieren ein Einzelzell-Gel-Elektrophorese-Assay (Comet Assay) unter alkalischen Bedingungen in Lungen-, Leber- und Nierengewebe, sowie in Leukozyten aus peripherem Blut durchgeführt. Jeweils 6 Tiere pro Dosisgruppe und Geschlecht erhielten mit der Schlundsonde einmal täglich entweder die Testsubstanz, das Vehikel (Maiskeimöl) oder die Positivkontrolle (Ethylmethansulfonat) über einen Zeitraum von 4 Tagen. Die höchste Dosis betrug 800 mg/kg KG/Tag bei den Ratten und 1250 bzw. 1000 mg/kg KG/Tag bei den männlichen und weiblichen Mäusen. Drei Stunden nach der letzten Applikation wurden peripheres Blut, Leber, Lungen- und Nierengewebe entnommen. Die Häufigkeit von Mikrokernen wurde mit Hilfe von Durchflusszytometrie bestimmt. Die oberste Dosis führte bei den Ratten zu leichten Anzeichen klinischer Toxizität. Bei den Mäusen wurde in der obersten Dosis deutliche klinische Toxizität wie unkoordinierte Bewegungen und Lethargie beobachtet. Iso-Propylbenzol verursachte weder bei den Mäusen noch bei den Ratten einen signifikanten Anstieg der Mikrokernrate in den peripheren Erythrozyten. Bei den Ratten war der Prozentsatz an zirkulierende Retikulozyten in der höchsten Dosis reduziert, was vom NTP als Anzeichen dafür gewertet wurde, dass die Testsubstanz das Zielorgan Knochenmark erreicht hatte. Bei den weiblichen Mäusen war der Anteil an zirkulierenden Retikulozyten dosisabhängig leicht erhöht. Vom NTP wurden die Ergebnisse dieser Mikrokerntests als negativ gewertet. Dem oralen Zufuhrweg in den neueren Studien wurde eine für die Exposition des Menschen größere Relevanz beigemessen als der intraperitonealen Injektion in den älteren Mikrokerntests des NTP.

Der Comet Assay verlief in beiden Spezies in allen untersuchten Geweben negativ, außer in der Leber von männlichen Ratten und in den Lungen der weiblichen Mäusen (Effekt bestimmt als Intensität der Bildpunkte im Schwanz des Kometen dividiert durch Gesamtintensität der Bildpunkte im Gesamtschweif in %). In diesen Geweben wurde ein dosisabhängiger Trend und in der obersten Dosis ein schwacher, aber statistisch signifikanter Anstieg an DNA-Schäden beobachtet (Lunge, weibliche Mäuse: Anstieg um Faktor 1,3, Positivkontrolle EMS: Faktor 3,5; Leber, männliche Ratten: Anstieg um Faktor 1,2, Positivkontrolle EMS: Faktor 6,3). Historische Kontrollwerte

für das durchführende Labor sind in dem NTP Bericht nicht aufgeführt, so dass eine Bewertung des Effektes nur eingeschränkt möglich ist.

In der bereits in Abschnitt 5.2 beschriebenen subchronischen Studie mit B6C3F1-Mäusen, die 14 Wochen lang 0 - 1000 ppm iso-Propylbenzol inhalierten, wurde in den peripheren normo- und polychromatischen Erythrozyten keine vermehrte Bildung von Mikronuklei beobachtet. Auf das Knochenmark wirkte iso-Propylbenzol weder bei Ratten, noch bei Mäusen zytotoxisch, da der Anteil der polychromatischen Erythrozyten an der Gesamtzahl der Erythrozyten im Knochenmark und im peripheren Blut im normalen Bereich lag (NTP 2009).

Oral an Swiss-Mäuse in Dosierungen von 250, 500 und 1000 mg/kg KG/Tag über zwei Tage verabreichtes iso-Propylbenzol induzierte in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks im Vergleich zur Kontrolle keine erhöhte Zahl an Mikronuklei (Gulf Oil Corporation 1985b zitiert in MAK 1996).

Untersuchungen zur Keimzellmutagenität liegen nicht vor.

Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass in vitro-Studien zur Genotoxizität negativ sind. Da mit Ausnahme einer letztlich nicht als positiv zu wertenden Mikrokernstudie nach intraperitonealer Applikation und eines fraglichen Ergebnisses aus einem Comet Assay alle weiteren in vivo-Studien negativ sind, ergibt sich insgesamt kein Verdacht auf Keimzellmutagenität. Eine Einstufungspflicht für Mutagenität gemäß EU CLP-Kriterien besteht nicht.

## **10. Kanzerogene Wirkung**

### **10.1 Beobachtungen am Menschen**

Keine Erfahrungen bekannt

### **10.2 Tierexperimentelle Daten**

Es liegen NTP-Studien aus 2009 an Ratte und Maus vor, in denen nach chronischer inhalativer Exposition gegen iso-Propylbenzol bei männlichen Ratten ab 250 ppm Adenome in der Nase und bei höheren Konzentrationen neoplastische Befunde in den Nieren beobachtet wurden. Mäuse entwickelten ab 125 ppm Neoplasien in der Lunge und bei 500 ppm in der Leber.

#### **Studien an Ratten**

F344/N-Ratten (m/w, je 50 Tiere pro Geschlecht und Konzentration) wurden 105 Wochen lang, wurden gegen 0, 250, 500 oder 1000 ppm iso-Propylbenzol (5d/w, 6h/d) exponiert. Die Behandlung hatte keinen Einfluss auf das Körpergewicht oder Mortalität der Tiere. Bei den männlichen Tieren der 250 ppm-Gruppe wurde eine signifikante Becherzellhyperplasie im respiratorischen Nasenepithel beobachtet (Inzidenz: 6 %, 22 %, 14 % und 10 % für Kontrolle, niedrige, mittlere und hohe Konz; siehe auch Tabelle 3). Während bei den männlichen Ratten ab 250 ppm die Inzidenz



von Hyperplasien und Adenomen des respiratorischen Nasenepithels signifikant erhöht war (14 %, 37 % und 20 % für niedrige, mittlere und hohe Konz. versus 0 % in Kontrollen), wurde bei den weiblichen Tieren ein signifikanter Anstieg von Hyperplasien nur in der 1000 ppm-Gruppe und von Adenomen nur in der 250 ppm-Gruppe festgestellt (siehe Tabelle 3). Verglichen mit historischen Kontrollen aus Inhalationsstudien war die Inzidenz von Adenomen jedoch bei allen weiblichen Tieren der Konzentrationsgruppen erhöht (10 %, 8 % und 6 % für niedrige, mittlere und hohe Konz.). Die Inzidenz multipler Adenome des respiratorischen Nasenepithels nahm bei allen exponierten männlichen Ratten konzentrationsabhängig zu und war bei 1000 ppm statistisch signifikant erhöht. Bei allen Expositionsgruppen erhöhte iso-Propylbenzol das Auftreten von Basalzellhyperplasien des olfaktorischen Epithels.

Signifikant erhöht waren die Inzidenzen von Hyperplasien der Nierentubuli (0 %, 6 %, 16 % und 12 % für Kontrollen, niedrige mittlere und hohe Konz.) und des Nierenbeckenepithels bei den männlichen Tieren der 500- und 1000 ppm-Gruppe. In der MAK-Begründung (2013) wird gefolgert, dass im Allgemeinen bei Ratten in Bezug auf die Hyperplasien des Nierenbeckenepithels mit zunehmender Schwere einer Nephropathie häufig auch ein vermehrtes Auftreten dieser Läsionen beobachtet wird.

Bei den männlichen Ratten waren die Häufigkeit der Adenome und die der Karzinome der Nierentubuli nicht signifikant erhöht, wobei ein signifikanter Anstieg in der Summe aus Adenomen und Karzinomen bei den männlichen Tieren der 500 ppm-Gruppe festgestellt wurde (16 % versus 4 % in Kontrolle). Mit ansteigender iso-Propylbenzol-Konzentration verkürzte sich die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Adenome bzw. Karzinome der Nierentubuli. Im Vergleich zu historischen Kontrollen aus Inhalationsstudien wurden bei den männlichen Ratten aller Konzentrationsgruppen höhere Inzidenzen der Adenome sowie der Summe aus Adenomen und Karzinomen und bei den männlichen Tieren der 500 und 1000-ppm-Gruppe der Karzinome beobachtet (siehe Tabelle 3). Die nur bei männlichen Ratten durch iso-Propylbenzol nach chronischer Inhalation verursachten Hyperplasien in den Nierentubuli und im Nierenbecken lassen auf eine charakteristische, für den Menschen nicht relevante  $\alpha$ 2u-Globulin-Nephropathie schließen.

**Tabelle 3**

Studie an Ratten zur Kanzerogenität von iso-Propylbenzol nach inhalativer Aufnahme

		Expositionskonzentration (ml/m <sup>3</sup> )			
		0	250	500	1000
Überlebende	♂	26/50 (52%)	23/50 (46%)	27/50 (54%)	24/50 (48%)
	♀	21/50 (42%)	27/50 (54%)	31/50 (62%)	32/50 (64%)

**Tumoren und weitere Effekte an Organen, die Tumoren aufwiesen**

Nase:

**Olfaktorisches Epithel**

Basalzellhyperplasien	♂	0/50 (0%)	19/50 (38%)**	27/49 (55%)**	26/50 (52%)**
	♀	0/50 (0%)	14/48 (29%)**	25/50 (50%)**	31/50 (62%)**

**Respiratorisches Epithel**

Epithelzellhyperplasien	♂	0/50 (0%)	15/50 (30%)**	16/49 (33%)**	23/50 (46%)**
	♀	0/50 (0%)	0/48 (0%)	0/50 (0%)	6/50 (12%)*
Becherzellhyperplasien	♂	3/50 (6%)	11/50 (22%)*	7/49 (14%)	5/50 (10%)
multiple Adenome	♂	0/50 (0%)	1/50 (2%)	2/49 (4%)	6/50 (12%)*
Adenome, multiple inkl.	♂	0/50 (0%) <sup>a)</sup>	7/50 (14%)**	18/49 (37%)***	10/50 (20%)***
	♀	0/50 (0%) <sup>b)</sup>	5/48 (10%)*	4/50 (8%)	3/50 (6%)

**Tabelle 3 (Fortsetzung)**

Studie an Ratten zur Kanzerogenität von iso-Propylbenzol nach inhalativer Aufnahme

**Niere:****Tubuli**

Hyperplasien	♂	0/50 (0%)	3/50 (6%)	8/50 (16%)**	6/50 (12%)*
Adenome	♂	1/50 (2%) <sup>c)</sup>	4/50 (8%)	5/50 (10%)	4/50 (8%)
Karzinome, bilaterale inkl.	♂	1/50 (2%) <sup>d)</sup>	1/50 (2%)	3/50 (6%)	3/50 (6%)
Adenome und Karzinome	♂	2/50 (4%) <sup>e)</sup>	5/50 (10%)	8/50 (16%)*	7/50 (14%)

**Nierenbecken**

Epithelzellhyperplasien	♂	3/50 (6%)	5/50 (10%)	14/50 (28%)**	15/50 (30%)**
-------------------------	---	-----------	------------	---------------	---------------

**Testes:**

Hyperplasien	♂	12/50 (24%)	18/50 (36%)	19/50 (38%)	9/50 (18%)
Adenome	♂	18/50 (36%)	14/50 (28%)	13/50 (26%)	9/50 (18%)
bilaterale Adenome	♂	18/50 (36%)	24/50 (48%)	27/50 (54%)	37/50 (74%)
Adenome, bilaterale inkl.	♂	36/50 (72%) <sup>f)</sup>	38/50 (76%)	40/50 (80%)	46/50 (92%)**

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  (Poly-3-Test)

Studienstart iso-Propylbenzol: 04.06.2001, Erhebung der historischen Kontrolldaten: 04.06.2001–25.08.2003 (NTP 2009)

Historische Kontrolldaten aus Inhalationsstudien:

a) 1/447, (0,2%  $\pm$  0,7%), Bereich: 0%–2%

b) 0/496

c) 4/449, (0,9%  $\pm$  1%), Bereich: 0%–2%d) 2/449, (0,4%  $\pm$  0,9%), Bereich: 0%–2%e) 6/449, (1,3%  $\pm$  1,4%), Bereich: 0%–4%f) 345/449, (76,8%  $\pm$  5,9%), Bereich: 66%–84%

Die Häufigkeit interstitieller Zellhyperplasien der Testes war nur bei den männlichen Tieren der 250 und 500 ppm-Gruppe, die Schwere der Ausprägung bei denen der 1000 ppm-Gruppe erhöht (36 und 38 % versus 24 % in Kontrollen). Bei den männlichen Tieren der 1000 ppm-Gruppe war nur einschließlich der bilateralen Adenome die Häufigkeit interstitieller Zelladenome der Testes signifikant erhöht (92 % versus 72 % in Kontrollen). Die Inzidenz war auch im Vergleich zu historischen Kontrollen aus Inhalationsstudien erhöht. Bei allen exponierten männlichen Ratten nahm die Inzidenz interstitieller Zelladenome ab, während die der bilateralen Zelladenome anstieg (siehe Tabelle 3). Interstitielle Zelladenome und Hyperplasien der Testes sind bei älteren F344/N-Ratten häufig vorkommende proliferative Läsionen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hyperplasien und der bilateralen Adenome und der iso-Propylbenzol-Exposition ist daher unklar (NTP 2009).

Aus den Tumorinzidenzen in der Nase der männlichen Ratten (empfindlichster neoplastischer Endpunkt) wurde eine BMD von 117 ppm und eine BMDL von 42 ppm berechnet (Adenome im respiratorischen Epithel: 0 %, 14 %, 37 % und 20 % bei 0,

250, 500 und 1000 ppm), bezogen auf ein „extra risk“ von 5 % mit dem Multistage-Modell unter Vernachlässigung der Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe, weil diese eine niedrigere Inzidenz als die Tiere der mittleren Konzentrationsgruppe zeigten (MAK 2013). Für weibliche Ratten konnte keine BMD berechnet werden, da die Tumoren keine Konzentrationsabhängigkeit zeigten. Die Inzidenz war in der niedrigsten Konzentrationsgruppe jedoch geringer als bei männlichen Tieren, die männlichen Tiere waren also empfindlicher.

Für Basalzellhyperplasien im olfaktorischen Epithel der männlichen Ratten (empfindlichster nicht-neoplastischer Endpunkt: 0 %, 38 %, 55 % und 52 % bei 0, 250, 500 und 1000 ppm) wurde eine BMD von 75 ppm und eine BMDL von 60 ppm, bezogen auf ein „extra risk“ von 5 % mit dem log-Probit-Modell unter Vernachlässigung der Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe errechnet, weil in dieser Gruppe ein Plateau der Wirkung erreicht wurde (MAK 2013).

### **Studien an Mäusen:**

B6C3F1-Mäuse wurden 105 Wochen lang, gegen 0, 250 oder 500 ppm iso-Propylbenzol exponiert (5d/w, 6h/d). Zusätzlich inhalierten weitere weibliche Tiere 125 ppm, und weitere männliche Tiere 1000 ppm. Die Mortalität war nur bei den männlichen Tieren bei 1000 ppm signifikant erhöht. Bei den überlebenden Tieren dieser Gruppe waren acht Wochen nach Studienbeginn die Körpergewichte erniedrigt, bei den weiblichen Tieren der 500 ppm-Gruppe nach 28 - 76 Wochen. Neoplastische Veränderungen wurden in dieser Studie vermehrt in Lunge und Leber beobachtet.

Lunge: Für Adenome und Karzinome der Alveolen bzw. Bronchiolen sowie für deren Summe waren die Inzidenzen mit positiven Trends bei allen Mäusen der Expositionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu den historischen Kontrollen aus Inhalationsstudien signifikant erhöht (siehe Tabelle 4). Zusätzlich wurde bei allen exponierten Tieren ein signifikanter Anstieg an multiplen Adenomen und Karzinomen der Alveolen bzw. Bronchiolen sowie an Hyperplasien und Alveolarepithel-Metaplasien der Bronchiolen beobachtet. In den Expositionsgruppen war bei den männlichen Mäusen die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Adenome und Karzinome, bei den weiblichen Mäusen die Zeitspanne bis zum erstmaligen Auftreten von Adenomen in der Lunge verkürzt. Zusätzlich wurden in den bei Mäusen durch iso-Propylbenzol induzierten Lungentumoren vermehrt Mutationen im Onkogen K-ras und im Tumorsuppressorgen p53 gefunden.

Leber: Bei den weiblichen Tieren wurden für die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und für die Summe aus Adenomen und Karzinomen ein positiver Trend und jeweils in der 500 ppm-Gruppe ein signifikanter Anstieg beobachtet. Die Inzidenz für diese Läsionen überschritten, die historischen Vergleichswerte für Kontrolltiere aus Inhalationsexperimenten, lagen aber innerhalb der historischen Kontrollwerte bezogen auf alle Zufuhrwege.

Bei den gegen 500 oder 1000 ppm exponierten männlichen Mäusen wurde ein signifikanter Anstieg an eosinophilen Foci in der Leber beobachtet. Bei allen exponierten männlichen Tieren war die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten hepatozellulären

Adenome bzw. Karzinome verkürzt (453, 381 und 391 Tage für niedrige, mittlere und hohe Konz. versus 551 Tag bei den Kontrolltieren).

Bei den männlichen Tieren der 1000 ppm-Gruppe wurde ein signifikanter Anstieg von Hämangiosarkomen der Milz beobachtet (4/50 (8 %) versus 0/50 in Kontrollen; Tabelle 4), der auch höher war als die historischen Kontrollwerte für alle Zufuhrwege (Range: 0-4 %, Mittelwert 1.4 %). NTP wertete die Rolle von iso-Propylbenzol bezüglich der erhöhten Inzidenz an Hämangiosarkomen als unsicher. Die Tumorzinzidenz lag zwar über den historischen Kontrollwerten, man würde allerdings bei einem Substanzeffekt auch gutartige Tumoren (Hämangiome) und Tumorstufen (angiomatöse Hyperplasien) erwarten, was in der Studie nicht der Fall war. Insgesamt bestehen daher Zweifel an der Substanzabhängigkeit des Befundes. Es wird in der Literatur berichtet, dass die Spontaninzidenz für Hämangiosarkome bei Mäusen (Range 2 - 5%, besonders in männlichen B6C3F1-Mäusen) im Vergleich mit der Ratte hoch ist (Cohen et al., 2009). Im Falle von nicht-DNA reaktiven Substanzen, die mit dem vermehrten Auftreten von Hämangiosarkomen in Verbindung gebracht wurden, wird eine lokale Gewebshypoxie und Makrophagen-aktivierung als möglicher Mechanismus vorgeschlagen, die dann mit einer Dysregulation der Angiogenese oder der Erythropoese einhergehen könnte mit nachfolgender Endothelzellproliferation.

In der Schilddrüse wurde ein statistisch signifikanter Trend für eine erhöhte Inzidenz an Follikelzelladenomen bei den männlichen Tieren der 1000 ppm-Gruppe beobachtet (3/50 (6 %) versus 0 % in Kontrollen), wobei dieser Wert am oberen Ende des Bereichs der historischen Kontrollwerte liegt (Range 0 - 6 %, Mittelwert 1,1 %). Dieser marginale Anstieg wurde vom NTP nur als möglicherweise substanzbedingt bewertet.

Die MAK-Kommission folgerte in ihrer Bewertung, dass die Daten der Maus wegen der speziesspezifisch höheren enzymatischen Aktivierung als bei der Ratte und noch mehr als beim Menschen für eine Übertragung auf den Menschen weniger geeignet sind als die der Ratte (siehe auch Cruzan et al. 2009).

**Tabelle 4**

Studie an Mäusen zur Kanzerogenität von iso-Propylbenzol nach inhalativer Aufnahme

		Expositionskonzentration (ml/m <sup>3</sup> )				
		0	125	250	500	1000
Überlebende	♂	38/50 (76%)	–	34/50 (68%)	30/50 (60%)	23/50 (46%)
	♀	37/50 (74%)	36/50 (72%)	39/50 (78%)	35/50 (70%)	–
<b>Tumoren und weitere Effekte an Organen, die Tumoren aufwiesen</b>						
<b>Lunge:</b>						
Metaplasien des Alveo- larepithels	♂	5/50 (10%)	–	43/50 (86%)**	42/50 (84%)**	39/50 (78%)**
	♀	0/50 (0%)	42/50 (84%)**	49/50 (98%)**	47/50 (94%)**	–
Hyperplasien der Bron- chiolen	♂	0/50 (0%)	–	11/50 (22%)**	17/50 (34%)**	18/50 (36%)**
	♀	0/50 (0%)	17/50 (34%)**	10/50 (20%)**	14/50 (28%)**	–
multiple Alveolar-/ Bronchial- adenome	♂	1/50 (0%)	–	12/50 (24%)**	15/50 (30%)**	20/50 (40%)**
	♀	0/50 (0%)	13/50 (26%)**	20/50 (40%)**	30/50 (60%)**	–
Alveolar-/ Bronchial- adenome, multiple inkl.	♂	13/50 (26%) <sup>a)</sup>	–	31/50 (62%)***	31/50 (62%)***	29/50 (58%)***
	♀	1/50 (2%) <sup>b)</sup>	26/50 (52%)***	36/50 (72%)***	38/50 (76%)***	–
multiple Alveolar-/ Bronchial- karzinome	♂	0/50 (0%)	–	8/50 (16%)**	20/50 (40%)**	17/50 (34%)**
	♀	0/50 (0%)	6/50 (12%)*	7/50 (14%)**	19/50 (38%)**	–
Alveolar-/ Bronchial- karzinome, multiple inkl.	♂	9/50 (18%) <sup>c)</sup>	–	19/50 (38%)*	32/50 (64%)***	33/50 (66%)***
	♀	3/50 (6%) <sup>d)</sup>	16/50 (32%)***	20/50 (40%)***	34/50 (68%)***	–

**Tabelle 4** (Fortsetzung)

Studie an Mäusen zur Kanzerogenität von iso-Propylbenzol nach inhalativer Aufnahme

Alveolar-/ Bronchial- adenome und -karzi- nome	♂	19/50 (38%) <sup>f)</sup>	–	38/50 (76%) <sup>***</sup>	42/50 (84%) <sup>***</sup>	43/50 (86%) <sup>***</sup>
	♀	4/50 (8%) <sup>f)</sup>	31/50 (62%) <sup>***</sup>	42/50 (84%) <sup>***</sup>	46/50 (92%) <sup>***</sup>	–
<b>Leber:</b>						
eosinophile Foci	♂	6/50 (12%)	–	5/50 (10%)	16/50 (32%) <sup>**</sup>	14/50 (28%) <sup>*</sup>
	♀	8/50 (16%)	11/50 (22%)	7/50 (14%)	14/50 (28%)	–
Adenome, multiple inkl.	♂	34/50 (68%) <sup>f)</sup>	–	33/50 (66%)	37/50 (74%)	35/50 (70%)
	♀	18/50 (36%) <sup>f)</sup>	23/50 (46%)	27/50 (54%)	29/50 (58%) <sup>*</sup>	–
Karzinome, multiple inkl.	♂	13/50 (26%) <sup>f)</sup>	–	18/50 (36%)	21/50 (42%)	17/50 (34%)
	♀	10/50 (20%) <sup>f)</sup>	7/50 (14%)	6/50 (12%)	12/50 (24%)	–
Adenome und Karzinome	♂	40/50 (80%) <sup>f)</sup>	–	42/50 (84%)	43/50 (86%)	41/50 (82%)
	♀	25/50 (50%) <sup>f)</sup>	26/50 (52%)	29/50 (58%)	36/50 (72%) <sup>*</sup>	–
<b>Hämatopoetisches System:</b>						
Hämangio- sarkome, Milz	♂	0/50 (0%) <sup>m)</sup>	–	0/50 (0%)	0/49 (0%)	4/50 (8%) <sup>*</sup>
	♀	0/49 (0%) <sup>f)</sup>	0/50 (0%)	3/50 (6%)	1/50 (2%)	–
<b>Schilddrüse:</b>						
Follikel- zelladenome	♂	0/50 (0%) <sup>p)</sup>	–	0/50 (0%)	0/49 (0%)	3/50 (6%)

Signifikanz: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  (Poly-3-Test)

Studienstart iso-Propylbenzol: 11.06.2001, Erhebung der historischen Kontrolldaten: 11.06.2001–18.08.2003 (NTP 2009)

Historische Kontrolldaten aus Inhalationsstudien:

- a) 92/449, (20,5% ± 5,3%), Bereich: 12%–26%
- b) 19/449, (4,2% ± 2,5%), Bereich: 2%–8%
- c) 64/449, (14,2% ± 4,6%), Bereich: 10%–24%
- d) 15/449, (3,4% ± 3,9%), Bereich: 0%–12%
- e) 146/449, (32,5% ± 5,9%), Bereich: 26%–44%
- f) 34/449, (7,6% ± 4%), Bereich: 2%–14%
- g) 196/449, (43,7% ± 10,9%), Bereich: 30%–68%
- h) 109/447, (24,4% ± 8,7%), Bereich: 12%–36%
- i) 107/449, (23,8% ± 4,6%), Bereich: 18%–32%
- j) 48/447, (10,7% ± 4,1%), Bereich: 6%–20%
- k) 264/449, (58,8% ± 9,6%), Bereich: 50%–80%
- l) 145/447, (32,4% ± 8,8%), Bereich: 22%–50%
- m) 6/444, (1,4% ± 1,5%), Bereich: 0%–4%
- n) 6/445, (1,3% ± 1,4%), Bereich: 0%–4%
- o) 5/441, (1,1% ± 2%), Bereich: 0%–6%



### **Relevanz der Lungentumoren an der Maus für den Menschen (MAK 2013)**

Es ist bekannt, dass relativ kleine, aromatische Moleküle, wie Styrol und Ethylbenzol, Substrate für die Enzyme Cytochrom P450 CYP2E1 und CYP2F darstellen (Cruzan et al. 2009; Green et al. 2001 b), wobei für iso-Propylbenzol keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen und dieser Stoffwechselweg für iso-Propylbenzol im Moment nur angenommen werden kann. Die zum CYP2F2 der Maus orthologen Cytochrome sind bei der Ratte CYP2F4 und beim Menschen bzw. Primaten CYP2F1 (Shultz et al. 1999). CYP2E1 kommt speziesspezifisch hauptsächlich in der Leber vor (Overton et al. 2008), während CYP2F bei Mäusen vor allem in der Lunge und weniger in der Leber lokalisiert ist (Zhang und Ding 2008).

Mäuse besitzen relativ hohe Gehalte an CYP2E1 in der Lunge, wobei dieses wie die anderen CYP450 insbesondere in den Clara-Zellen lokalisiert ist (Green et al. 1997). Bei der Maus beträgt der Anteil der Clara-Zellen im bronchiolären Epithel 67 %, bei der Ratte 59 % (Plopper et al. 1980 a). Die durch iso-Propylbenzol induzierten Lungentumoren wurden bei Mäusen in einem Bereich gefunden, in dem Alveolen und terminale Bronchiolen ineinander übergehen. Somit wäre es plausibel, dass die Tumorentstehung in der Lunge der Maus von den Clara-Zellen ausgeht. Dass in der Rattenlunge im Vergleich zur Maus weniger Clara-Zellen und deutlich weniger CYP2E1 immunhistochemisch nachgewiesen werden konnten (Green et al. 1997), würde erklären, warum bei der Ratte keine Lungentumoren auftraten.

Beim Menschen finden sich in den oberen Atemwegen praktisch keine Clara-Zellen (Bronchien 0 %, Bronchiolen 0,4 %), während in den terminalen Bronchiolen der Anteil der Clara-Zellen an den Epithelzellen 11 % und in den respiratorischen Bronchiolen 22 % beträgt (Boers et al. 1999). Die Clara-Zellen des Menschen unterscheiden sich auch morphologisch von denen der Maus, da sie bedeutend geringere Anteile an endoplasmatischem Retikulum aufweisen, der intrazellulären Lokalisation des CYP-Systems (Green et al. 2001 a; Plopper et al. 1980 b). Dementsprechend besitzt der Mensch nur sehr wenig CYP in den Clara-Zellen der Lunge; der Gesamtgehalt beträgt im Vergleich zur Rattenlunge nur etwa 3.7 % (Wheeler et al. 1992, siehe auch MAK 2013). Versuchsergebnisse an der Maus sind somit wegen der speziesspezifisch höheren Aktivierung für eine Übertragung auf den Menschen weniger geeignet als die der Ratte (Cruzan et al. 2009). In der MAK-Begründung 2013 wird gefolgert, dass es möglich wäre, dass es beim Menschen durch eine geringere Konzentration an Clara-Zellen und CYP2F wie bei der Ratte nicht zur Entstehung von Lungentumoren kommt.

### **Relevanz der Nasentumoren an der Ratte für den Menschen (MAK 2013)**

Eine Verstoffwechslung von iso-Propylbenzol durch CYP-abhängige Monooxygenasen ist auch in der Nase von Ratten zu erwarten. Im olfaktorischen Epithel von Ratten wurde eine hohe Aktivität von CYP2F4 sowie CYP2E1 gefunden (Green et al. 2001 b). In fetalem und adultem humanen Nasenmukosa-Gewebe wurde mittels Microarray-Untersuchungen die Genexpression von CYP2E1 und CYP2F1 nachgewiesen. Die Ergebnisse aus dem fetalen Gewebe wurden durch qualitative RT-PCR bestätigt (Zhang et al. 2005). Ein Nachweis von CYP2E1 und CYP2F1 auf Proteinebene wurde jedoch bislang in menschlichem Nasengewebe nicht berichtet. Der nasale Gehalt an CYP ist unter den extrahepatischen Geweben bei vielen Säugetierarten am höchsten, jedoch nicht beim Menschen (Ding und Kaminsky 2003). Die Metabolisierung von iso-Propylbenzol



über CYP2F, falls sie überhaupt stattfindet, wird beim Menschen als weit geringer als bei der Ratte eingeschätzt.

### **Relevanz der Bildung von $\alpha$ -Methylstyrol**

Bei  $\alpha$ -Methylstyrol handelt es sich um einen Metaboliten des iso-Propylbenzols, der nach oraler Gabe in der ausgeatmeten Luft von Mäusen, jedoch kaum in der von Ratten nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt Metabolismus). Da  $\alpha$ -Methylstyrol zu  $\alpha$ -Methylstyroloxid umgesetzt werden kann, welches im Salmonella-Mutagenitätstest genotoxisch ist, wurde vermutet, dass  $\alpha$ -Methylstyrol eine Rolle bei der Induktion von Lungentumoren durch iso-Propylbenzol bei Mäusen spielt (Chen et al. 2011; Rosman et al. 1986). Bei Mäusen und Ratten werden nach Inhalation von  $\alpha$ -Methylstyrol ähnliche Effekte wie nach Inhalation von iso-Propylbenzol beobachtet, z. B. Hyperplasien des olfaktorischen Epithels. Allerdings zeigte  $\alpha$ -Methylstyrol keinen kanzerogenen Effekt auf die Lunge von Mäusen. Daher folgerte das NTP, dass  $\alpha$ -Methylstyrol nicht der einzige kanzerogene Metabolit sein kann.

Aufgrund der NTP-Studien ordnete IARC iso-Propylbenzol in Gruppe 2 B ein („possibly carcinogenic to humans“) (IARC 2012). iso-Propylbenzol wurde von MAK-Kommission in Kategorie 3 B für Kanzerogene eingestuft (MAK 2013), da der Metabolismus in der humanen Lunge abschließend nicht ausreichend geklärt ist, somit Daten zum Wirkungsmechanismus fehlen und iso-Propylbenzol im Vergleich zu Ethylbenzol eine stärkere kanzerogene Wirkung auf den Atemtrakt von Mäusen ausübt.

## **11. MAK-Wert**

DFG leitete auf Basis einer 14-Wochen- und einer 2-Jahresstudie einen MAK-Wert ab, da es sich bei iso-Propylbenzol nicht um einen genotoxischen Stoff handelt (MAK 2013).

Ab 62,5 ppm waren bei männlichen Ratten nach 14-wöchiger Inhalation die relativen Leber- und Nierengewichte signifikant erhöht. Die beobachtete Erhöhung der Nierengewichte bei männlichen Ratten lässt sich auf den geschlechts- und speziesspezifischen Mechanismus der  $\alpha$ 2u-Globulin-Nephropathie zurückführen, der für den Menschen nicht relevant ist. Aus der BMDL für Lebergewichtserhöhung (Zunahme um eine Standardabweichung vom Kontrollwert) von 35 ppm der 14-Wochen-Studie an Ratten und der BMDL<sub>05</sub> von 42 ppm für Adenome der Nase der männlichen Ratten in der 2-Jahresstudie konnte ein MAK-Wert von 10 ppm abgeleitet werden. Es wurde geschlossen, dass die Einhaltung dieses MAK-Wertes auch vor der bei Mäusen beobachteten kanzerogenen Wirkung an der Lunge schützt, da davon auszugehen ist, dass der Mensch eine wesentlich geringere metabolische Aktivität gegenüber aromatischen Molekülen in den respiratorischen Geweben besitzt. Für die bei weiblichen Mäusen ab 62,5 ppm aufgetretene chronische fokale Leberentzündung wurde der Abstand zum MAK-Wert in Anbetracht der geringen Ausprägung des Effekts als ausreichend groß angesehen.

## 12. Ableitung des AGW

iso-Propylbenzol wirkt beim Tier an Haut, Augen und Respirationstrakt leicht reizend. Kritische Wirkungen nach wiederholter inhalativer Exposition sind die tumorinduzierende Wirkung an der Lunge von Mäusen und der Nase von Ratten, sowie die Effekte auf die Leber bei Mäusen und Ratten. Evidenz für eine Genotoxizität liegt nicht vor. Die empfindlichste nicht kanzerogene Wirkung stellen die Effekte auf die relativen Leber- und Nierengewichte bei der männlichen Ratte dar, wobei die Nierenbefunde aufgrund des speziesspezifischen Wirkmechanismus (alpha 2u-Globulin-Nephropathie) für den Menschen als nicht relevant angesehen werden. Eine BMDL von 35 ppm wurde für die Lebergewichtserhöhung an der männlichen Ratte (Zunahme um eine Standardabweichung) nach 14-wöchiger Inhalation errechnet (MAK 2013).

Mit diesem Wert sollen die weiteren Berechnungen zur Ableitung eines AGW durchgeführt werden. Auf einen Zeitextrapolationsfaktor von subchronischer auf chronische Exposition wird verzichtet, da in der Lebenszeitstudie an der Ratte histopathologisch keine Leberschädigungen selbst bei weit höheren Konzentrationen beschrieben wurden. Deshalb ist zu erwarten, dass dieser Effekt bei chronischer Exposition über die Zeit nicht weiter kumuliert. Zudem war in der subakuten Inhalationsstudie bei 250 ppm und männlichen Ratten das Ausmaß der relativen Lebergewichtserhöhung höher (+15 %) als in der subchronischen Studie bei 250 ppm (+10 %). Somit ist keine stärkere Effektausprägung mit zunehmender Expositionsdauer erkennbar.

Die Ratte war im Vergleich zur Maus bezüglich der Lebergewichtserhöhung die sensitive Spezies, weiterhin war nur das relative Organgewicht ohne histopathologisches Korrelat verändert und es wurden bei der Ratte selbst nach Lebenszeitexposition keine Hinweise für substanzspezifische Leberschädigungen gefunden. Die Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter (transienter Anstieg an Gallensäuren im Serum und ein leichter und vorübergehender Rückgang der Aktivität der Alaninaminotransferase) können mit Enzyminduktionsvorgängen in der Leber erklärt werden. Insgesamt werden die Befunde in der niedrigsten Konzentration zwar als behandlungsbedingt, aber nicht als advers bewertet (LOEC 62,5 ppm; NOAEC 62,5 ppm).

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen würde bei einem Startpunkt für die Ableitungen auf der Grundlage des NOAEC (62,5 ppm) bei Anwendung des Standardfaktors für die Intraspeziesvariabilität von 5 ein Wert resultieren, der etwas oberhalb des MAK-Wertes liegt, während der resultierende Wert bei Berechnung auf der Grundlage des BMDL (35 ppm) etwas niedriger liegen würde.

Fazit: Im Sinne einer Harmonisierung kann der MAK-Wert übernommen werden, weil die Ableitung eines AGW auf derselben Datenbasis trotz etwas unterschiedlicher Methodik zu einem vergleichbaren Wert führt.

Aufgrund der überwiegend systemischen Wirkung nach wiederholter inhalativer Exposition und der nur leichten bis mäßigen Reizwirkung am Atemtrakt, schützt dieser Grenzwert auch vor lokal irritativen Wirkungen, die erst bei mehrfach höheren Konzentrationen beobachtet wurden (berechneter BMDL<sub>05</sub> von 60 ppm bzw. BMD<sub>05</sub> von 75 ppm für Basalzellhyperplasie im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten in der 105 Wochen Inhalationsstudie).

### 13. Plausibilitätsbetrachtungen bezüglich der krebserzeugenden Wirkung:

Im Folgenden werden Risikoüberlegungen für die neoplastischen Veränderungen in den Inhalationsstudien an Ratte und Maus angestellt im Vergleich mit dem AGW, der auf Basis von systemisch-toxischen Effekten abgeleitet wurde.

#### Ratte

Nach chronischer inhalativer Exposition gegenüber iso-Propylbenzol wurden bei männlichen Ratten ab 250 ppm Adenome in der Nase und bei höheren Konzentrationen neoplastische Befunde in den Nieren beobachtet. Die Befunde in der Niere bei den männlichen Tieren als Folge der spezies- und geschlechtsspezifischen alpha2u Globulin-Nephropathie gelten als für den Menschen nicht relevant (Hard et al. 1993) und werden daher in der weiteren Betrachtung nicht miteinbezogen.

Die MAK-Kommission errechnete aus den Tumorinzidenzen für die Adenome im respiratorischen Epithel bei den männlichen Ratten (empfindlichster neoplastischer Endpunkt eine BMD<sub>05</sub> von 117 ppm. Nach dem üblichen Verfahren des AGS wird bei Anwendung des Benchmarkverfahrens normalerweise zwar die BMD<sub>10</sub> herangezogen. Im vorliegenden Fall soll in Übereinstimmung mit MAK mit einem „extra risk“ von 5% weitergerechnet werden. Der BMD<sub>05</sub> Wert aus dem Tierexperiment wird nun extrapoliert auf eine humanäquivalente Benchmarkdosis hBMD<sub>05</sub> bezogen eine mögliche Exposition am Arbeitsplatz (siehe unten). Der so erhaltene hBMD<sub>05</sub> Wert von 119 ppm ist etwa um den Faktor 12 größer als der vorgeschlagene AGW-Wert von 10 ppm. Eine lineare Extrapolation der Krebsrisiken in den Niedrigdosisbereich wird als zu konservativ angesehen, da für iso-Propylbenzol keine Hinweise auf einen genotoxischen Wirkmechanismus vorliegen. Aus Plausibilitätsgründen könnte man dennoch eine solche Extrapolation vornehmen, um die aus den Nasenadenomen resultierenden Krebsrisiken abzuschätzen. Dabei muss zusätzlich die höhere Sensitivität der Ratte für diesen Effekt berücksichtigt werden. Für diese höhere Sensitivität wird pragmatisch ein Faktor von 10 angenommen. Mit einer solchen konservativen linearen Abschätzung läge das Akzeptanzrisiko (2013) auf der Höhe des AGW von 10 ppm ( $0,4\% \times 119 \text{ ppm} / 5\% = 9,5 \text{ ppm}$ ). Dies weist bei Einhaltung des AGW-Wertes auf kein zu berücksichtigendes zusätzliches Risiko für den Menschen bezüglich neoplastischer Veränderungen in der Nase hin.

Berechnung:

#### Adenome in der Nase von männlichen Ratten

Startpunkt BMD<sub>05</sub> (MAK 2013): 117 ppm

Der BMD<sub>05</sub> Wert umgerechnet auf eine Exposition am Arbeitsplatz:  
(8h/d, 48 Wo./Jahr, 40 Jahre, erhöhte Atemtätigkeit)

$$\text{hBMD}_{05} = 117 \text{ ppm} \times 75/40 \times 52/48 \times 6/8 \times 6,7/10 = 119 \text{ ppm}$$

## Maus

Mäuse entwickelten ab 125 ppm Neoplasien in der Lunge und bei 500 ppm in der Leber. Bezüglich der Effekte in der Leber wurden bei weiblichen Tieren minimale chronische, fokale Entzündungen bis hin zu Adenomen und bei männlichen Tieren eosinophile Foci gesehen. In Analogie zu dem postulierten Wirkmechanismus des strukturell ähnlichen Ethylbenzols könnten die neoplastischen Veränderungen bei den weiblichen Mäusen sowie die eosinophilen Foci bei den männlichen Tieren auf eine erhöhte Zellproliferation in Folge einer chronischen Schädigung des Organs zurückzuführen sein. Es ist bekannt, dass die B6C3F1-Maus eine hohe Hintergrundrate und eine besondere Empfindlichkeit bezüglich Lebertumoren aufweist (Grisham, 1996). Insbesondere wenn eine Substanz nicht genotoxisch ist, bestehen Zweifel, ob die Kriterien erfüllt sind, um die Substanz als krebserzeugend für den Menschen zu bewerten (AGS, 2008). Da für die AGW-Ableitung bereits Lebereffekte an der Ratte herangezogen wurden, die bei wesentlich niedrigeren Konzentrationen als die Lebertumore bei der Maus beobachtet wurden (BMDL, Ratte, Lebergewichtserhöhung: 35 ppm; erhöhte Inzidenz für Adenome und Karzinome, Maus: 500 ppm) und für iso-Propylbenzol kein Verdacht für Genotoxizität besteht, werden die Lebertumore bei der Maus für eine Risikoabschätzung als nicht relevant betrachtet.

Bezüglich der Lungentumore nimmt man an, dass eine Metabolisierung von iso-Propylbenzol in der Mauslunge durch CYP2F in Clarazellen stattfindet, es aber beim Menschen durch eine geringere Anzahl an Clarazellen im Respirationstrakt und eine geringere Konzentration an CYP2F nicht zur Entstehung von Lungentumoren kommt (siehe auch Abschnitt 10.2; Cruzan et al., 2009). Eine quantitative Abschätzung des möglichen Risikos für diese Lungentumore bei der Maus wird daher nicht durchgeführt.

### Zusammenfassung der Plausibilitätsbetrachtungen:

Eine Extrapolation der  $BMD_{05}$  aus der 2-Jahresinhalationsstudie für Nasentumore an der Ratte auf eine humane Äquivalentkonzentration am Arbeitsplatz unterstützt den auf Basis von systemischer Organtoxizität abgeleiteten AGW.

## 14. Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) und OEL anderer Organisationen

Von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe wurde für iso-Propylbenzol ein MAK-Wert von  $10 \text{ ml/m}^3$  (ppm) bzw.  $50 \text{ mg/m}^3$  mit einer Spitzenbegrenzung der Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4, sowie Hinweisen auf Hautresorption „H“ abgeleitet (MAK 2013). Bezüglich krebserzeugender Wirkung erfolgte eine Einstufung in Kategorie 3 B und bezüglich fruchtschädigender Wirkungen in Gruppe C.

TRGS 900: 20 ppm ( $100 \text{ mg/m}^3$ ); 2,5 (I); H, Y (Herkunft EU RL 2009/39/EG)

EU OEL: 20 ppm ( $100 \text{ mg/m}^3$ ), TWA (2009), 50 ppm STEL

ACGIH TLV: 50 ppm ( $245 \text{ mg/m}^3$ ), TWA (2003)

AEGL Werte (2006):

ppm	10 min	30 min	60 min	4hr	8hr
AEGL 1	50	50	50	50	50
AEGL 2	550	320	300	190	130
AEGL 3	1300	980	760	430	300

**15. Schlussfolgerung**

Die akute systemische Toxizität von iso-Propylbenzol im Tierversuch ist gering. Die Substanz wirkt beim Tier an Haut, Augen und Respirationstrakt leicht reizend. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Mutagenität weisen auf keine genotoxische Eigenschaften. Zielorgane nach wiederholter Inhalation sind in tierexperimentellen Studien Nieren, Leber und Atemwege. Nach Exposition über die Lebenszeit wurde eine tumorinduzierende Wirkung an der Lunge von Mäusen und der Nase von Ratten beobachtet. Analogien zum strukturverwandten Ethylbenzol weisen im Vergleich zum Menschen auf eine speziesspezifische höhere Sensitivität von Ratte und Maus hinsichtlich des krebserzeugenden Potentials.

Für iso-Propylbenzol wird ein AGW auf Basis des empfindlichsten Endpunkts der nicht-karzinogenen Toxizität (Lebergewichtserhöhung) abgeleitet, der auch durch Plausibilitätsbetrachtungen bezüglich krebserzeugender Wirkungen gestützt wird.

Es gibt keine Hinweise auf eine fruchtschädigende Wirkung, da bis in hohe Konzentrationen keine fetotoxischen oder teratogenen Wirkungen gesehen wurden. Der Abstand des NOAEC zum AGW beträgt mindestens 120. Daher wird eine Einstufung in Kategorie Y vorgenommen.

Eine relevante Hautaufnahme von iso-Propylbenzol ist in Analogie zu anderen Alkylbenzolen zu vermuten. Daher erfolgt eine Ausweisung mit der Anmerkung "H".

Wie für den MAK-Wert wird eine Spitzenbegrenzung nach Kategorie II mit Überschreitungsfaktor 4 vorgeschlagen, da in niedrigen Konzentrationen systemisch toxische Wirkungen im Vordergrund stehen.

Im Tierversuch fanden sich keine Hinweise auf hautsensibilisierenden Wirkungen.

AGW:	10 ppm (50 mg/m <sup>3</sup> )
Überschreitungsfaktor:	Kategorie II (Überschreitungsfaktor 4)
Perkutane Aufnahme:	H
Reproduktionstoxizität:	Y

## 16. Literatur

AGS (2008). Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS). Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertfestsetzung am Arbeitsplatz

AEGL, 2006. <http://www.epa.gov/oppt/aeql/pubs/rest140.htm>

Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FBJM (1999) Number and proliferation of Clara cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1585–1591

Chemical Manufacturers Association (1986) An analysis of genotoxicity assays on cumene. NTIS/OTS0522837, EPA/OTS Doc ID 40-8692136, NTIS, Springfield, VA, USA

Chen LJ, Wegerski CJ, Kramer DJ, Thomas LA, McDonald JD, Dix KJ, Sanders JM (2011) Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos* 39: 498–509

Cohen SM et al. (2009). Hemangiosarcoma in rodents: Mode of action Evaluation and Human Relevance. *Toxicological Sciences*, 111 (1), 4-18

Cruzan G, Bus J, Banton M, Gingell R, Carlson G (2009) Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: An endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 55: 205–218

Cushman JR, Norris JC, Dodd DE, Darmer KI, Morris CR (1995) Subchronic inhalation toxicity and neurotoxicity assessment of cumene in Fischer 344 rats. *J Am Coll Toxicol* 14: 129–147

Ding X, Kaminsky LS (2003) Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 149–173

ECHA, 2013. Disseminiertes REACH Dossier.

[http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d897ba1-2a86-010e-e044-00144f67d249/DISS-9d897ba1-2a86-010e-e044-00144f67d249\\_DISS-9d897ba1-2a86-010e-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d897ba1-2a86-010e-e044-00144f67d249/DISS-9d897ba1-2a86-010e-e044-00144f67d249_DISS-9d897ba1-2a86-010e-e044-00144f67d249.html)

Green T, Mainwaring GE, Foster JR (1997) Trichloroethylene-induced mouse lung tumors: studies of the mode of action and comparison between species. *Fundam Appl Toxicol* 37: 125–130

Green T, Toghil A, Foster JR (2001a) The role of cytochromes P-450 in styrene induced pulmonary toxicity and carcinogenicity. *Toxicology* 169: 107–117

Green T, Lee R, Toghil A, Meadowcroft S, Lund V, Foster J (2001b) The toxicity of styrene to the nasal epithelium of mice and rats: studies on the mode of action and relevance to humans. *Chem Biol Interact* 137: 185–202

Grisham JW (1996). Interspecies comparison of liver carcinogenesis: implications for cancer risk assessment. *Carcinogenesis*, 18, 59-81

Gulf Oil Products Company (1984) Hepatocyte primary culture/DNA repair test for cumene and cell transformation test of cumene with cover letter dated 122084 and attachment. NTIS/OTS0512292, EPA/OTS Doc ID 40-8492086, NTIS, Springfield, VA, USA

Gulf Oil Corporation (1985a). CHO/HGPRT test on cumene with coverletter. OTS 0206775, New Doc. ID 878216011

Gulf Oil Corporation (1985b). Micronucleus test of cumene with coverletter. OTS 0206775, New Doc. ID 878216015

Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, Harada T, Kaufmann W, Knippel A, Küttler A, Malarkey DE, Maronpot RR, Nishikawa A,, Nolte T, Schulte A, Strauss V and York MJ (2012). Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes - Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop, *Toxicol Pathol* 2012 40: 971

Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of  $\alpha_2$ -globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubular neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect* 99: 313–349

IARC (2012). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 101. Cumene, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-009.pdf>

MAK Nachtrag (2013). Iso-Propylbenzol (Cumol; 2-Phenylpropan)

MAK Begründung (1996). Cumol

Malarkey D (2011) Mitteilung zu den NTP-Studien zu Cumol, E-Mail an das MAK-Kommissionssekretariat vom 21. Juni 2011

Monsanto Company (1984) Initial submission: Cumene health studies (acute toxicity, eye and skin irritation; and Ames/Salmonella mutagenicity assay) with cover letter dated 042784. NTIS/OTS0001073, EPA/OTS Doc ID FYI-OTS-0794-1073, NTIS, Springfield, VA, USA

Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR, McDougal JN (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ Res* 55: 51–63

NTP (National Toxicology Program) (2009) Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 542, NIH Publication No. 09-5885, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LTrpts/tr541.pdf>

NTP (National Toxicology Program) (2012). Final report on the Cumene (CASNR 98-82-8) genotoxicity studies, Oct 20, 2012,  
[http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ROC/thirteenth/GenoToxStudies/CumeneGTox\\_508.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ROC/thirteenth/GenoToxStudies/CumeneGTox_508.pdf)

Overton LC, Hudder A, Novak RF (2008) The CYP2E subfamily. In: Ioannides C (Hrsg) *Cytochromes P450: role in the metabolism and toxicity of drugs and other xenobiotics*, Royal Society of Chemistry, London, 276–308

Plopper CG, Mariassy AT, Hill LH (1980 a) Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung: I. A comparison of rabbit, guinea pig, rat, hamster, and mouse. *Exp Lung Res* 1: 139–154

Plopper CG, Hill LH, Mariassy AT (1980 b) Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung: III. A study of man with comparison of 15 mammalian species. *Exp Lung Res* 1: 171–180

Rosman LB, Beylin VG, Gaddamidi V, Hooberman BH, Sinsheimer JE (1986) Mutagenicity of para-substituted alpha-methylstyrene oxide derivatives with *Salmonella*. *Mutat Res* 171: 63–70

Shultz MA, Choudary PV, Buckpitt AR (1999) Role of murine cytochrome P-4502F2 in metabolic activation of naphthalene and metabolism of other xenobiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 281–288

SRC (Syracuse Research Corporation) (2011) PhysProp database,  
<http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>

Susten AS, Niemeier RW, Simon SD (1990) In vivo percutaneous absorption studies of volatile organic solvents in hairless mice. II. Toluene, ethylbenzene and aniline. *J Appl Toxicol* 10: 217–225

Tegeris JS und Balster RL (1994). A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22, 240-250

USEPA (US Environmental Protection Agency) (1997) Toxicological review of cumene (CAS No. 98-82-8), USEPA, Washington, DC, USA,  
<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0306tr.pdf>

USEPA (2007) Acute exposure guideline levels (AEGs) for cumene (CAS Reg. No. 98-82-8), Inter-im 1, 8/2007, USEPA, Washington, DC, USA,  
[http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/cumene\\_tsd\\_interimversion1\\_8\\_28\\_07.pdf](http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/cumene_tsd_interimversion1_8_28_07.pdf)

Wheeler CW, Wrighton SA, Guenther TM (1992) Detection of human lung cytochrome P450IIE1 and cytochrome P450IIIA. *Biochem Pharmacol* 44: 183–186

Zhang X, Zhang QY, Liu D, Su T, Weng Y, Ling G, Chen Y, Gu J, Schilling B, Ding X (2005) Expression of cytochrome P450 and other biotransformation genes in fetal and adult human nasal mucosa. *Drug Metab Dispos* 33: 1423–1428



Zhang QY, Ding X (2008) The CYP2F, CYP2G and CYP2J subfamilies. In: Ioannides C (Hrsg) Cytochromes P450: role in the metabolism and toxicity of drugs and other xenobiotics, Royal Society of Chemistry, London, 310–344

## Cumene, CAS 98-82-8

### Einstufung EU:

#### Regulation (EC) No 1272/2008 Annex VI

R10, Xn; R65, Xi; R37, N; R51-53

**GHS:** Flam. Liq. 3 (H226), Asp. Tox. 1 (H304), STOT SE 3 (H335), Aquatic Chronic 2 (H411)

**Reach – Tier 1**

### IARC-Klassifizierung:

Group 2B (possibly carcinogenic to humans)

### Wirkprinzip:

### Metabolismus:

- a) oxidativ → 1) 2-Phenyl-2-propanol → 2-Phenyl-1,2-propandiol und 2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure  
2) 2-Phenyl-2-propanol → alpha-Methylstyrol  
3) 2-Phenyl-2-propanol → Arenoxide
- b) reduktiv → -
- c) Umlagerung → -

### Akute Toxizität:

- Ratte, oral LD<sub>50</sub> 1400 – 1900 mg/kg KG
- Kaninchen, dermal LD<sub>50</sub> > 3160 mg/kg KG
- Ratte, inhalativ LC<sub>50</sub> 8000 ppm (ca. 40 mg/l; Dampf, 4h)