

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

Butindiol

Nr. 117

CAS-Nr. 110-65-6



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

Butindiol

2-Butyne-1,4-diol

1 Zusammenfassung und Bewertung

In verschiedenen Versuchen zur Verteilung, zur Metabolisierung und zur Ausscheidung von Butindiol ist nicht radioaktiv markiertes Butindiol oder radioaktiv markiertes (^{14}C)-Butindiol an je 5 bis 6 adulte männliche Fischer-344-Ratten, Sprague-Dawley-Ratten oder B6C3F1-Mäuse einmalig dermal, intravenös oder oral verabreicht worden. Nach diesen Untersuchungen wird Butindiol unabhängig von der Art der Verabreichung hauptsächlich über den Urin aus dem Körper eliminiert. Nach dermalen Gabe wird Butindiol nur minimal resorbiert ($\leq 10\%$); davon werden innerhalb von 72 Stunden ca. 20 % mit dem Urin über die Niere, ca. 10 % als CO_2 über die Atmung und ca. 9 % mit den Fäzes über den Darm ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe erfolgt die Elimination sehr rasch mit über 70 % innerhalb von 24 Stunden, und zwar im Zeitraum von 72 Stunden zu ca. 51 % über die Niere mit dem Urin, ca. 22 % über die Atmung als CO_2 und ca. 16 % über den Darm mit den Fäzes. Die Halbwertszeit im Blut beträgt < 30 Minuten. Dabei wird Butindiol zu etwa 60 % in die Galle sezerniert und zu einem großen Teil über den enterohepatischen Kreislauf wieder reabsorbiert, um anschließend hauptsächlich mit dem Urin und als CO_2 ausgeschieden zu werden. In der Galle sind als zwei Metaboliten von Butindiol 4,4-bis(S-Glutathionyl)-2-hydroxytetrahydrofuran und 3-(S-Glutathionyl)-2(5H)-furanon identifiziert worden. Metabolisch scheint Butindiol durch die Alkoholdehydrogenase in der Leber toxisiert, d. h. zu einem toxischen Metaboliten aktiviert zu werden. So hat Butindiol nach intraperitonealer Verabreichung hoher Dosen an Wistar-Ratten dosisabhängig Todesfälle und ausgeprägte toxische Effekte verursacht, was durch eine Vorbehandlung mit Pyrazol, das die Alkoholdehydrogenase kompetitiv hemmt, verhindert werden konnte. Auch mit Rattenleberextrakt ist gezeigt worden, dass Butindiol ein Substrat für die Alkoholdehydrogenase ist und dass Pyrazol die Oxidation und damit die Metabolisierung von Butindiol kompetitiv hemmt. Aus diesen Versuchen kann gefolgert werden, dass für die toxischen Wirkungen von Butindiol die Produkte des oxidativen Metabolismus verantwortlich sind.

Butindiol ist nach den vorliegenden Untersuchungen zur akuten Toxizität bei oraler Gabe giftig (LD_{50} Ratte oral meist um 100 mg/kg Körpergewicht),

bei inhalativer Exposition ebenfalls giftig (LC_{50} , 4 Stunden, bei der Ratte ca. 690 mg/m^3) und bei dermalen Aufnahme wässriger Lösungen gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte dermal 659 mg/kg Körpergewicht). Dabei stehen an klinischer Symptomatik Apathie, Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe und Diarrhö sowie bei der Sektion Blutfülle der inneren Organe, Lungenödem mit -hämorrhagien und toxische Leberverfettung im Vordergrund. Die Ergebnisse einer inhalativen Exposition im Inhalations-Risiko-Test sind abhängig von der Temperatur, bei der die Atmosphäre erzeugt wird, und der Expositionszeit. So haben alle 12 Ratten die 8-stündige Exposition einer bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$ mit Butindiol angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre überlebt, während eine bei $70 \text{ }^\circ\text{C}$ erzeugte Atmosphäre für 2 Stunden vertragen und für 8 Stunden von 6/6 Ratten nicht überlebt worden ist. Bei Mäusen treten nach 2-stündiger Exposition gegenüber den bei 35 bis $40 \text{ }^\circ\text{C}$ flüchtigen Dämpfen von Butindiol Anzeichen von Schleimhautreizung, motorische Erregung mit anschließender Depression und Todesfälle auf. Bei der Sektion und lichtmikroskopischen Untersuchung zeigen sich Blutfülle der inneren Organe und des Gehirns, Hämorrhagien und Bronchitis in der Lunge sowie tubuläre Degeneration in den Nieren.

Nach 5-tägiger oraler Applikation von 5, 10 oder 20 mg Butindiol/kg Körpergewicht per Schlundsonde werden bei Ratten außer einer dosisabhängigen Erhöhung des Cholesterins bei männlichen Tieren, die nur in der hohen Dosisgruppe signifikant gewesen ist, keine substanzbedingten Effekte beobachtet. Auch bei der Überprüfung der Neurofunktionen haben sich keine pathologischen Befunde gezeigt. Bei oraler Verabreichung von 1, 10 oder 100 mg Butindiol/kg Körpergewicht an Ratten über 2 Wochen liegt der no observed adverse effect level (NOAEL) ebenfalls bei 10 mg/kg Körpergewicht, nach 4-wöchiger oraler Gabe bei 1 mg/kg Körpergewicht, wobei es in der 4-Wochen-Studie ab 10 mg/kg Körpergewicht zu Blutfülle in den inneren Organen, Lungenödem, ausgeprägter tubulärer Degeneration der Niere sowie diffusen parenchymalen Nekrosen und fettiger Degeneration in der Leber gekommen ist. Zusätzlich werden hämatologische Veränderungen im Sinne einer Anämie beschrieben. In einer Konzentrationsfindungsstudie nach OECD-Richtlinie Nr. 412 und EEC-Richtlinie 92/69/EEC sind je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 25, 100 oder 300 mg Butindiol ($99,5 \%$ rein)/ m^3 als Flüssigkeitsaerosol einer wässrigen Lösung 6 Stunden täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen ausgesetzt worden. Zusammenfassend hat Butindiol in der Konzentration von 300 mg/m^3 für 5 Tage ver-

abreicht eine systemische Toxizität bei männlichen und weiblichen Ratten, die sich durch funktionelle und morphologische Schädigungen der Leber einschließlich erhöhter Urobilinogenwerte im Urin und durch eine retardierte Körpergewichtsentwicklung ausgezeichnet hat, verursacht. Außerdem hat diese Konzentration lokal Entzündungen und/oder Epithelveränderungen in den Nasenhöhlen und im Larynx hervorgerufen. Da auch in der mittleren Konzentration von 100 mg/m³ das Urobilinogen im Urin erhöht gewesen ist, lokal in der Nase und im Larynx Effekte aufgetreten sind und selbst in der niedrigen Konzentrationsgruppe (25 mg/m³) als Hinweis auf eine toxische Leberparenchymschädigung vermehrt erhöhte Urobilinogenwerte im Urin sowie Entzündungszeichen und/oder Epithelveränderungen im Larynx festgestellt worden sind, ist in der 5-Tage-Studie keine no observed adverse effect concentration (NOAEC) gefunden worden. In der anschließenden subakuten inhalativen Neurotoxizitätsstudie nach OECD-Richtlinien Nr. 412/413, EEC-Richtlinie 92/69/EEC und US EPA Health Effects Testing Guidelines 40 CFR §§ 798.6059, 798.6200 und 798.6400 sind je 16 männliche und 16 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,5, 5 oder 25 mg Butindiol (99,5 % rein)/m³ als Flüssigkeitsaerosol einer wässrigen Lösung 6 Stunden täglich ausgesetzt worden. Um die Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung zu erforschen, ist die Hälfte der Tiere als Satellitengruppe nur 15 Versuchstage (10 Expositionen) mitgeführt worden, die andere Hälfte über 30 Versuchstage (20 Expositionen). Zusammenfassend hat keine der eingesetzten Konzentrationen eine systemische Toxizität verursacht. So sind weder bei der Functional Observational Battery und bei den motorischen Aktivitätsmessungen noch bei den neurohistopathologischen Untersuchungen statistisch oder biologisch relevante neurotoxikologische Veränderungen gefunden worden. Auch sind keinerlei substanzbedingte klinische, klinisch-chemische, hämatologische oder makro- und mikropathologische Veränderungen beobachtet worden. Die hohe und die mittlere Konzentration (25 und 5 mg/m³) haben aber sowohl nach 10 als auch nach 20 Expositionen zu lokalen Reizeffekten im oberen Respirationstrakt geführt. Wenn es auch Anzeichen dafür gegeben hat, dass die Inzidenz an Entzündungen im oberen Respirationstrakt mit der Verlängerung der Expositionszeit und mit der Erhöhung der Konzentration zugenommen hat, so konnte aber im Schweregrad der histopathologischen Veränderungen keine Zunahme festgestellt werden (alle histopathologischen Befunde wurden als minimal bis leicht bezeichnet). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 5-tägigen Konzentrationsfin-

dungsstudie sowie der Satellitengruppen mit 10 Expositionen gibt es keine Hinweise auf eine kumulative systemisch-toxische Wirkung bei Verlängerung der Expositionszeit auf 20 Expositionen bis zu Konzentrationen von 25 mg/m³. Die im Larynx und in der Trachea befundeten Effekte sind als unspezifische Auswirkung der lokalen Reizungen durch Deposition des Butindiol-Aerosols in den aerodynamischen Engstellen des Larynx und der trachealen Bifurkation zu interpretieren. Die NOAEC für die systemische Toxizität hat 25 mg/m³ (höchste eingesetzte Konzentration) betragen, für die lokale Toxizität im oberen Respirationstrakt 0,5 mg/m³.

In zahlreichen Studien zur Haut- und Augenreizwirkung an Kaninchen ist Butindiol in verschiedenen Zubereitungen und Verdünnungen untersucht worden, wodurch die Ergebnisse unterschiedlich ausgefallen sind. Bis zu einer Konzentration von 20 % in wässriger Lösung hat Butindiol nicht reizend an der Haut gewirkt, darüber liegende Konzentrationen haben Reiz- bis Ätzwirkungen verursacht. Reines, festes, unverdünnt als Pulver appliziertes Butindiol hat ätzend an der Haut und am Auge gewirkt.

Butindiol hat in zwei validen Untersuchungen beim Meerschweinchen keine hautsensibilisierende Wirkung gezeigt. In einer dritten validen Studie haben 5 von 20 Meerschweinchen an beiden Ablesezeitpunkten bei eindeutig negativer Kontrollgruppe positiv reagiert, sodass Butindiol schwach sensibilisierend gewirkt hat. In einer Untersuchung an Meerschweinchen mit intradermaler Injektion einer 10-prozentigen wässrigen Lösung von Butindiol und zwei Provokationsbehandlungen 14 Tage und weitere 3 Wochen danach haben 5/11 Tieren nach der ersten Provokation eindeutig und ein sechstes Tier fraglich positiv reagiert und nach der zweiten Provokation 6/11 Tieren eindeutig und 2 weitere Tiere fraglich positiv. Dieselben Tiere haben auf eine Provokation mit einer 10-prozentigen Formaldehyd-Lösung nicht positiv reagiert, sodass Butindiol das sensibilisierende Agens gewesen ist. Diese Untersuchung ist nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt worden, gibt aber ebenfalls einen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Butindiol. Dies wird unterstützt durch eine ältere, ebenfalls positive Studie am Kaninchen, sodass Butindiol als schwach sensibilisierend an der Tierhaut betrachtet werden muss.

Bei länger dauernder oraler Verabreichung von 0,04 und 0,2 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag über 6 Monate sind bei der Ratte keine Veränderungen bezüglich Verhalten, Körpergewichtsentwicklung oder Blutwerten

aufgetreten. Nach 2 mg/kg Körpergewicht ist es vorwiegend zu einer Verzögerung der bedingten Reflexe, zu fleckförmiger Blutfülle von Organen und zu toxischen Veränderungen in der Leber gekommen. Der no observed effect level (NOEL) hat in dieser Untersuchung bei 0,2 mg/kg Körpergewicht gelegen. Die 6 Monate lange Inhalation von ca. 0,008 bis 0,01 mg Butindiol/l Luft (entsprechend ca. 8 bis 10 mg/m³) als Aerosol hat bei Ratten zu marginalen lokalen und systemischen Befunden geführt, die nach einem Monat reversibel gewesen sind. Beide Studien sind nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt worden und können aufgrund der unzureichenden Berichterstattung nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

Butindiol wirkt in Salmonella/Mikrosomen-Testen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 ohne und mit metabolischer Aktivierung nicht mutagen und verursacht an V79-Zellen des chinesischen Hamsters keine Chromosomenaberrationen. In vivo hat Butindiol in einem Mikrokerntest mit einmaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 70 mg Butindiol/kg Körpergewicht an Mäusen keine klastogene Wirkung verursacht. Zusammenfassend ergibt sich kein Hinweis auf ein gentoxisches Potenzial von Butindiol.

Butindiol hat in einem älteren dermalen Initiations-/Promotionsversuch an Mäusen nach Applikation von Butindiol einmal pro Woche über 10 Wochen und von Crotonöl einmal pro Woche über 18 Wochen keine tumorinitiierende Wirkung gezeigt. Die kurze Versuchsdauer von insgesamt 19 Wochen lässt allerdings keine definitive Aussage über eine initiierende oder kanzerogene Wirkung von Butindiol zu.

In einer Vorstudie für eine Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie haben 20, 40 bzw. 60 mg Butindiol/kg Körpergewicht, von Tag 6 bis 15 p.c. per Schlundsonde an trächtige Wistar-Ratten verabreicht, dosisabhängig maternaltoxisch gewirkt. So haben sich in der hohen Dosisgruppe das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme zu Beginn signifikant vermindert und in allen drei Dosisgruppen ist eine dosisabhängig gestörte Leberfunktion beobachtet worden. In der Hauptstudie mit 10, 40 bzw. 80 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag sind in der hohen Dosisgruppe als Zeichen von maternaler Toxizität verminderte Nahrungsaufnahme und Körpergewichtsverlust sowie ein Todesfall mit Apathie, schlechtem Allgemeinzustand und vaginalen Hämorrhagien beobachtet worden und bei der Sektion des verendeten

Tieres makroskopisch eine gefleckte Leber und ein marginales Emphysem der Lungen. Eine erhöhte Anzahl von Feten/Wurf mit einer akzessorischen 14. Rippe in der hohen Dosisgruppe wird als marginales Zeichen einer Entwicklungstoxizität bei den Embryonen, möglicherweise als Manifestation eines nicht spezifischen Stresses auf die Muttertiere, nicht aber als teratogener Effekt bewertet. Der NOAEL für Muttertiere und Feten wird mit 40 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben. Butindiol ist Gruppen von je 25 weiblichen und 25 männlichen Wistar-Ratten (parentale F₀-Generation) mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 10, 80 oder 500 ppm (entsprechend 0 (Kontrollen), ca. 1, 7,6 oder 40 mg/kg Körpergewicht/Tag) in einer erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 415 verabreicht worden. Der Studienumfang ist um die folgenden Untersuchungen, die in OECD-Richtlinie Nr. 416 und US-EPA-Richtlinie OPPTS 870.3800 verlangt werden, erweitert worden: Östruszyklus, Spermienparameter, Organgewichtsbestimmungen in ausgewählten Nachkommen und Elterntieren, erweiterte Histologie und Zeichen sexueller Reifung. Frühestens 76 Tage nach Behandlungsbeginn sind die Tiere der F₀-Generation miteinander verpaart worden. Die daraus entstandenen Nachkommen (F₁-Generation) sind bis zum Tag 21 post partum aufgezogen worden. Im Anschluss sind die F₀-Elterntiere und deren Nachkommen getötet worden, mit Ausnahme je eines weiblichen und männlichen Jungen der F₁-Generation/Wurf. Letztere sind bis zur Geschlechtsreife aufgezogen und danach getötet worden. Während der gesamten Studiendauer haben die Tiere das mit Butindiol versehene Trinkwasser erhalten. Nach den Ergebnissen der klinischen, der makropathologischen und der histopathologischen Untersuchungen hat Butindiol in allen drei Dosierungen keine adversen Effekte auf die Reproduktionsleistung und die Fertilität der F₀-Elterntiere ausgeübt. Zeichen einer systemischen Toxizität sind bei den F₀-Elterntieren auf die 80 und die 500 ppm-Gruppe beschränkt gewesen. So sind in der 500 ppm-Gruppe eine reduzierte Wasseraufnahme während der Zeit vor der Verpaarung bei den F₀-Elterntieren beobachtet worden sowie bei den F₀-Weibchen auch während der Trächtigkeit und Laktation. Bei den F₀-Weibchen sind außerdem während der Zeiten vor der Verpaarung, der Trächtigkeit und der Laktation eine verminderte Körpergewichtsentwicklung und eine verminderte Futteraufnahme beobachtet worden. In der 500 ppm-Gruppe sind weiterhin substanzbedingt und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Nieren- (männliche und weibliche Tiere) und Lebergewichte (weibliche Tiere) sowie

statistisch signifikant erniedrigte absolute und relative Nebennieren- und Thymusgewichte (weibliche Tiere) gefunden worden. In der 80 ppm-F₀-Gruppe sind in den Zeiten vor der Verpaarung (männliche und weibliche Tiere) und der Trächtigkeit (Weibchen) eine verminderte Wasseraufnahme und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Nieren- (Männchen und Weibchen) und Lebergewichte (Weibchen) befundet worden. Bei den bis zur Geschlechtsreife aufgezogenen F₁-Nachkommen sind als Zeichen einer systemischen Toxizität in der 500 ppm-Gruppe eine verminderte Wasseraufnahme (Männchen und Weibchen), eine verminderte Körpergewichtsentwicklung (Männchen), korrespondierend mit reduzierter Futteraufnahme, bzw. ein geringeres Körpergewicht (Weibchen) festgestellt worden. Substanzbedingte Zeichen einer Entwicklungstoxizität sind in den Nachkommen der F₀-Elterntiere lediglich nach Verabreichung von 500 ppm beobachtet worden; so ist es zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen und kausal damit verbunden zu Organgeichtsverminderungen gekommen. Außerdem sind bei den aufgezogenen F₁-Nachkommen als Zeichen einer verzögerten Entwicklung eine Verspätung der Vorhauttrennung bei den Männchen und der Vaginalöffnung bei den Weibchen festgestellt worden. 10 und 80 ppm haben nicht toxisch auf die Entwicklung der Nachkommen gewirkt. Die Autoren haben die höchste geprüfte Konzentration von 500 ppm (ca. 40 mg/kg Körpergewicht/Tag) als NOAEL für die Reproduktionsleistung und die Fertilität der F₀-Elterntiere bewertet, während der NOAEL für die systemische Toxizität bei 10 ppm (ca. 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) gelegen hat. Der NOAEL für die Entwicklungstoxizität (Wachstum und Entwicklung der Nachkommen) ist mit 80 ppm (ca. 7,6 mg/kg Körpergewicht/Tag) für die F₁-Nachkommen angegeben worden. Somit sind Zeichen einer Entwicklungstoxizität nur in einer Dosierung aufgetreten, die gleichzeitig systemisch toxisch bei den Elterntieren gewirkt hat. Eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) ist nicht beobachtet worden.

Butindiol kann zu einer Verminderung der Körpertemperatur bei Ratten führen, möglicherweise bedingt durch eine ebenfalls bei Ratten beobachtete periphere Vasodilatation.

Beim Menschen sind durch Butindiol verursachte Dermatitis und 9 Fälle von eindeutig durch Testung nachgewiesenen kontaktallergischen Reaktionen beschrieben worden.

Das National Toxicology Program (NTP) in den USA plant, mit Butindiol eine Kanzerogenitätsstudie durchzuführen.

Butindiol ist von der EG-Kommission nach Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43) eingestuft worden. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Butindiol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert und auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Butindiol
2.2	IUPAC-Name	2-Butin-1,4-diol
2.3	CAS-Nr.	110-65-6
2.4	EINECS-Nr.	203-788-6

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Agrisynth B3D
Bis(hydroxymethyl)acetylene
trans-2-Butin-1,4-diol
Butin-2-diol-1,4
But-2-in-1,4-diol
2-Butin-1,4-diol rein krist.
Butynediol
1,4-Butynediol
2-Butynediol
2-Butynediol-1,4
2-Butyne-1,4-diol
But-2-yne-1,4-diol
Butynediol pure cryst.
1,4-Dihydroxy-butin-2
1,4-Dihydroxy-2-butyne
Golpanol

Golpanol BOZ liquid
Golpanol pure solid
Korantin BH
Korantin BH flüssig
Korantin BH solid

4 Struktur- und Summenformel

- 4.1 Strukturformel $\text{HO-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-OH}$
- 4.2 Summenformel $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

- 5.1 Molekularmasse, g/mol 86,09
- 5.2 Schmelzpunkt, °C
- | | |
|---------|-----------------------------|
| 50 | (Lide und Frederikse, 1997) |
| 54 - 55 | (Riedel-de Haën, 1996) |
| 54 - 56 | (BASF, 1992 c, 1997 a) |
| 55 - 57 | (BASF, 2001 a) |
| 57 | (Sax, 1999) |
| 58 | (Gräfje et al., 2002) |
- 5.3 Siedepunkt, °C
- | | |
|---|---|
| 88,3 (bei 0,59 hPa) | |
| 95,1 (bei 0,93 hPa) | |
| 101 (bei 1,33 hPa) | |
| 106,5 (bei 1,87 hPa) | (EC, 2000) |
| 125 - 127 (bei 3 hPa; Zersetzung beginnt bei 150 °C) | (BASF, 2001 a) |
| 141 (bei 13,3 hPa) | (EC, 2000) |
| 150 (bei 18 hPa; langsame Zersetzung zwischen 160 und 200 °C, heftige Zersetzung oberhalb von 200 °C) | (Gräfje et al., 2002) |
| 194 (bei 133 hPa) | (EC, 2000) |
| 238 (bei 1011 hPa) | (Fliege et al., 1975; BASF, 1992 c, 1997 a) |
| 238 (bei 1013 hPa; Zersetzung ab 140 °C) | (Riedel-de Haën, 1996) |
| 248 (bei 1013 hPa) | (EC, 2000) |

5.4	Dampfdruck, hPa	0,0017 (bei 20 °C) (SIDS, 1996) 2 (bei 100 °C) (EC, 2000) 1,33 (bei 102 °C) (BASF, 2001 a) 2,3 (bei 120 °C) (Fliege et al., 1975) 21,33 (bei 150 °C) (EC, 2000) 242,38 (bei 208,5 °C) (EC, 2000)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,05 (bei 20 °C) (Riedel-de Haën, 1996) 1,17 (bei 20 °C) (Falbe und Regitz, 1996) 1,114 (bei 60 °C) (EC, 2000)
5.6	Löslichkeit in Wasser	20 g/l (bei 0 °C) (EC, 2000) vollkommen mischbar (bei 20 °C) (BASF, 2001 a) ca. 750 g/l Wasser (bei 20 °C) (EU, 2002) sehr gut löslich: 374 g/100 g Wasser (entsprechend 3740 g/l; bei 25 °C) (Fliege et al., 1975; Gräffe et al., 2002)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	leicht löslich in Alkoholen und Aceton; schwer löslich in Ether und Kohlenwasserstoffen; nahezu unlöslich in Benzol (Fliege et al., 1975; Gräffe et al., 2002) löslich in polaren Lösemitteln (BASF, 2001 a) sehr gut löslich in Alkoholen und Estern, schlecht löslich in Ethern, Ketonen und chlorierten Kohlenwasserstoffen, sehr schlecht löslich in aromatischen Kohlenwasserstoffen und praktisch unlöslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen (BASF, 1997 a)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	ca. 3 (bei 100 g/l Wasser und 20 °C) (BASF, 1987 a; Riedel-de Haën, 1996) ca. 4 (bei 20 g/l und 20 °C) 6,4 (bei 100 g/l und 20 °C) (BASF, 2001 a)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 3,51 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,28 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Acetylen und einer wässrigen Lösung von Formaldehyd unter Druck, katalysiert durch Kupferacetylid (Gräffe et al., 2002). Diese Reppe-Synthese erfolgt im geschlossenen System bei 80 bis 100 °C (EU, 2002).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr in Deutschland (VCI, 1988).

Ca. 200000 t/Jahr in Europa (EU, 2002).

6.3 Verwendung

Als Glanzmittel in der Galvanotechnik, Korrosionsschutzmittel, Stabilisator für Halogenkohlenwasserstoffe; Zwischenprodukt für die Herstellung von 2-Buten-1,4-diol, 1,4-Butandiol, Insektiziden, Herbiziden, Korrosionsinhibitoren und Flammenschutzmitteln; Zusatz zu Galvanisierungsbadern (Nickel und Kupfer) als Glanzmittel (Gräffe et al., 2002).

Zwischenprodukt für die chemische Industrie, beispielsweise zur Herstellung von Pharmazeutika, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Textilhilfsmitteln, Korrosionsinhibitoren, Weichmachern, Kunstharzen und Stabilisatoren; Glanznickelbadzusatz (BASF, 1980 a).

Als Zwischenprodukt verwendet bei der Galvanisierung als Glanzmittel in Nickel- und Kupferbädern, als korrosionshemmender Zusatz in Mineralsäurekonservierungsbädern und bei der Produktion und der Konservierung von Mineralöl und Erdgas, zur Entfernung von Kesselsteinablagerungen und Farben, als kettenverlängerndes Mittel für Polyurethanpräpolymere, zur Herstellung von Entlaubungsmitteln, zur Herstellung von Pharmazeutika (BASF, 1997 a).

Ca. 98 % des Butindiols werden weiterverarbeitet zu Butandiol und Butendiol. Ca. 2 % werden als Feststoff in der Form von Schuppen und als wässrige Lösungen (32- bis 34-prozentig) für die Herstellung weiterer Chemikalien verwendet (Polyole, Hilfsmittel für die Farbenindustrie, Flammschutz-

mittel), als Zusatz in Galvanisierungsbädern, in Reinigungslösungen zur Entfernung von Kesselstein mittels Säuren, in Säurebeizen und in organischen Farbfentfernern. In Konsumprodukten wird Butindiol für den folgenden Gebrauch eingesetzt: in Reinigungsprodukten für den Sanitärbereich (Konzentration < 2 %), in Autoreinigungsprodukten (< 1 %), in Fassadenreinigern (< 3 %), in Desinfizierungsmitteln für den Sanitärbereich (0,33 bis 2 %), in Rohr-Kesselstein entfernenden Mitteln (0,15 bis 1 %), in Kesselstein entfernenden Mitteln (0,2 bis 5 %; SIDS, 1996; EU, 2002).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

In verschiedenen Versuchen zur Verteilung, zur Metabolisierung und zur Ausscheidung von Butindiol wurden nicht radioaktiv markiertes Butindiol mit einer Reinheit von 99 % oder radioaktiv markiertes (¹⁴C)-Butindiol, 94 % rein, an je 5 bis 6 adulte männliche Fischer-344-Ratten, Sprague-Dawley-Ratten oder B6C3F1-Mäuse einmalig dermal, intravenös oder oral verabreicht. Unabhängig von der Art der Verabreichung wurde Butindiol hauptsächlich über den Urin aus dem Körper eliminiert. Nach dermalen Gabe wurden 30- und 0,3-prozentige wässrige Butindiol-Lösungen nur minimal resorbiert (≤ 10 %). Die dermal absorbierte Radioaktivität wurde innerhalb von 72 Stunden zu ca. 20 % im Urin, zu ca. 10 % im abgeatmeten CO₂, zu ca. 9 % in den Fäzes und zu ca. 1 % in abgeatmeten flüchtigen organischen Substanzen wiedergefunden. Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Butindiol/kg Körpergewicht an Ratten oder Mäuse erfolgte die Elimination der verabreichten Radioaktivität mit 70 bis 84 % innerhalb von 24 Stunden bei beiden Spezies sehr schnell, und zwar im Zeitraum von 72 Stunden zu ca. 51 % über die Niere mit dem Urin, ca. 22 % über die Atmung als CO₂ und ca. 16 % über den Darm mit den Fäzes. Dabei wurde Butindiol mit einer Halbwertszeit von < 30 Minuten aus dem Blut sehr rasch entfernt, wo nach 4 Stunden nur noch ca. 1 % der verabreichten Radioaktivität verblieben waren. Nur ca. 10 % der verabreichten Radioaktivität wurden nach 24 Stunden noch in den Geweben wiedergefunden. Bei der Elimination der Substanz zu ca. 16 % über die Fäzes zeigten intravenöse Studien nach Verabreichung von 5 mg (¹⁴C)-Butindiol/kg Körpergewicht an männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einer Exkretion von 63 % der verab-

reichten Dosis innerhalb von 24 Stunden in die Galle bzw. an männliche Fischer-344-Ratten mit einer Exkretion von ca. 59 % der verabreichten Dosis innerhalb von 4 Stunden nach Dosierung, dass die Substanz mit der Galle ausgeschieden und im unteren Darmtrakt reabsorbiert wird. Dabei wurden mit Hilfe von NMR und Massenspektrometrie zwei Metaboliten in der Galle identifiziert, nämlich 4,4-bis(S-Glutathionyl)-2-hydroxytetrahydrofuran und 3-(S-Glutathionyl)-2(5H)-furanon. Im Zusammenhang lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass eine starke enterohepatische Reabsorption mit anschließender Metabolisierung und endgültiger Ausscheidung über die Niere mit dem Urin oder über die Atmung als CO₂ geschieht. Ein ähnliches Ausscheidungsmuster konnte nach oraler Verabreichung von 50 mg (¹⁴C)-Butindiol/kg Körpergewicht bei Ratten und Mäusen gezeigt werden. Der hauptsächliche Anteil der verabreichten Radioaktivität wurde mit ca. 54 % über den Urin ausgeschieden, mit ca. 20 % über die Fäzes und mit 5 bis 9 % als CO₂ über die Atmung (RTI, 2002).

Butindiol wurde von der Ratte durch Alkoholdehydrogenase zu bisher nicht näher bestimmten Abbauprodukten oxidiert. Die Michaelis-Konstante (K_m) betrug für diese Reaktion (unter in vitro-Bedingungen) $8,2 \times 10^{-4}$ M (zum Vergleich Ethanol $7,9 \times 10^{-4}$ M). Durch die Ergebnisse der nachfolgend beschriebenen Tierversuche konnten Taberner und Pearce (1974) zeigen, dass Butindiol in vivo durch die Alkoholdehydrogenase in der Leber toxisiert, d. h. zu einem toxischen Metaboliten aktiviert wird. Jeweils 6 weiblichen und 6 männlichen Wistar-Ratten (320 bis 360 g schwer) wurden entweder Dosen von 0,558, 0,614, 0,675, 0,743, 0,817 oder 1,116 mmol Butindiol/kg Körpergewicht einmalig intraperitoneal verabreicht oder sie erhielten 10 Minuten vor der Dosierung mit 1,116 mmol Butindiol/kg Körpergewicht 2,9 mmol Pyrazol/kg Körpergewicht zusätzlich verabreicht. Nach den Dosierungen von Butindiol allein verstarben innerhalb von 18 Stunden in den oben genannten Dosisgruppen 1/6, 2/6, 5/6, 6/6 bzw. 6/6 Tieren, woraus eine LD₅₀ von 0,609 bis 0,635 mmol/kg Körpergewicht (entsprechend ca. 52,4 bis 54,7 mg/kg Körpergewicht) errechnet wurde (siehe auch Kapitel 7.2). In der Gruppe, die vor der Verabreichung von Butindiol in einer Dosierung, die über der LD₁₀₀ lag, Pyrazol erhalten hatte, das ein kompetitiver Inhibitor der Alkoholdehydrogenase in der Leber ist, kam es zu keinen Todesfällen. Während außerdem Butindiol allein zu ausgeprägten toxischen Effekten führte, die 6 bis 8 Stunden anhielten (z. B. Sedierung, Husten, Diarrhö, verminderte motorische Aktivität, Verminderung der Kör-

pertemperatur), so verhinderte die Pyrazol-Gabe jegliche Ausbildung von toxischen Effekten nach der anschließenden Gabe der hohen Butindiol-Dosis. Auch im in vitro-Versuch mit Rattenleberextrakt hemmte Pyrazol die Oxidation von Butindiol durch Rattenleberalkoholdehydrogenase kompetitiv. Aus diesen Versuchen kann gefolgert werden, dass für die toxischen Wirkungen von Butindiol die Produkte des oxidativen Metabolismus verantwortlich sind (Taberner und Pearce, 1974).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte bei Ratte, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen und Katze sind zusammenfassend in den nachfolgenden [Tabellen 1, 2 und 3](#) dargestellt. Es fanden sich für die Ratte (siehe [Tabelle 1](#)) zahlreiche LD₅₀-Werte nach oraler Gabe, die in den meisten Untersuchungen um 100 mg/kg Körpergewicht lagen; somit wirkte Butindiol akut oral giftig. Nach 4-stündiger Inhalation betrug die LC₅₀ für beide Geschlechter kombiniert ca. 690 mg/m³ (für männliche Tiere > 690 < 1030 mg/m³, für weibliche Tiere 600 mg/m³); somit war die Substanz auch nach Inhalation giftig. Nach dermalen Verabreichung wirkte die Substanz mit LD₅₀-Werten zwischen 424 bis 1240 mg/kg Körpergewicht gesundheitsschädlich. Nach intraperitonealer Gabe war die LD₅₀ zwischen 52 und 55 mg/kg Körpergewicht. Bei der Maus lag die LD₅₀ (siehe [Tabelle 2](#)) nach oraler Gabe bei 100 bzw. 105 mg/kg Körpergewicht, nach intraperitonealer Injektion zwischen 15 und 100 mg/kg Körpergewicht und nach subkutaner Applikation bei 63 mg/kg Körpergewicht. Für das Kaninchen (siehe [Tabelle 3](#)) lag die LD₅₀ nach oraler Gabe bei 150 mg/kg Körpergewicht, für Meerschweinchen bei 130 mg/kg Körpergewicht. Als akute Vergiftungserscheinungen traten Sedierung, Analgesie, Gleichgewichtsstörungen, Seitenlage, tonisch-klonische Krämpfe, gestäubtes Fell, beschleunigte Atmung, Bradykardie, Apathie, Speichelfluss, bei Ratten auch Husten (Angabe der Autoren; Taberner und Pearce, 1974), Hyperämie der sichtbaren Haut, Auskühlung und Diarrhö auf. Bei der Sektion fanden sich Hämorrhagien in der Lunge, Petechien der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, Ödeme und Blutfülle der inneren Organe sowie Zeichen einer toxischen Leberverfettung und einer Nephrose. Die Substanz ist somit als giftig nach oraler und inhalativer Gabe und als gesundheitsschädlich nach dermalen Verabreichung zu bewerten.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Akute Toxizität von Butindiol bei der Ratte								
Tierart	Zahl der Tiere/Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum	LD ₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₁₀₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)/LC ₅₀	Literatur
Ratte	-	-	oral (Butindiol rein, fest)	7 Tage	-	-	136	BASF, 1959 a
Ratte	-	-	oral (Butindiol ca. 30-prozentig)	7 Tage	-	-	53	BASF, 1959 b
Ratte	10	-	oral	14 Tage	50	200	100 (150 LD ₇₀)	Stasenkova und Kochetkova, 1965; Izmerov et al., 1982
Ratte	-	-	oral	-	-	-	104,50	Knysnova, 1968
Ratte	-	-	oral	7 Tage	-	-	0,13 ml/kg KG ($\underline{\Delta}$ 135 mg/kg KG)	BASF, 1987 b
Ratte (Sprague-Dawley)	10	♂, ♀	oral (wässrige Lösung aus ca. 34 % Butindiol und 4 % Hexamethylen-tetramin)	14 Tage	♂ 147 ♀ 215	♂ 215 ♀ 464	ca. 240	BASF, 1981 a
Ratte	-	-	oral (Butindiol technisch, fest)	7 Tage	-	-	ca. 100	BASF, 1973 a
Ratte	-	-	oral (wässrige Lösung aus 94 % Butindiol rein, fest und 6 % Hexamethylen-tetramin)	7 Tage	-	-	ca. 110	BASF, 1973 b
Ratte (Wistar)	10	♂, ♀	oral	14 Tage	-	-	♂ 132 ♀ 176	Jedrychowski et al., 1992 a
Ratte	-	-	oral	-	-	-	125	General Aniline and Film Corporation, 1962
Ratte (ChR-CD)	-	-	oral (10- und 2-prozentige wässrige Lösung)	-	-	-	ca. 300 ¹	Haskell Laboratory, 1966

Tabelle 1. Akute Toxizität von Butindiol bei der Ratte

Tierart	Zahl der Tiere/Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum	LD ₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₁₀₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)/LC ₅₀	Literatur
Ratte (Wistar)	10	♂, ♀	oral (Butindiol 50 % in Aqua dest., > 99 % rein)	14 Tage	-	♂ 501 ♀ > 794	492 ²	Hüls, 1985 d
Ratte	-	-	inhalativ (2 Stunden)	-	-	-	150 - 280 mg/m ³ ³	Stasenkova und Kochetkova, 1965; Izmerov et al., 1982
Ratte (Wistar)	10	♂, ♀	inhalativ (4 Stunden; wässrige Lösung, 99,5 % rein)	14 Tage	♂ 690 mg/m ³ ♀ 320 mg/m ³	1030 mg/m ³	690 mg/m ³ (♂ > 690 < 1030 mg/m ³ , ♀ 600 mg/m ³)	BASF, 1996
Ratte (Sprague-Dawley)	20	♂, ♀	inhalativ (4 Stunden; wässrige Lösung aus ca. 34 % Butindiol und 4 % Hexamethylen-tetramin)	14 Tage	♂ 252 mg/m ³ ♀ 1990 mg/m ³	♂ 3280 mg/m ³ ♀ > 3280 mg/m ³	2500 mg/m ³ (♂ 2200 mg/m ³ , ♀ 2900 mg/m ³)	BASF, 1980 b
Ratte	5	-	dermal (Butindiol rein, als 30-prozentige wässrige Lösung)	-	bei Einwirkung über 2,5 Stunden	-	-	BASF, 1959 a
Ratte	5	-	dermal (unverdünntes „technisches“ Butindiol ca. 30-prozentig)	48 Stunden	bei Einwirkung über 1 Stunde	bei Einwirkung über 4 Stunden	-	BASF, 1959 b
Ratte (Wistar)	10	♂, ♀	dermal (ca. 99 % rein, angeteigt mit NaCl-Lösung)	14 Tage	-	2000 (bei ♀)	1250 ⁴	Hoechst, 1988
Ratte	5 - 10	♂, ♀	dermal (ca. 99 % rein, angeteigt mit NaCl-Lösung)	14 Tage	♂ 50 ♀ 400	♀ 2000 ⁵	659 (♂ 424, ♀ 983)	Hoechst, 1990
Ratte (Wistar)	11	♀	dermal (ca. 99 % rein, in fester Form, angeteigt mit Wasser)	14 Tage	5000	-	-	Jedrychowski et al., 1992 a

Tabelle 1. Akute Toxizität von Butindiol bei der Ratte

Tierart	Zahl der Tiere/Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum	LD ₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₁₀₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)/LC ₅₀	Literatur
Ratte (Wistar)	16	♀	dermal (ca. 99 % rein, als 40-prozentige wässrige Lösung)	14 Tage	-	-	5000 ⁶	Jedrychowski et al., 1992 a
Ratte (Wistar)	6	-	intraperitoneal	24 Stunden	0,2 mmol/kg KG (± 17,2 mg/kg KG)	0,817 mmol/kg KG (± 70,38 mg/kg KG)	0,609 - 0,635 mmol/kg KG (± 52,4 - 54,7 mg/kg KG)	Taberner und Pearce, 1974 ⁷
-	keine Angaben							
KG	Körpergewicht							
1	ungefähre letale Dosis („Approximate Lethal Dose (ALD)“)							
2	vermutlich bezogen auf die 50-prozentige Zubereitung an Butindiol; für reines Butindiol würde sich unter dieser Annahme eine LD ₅₀ von 246 mg/kg Körpergewicht ergeben							
3	keine genauen Angaben über die Anzahl der verwendeten Tiere; Erhitzung von Butindiol auf 35 bis 40 °C							
4	bei weiblichen Tieren; bei männlichen Tieren nur 2000 mg/kg Körpergewicht geprüft (= LD ₈₀ bei männlichen Tieren), bei weiblichen 1250, 1600 und 2000 mg/kg Körpergewicht							
5	bei männlichen Tieren 2000 mg/kg Körpergewicht = LD ₈₀							
6	einzige geprüfte Dosis; Tod von 8/16 Tieren innerhalb von 48 Stunden							
7	siehe auch Kapitel 7.1							

Ende Tabelle 1

Tabelle 2. Akute Toxizität von Butindiol bei der Maus

Tierart	Zahl der Tiere/Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum	LD ₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₁₀₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)/LC ₅₀	Literatur
Maus	10	-	oral	14 Tage	50	200	100 (150 LD ₇₀)	Stasenkova und Kochetkova, 1965; Izmerov et al., 1982
Maus	-	-	oral	-	-	-	104,75	Knyskova, 1968
Maus	20	-	inhalativ (2 Stunden)	-	-	-	150 - 280 mg/m ³ ¹	Stasenkova und Kochetkova, 1965; Izmerov et al., 1982
Maus	-	-	intraperitoneal	-	-	-	15	Carlson und Morgan, 1954
Maus	-	-	intraperitoneal ²	7 Tage	-	-	84	BASF, 1959 a
Maus	-	-	intraperitoneal ³	7 Tage	-	-	42	BASF, 1959 b
Maus	-	-	intraperitoneal	7 Tage	-	-	ca. 100	BASF, 1973 a
Maus	-	-	intraperitoneal (wässrige Lösung aus 94 % Butindiol und 6 % Hexamethylen-tetramin)	7 Tage	-	-	ca. 100	BASF, 1973 b
Maus	10	♂, ♀	intraperitoneal (wässrige Lösung aus ca. 34 % Butindiol und 4 % Hexamethylen-tetramin)	18 Tage	-	-	ca. 200	BASF, 1981 a
Maus	-	-	subkutan ²	7 Tage	-	-	63	BASF, 1959 a
Maus	-	-	subkutan ³	7 Tage	-	-	53	BASF, 1959 b
-	keine Angaben							
1	keine genauen Angaben über die Anzahl der verwendeten Tiere; Erhitzung von Butindiol auf 35 bis 40 °C							
2	Butindiol, rein							
3	Butindiol, ca. 30-prozentig							

Tabelle 3. Akute Toxizität von Butindiol bei Meerschweinchen, Kaninchen und Katze

Tierart	Zahl der Tiere/Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum	LD ₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₁₀₀ (mg/kg Körpergewicht)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)/LC ₅₀	Literatur
Meerschweinchen	-	-	oral	-	-	-	130	Knyszova, 1968
Meerschweinchen	-	-	oral	-	-	-	125	General Aniline and Film Corporation, 1962
Kaninchen	2	-	oral ¹	-	50	100	-	BASF, 1959 a
Kaninchen	2	-	oral ²	-	150	300	-	BASF, 1959 b
Kaninchen	-	-	oral	-	-	-	150	Knyszova, 1968
Kaninchen	3	-	dermal ³	4 Wochen	ca. 65 bei Einwirkung von 24 Stunden ⁴	-	-	BASF, 1959 b
Kaninchen	-	-	dermal ⁵	7 Tage	-	-	> 2000	BASF, 1981 a
Katze	2	-	oral ¹	-	-	50	-	BASF, 1959 a
Katze	2	-	oral ²	-	-	150	-	BASF, 1959 b
-	keine Angaben							
1	Butindiol rein							
2	Butindiol 30-prozentig							
3	unverdünntes „technisches“ Butindiol ca. 30-prozentig							
4	auch keine Todesfälle bei 20-stündiger Einwirkung an beiden Ohren; Dosis wurde umgerechnet auf reines Butindiol							
5	wässrige Lösung aus ca. 34 % Butindiol und 4 % Hexamethylentetramin							

Nachfolgend werden exemplarisch einige Studien ausführlich dargestellt:

In einer Untersuchung zur akuten oralen Toxizität erhielten je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (322 ± 43 g bzw. 209 ± 21 g) Butindiol (ca. 99-prozentig) in den Dosierungen von 100, 150, 180, 200 bzw. 250 mg/kg Körpergewicht als 10-prozentige wässrige Lösung einmal mittels Schlundsonde. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Als LD₅₀ errechneten sich für männliche Ratten 132 (89 bis 158) mg/kg Körpergewicht und für weibliche Ratten 176 (118 bis 270) mg/kg Körpergewicht. Die Tiere verendeten innerhalb von 48 Stunden nach Applikation. Klinische Symptome wurden nicht beschrieben. Makroskopisch ergaben sich bei den verendeten Ratten u. a. Diarrhö und Kongestion der inneren Organe, histologisch in erster Linie Leber- und Nierenschädigungen. Diese waren auch bei den nach Ende der Nachbeobachtungszeit getöteten Ratten zu beobachten (Jedrychowski et al., 1992 a).

Wurde Butindiol als 2- oder 10-prozentige wässrige Lösung ChR-CD-Ratten einmalig oral verabreicht, so wurde eine approximative letale Dosis von 300 mg/kg Körpergewicht beobachtet (keine weiteren Angaben; Haskell Laboratory, 1966).

Zur Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität gemäß OECD-Richtlinie Nr. 403 wurden je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten gegenüber Konzentrationen von 0,26, 0,32, 0,69 oder 1,03 mg/l (entsprechend 260, 320, 690 oder 1030 mg/m³) einmalig für 4 Stunden exponiert. Es wurde dazu ein Flüssigkeitsaerosol aus einer wässrigen Lösung von 99,5 % reinem Butindiol erzeugt. Während bei 0,26 und 0,32 mg/l keine Todesfälle auftraten, verendeten bei 0,69 mg/l kein männliches, aber 4/5 weiblichen Tieren und bei 1,03 mg/l alle Tiere. Die weiblichen Ratten reagierten somit leicht empfindlicher auf die akute Einwirkung von Butindiol. Der mittlere aerodynamische Durchmesser der Aerosolpartikel lag mit 0,5 bis 1,0 µm im einatembaren Bereich. Die klinische Untersuchung ergab einige Zeichen einer Reizwirkung im Respirationstrakt und einer allgemeinen Toxizität, wobei die Tiere ohne spezifische Symptome verendeten. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit war die Körpergewichtsentwicklung bei den männlichen Tieren in den drei unteren Dosierungen (in der obersten Dosisgruppe starben alle Tiere) nicht und bei den weiblichen Tieren leicht beeinträchtigt. Bei der Sektion der während der Studie verendeten Tiere der hohen Konzentrationsgruppe zeigten sich eine rote Verfärbung der Lungen und eine

hellbraune Verfärbung der Leber, bei denen der zweitobersten Konzentrationsgruppe Erosionen/Ulzerationen des Drüsenmagens oder allgemeine Kongestion. Bei den am Ende des Versuches getöteten Tieren fanden sich keine makroskopischen Veränderungen. Aus den Ergebnissen des Versuches folgerten die Autoren, dass in der nachfolgenden 5-Tage-Inhalationsstudie die höchste Konzentration 0,4 mg/l (entsprechend 400 mg/m³) nicht übersteigen sollte. Die LC₅₀ wurde mit ca. 0,69 mg/l (entsprechend 690 mg/m³) für beide Geschlechter kombiniert berechnet, mit > 0,69 bis < 1,03 mg/l für männliche und mit 0,6 mg/l für weibliche Ratten (BASF, 1996).

In einem Inhalations-Risiko-Test mit einer bei 20 °C mit den flüchtigen Anteilen einer wässrigen Lösung aus ca. 34 % Butindiol und 4 % Hexamethylentetramin angereicherten Atmosphäre starb nach 3-stündiger Exposition keine der 12 eingesetzten Ratten, während nach 7-stündiger Exposition 2 von 12 Ratten verendeten. Während der Exposition zeigten sich Lidchluss, struppiges Fell, stoßweise und beschleunigte Atmung. Bei den verendeten Tieren wurde als Sektionsbefund eine toxische Leberzellverfettung mit peripheren Nekrosen diagnostiziert (BASF, 1981 a).

Im Inhalations-Risiko-Test mit einer bei 20 °C mit Butindiol oder mit einem Produkt aus 94 % Butindiol und 6 % Hexamethylentetramin angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre überlebten in beiden Versuchen alle jeweils 12 eingesetzten Ratten die 8-stündige Exposition symptomlos (BASF, 1973 a, b).

Im Inhalations-Risiko-Test mit einer bei 70 °C mit Butindiol (rein) angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre wurde nach 2 Stunden keine Mortalität bei den 6 eingesetzten Ratten beobachtet. Die 8-stündige Exposition war für 6/6 eingesetzten Ratten nach 4½ bis 24 Stunden letal. Wurde der selbe Test mit einer bei 20 °C mit Butindiol (ca. 30-prozentig) gesättigten Atmosphäre durchgeführt, so verendete nach 2-stündiger Exposition keine der 6 eingesetzten Tiere und nach 8-stündiger Expositionszeit eine von 6 Ratten nach 2 Tagen. Die verendete Ratte wies als Zeichen einer Leberschädigung einen Ikterus auf (BASF, 1959 a, b).

Die Prüfung der akuten dermalen Toxizität erfolgte nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 402 an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten des Stammes Hoe:WISKf(SPF71) bei einmal 24-stündiger Applikation und 14-tägiger Nachbeobachtungszeit. Der Reinheitsgrad der in zwei Teilversuchen

untersuchten Substanz betrug 98,9 bzw. 99,5 %, der Dosisbereich umfasste 50 bis 2000 mg Butindiol (angeteigt mit 0,9-prozentiger wässriger Kochsalzlösung)/kg Körpergewicht. An Symptomen wurden Beeinträchtigung der Atmung, des Bewegungsablaufes, verengte Lidspalten, blutfarben verkrustete Schnauzen und Lidränder sowie Aufhebung der Stell- und Pfotenkneif-Reflexe beobachtet. In der ersten Versuchswoche war die Körpergewichtsentwicklung retardiert. Die tödlich vergifteten Ratten verendeten innerhalb von 3 Tagen. Bei der Sektion wurden Blutansammlungen im Dickdarm und in der Harnblase, Läppchenzeichnung und Verfärbung der Leber sowie Verfärbung der Milz gesehen. Es ergab sich für männliche Ratten eine LD₅₀ von 424 mg/kg Körpergewicht und für weibliche Ratten von 983 mg/kg Körpergewicht. Für beide Geschlechter zusammen wurde eine LD₅₀ von 659 mg/kg Körpergewicht errechnet. Männliche Ratten erwiesen sich also als empfindlicher als weibliche Ratten (Hoechst, 1988, 1990).

Die akute dermale Toxizität von Butindiol wurde in einer weiteren Untersuchung geprüft. Wistar-Ratten (213 ± 17 g) erhielten Butindiol (ca. 99-prozentig) entweder in fester Form (mit Wasser angeteigt; 11 Ratten) oder als 40-prozentige wässrige Lösung (16 Ratten) einmal in der Dosis von 5000 mg/kg Körpergewicht okklusiv auf die geschorene Rückenhaut. Die Einwirkungszeit betrug 24 Stunden, die Nachbeobachtungszeit 14 Tage. Nach Applikation von festem, mit Wasser angeteigtem Butindiol traten keine Todesfälle ein, nach Verabreichung der 40-prozentigen wässrigen Lösung verendeten 8/16 Ratten innerhalb von 48 Stunden. Die Sektion ergab Leber- und Nierenschädigungen, bei den nach 14-tägiger Nachbeobachtungszeit getöteten Ratten ebenfalls Leberschädigungen, desgleichen bei den Tieren, die das unverdünnte Butindiol erhielten (Jedrychowski et al., 1992 a).

20 Mäuse inhalierten einmal 2 Stunden lang die bei 35 bis 40 °C flüchtigen Dämpfe von Butindiol („dichte weiße Dämpfe“). Die Konzentration betrug 0,15 bis 0,28 mg/l Luft. Dabei waren Anzeichen von Schleimhautreizungen zu beobachten (geschlossene Augen, Schnauzenwischen) und motorische Erregung mit anschließender Depression. Es kam zu Todesfällen sowohl während der Exposition als auch danach (keine weiteren Angaben). Die überlebenden Tiere erholten sich nur langsam. Die Autopsie der verendeten Mäuse ergab Blutfülle der inneren Organe und des Gehirns; die Lungen wiesen ungleichmäßige Blutfülle und kleine Hämorrhagien auf sowie eine ausgeprägte katarrhalisch-desquamative Bronchitis. Nach 14-tägiger Nachbeobachtungszeit waren histopathologisch Blutfülle und Ödem der in-

neren Organe, eine Zunahme der polynukleären Leukozyten in Lunge und Milz sowie eine mäßige albuminöse Degeneration der Tubuli contorti der Niere zu beobachten (Stasenkova und Kochetkova, 1965).

Die niedrigste veröffentlichte letale Konzentration (LCLo) für eine 2-stündige Inhalation von Butindiol wurde für Maus und Ratte mit 150 mg/m³ (entsprechend 42 ppm) angegeben (keine weiteren Angaben; Stasenkova und Kochetkova, 1965; Izmerov et al., 1982).

In einer orientierenden Untersuchung war für Katzen die einmalige orale Verabreichung von 50 mg/kg Körpergewicht letal, während diese Dosierung ebenso wie die zweimalige Gabe (50 mg/kg Körpergewicht) von beiden eingesetzten Kaninchen unter Entwicklung von beschleunigter Atmung bzw. Diarrhö überlebt wurde. Beim Kaninchen führte eine einmalige Verabreichung von 100 mg/kg Körpergewicht zum Tod. Bei der makroskopischen Untersuchung ließen sich vereinzelte Blutungen im Magen-Darmbereich, Leberverfettung und Lungenödem erkennen (BASF, 1959 a, b, 1987 b, 1992 c).

Subakute Toxizität

In einer 5-tägigen Studie erhielten je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe 5, 10 oder 20 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde verabreicht (Reinheit 98,9 %, gelöst in Aqua bidest.). Vor Applikationsbeginn, 24 Stunden nach der 1. Applikation und 24 Stunden nach der 5. Applikation wurden bei allen Tieren eine Überprüfung der Neurofunktionen (zur ausführlichen Darstellung siehe Kapitel 7.10) sowie eine eingehende Beobachtung der Tiere durchgeführt. Die klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter wurden gemäß OECD-Richtlinie Nr. 407 untersucht; zusätzlich wurde die Cholinesterase-Aktivität im Serum und in den Erythrozyten bestimmt. Eine Organgewichtsbestimmung erfolgte an Leber, Nieren, Nebennieren und Hoden. Bei der Analyse der Konzentrationen zeigte sich, dass in der höchsten Dosisgruppe 98,5 % (entsprechend 19,7 mg/kg Körpergewicht), in der mittleren 87 % (entsprechend 8,7 mg/kg Körpergewicht) und in der niedrigen Dosisgruppe 80 % (entsprechend 4 mg/kg Körpergewicht) verabreicht worden waren. Außer einer dosisabhängigen Cholesterin-Erhöhung bei den männlichen Tieren, die nur in der hohen Dosisgruppe signifikant war, wurden keine substanzbedingten Verän-

derungen beobachtet, sodass der NOAEL in dieser 5-tägigen Studie bei 10 mg/kg Körpergewicht lag (siehe auch Kapitel 7.10; BASF, 1992 a).

Zur Prüfung der subakuten Toxizität von Butindiol (Reinheitsgrad 97 bis 99 %) erhielten je 10 männliche und 10 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (200 bis 300 g) an 14 aufeinander folgenden Tagen 1, 10 oder 100 mg/kg Körpergewicht als wässrige Lösung mit der Schlundsonde und wurden am 15. Tag getötet. Nach 8 Dosierungen verendeten eine männliche Ratte der oberen Dosisgruppe und eine weibliche Ratte der unteren Dosisgruppe, doch wurden diese Todesfälle als nicht substanzbedingt beurteilt (wahrscheinlich Fehlsondierungen). Bei den männlichen Ratten der höchsten Dosisgruppe war die Körpergewichtszunahme gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p \leq 0,05$) verringert (Gewichtszuwachs 51 ± 13 g, Kontrolle 86 ± 16 g), nicht jedoch bei den weiblichen Ratten. Einige Ratten der oberen Dosisgruppe hatten blutiges Nasensekret, Piloarrektion und Diarrhö. Bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe kam es zu einem signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg des Serumcholesterins (männliche Tiere 77,1 mg/100 ml, Kontrollen 60,0 mg/100 ml; weibliche Tiere 112,1 mg/ml, Kontrollen 65,3 mg/ml) und bei den weiblichen Ratten der gleichen Dosisgruppe zu einem Anstieg des Serumkalziums (11,2 mg/ml, Kontrollen 10,6 mg/ml) sowie zu einem Abfall der Aspartataminotransferase- (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) Aktivität (106,5 mU/ml, Kontrollen 144,8 mU/ml) und des Glukose-Spiegels (154,6 mg/100 ml, Kontrollen 177,5 mg/100 ml). Die weiblichen Ratten der oberen Dosisgruppe zeigten weiterhin einen leichten Anstieg der Aminopyrindemethylase-Aktivität (14,8 nmol HCHO/Stunde/mg Protein, Kontrollen 11,0 nmol HCHO/Stunde/mg Protein). Im Blutbild kam es bei den weiblichen Tieren zu einem Abfall der Erythrozytenzahlen ($6,8 \times 10^6/\mu\text{l}$, Kontrollen $7,5 \times 10^6/\mu\text{l}$) und zu einem Abfall des Hämoglobingehaltes (13,1 g/100 ml, Kontrollen 14,4 g/100 ml). Die männlichen Ratten zeigten im roten Blutbild keine signifikanten Veränderungen. Bei der Autopsie am 15. Versuchstag waren die relativen Lebergewichte bei den Tieren der oberen Dosisgruppe signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht (männliche $5,5 \pm 0,5$ %, Kontrolle $3,6 \pm 0,3$ %; weibliche $5,3 \pm 0,5$ %, Kontrolle $3,5 \pm 0,4$ %). Die histopathologische Untersuchung (28 Organe) ergab keine behandlungsbedingten Befunde. Der NOAEL bei 14-tägiger oraler Zufuhr lag somit bei 10 mg/kg Körpergewicht (Komsta et al., 1989).

In einem 4-Wochen-Versuch erhielten je 8 männliche und 8 weibliche Wistar-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 188 ± 20 g bzw. 145 ± 15 g) 0

(Kontrollen), 1, 10 bzw. 50 mg Butindiol/kg Körpergewicht als wässrige Lösung einmal täglich mittels Schlundsonde. Je 3 männliche und weibliche Ratten der oberen Dosisgruppe verendeten nach 7 bis 28, die meisten nach 26 bis 28 Versuchstagen. Die Körpergewichtsentwicklung der männlichen Tiere war signifikant ($p < 0,05$) verzögert, während die der weiblichen Ratten unbeeinflusst blieb. Im Blutbild war es nach Beendigung der Behandlung bei den weiblichen Ratten der oberen Dosisgruppe zu einem signifikanten Abfall der Erythrozytenzahlen ($p \leq 0,01$), des Hämoglobins ($p \leq 0,05$) und des Hämatokritwertes ($p \leq 0,01$) gekommen sowie bei beiden Geschlechtern zu einem signifikanten Anstieg der Retikulozytenzahlen ($p \leq 0,01$). Die Leukozytenzahlen waren bei beiden Geschlechtern in der oberen Dosisgruppe signifikant ($p \leq 0,01$) erhöht, wovon Neutrophile ($p \leq 0,05$ bzw. $\leq 0,01$) und Lymphozyten ($p \leq 0,05$) betroffen waren. Bei der klinisch-chemischen Untersuchung am Versuchsende war bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe die Sorbitoldehydrogenase-Aktivität signifikant ($p \leq 0,01$) erhöht. Signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht waren auch der totale Proteingehalt im Serum bei den weiblichen Tieren der oberen Dosisgruppe und der Glukosegehalt bei den männlichen Tieren der oberen Dosisgruppe. Bei Versuchsende ergab sich bei beiden Geschlechtern in der oberen Dosisgruppe eine Erhöhung der absoluten und relativen Lebergewichte ($p \leq 0,01$) sowie der absoluten und relativen Nierengewichte ($p \leq 0,05$ bis $\leq 0,01$). Das relative Lebergewicht war auch bei den weiblichen Ratten der mittleren Dosisgruppe erhöht ($p \leq 0,05$). Die histopathologische Untersuchung der Ratten der oberen und der mittleren Dosisgruppe ergab Blutfülle in den inneren Organen, Lungenödem, ausgeprägte tubuläre Degeneration und interstitielle mononukleäre Zellinfiltration in der Niere sowie schwere diffuse parenchymale Nekrosen in der Leber (hauptsächlich zentrilobulär) mit fettiger Degeneration des übrigen Leberparenchyms, die in der unteren Dosisgruppe fehlten. Der no effect level betrug somit in diesen Untersuchungen 1 mg/kg Körpergewicht (Jedrychowski et al., 1992 b).

In einer Konzentrationsfindungsstudie nach OECD-Richtlinie Nr. 412 und EEC-Richtlinie 92/69/EEC wurden je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 25, 100 oder 300 mg Butindiol (99,5 % rein)/m³ als Flüssigkeitsaerosol einer 12,5-prozentigen wässrigen Lösung 6 Stunden täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen ausgesetzt. Eine klinische Untersuchung der Tiere erfolgte an den Versuchstagen jeweils vor, während und nach der Exposition.

Die Körpergewichtserhebung erfolgte zu Beginn der Vorströmperiode und 3-mal während des Versuches. Eine ophthalmologische Untersuchung wurde vor und nach der Expositionsperiode durchgeführt. Am Ende des Versuches wurden umfassende klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen sowie eine Urinanalyse vorgenommen. Außerdem erfolgte eine makromorphologische und histopathologische Befundung. Die per Gaschromatographie analysierten Konzentrationen entsprachen mit $27,1 \pm 6,5$, $102,2 \pm 30$ und $305,2 \pm 19,5$ mg/m³ im Wesentlichen den Zielkonzentrationen. Die mit Kaskadenimpaktor ermittelte mittlere aerodynamische Teilchengröße lag zwischen 0,5 und 0,9 µm. In der höchsten Konzentrationsgruppe (300 mg/m³) verendeten je ein weibliches und männliches Tier während der Expositionszeit. Klinische Befunde traten nur in dieser Konzentrationsgruppe auf und bestanden in Reizwirkungen im oberen Respirationstrakt und reduziertem Allgemeinzustand. Auch die Körpergewichtsentwicklung war bei beiden Geschlechtern leicht retardiert. Ebenfalls waren bei beiden Geschlechtern im Serum die γ -Glutamyltransferase-Aktivität, die Bilirubin- und die Cholesterinwerte erhöht und die Harnstoffwerte erniedrigt sowie im Urin das Urobilinogen erhöht. Während makroskopisch keine substanzbedingten Veränderungen in der hohen Konzentrationsgruppe festgestellt werden konnten, fanden sich histopathologisch Einzelzellnekrosen in der Leber (4/5 ♀) und Leberdystrophie (2/5 ♂, 1/5 ♀), welche bei den beiden verendeten Tieren als Todesursache identifiziert wurden, sowie Entzündungszeichen und/oder Epithelveränderungen in den Nasenhöhlen (eitrige Rhinitis, fokale Auflösung oder Atrophie des olfaktorischen Epithelverbandes) und im Larynx (gemischtzellige Entzündung, Hyper- und Metaplasie des Übergangsepithels). In der mittleren Konzentrationsgruppe (100 mg/m³) fanden sich als Hinweis auf eine toxische Leberparenchymschädigung erhöhte Urobilinogenwerte im Urin sowie Entzündungszeichen und/oder Epithelveränderungen in den Nasenhöhlen (fokale Auflösung des olfaktorischen Epithelverbandes) und im Larynx (gemischtzellige Entzündung, Hyper- und Metaplasie des Übergangsepithels). Die Inhalation der niedrigen Konzentration von 25 mg/m³ steigerte die Inzidenz an erhöhten Urobilinogenwerten im Urin und verursachte sowohl entzündliche als auch epitheliale Veränderungen im Larynx (gemischtzellige Entzündung und Metaplasie des Übergangsepithels). Zusammenfassend verursachte Butindiol in Konzentrationen von 300 mg/m³ für 5 Tage inhaliert eine systemische Toxizität bei männlichen und weiblichen Ratten, die sich durch funktionelle und morphologische Schädigungen der Leber ein-

schließlich erhöhter Urobilinogenwerte im Urin und durch eine retardierte Körpergewichtsentwicklung auszeichnete. Außerdem bewirkte diese Konzentration lokal Entzündungen und/oder Epithelveränderungen in den Nasenhöhlen und im Larynx. Da auch in der mittleren Konzentration von 100 mg/m³ das Urobilinogen im Urin erhöht war, lokal in der Nase und im Larynx Effekte auftraten und selbst in der niedrigen Konzentrationsgruppe (25 mg/m³) als Hinweis auf eine toxische Leberparenchymschädigung vermehrt erhöhte Urobilinogenwerte im Urin sowie Entzündungszeichen und/oder Epithelveränderungen im Larynx feststellbar waren, wurde für die nachfolgende Hauptstudie bestimmt, dass die Konzentrationen unterhalb von 50 mg/m³ liegen sollten (BASF, 1997 b).

In der anschließenden subakuten inhalativen Neurotoxizitätsstudie nach OECD-Richtlinien Nr. 412/413, EEC-Richtlinie 92/69/EEC und US EPA Health Effects Testing Guidelines 40 CFR §§ 798.6059, 798.6200 und 798.6400 wurden je 16 männliche und 16 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,5, 5 oder 25 mg Butindiol/m³ 6 Stunden täglich ausgesetzt. Das Aerosol wurde durch eine 2-prozentige wässrige Lösung der Testsubstanz mit einer Reinheit von 99,5 % generiert. Bei 0,5 mg/m³ lag diese als Dampf vor, bei 5 mg/m³ als trockenes Feststoffaerosol und bei 25 mg/m³ entweder ebenfalls als trockenes Feststoffaerosol oder als Aerosol mit Tröpfchen hoch konzentrierter wässriger Lösungen. Um die Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung zu erforschen, wurde die Hälfte der Tiere als Satellitengruppen nur 15 Versuchstage (10 Expositionen) mitgeführt, die andere Hälfte über 30 Versuchstage (20 Expositionen). Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurden gleichermaßen bei den Satelliten- und bei den Hauptversuchsgruppen durchgeführt. Eine klinische Untersuchung der Tiere erfolgte an den Versuchstagen jeweils vor, während und nach der Exposition. Die Körpergewichtserhebung erfolgte wöchentlich. Eine ophthalmologische Untersuchung wurde vor und nach der Expositionsperiode durchgeführt. Eingehende neurotoxikologische Untersuchungen (Functional Observational Battery) und motorische Aktivitätsmessungen wurden an 5 Tieren/Geschlecht und Gruppe vor Beginn der Expositionsphase, nach 8 Expositionen (Hauptversuchs- und Satellitengruppen) und nach 18 Expositionen (Hauptversuchsgruppen) vorgenommen. Am Ende des Versuches wurden umfassende klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen sowie eine Urinanalyse an je 5 Tieren/Geschlecht und Gruppe durchgeführt.

Außerdem erfolgte eine makromorphologische und histopathologische Befundung an je 5 Tieren/Geschlecht und Gruppe. An je 3 Tieren/Geschlecht und Gruppe wurde für die neuropathologische Untersuchung eine Perfusionsfixierung vorgenommen. Die per Gaschromatographie analysierten Konzentrationen entsprachen mit $0,48 \pm 0,05$, $5,2 \pm 0,51$ und $25,6 \pm 2,6$ mg/m³ im Wesentlichen den Zielkonzentrationen (0,5, 5 und 25 mg/m³). Die mit Kaskadenimpaktor ermittelte mittlere aerodynamische Teilchengröße lag zwischen 0,81 und 0,99 µm in der mittleren und ca. 0,83 µm in der hohen Konzentrationsgruppe, während sie in der niedrigen Konzentrationsgruppe nicht ermittelt werden konnte. Wie in Tabelle 4 dargestellt, führten die hohe und die mittlere Konzentration (25 und 5 mg/m³) sowohl nach 10 als auch nach 20 Expositionen zu lokalen Reizeffekten im oberen Respirationstrakt. So traten Plattenepithelmetaplasien und Entzündungen am Larynx nach 10 und 20 Expositionen bei 25 mg/m³, nach 20 Expositionen auch bei 5 mg/m³ auf. Fokale Entzündungen an der Bifurkation der Trachea waren nur nach 20 Expositionen bei 25 mg/m³ zu beobachten.

Tabelle 4. Inzidenzen an histopathologischen Befunden in der 30-Tage-Inhalationsstudie an Ratten in der mittleren und hohen Konzentrationsgruppe nach 10 und 20 Expositionen

Effekte	Konzentration (mg/m ³)	10 Expositionen		20 Expositionen	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich
Fokale Plattenepithelmetaplasien in der Schnittebene I des Larynx	5	4/5	5/5	2/5	5/5
	25	4/5	5/5	4/5	5/5
Fokale Entzündungen in der Schnittebene I des Larynx	5	-	-	1/5	1/5
	25	4/5	4/5	2/5	2/5
Fokale Entzündungen an der Bifurkation der Trachea	5	-	-	-	-
	25	-	-	2/5	2/5

Wenn es auch Anzeichen dafür gab, dass die Inzidenz an Entzündungen im oberen Respirationstrakt mit der Verlängerung der Expositionszeit und mit der Erhöhung der Konzentration zunahm, so konnte aber im Schweregrad der histopathologischen Veränderungen keine Zunahme festgestellt werden (alle histopathologischen Befunde wurden als minimal bis leicht bezeichnet). In der niedrigen Konzentrationsgruppe (0,5 mg/m³) wurden keinerlei substanzbedingte klinische, neurofunktionelle, klinisch-chemische, hämatologische oder makro- und mikropathologische Veränderungen gefunden. Die in der 5-tägigen Konzentrationsfindungsstudie auch noch in der niedrigen Konzentrationsgruppe von 25 mg/m³ (analytisch 27 mg/m³)

als Hinweis auf eine toxische Leberparenchymschädigung beobachteten erhöhten Urobilinogenwerte im Urin konnten in der 28-Tage-Studie weder nach 10 noch nach 20 Expositionstagen verifiziert werden. Dies könnte auf die geringfügig höhere Konzentration in der 5-Tage-Studie, in der die täglichen Konzentrationen außerdem höheren Schwankungen unterlagen, oder auf eine funktionelle Adaptation bei längerer Exposition zurückzuführen sein. Zusammenfassend verursachte keine der eingesetzten Konzentrationen eine systemische Toxizität; die hohe und die mittlere Konzentration von 25 bzw. 5 mg Butindiol/m³ führten aber sowohl nach 10 als auch nach 20 Expositionen zu lokalen Reizeffekten im oberen Respirationstrakt. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 5-tägigen Konzentrationsfindungsstudie sowie der Satellitengruppen mit 10 Expositionen gab es keine Hinweise auf eine kumulative systemisch-toxische Wirkung bei Verlängerung der Expositionszeit auf 20 Expositionen bis zu Konzentrationen von 25 mg/m³. Die im Larynx und in der Trachea befundeten Effekte sind als unspezifische Auswirkung der lokalen Reizungen durch Deposition des Butindiol-Aerosols in den aerodynamischen Engstellen des Larynx und der trachealen Bifurkation zu interpretieren. Die NOAEC für die systemische Toxizität betrug 25 mg/m³ (höchste eingesetzte Konzentration), für die lokale Toxizität im oberen Respirationstrakt 0,5 mg/m³ (siehe auch Kapitel 7.10; BASF, 1998).

20 Mäuse (18 bis 20 g) inhalierten einen Monat lang 2 Stunden täglich, 6-mal wöchentlich Butindiol-Dämpfe, die durch Erhitzen des Stoffes auf 30 °C erzeugt wurden. Die Konzentration lag zwischen 0,09 und 0,12 mg/l (entsprechend 90 und 120 mg/m³) Luft. Dabei wurden deutliche Anzeichen von Reizungen der Augen und der Atmungsorgane beobachtet. Das Körpergewicht war 14 Tage nach Beginn des Versuches um 15 bis 20 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (10 Tiere) zurückgeblieben, was sich auch während der letzten 2 Wochen fortsetzte. Die neuromuskuläre Reizschwelle war am Ende der zweiten Versuchswoche auf 5 mA gegenüber 8 bis 9 mA in der Kontrollgruppe zurückgefallen. Am 18. Versuchstag verendeten 2 Tiere während der Exposition. Bei der Sektion der unmittelbar nach der letzten Exposition getöteten Mäuse ergab sich eine starke Hyperämie der inneren Organe und des Gehirns. Mikroskopisch fanden sich Blutfülle und ein geringes Ödem der inneren Organe, ein mäßig ausgeprägtes Lungenemphysem, eine Zunahme der polynukleären Leukozyten in der Milz sowie eine albuminöse Degeneration des Epithels der Tubuli contorti in der Niere

(Stasenkova und Kochetkova, 1965). Die Studie wurde nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt und kann aufgrund der unzureichenden Berichterstattung nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Untersuchungen zur Hautreizwirkung

In einer Untersuchung zur primären Hautreizwirkung von Butindiol (ca. 99-prozentig) erhielten je 4 Kaninchen (weiße Wiener; 3,8 bis 4,2 kg) entweder 0,3 g des mit Wasser angefeuchteten Feststoffes oder eine 20- bzw. eine 40-prozentige wässrige Lösung okklusiv auf die geschorene intakte oder die skarifizierte Flankenhaut (2 cm x 2 cm). Die Einwirkungszeit betrug einmal 24 Stunden. 1, 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung wurden die Befunde abgelesen und nach Draize bewertet. An der intakten Haut bewirkte der Feststoff keine Reizungen, während an der skarifizierten Haut bei 1 von 4 Kaninchen eine leichte Rötung zu beobachten war. 1 von 4 Kaninchen zeigte auch nach Behandlung mit der 40-prozentigen Lösung eine leichte Rötung, während die 20-prozentige Lösung bei allen Kaninchen reizlos war. Die Autoren beurteilten Butindiol aufgrund dieser Befunde an der Haut als nicht reizend (Jedrychowski et al., 1992 a).

Wurde Butindiol als 30-prozentige wässrige Lösung zur Prüfung der Hautreizwirkung für 1, 5 oder 15 Minuten auf die Rückenhaut oder für 20 Stunden auf das Ohr weißer Kaninchen verabreicht, so zeigte sich keine Reizwirkung. Die Applikation von Butindiol ca. 30-prozentig unverdünnt bewirkte bei 1-, 5- oder 15-minütiger Gabe keine Reizeffekte und bei 20-stündiger Gabe ein Ödem und eine leichte Rötung der Rückenhaut und des Ohres, die nach einigen Tagen abklangen (BASF, 1959 a, b).

Wurde auf einer 25 cm² großen Fläche enthaarter Haut von Kaninchen (keine Angabe über die Anzahl der Tiere) reines Butindiol für 2 Stunden aufgetragen, so stellte sich nach dieser 2-stündigen Exposition eine schmerzempfindliche starke Rötung mit Verhärtung der Haut ein. Die Symptome klangen nach 1 bis 2 Tagen ab; nach 3 bis 5 Tagen bildeten sich Krusten, die nach 5 bis 7 Tagen abgestoßen wurden. Eine Abschuppung der Haut wurde ebenfalls beobachtet. Wurde einem weiteren Tier eine 30-prozentige wässrige Lösung von Butindiol in einer Applikationsmenge

von 0,5 ml appliziert, so kam es ebenfalls zu deutlicher Rötung, die nach 2 bis 3 Tagen voll reversibel war (Stasenkova und Kochetkova, 1965).

Wurde eine wässrige Lösung aus ca. 34 % Butindiol und 4 % Hexamethylentetramin unverändert für 3 Minuten oder 1 bzw. 4 Stunden je 2, 2 bzw. 4 Kaninchen auf die Haut appliziert, so wurde innerhalb der 8-tägigen Nachbeobachtungszeit nach 3-minütiger Einwirkung keine Reizwirkung beobachtet. Nach 1-stündiger Einwirkung waren nach 2 Tagen eine leichte Rötung und ein leichtes Ödem sowie nach 8 Tagen Schuppen- und Krustenbildung mit leichter Rötung und sehr leichtem Ödem zu beobachten. Nach 4-stündiger Einwirkung waren nach 4 Stunden eine leichte Rötung mit starkem Ödem, nach einem Tag eine fragliche bis leichte Rötung und ein leichtes bis starkes, übergreifendes Ödem, nach 2 Tagen eine leichte Rötung und ein leichtes, übergreifendes Ödem und nach 8 Tagen keine Befunde mehr bei 2 Tieren, eine fragliche Rötung mit Schuppenbildung und sehr leichtem Ödem bei dem dritten Tier und eine sehr starke Rötung mit tiefgreifenden Nekrosen und leichtem Ödem beim 4. Tier vorhanden. Somit wirkte die 34-prozentige wässrige Butindiol-Lösung ätzend bei einem Tier, wobei die tiefgreifenden Nekrosen am nach 8 Tagen getöteten Tier vom Pathologen nach Einschneiden der Haut makroskopisch bestätigt wurden (BASF, 1981 a).

Nach okklusiver Applikation von 0,5 ml einer wässrigen Lösung aus ca. 34 % Butindiol und ca. 4 % Hexamethylentetramin unverändert für 24 Stunden auf je 2,5 cm x 2,5 cm der intakten oder der skarifizierten Haut von je 4 männlichen und 2 weiblichen Kaninchen (weiße Wiener), zeigten sich am Ende der 24-stündigen Einwirkungszeit bei allen Tieren leichte übergreifende Rötungen und leichte übergreifende Ödeme. Nach 72 Stunden waren bei 2 der 6 Tiere mit ursprünglich intakter Haut und bei 4 der 6 Tiere mit skarifizierter Haut fleckige Nekrosen entstanden. Am Ende der 8-tägigen Nachbeobachtungszeit waren bei 4 der 6 Tiere mit ursprünglich intakter und bei 5 der 6 Kaninchen mit skarifizierter Haut tiefgreifende Nekrosen zu beobachten sowie bei 2/6 bzw. 1/6 Tieren oberflächliche Nekrosen, wobei diese Befunde nach Tötung der Tiere durch einen Pathologen durch Einschneiden der Haut makroskopisch bestätigt wurden. Der Versuchsleiter errechnete nach Federal Register 1973 einen primären Reizwert von 5,2 und bewertete die Substanz in diesem Versuch als stark reizend. Die Ausheilung der Hautschäden wurde nicht beobachtet (BASF, 1981 a). Somit wirkte die 34-prozentige Lösung von Butindiol nach 24-stündiger okklusiver Einwirkung ätzend an der Haut.

Wurde in 4 verschiedenen Experimenten ein Tropfen einer 40-prozentigen wässrigen Lösung von Butindiol fest (ca. 0,05 ml) leicht in die intakte oder die aufgeschürfte Haut von männlichen Albino-Meerschweinchen eingerieben, so blieben in dem ersten Experiment alle 11 Tiere sowohl an der intakten als auch an der abgeschürften Haut ohne Befund (Befunderhebung nach einem Tag). In der zweiten Studie wurden am ersten Tag an der intakten Haut bei 4/10 Tieren ein leichtes Erythem, bei 6/10 keine Reaktion und an der abradieren Haut bei 2/10 Tieren ein leichtes Erythem, bei 8/10 keine Reaktion befundet. Am zweiten Tag waren die Befunde an der intakten Haut nur noch bei 2/10 Tieren vorhanden, an der abradieren Haut war keine Reizwirkung mehr sichtbar. In dem dritten Versuch reagierte ein Tier mit einem mittelgradigen, 5 Tiere mit einem leichten und 4 Tiere mit keinem Erythem nach Applikation auf die intakte Haut, nach Verabreichung an der abradieren Haut hatten 6 Meerschweinchen ein leichtes und 4 kein Erythem. In dem vierten Experiment wiesen an der intakten Haut 2 Tiere ein mittelgradiges, 5 Tiere ein leichtes und 4 kein Erythem auf, an der abgeschürften Haut 10 Tiere ein leichtes und ein Tier kein Erythem. In einem weiteren Versuch wurde zersetztes Butindiol fest gleichermaßen appliziert, was an der intakten Haut bei 2 Meerschweinchen zu einem Ödem mit einem mittelgradigen Erythem, bei 4 Tieren zu einem leichten Erythem und bei 4 zu keinen Reaktionen führte. An der abradieren Haut reagierten 5 Tiere mit einem leichten und 5 mit keinem Erythem auf das zersetzte Butindiol fest. Die Autoren beurteilten die 40-prozentige wässrige Lösung von Butindiol als leicht bis nicht reizend an der Haut von Meerschweinchen (keine weiteren Angaben; Haskell Laboratory, 1966).

Wurde eine 80-prozentige wässrige Anreibung von Butindiol für 1, 5 oder 15 Minuten bzw. 20 Stunden auf die Rückenhaut oder für 20 Stunden auf die Haut des Ohrlöffels von Kaninchen appliziert, so führte die 20-stündige Einwirkungszeit nach 24 Stunden am Rücken zu leichter Rötung und starkem Ödem und am Ohr zu leichter Rötung. Nach 8 Tagen waren die Befunde am Ohr unverändert, während an der Haut des Rückens starke Nekrosen zu beobachten waren sowie eine lederartig veränderte, gerötete Haut, sodass die Substanz in diesem Versuch ätzend wirkte (BASF, 1973 a).

Wurde eine 80-prozentige wässrige Anreibung eines Produktes aus 94 % Butindiol und 6 % Hexamethylentetramin für 1, 5 oder 15 Minuten bzw. 20 Stunden auf die Rückenhaut oder für 20 Stunden auf die Haut des Ohrlöffels von Kaninchen appliziert, so bewirkte die 15-minütige Einwirkzeit nach

24 Stunden am Rücken starke Ödeme. Die 20-stündige Einwirkzeit führte nach 24 Stunden am Rücken zu leichten Nekrosen und am Rand zu sehr starken Ödemen sowie am Ohr zu leichter Rötung. Nach 8 Tagen waren die Befunde am Ohr unverändert, während an der Haut des Rückens zum Teil starke Nekrosen, zum Teil starke lederartige Nekrosen und am Rand eine leichte Rötung zu beobachten waren, sodass die Substanz in diesem Versuch ätzend wirkte (BASF, 1973 b).

Nach 4-stündiger semiokklusiver Einwirkung einer 80-prozentigen wässrigen Formulierung (w/w) von unverdünntem Butindiol auf die Rückenhaut von Kaninchen (weiße Wiener; 2 männliche, ein weibliches) nach OECD-Richtlinie Nr. 404 kam es nach 24 Stunden zu Rötung und Ödem, nach 48 und 72 Stunden zum Teil mit Hämorrhagien und mäßigem bis starkem übergreifenden Ödem, sowie nach 8 Tagen zur Abschuppung der Haut, sodass der 80-prozentigen Substanz eine reizende Wirkung zukam (BASF, 1986 a).

In einer Hautreizstudie nach OECD-Richtlinie Nr. 404 wurden 6 Kaninchen (kleine weiße Russen; 3 männliche, 3 weibliche) 0,5 g > 99 % reinen festen Butindiols unverdünnt als Pulver mit einem Patch auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Nach einer 4-stündigen Expositionszeit wurde der Verband entfernt, die Substanzreste abgespült und die Hautreaktionen 1, 24, 48 und 72 Stunden bzw. 6, 8, 10 und 14 Tage danach beurteilt. Bereits nach einer Stunde waren eine schwache Rötung und ein starkes übergreifendes Ödem bei 5 von 6 Tieren zu sehen, nach 24 Stunden hatte sich die Rötung deutlich verstärkt, nach 48 Stunden war die Applikationsfläche bei einem Tier dunkelrot und bei 4 Kaninchen dunkelrot marmoriert. Nach 72 Stunden zeigten sich bei 5 der 6 Tiere eine dunkelrote bis schwarze tiefgreifende nekrotische Applikationsfläche und zum Teil ein starkes übergreifendes Ödem. Nach 6 und 8 Tagen wiesen die Tiere darüber hinaus schwarze Krusten und Nekrosen sowie Schorfbildung auf. Nach 10 und 14 Tagen waren 2 der 6 Kaninchen ohne Befund, während 4 Tiere bei beiden Nachbeobachtungszeitpunkten schwarze Krusten und Nekrosen aufwiesen, die nach 14 Tagen bei 2 Tieren sich zum Teil ablösten und bei 2 Tieren zum Teil in Narbengewebe übergegangen waren. Außerdem wird berichtet, dass eine Nekrosenbildung nur nach 4-stündiger, nicht aber nach 3-minütiger Einwirkung erfolgte. Der Versuchsleiter errechnete aus den zwischen 1 bis 72 Stunden erhobenen Befunden einen Reizindex von 6,21 und beurteilte Butindiol als stark reizend (Hüls, 1985 a). Da nur 2 Tiere nach 14 Tagen ohne Befund waren und bei 4 von 6 Kaninchen noch

schwarze, zum Teil sich ablösende Krusten und Nekrosen, die bei 2 Tieren in narbiges Gewebe übergingen, bestanden, wirkte das reine feste Butindiol in dieser Untersuchung ätzend an der Haut.

Wiederholte Butindiol-Applikationen (30-prozentige Lösung, 10 Tage lang) verursachten an der Kaninchenhaut eine heftige Rötung, Verhärtung, Krustenbildung und Abschuppung der Epidermis (keine weiteren Angaben; Stasenkova und Kochetkova, 1965).

Wegen der möglichen ätzenden Wirkung von Butindiol in höheren Konzentrationen besteht die Verpflichtung, Lösungen mit mehr als 50 % Butindiol-Gehalt als ätzend zu kennzeichnen, mit Konzentrationen von 25 bis 50 % als reizend (EC, 2004).

Untersuchungen zur Augenreizwirkung

Wurde ein Tropfen Butindiol rein als 30-prozentige wässrige Lösung zur Prüfung der Augenreizwirkung in den Bindehautsack des Kaninchenauges (keine Angaben über die Anzahl der eingesetzten Tiere) eingebracht, so zeigte sich weder nach 10 Minuten noch nach 1, 3 oder 24 Stunden eine Reizwirkung. Nach der Verabreichung von Butindiol ca. 30-prozentig unverdünnt zeigte sich eine angedeutete leichte Rötung, die vom Versuchsleiter als „praktisch keine Reizerscheinungen“ interpretiert wurde (keine weiteren Angaben; BASF, 1959 a, 1987 b).

Nach Einträufeln eines Tropfens einer 30-prozentigen wässrigen Lösung von Butindiol in den Konjunktivalsack eines Kaninchens wurden Tränenfluss, eine heftige Hyperämie der Sklera und eine Verengung der Augenspalte beobachtet. Nach dem zweiten Einträufeln wurde ein Ödem der Augenschleimhaut nachgewiesen (keine Angaben zum Zeitpunkt des zweiten Einträufelns) und am darauf folgenden Tag entwickelte sich eine eitrig Konjunktivitis. Die beschriebenen Befunde waren nach 6 bis 8 Tagen vollständig reversibel (Stasenkova und Kochetkova, 1965).

Wurde eine wässrige Lösung aus ca. 34 % Butindiol und ca. 4 % Hexamethylentetramin unverändert in einem Volumen von 0,1 ml in den Bindehautsack von 5 männlichen und einem weiblichen Kaninchen (weiße Wiener) appliziert, so waren am Ende der 72-stündigen Beobachtungszeit bei 3 der 6 Tiere leichte Trübungen bis zur Hälfte der gesamten Hornhaut mit leicht

verstärkter Rötung der Bindehäute bei 2 Tieren sichtbar. Der Versuchsleiter errechnete nach Federal Register 1973 einen primären Reizwert von 3 und bewertete die Substanz in diesem Versuch als nicht reizend. Die Ausheilung der Hornhautschäden wurde nicht beobachtet (BASF, 1981 a). Danach wirkte die 34-prozentige wässrige Butindiol-Lösung in dieser Untersuchung reizend bis ätzend.

In einem unzureichend dokumentierten Bericht wurde mitgeteilt, dass Butindiol am Kaninchenauge unterhalb einer Konzentration von 1 mg/l Wasser nicht mehr reizend wirkte. Oberhalb dieser Konzentration könnte Butindiol reizend an den Augen wirken (keine weiteren Angaben; Knyshova, 1968).

Wurden 50 mm³ bzw. 50 mg Butindiol (keine weiteren Angaben) oder ein Produkt aus 94 % Butindiol und 6 % Hexamethylentetramin einmalig in den Konjunktivalsack von Kaninchenaugen (keine Angaben über die Anzahl der eingesetzten Tiere) appliziert, so zeigten sich nach 1 und 24 Stunden eine leichte Rötung, ein starkes Ödem und eine schmierige Auflage, bei dem Produkt zusätzlich eine leichte Trübung. Nach 24 Stunden waren die Befunde leicht rückläufig und nach 8 Tagen völlig reversibel, sodass Butindiol in beiden Untersuchungen nicht reizend wirkte (BASF, 1973 a, b).

In einer weiteren Untersuchung nach OECD-Richtlinie Nr. 405 führte die Applikation von ca. 47 mg (0,1 ml) der zerkleinerten festen Substanz bei Kaninchen (weiße Wiener; 2 männliche, ein weibliches) lediglich zu einer deutlichen Rötung und Schwellung der Konjunktiven, die nach 72 Stunden voll reversibel war, sodass Butindiol nicht reizend wirkte (BASF, 1986 b).

In einer anderen Untersuchung erhielten 4 Neuseeland-Kaninchen 100 mg Butindiol (ca. 99-prozentig) einmal in den Konjunktivalsack eines Auges. Nach 1, 24, 48 und 72 Stunden sowie bis zu 7 Tagen wurden die Befunde abgelesen und nach Draize bewertet. Butindiol bewirkte nach einer Stunde bei allen Tieren Tränenfluss und leichten Lidschluss. Nach 24 und 48 Stunden bestand ein minimales konjunktivales Erythem, das im weiteren Verlauf reversibel war (Jedrychowski et al., 1992 a). Butindiol wirkte somit in dieser Studie nicht reizend am Auge.

In einer Augenreizstudie nach OECD-Richtlinie Nr. 405 wurde nach Applikation von 100 mg reinen unverdünnten festen zermörserten Butindiols (> 99 %) in den Konjunktivalsack von je 3 männlichen und 3 weiblichen Kaninchen (kleine weiße Russen) eine leichte bis mittelgradige Reizwirkung

befundet. Sie betrug an der Hornhaut Grad 1,61, an der Iris 0,5, an den Konjunktiven 2,28 und es fand sich eine Chemosis vom Grad 0,56. 1/6 Tieren entwickelte eine Hornhauttrübung des Grades 2 von 4, die auch nach 21 Tagen irreversibel war. 5/6 Tieren waren nach 21 Tagen ohne Befund (keine weiteren Angaben; Hüls, 1985 b). Bei einem Tier wirkte die unverdünnte reine Substanz in dieser Untersuchung ätzend auf die Hornhaut des Kaninchenauges.

Wegen der möglichen ätzenden Wirkung von Butindiol in höheren Konzentrationen besteht die Verpflichtung, Lösungen mit mehr als 50 % Butindiol-Gehalt als ätzend zu kennzeichnen, mit Konzentrationen von 25 bis 50 % als reizend (EC, 2004).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Butindiol (Reinheitsgrad 99,2 %) wurde 25-prozentig in physiologischer Kochsalzlösung an weiblichen Meerschweinchen (bei Versuchsbeginn 281 bis 379 g) im Maximierungstest nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 406 auf hautsensibilisierende Wirkung geprüft. Während der Induktionsphase kam es nach 24 Stunden sowohl bei den Kontrollen (5/20) als auch bei den Versuchstieren (14/18, 2 Tiere starben interkurrent) zu sehr leichter Erythembildung. Nach der Auslösebehandlung traten bei den Kontrollen keine Reaktionen auf, während in der Versuchsgruppe bei 1/18 Meerschweinchen nach 24 Stunden eine leichte erythematöse Reaktion beobachtet wurde, die die Autoren als zufällig bewerteten. Butindiol besaß in diesem Versuch keine hautsensibilisierenden Eigenschaften (RCC, 1990).

Auch in einer anderen Untersuchung besaß Butindiol keine hautsensibilisierende Wirkung. Die Untersuchung erfolgte im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman an männlichen und weiblichen weißen Hartley-Meerschweinchen (403 ± 48 g; 22 Versuchstiere, 8 Kontrolltiere). Aufgrund von Vorversuchen erfolgte die intradermale Induktion mit 2-prozentigen Lösungen, die dermale Induktion mit 20-prozentigen Lösungen und die Auslösung mit 5- und 20-prozentigen Lösungen. Bei keinem der Versuchstiere trat eine allergische Kontaktdermatitis auf (keine weiteren Angaben; Jedrychowski et al., 1992 a).

In einer Studie nach Magnusson/Kligman wurde Butindiol (fest, Reinheit > 99 %) gemäß OECD-Richtlinie Nr. 406 an 20 männlichen Albino-Meer-

schweinchen im Vergleich zu 10 Tieren in der Kontrollgruppe auf seine hautsensibilisierenden Eigenschaften untersucht. Die intrakutane Induktion erfolgte mit 0,5-prozentigem Butindiol (gelöst in Paraffinöl), die epidermale Auslösebehandlung mit 25-prozentigem Butindiol (gelöst in H₂O). 5 der 20 Tiere zeigten nach 24 und 48 Stunden eine positive Reaktion, sodass der Substanz eine schwache sensibilisierende Wirkung zugeschrieben wurde (Hüls, 1985 c). Gemäß „EG-Kennzeichnungsleitfaden“ wurde die Substanz als nicht sensibilisierend bewertet, da ein Stoff erst ab 30 % positiv reagierender Tiere als sensibilisierend eingestuft wird (BASF, 1992 c). Da aber 5 von 20 Tieren an beiden Ablesezeitpunkten bei eindeutig negativer Kontrollgruppe positiv reagierten, weist die Studie auf ein schwaches sensibilisierendes Potenzial von Butindiol hin.

Wurden 0,1 ml einer 10-prozentigen wässrigen Lösung von Butindiol 10 Meerschweinchen 3-mal intradermal injiziert bzw. einem 11. Tier einmal 0,1 ml einer 40-prozentigen und zweimal 0,1 ml einer 10-prozentigen wässrigen Lösung intradermal injiziert und 14 Tage nach der letzten Injektion eine Provokationsbehandlung durch Applikation der Substanz auf die intakte oder abradierete Haut durchgeführt, so reagierten nach Provokation an der intakten Haut 5/11 Tieren eindeutig positiv (am Tag 1 nach der Behandlung wiesen 2/5 Tieren ein starkes Erythem mit Ödem, 2/5 ein mittelgradiges und 1/5 ein leichtes Erythem auf; am Tag 2 wiesen 5/5 Tieren ein starkes Erythem mit Ödem auf, 2 davon mit leichten Effekten noch am Tag 5 und ein Tier mit einer nekrotischen Stelle am Tag 8 nach der Provokation). Ein weiteres von 11 eingesetzten Tieren reagierte fraglich positiv. Nach Provokation an der abgeschürften Haut reagierten 2 der im vorangegangenen Versuch positiven 5 Tiere mit Sensibilisierungsreaktionen und die 3 weiteren Tiere fraglich positiv. Wurde 3 Wochen nach der ersten Provokation eine zweite Provokationsbehandlung an der intakten oder abradierten Haut durchgeführt, so reagierten nach Behandlung der intakten Haut 6/11 Tieren positiv und 2 weitere fraglich positiv, bei Behandlung der abradierten Haut 5 der 6 positiv reagierenden Tiere positiv und 2 weitere fraglich positiv, d. h. 6 bis 8/11 Tieren reagierten mit Sensibilisierung. Dieselben Tiere reagierten auf eine zweite Provokation mit 10-prozentiger Formaldehyd-Lösung mit keiner positiven Reaktion. In einem dazu durchgeführten Vorversuch starben 9/10 Tieren am Tag 1 nach intradermaler Injektion von 0,1 ml einer 40-prozentigen wässrigen Butindiol-Lösung (entsprechend ca. 88 bis 98 mg/kg Körpergewicht); das eine überlebende Tier war etwas schwerer

und hatte nur eine Dosis von ca. 79 mg/kg Körpergewicht erhalten und überlebte zwei weitere intradermale Injektionen einer 10-prozentigen wässrigen Lösung (dieses Tier entsprach dem 11. Tier des vorangehend beschriebenen Versuches). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die intradermale Injektion im Hauptversuch mit einer 10-prozentigen Lösung durchgeführt, was von allen 10 Tieren überlebt wurde. Die Sektion der 9 verendeten Tiere zeigte keine deutlichen systemischen Veränderungen. Die Autoren bewerteten Butindiol als eindeutig sensibilisierend an der Haut, was durch eine zweite Provokation 3 Wochen nach der ersten verifiziert wurde (keine weiteren Angaben; Haskell Laboratory, 1966). Die Untersuchungen wurden nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt, geben aber einen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung der Substanz beim Tier.

In einer Untersuchung auf sensibilisierende Eigenschaften von Butindiol, die nicht nach den gültigen Richtlinien erfolgte, erhielten 7 weiße Kaninchen (davon 2 Kontrolltiere) unverdünntes Butindiol 10 Tage lang in einer Menge von 0,5 g auf ein geschorenes Hautareal von 4 cm x 4 cm verabreicht, wobei die unbehandelte Haut der anderen Körperhälfte als Kontrolle diente. Die 10-malige Applikation wurde 3-mal mit einem Intervall von 15 bis 20 Tagen wiederholt, wobei jedes Mal eine neue Hautpartie derselben Körperseite behandelt wurde. In der ersten Versuchsreihe wurde die Hautreizung nach 5 bis 7 Aufträgen intensiver, wovon eine Zunahme von Hyperämien und Hämorrhagien sowie Risse in der Haut zeugten. Nach 8 bis 10 Applikationen wurden eine ausgeprägte Xerodermie, eine Hautverdickung und reichliche Abschuppung beobachtet, wobei die Haut nach 15 bis 20 Tagen ihr normales Aussehen wieder annahm. In der zweiten Versuchsreihe manifestierten sich die Hautveränderungen bereits am 2. bis 3. Tag und waren stärker ausgeprägt. Die Hautreaktion in der dritten Versuchsreihe war wiederum etwas schwächer ausgeprägt. Bei der histopathologischen Untersuchung der behandelten Haut des Kaninchens zeigte sich eine Blutfülle in der Haut mit Hämorrhagien und Rundzellinfiltraten um Gefäße und Haarfollikel nach der ersten 10-maligen Applikationsreihe. Bei der Untersuchung nach Beendigung der zweiten und dritten Versuchsreihe wurden fokale Verdünnungen der Epidermis mit teilweiser Abstoßung der Haut und diffuse Rundzellinfiltrate beobachtet. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass Butindiol sowohl eine direkte Hautreizwirkung als auch eine hautsensibilisierende Wirkung besitzt (Stasenkova und Kochetkova, 1965). Die Versuche sind nicht nach validiertem Versuchspro-

tokoll durchgeführt worden. Die etwas stärkere Hautreaktion in der zweiten Versuchsreihe lässt sich möglicherweise auch durch unterschiedliche Empfindlichkeit der verschiedenen Hautpartien erklären und spricht nicht eindeutig für eine sensibilisierende Wirksamkeit der Substanz.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

In einer oralen Studie über 6 Monate führte die Verabreichung von Butindiol an männliche Ratten (6 Tiere/Gruppe) in Dosierungen von 0 (Kontrollen), 0,04, 0,2 bzw. 2 mg/kg Körpergewicht zu keinen Veränderungen hinsichtlich des allgemeinen Verhaltens, Körpergewichtes und Blutwerten (Hämoglobingehalt, Erythrozyten-, Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahl und Koagulationszeit). Nach 2 mg/kg Körpergewicht kam es zur verzögerten Ausbildung bedingter Reflexe mit Verlängerung der Latenzperiode um 40 %. Außerdem ergaben sich verringerte Cholinesterase- und SH-Enzym- bzw. erhöhte Transferase- (Transaminase) Aktivitäten sowie ein verändertes Proteinprofil im Serum. Im Gehirn führte die hohe Dosierung zu einer verringerten Anzahl von Nissl'-Körpern und einer Vermehrung der Neuroglia sowie einer verringerten SH-Enzym-Aktivität. In der Leber ergaben sich Verfettung, sklerotische Bezirke sowie verringerte Glykogenwerte, während in anderen Organen fleckförmige Hyperämien auftraten. 0,2 und 0,04 mg/kg Körpergewicht waren ohne Wirkung (keine weiteren Angaben; Knyshova, 1968). Die Studie wurde nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt und kann aufgrund der unzureichenden Berichterstattung nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

In einer Inhalationsstudie über 6 Monate inhalierten 20 Ratten (180 bis 200 g) 4 Stunden täglich, 6-mal wöchentlich das Aerosol einer 5-prozentigen wässrigen Lösung von Butindiol. Die Konzentration belief sich auf 0,008 bis 0,01 mg/l Luft (entsprechend 8 bis 10 mg/m³; Tröpfchengröße ≤ 2 µm). 20 Tiere dienten als Kontrolle. Das Allgemeinbefinden und die Körpergewichtsentwicklung waren nicht beeinträchtigt. Nach 4 Monaten hatte die neuromuskuläre Reizschwelle auf 6,0 ± 0,2 mA gegenüber 8,9 ± 0,1 mA bei den Kontrollen abgenommen. Der Unterschied war auch im 5. bis 6. Versuchsmonat nachweisbar (p < 0,02). Gegen Ende des 6. Monats war der Hämoglobingehalt mit 78,3 ± 1,2 % gegenüber 85,2 ± 1,3 % in der Kontrolle geringgradig verringert, die Erythrozyten- und Leukozytenzahlen bewegten sich innerhalb der physiologischen Norm. Am Ende des 6. Expo-

sitionsmonats betrug der arterielle Blutdruck durchschnittlich $70,0 \pm 3,5$ mmHg gegenüber $98,2 \pm 1,5$ mmHg bei den Kontrollen ($p < 0,01$). Die tägliche Harnmenge war bei den Versuchs- und den Kontrolltieren mit $6 \pm 1,2$ ml nahezu gleich, desgleichen der Eiweiß-Gehalt des Harns mit durchschnittlich $57,4 \pm 4,4$ mg. Dagegen war die tägliche Hippursäure-Ausscheidung gegen Ende des 6. Versuchsmonats von $128 \pm 3,8$ mg bei den Kontrollen auf $158 \pm 7,2$ mg angestiegen ($p < 0,05$). Nach Beendigung des Versuches wurde die Hälfte der Tiere getötet. Makroskopisch ergaben sich keine Auffälligkeiten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine geringgradige katarrhalische Bronchitis sowie eine geringe Hypertrophie der Muskulatur der Bronchialwände und der dazugehörigen Arterien. Um die großen Bronchien bestand eine Hyperplasie des Lymphgewebes, die Alveolarwände waren durch Proliferation von lymphozytären und histiozytären Zellen sowie polynukleären Lymphozyten geringgradig verdickt. An den anderen inneren Organen ergaben sich histopathologisch keine besonderen Befunde. Einen Monat nach Versuchsende wurden die übrigen Ratten getötet. Die Sektion und die histopathologische Untersuchung ergaben keine behandlungsbedingten Befunde mehr, sodass sich die unmittelbar nach Versuchsende erhobenen Veränderungen als reversibel erwiesen. Die Konzentration von 0,008 bis 0,01 mg/l Luft (entsprechend 8 bis 10 mg/m³) wurde daher von den Autoren als „Schwellenkonzentration“ bezeichnet. Sie empfahlen aufgrund dieser Untersuchungen einen vorläufigen Arbeitsplatzgrenzwert von 0,001 mg/l, entsprechend 1 mg/m³ Luft (keine weiteren Angaben; Stasenkova und Kochetkova, 1965). Die Studie wurde nicht gemäß gültigen Richtlinien durchgeführt und kann aufgrund der unzureichenden Berichterstattung nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Butindiol (Reinheitsgrad > 99 %, gelöst in DMSO) wurde an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100 TA, 1535, TA 1537 und TA 1538 im Konzentrationsbereich von 20 bis 5000 µg/Platte ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) auf mutagene Eigenschaften geprüft. Dabei zeigte Butindiol weder eine bakteriotoxische noch eine mutagene Wirkung (BASF, 1981 b).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test wurde Butindiol (keine Angaben über die Reinheit) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100 und TA 1535 im Konzentrationsbereich von 100 bis 10000 µg/Platte ohne und mit metabolischer Aktivierung (jeweils mit S9-Mix aus induzierter Ratten- oder aus induzierter Hamsterleber zu entweder 10 oder 30 %) im Vergleich zu einer Vehikel- (Wasser) und zu einer Positivkontrolle im Präinkubationstest untersucht. Butindiol wirkte eindeutig nicht mutagen (keine weiteren Angaben; NTP, 1998).

Ein weiterer in vitro-Test mit Butindiol (Reinheitsgrad 99,5 %) erfolgte an V79-Zellen des chinesischen Hamsters im Hinblick auf strukturelle Chromosomenaberrationen. Die Konzentrationen betragen 860, 300 bzw. 50 µg/ml in zwei unabhängigen Experimenten ohne metabolische Aktivierung sowie 300, 100 bzw. 10 µg/ml in drei unabhängigen Experimenten mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber). Nach 7 (hohe Konzentration), 18 (alle drei Konzentrationen) bzw. 28 Stunden (hohe Konzentration) wurden die Chromosomen präpariert und pro Kultur 100 bis 200 Metaphasen ausgewertet. 860 µg/ml (ohne metabolische Aktivierung) und 300 µg/ml (mit metabolischer Aktivierung) hemmten das Wachstum der Zellen. Nur in einem der drei unabhängigen Experimente mit metabolischer Aktivierung und nur bei dem Präparationszeitpunkt 18 Stunden trat in der mittleren und hohen Konzentration eine erhöhte Aberrationsrate bis zum Faktor 2 auf, die nicht erklärt werden konnte und die sich nach der Auswertung weiterer 200 Zellen relativierte. Außerdem wurde der Effekt in den beiden weiteren unabhängigen Experimenten nicht reproduziert. Bei keiner der anderen Testgruppen traten signifikant vermehrt Chromosomenaberrationen auf. Butindiol besaß also in diesem Versuch keine genotoxische Wirkung (CCR, 1989, 1991).

7.6.2 In vivo

In einem Mikrokerntest wurden je 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen/Gruppe 17,5, 35 oder 70 mg Butindiol/kg Körpergewicht einmalig intraperitoneal verabreicht. Die höchste Dosis hatte sich in Vorversuchen als nahe der maximal tolerablen Dosis erwiesen. Die Testsubstanz (Reinheit 99,5 %) wurde in deionisiertem Wasser gelöst, das auch als Vehikelkontrolle diente. 24 oder 48 Stunden nach der Substanzverabreichung wurde das Knochenmark aufbereitet und 2000 polychromatische Erythrozy-

ten/Tier wurden auf Mikronuklei untersucht. Für den Präparationszeitpunkt 24 Stunden waren alle drei Dosierungen, für den Präparationszeitpunkt 48 Stunden nur die oberste Dosis verabreicht worden. Die Anzahl an normochromatischen Erythrozyten war im Verhältnis zu der der polychromatischen nicht erhöht, was zeigte, dass Butindiol keine zytotoxische Wirkung auf die Zellen des Knochenmarks ausübte. Während die Positivkontrollsubstanz Cyclophosphamid in einer intraperitonealen Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht eindeutig positiv war, erhöhte Butindiol in keiner der applizierten Dosen und zu keinem Präparationszeitpunkt die Anzahl an Mikrokernen und wirkte somit nicht klastogen (RCC, 1998).

7.7 Kanzerogenität

Je 10 weiße Mäuse (Stamm S, 7 bis 9 Wochen alt)/Dosisgruppe erhielten einmal pro Woche 10 Wochen lang Butindiol in einer Gesamtdosis von 4 bzw. 40 mg (gelöst in Aceton, Verabreichungsvolumen 0,3 ml) auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Zusätzlich erhielten die Mäuse über 18 Wochen einmal pro Woche Crotonöl (0,5 % in Aceton, Verabreichungsvolumen 0,3 ml) auf die Haut appliziert, beginnend am dritten Tag nach der ersten Butindiol-Gabe. 3 Kontrollgruppen mit je 20 Tieren erhielten lediglich Crotonöl über 18 Wochen verabreicht. Das betroffene Hautareal wurde wöchentlich auf Tumorstadium untersucht, wobei Tumoren ab 1 mm Größe erfasst wurden. Eine Woche nach Ende der Behandlung (19. Woche) hatten in den Kontrollgruppen 57/60 Tieren überlebt. Bei 3/57 Tieren waren insgesamt 7 Tumoren aufgetreten, die sich bei der histopathologischen Untersuchung als gutartige Papillome erwiesen. Bei zusätzlicher Butindiol-Gabe hatten 19/20 Tieren überlebt (keine Angaben zur Todesursache des einen in der niedrigen Dosisgruppe verendeten Tieres) und ein Tier in der niedrigen Dosisgruppe hatte ein benignes Papillom entwickelt. Eine der 3 Kontrollgruppen wurde nach Ende der 18-wöchigen Crotonöl-Applikationen für die weitere Lebenszeit beobachtet, wobei sich keine weiteren Tumoren entwickelten und keine maligne Veränderung der Papillome auftrat. Auch die Lunge, die in den Substanzgruppen histopathologisch untersucht wurde, wies keine erhöhte Anzahl an Tumoren auf. Somit hatte Butindiol keinen tumorinitiierenden Effekt in diesem Initiations-/Promotionsversuch mit Crotonöl (keine weiteren Angaben; Roe, 1957; Pereira, 1982). Es ist anzumerken, dass die Versuchsdauer von 19 Wochen zu kurz ist, um eine definitive Aussage über eine initiierende Wirkung von Butindiol treffen zu können.

Das National Toxicology Program (NTP) in den USA plant, mit Butindiol eine Kanzerogenitätsstudie durchzuführen (NTP, 2005).

7.8 Reproduktionstoxizität

In einer Vorstudie für eine Embryotoxizitäts- bzw. Teratogenitätsstudie zur Findung einer maternaltoxischen Dosis in Anlehnung an die OECD-Richtlinie Nr. 414 wurden 20, 40 oder 60 mg Butindiol (98,9 % rein, gelöst in Aqua bidest.)/kg Körpergewicht/Tag jeweils 5 trächtigen Wistar-Ratten/Dosisgruppe von Tag 6 bis 15 p.c. per Schlundsonde verabreicht. In der hohen Dosisgruppe fanden sich bis zum Tag 16 p.c. folgende statistisch signifikante Zeichen einer maternalen Toxizität: verminderte Futteraufnahme und Körpergewichtsverlust von Tag 6 bis 8 p.c., Erhöhung des Gesamt-Proteins und Albumins, Verminderung der Thromboplastinzeit, Serumcholinesterase-Aktivität und Triglyzeride sowie Erhöhung der absoluten und relativen Nieren- und Lebergewichte. Auch in der mittleren Dosisgruppe zeigten sich eine signifikante Erhöhung des Albumin-Gehaltes im Blut, eine signifikante Verminderung der Thromboplastinzeit und Serumcholinesterase-Aktivität und signifikant erhöhte absolute und relative Lebergewichte. In der niedrigen Dosisgruppe kam es noch zu einer signifikanten Erhöhung des Albumins, sodass eine dosisabhängige maternale Toxizität beobachtet wurde. Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe fanden sich bei den untersuchten reproduktionsspezifischen Parametern. Aufgrund der Ergebnisse wurden für die nachfolgende Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie Dosierungen von 10, 40 und 80 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag festgelegt (BASF, 1992 b).

18 bis 22 trächtige Wistar-Ratten/Gruppe erhielten Butindiol als wässrige Lösung per Schlundsonde (Reinheit 98,9 %, Volumen 10 ml/kg Körpergewicht) in Dosierungen von 10, 40 oder 80 mg/kg Körpergewicht von Tag 6 bis 15 p.c., während die Kontrollgruppe (22 trächtige Weibchen) lediglich das Vehikel erhielt. Die Studie wurde nach der OECD-Richtlinie Nr. 414 durchgeführt. Am Tag 20 p.c. wurden die Muttertiere makroskopisch untersucht sowie die Feten entnommen, gewogen und weitergehend auf Organ- und Skelettmissbildungen untersucht und deren Geschlecht bestimmt. Als Zeichen einer maternalen Toxizität verursachte Butindiol in der hohen Dosisgruppe eine statistisch signifikant verminderte Nahrungsaufnahme in der ersten Hälfte der Versuchsperiode von Tag 6 bis 8 p.c. (ca. 21 % weniger als die Kontrolltiere), einen statistisch signifikanten Körpergewichtsverlust

zwischen Tag 6 und 8 p.c. sowie einen interkurrenten Todesfall am Tag 8 p.c. mit präfinales vaginalen Hämorrhagien, Apathie, schlechtem Allgemeinzustand und Piloarrektion. Bei dem verendeten Tier fanden sich bei der makroskopischen Untersuchung eine gefleckte Leber und ein marginales Emphysem der Lungen. Bei einem anderen Tier wurde an den Tagen 8 und 9 p.c. eine Piloarrektion beobachtet. Bei den Feten der hohen Dosisgruppe zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Feten/Wurf mit einer akzessorischen 14. Rippe. Dies wurde von den Autoren als marginales Zeichen einer Entwicklungstoxizität bei den Embryonen, möglicherweise als Manifestation eines nicht spezifischen Stresses auf die Muttertiere, nicht aber als teratogener Effekt bewertet. In der mittleren und der niedrigen Dosisgruppe zeigten sich weder Zeichen einer maternalen Toxizität noch einer Embryo-/Fetotoxizität, sodass der NOAEL für Muttertiere und Feten bei 40 mg/kg Körpergewicht/Tag lag (BASF, 1995; Hellwig et al., 1997).

Butindiol wurde Gruppen von je 25 weiblichen und 25 männlichen Wistar-Ratten (parentale F₀-Generation) mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 10, 80 oder 500 ppm (entsprechend 0 (Kontrollen), ca. 1, 7,6 oder 40 mg/kg Körpergewicht/Tag) in einer erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 415 verabreicht. Der Studiumumfang wurde um die folgenden Untersuchungen, die in OECD-Richtlinie Nr. 416 und der US-EPA-Richtlinie OPPTS 870.3800 verlangt werden, erweitert: Östruszyklus, Spermienparameter, Organengewichtsbestimmungen in ausgewählten Nachkommen und Elterntieren, erweiterte Histologie und Zeichen sexueller Reifung. Frühestens 76 Tage nach Behandlungsbeginn wurden die Tiere der F₀-Generation miteinander verpaart. Die daraus entstandenen Nachkommen (F₁-Generation) wurden bis zum Tag 21 post partum aufgezogen. Im Anschluss wurden die F₀-Elterntiere und deren Nachkommen getötet, mit Ausnahme je eines weiblichen und männlichen Jungen der F₁-Generation/Wurf. Letztere wurden bis zur Geschlechtsreife aufgezogen und danach getötet. Während der gesamten Studiendauer erhielten die Tiere das mit Butindiol versehene Trinkwasser. Sowohl der Gesundheitsstatus der Elterntiere und der Nachkommen als auch das Paarungsverhalten wurden täglich beobachtet. Die Wasser- und Futteraufnahme sowie das Körpergewicht der F₀-Elterntiere wurden in regelmäßigen Abständen während der Phasen vor der Verpaarung, der Gestation und der Laktation bestimmt, die der ausgewählten F₁-Nachkommen ebenfalls. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 5](#) dargestellt.

Tabelle 5. Substanzbedingte Effekte von Butindiol in einer erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten nach Verabreichung im Trinkwasser			
Dosisgruppen und untersuchte Parameter	F ₀ -Elterntiere	bis zum Tag 21 post partum aufgezogene F ₁ -Nachkommen	bis zur Geschlechtsreife aufgezogene F ₁ -Nachkommen
10 ppm			
klinische Untersuchung einschließlich Reproduktionsleistung und sexueller Reifung	keine substanzbedingten adversen Effekte	keine substanzbedingten adversen Effekte	keine substanzbedingten adversen Effekte
Organgewichte	keine substanzbedingten adversen Effekte	keine substanzbedingten adversen Effekte	nicht untersucht
makromorphologische und histopathologische Befunde	keine substanzbedingten adversen Effekte	nicht untersucht	nicht untersucht
80 ppm			
klinische Untersuchung einschließlich Reproduktionsleistung und sexueller Reifung	statistisch signifikant verminderte Wasseraufnahme während der Zeiten vor der Verpaarung (♂ ca. 5 %, ♀ ca. 9 %) und der Trächtigkeit (bis zu ca. 18 %); keine substanzbedingten adversen Effekte auf die Reproduktionsleistung	keine substanzbedingten adversen Effekte	keine substanzbedingten adversen Effekte
Organgewichte	statistisch signifikant erhöhtes absolutes (♂) und relatives Nierengewicht (♂, ♀) und absolutes und relatives Lebergewicht (♀)	keine substanzbedingten adversen Effekte	nicht untersucht
makromorphologische und histopathologische Befunde	keine substanzbedingten adversen Effekte	nicht untersucht	nicht untersucht
500 ppm			
klinische Untersuchung einschließlich Reproduktionsleistung und sexueller Reifung	statistisch signifikant verminderte Wasseraufnahme während der Zeiten vor der Verpaarung (♂ ca. 17 %, ♀ ca. 29 %), der Trächtigkeit (bis zu ca. 37 %) und der Laktation (bis zu ca. 24 %); statistisch signifikant verminderte Futteraufnahme bei den Weibchen während der Zeiten vor der Verpaarung (bis zu 9 %), der Trächtigkeit (bis zu 6 %) und der Laktation (bis zu 10 %); statistisch signifikant verminderte Körpergewichtsentwicklung bei den Weibchen am Ende der Zeit vor der Verpaarung (ca. 10 %, berechnet auf die gesamte Zeit vor der Verpaarung), während der Trächtigkeit (nicht statistisch signifikant) und während der Laktation (ca. 64 %); keine substanzbedingten adversen Effekte auf die Reproduktionsleistung	statistisch signifikant vermindertes mittleres Körpergewicht von Tag 14 post partum bis zur Entwöhnung (ca. 14 % am Tag 21 post partum, für beide Geschlechter kombiniert); statistisch signifikant verminderte Körpergewichtsentwicklung von Tag 7 post partum bis zur Entwöhnung (ca. 18 % kalkuliert von Tag 4 bis 21 post partum, für beide Geschlechter kombiniert)	statistisch signifikant verminderte Wasseraufnahme während der Behandlungszeit (Woche 0 bis 3 bei Weibchen, Woche 0 bis 4 bei Männchen; ca. 22 %, für beide Geschlechter kombiniert)

Tabelle 5. Substanzbedingte Effekte von Butindiol in einer erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten nach Verabreichung im Trinkwasser			
Dosisgruppen und untersuchte Parameter	F ₀ -Elterntiere	bis zum Tag 21 post partum aufgezogene F ₁ -Nachkommen	bis zur Geschlechtsreife aufgezogene F ₁ -Nachkommen
Organgewichte	statistisch signifikant erhöhtes absolutes und relatives Nierengewicht (♂, ♀) und absolutes und relatives Lebergewicht (♀); statistisch signifikant vermindertes absolutes und relatives Nebennieren- und Thymusgewicht (♀)	statistisch signifikant verminderte absolute Organgewichte von Gehirn (ca. 3 %), Thymus (ca. 23 %) und Milz (ca. 22 %); statistisch signifikant erhöhtes relatives Organgewicht von Gehirn (ca. 15 %) und vermindertes relatives Thymusgewicht (ca. 9 %)	statistisch signifikant verminderte Wasseraufnahme während der Behandlungszeit (Woche 0 bis 3 bei Weibchen, Woche 0 bis 4 bei Männchen; ca. 22 % für beide Geschlechter kombiniert); statistisch signifikant verminderte Futteraufnahme bei den Männchen (ca. 10 %); statistisch signifikant verminderte Körpergewichtsentwicklung bei den Männchen (ca. 9 %); statistisch signifikant vermindertes Körpergewicht (bis zu 11 %) bei den Weibchen während der Wochen 0 und 1 (in der übrigen Zeit nicht signifikant)
makromorphologische und histopathologische Befunde	keine substanzbedingten adversen Effekte	nicht untersucht	nicht untersucht

Ende Tabelle 5

Nach den Ergebnissen der klinischen und der makromorphologischen sowie histopathologischen Untersuchungen übte Butindiol in allen drei Dosierungen keine adversen Effekte auf die Reproduktionsleistung und die Fertilität der F₀-Elterntiere aus. Weder Östruszyklus, Paarungsverhalten, Empfängnis, Trächtigkeit, Entbindung, Laktation und Entwöhnung noch Spermienparameter, Geschlechtsorgangewichte und makro- und mikropathologische Befunde der Reproduktionsorgane ließen substanzbedingte adverse Effekte erkennen. Die meisten F₀-Elterntiere waren fertil. Das gestreute Auftreten einzelner infertiler Ratten in den verschiedenen Dosisgruppen ließ keinen Zusammenhang mit der Substanzgabe erkennen. Zeichen einer systemischen Toxizität waren bei den F₀-Elterntieren auf die 80 und die 500 ppm-Gruppe beschränkt. So wurde in der 500 ppm-Gruppe eine reduzierte Wasseraufnahme während der Zeit vor der Verpaarung bei den F₀-Elterntieren beobachtet sowie bei den F₀-Weibchen auch während der Trächtigkeit und Laktation. Bei den F₀-Weibchen wurden außerdem während der Zeiten vor der Verpaarung, der Trächtigkeit und der Laktation eine verminderte Körpergewichtsentwicklung und eine verminderte Futteraufnahme beobachtet. In der 500 ppm-Gruppe wurden weiterhin substanzbedingt und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Nieren- (männliche und weib-

liche Tiere) und Lebergewichte (weibliche Tiere) sowie statistisch signifikant erniedrigte absolute und relative Nebennieren- und Thymusgewichte (weibliche Tiere) gefunden. In der 80 ppm-F₀-Gruppe wurden in den Zeiten vor der Verpaarung (männliche und weibliche Tiere) und der Trächtigkeit (Weibchen) eine verminderte Wasseraufnahme und statistisch signifikant erhöhte absolute und relative Nieren- (Männchen und Weibchen) und Lebergewichte (Weibchen) befundet. Bei den bis zur Geschlechtsreife aufgezogenen F₁-Nachkommen wurden als Zeichen einer systemischen Toxizität in der 500 ppm-Gruppe eine verminderte Wasseraufnahme (Männchen und Weibchen), eine verminderte Körpergewichtsentwicklung (Männchen), korrespondierend mit reduzierter Futtermittelaufnahme, bzw. ein geringeres Körpergewicht (Weibchen) festgestellt. Substanzbedingte Zeichen einer Entwicklungstoxizität wurden bei den Nachkommen der F₀-Elterntiere lediglich nach Verabreichung von 500 ppm beobachtet; so kam es zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsdaten der Nachkommen und kausal damit verbunden zu Organgewichtsverminderungen. Außerdem wurden bei den aufgezogenen F₁-Nachkommen als Zeichen einer verzögerten Entwicklung eine Verspätung der Vorhauttrennung bei den Männchen und der Vaginalöffnung bei den Weibchen festgestellt. 10 und 80 ppm wirkten nicht toxisch auf die Entwicklung der Nachkommen. Die Autoren bewerteten die höchste geprüfte Konzentration von 500 ppm (ca. 40 mg/kg Körpergewicht/Tag) als NOAEL für die Reproduktionsleistung und die Fertilität der F₀-Elterntiere, während der NOAEL für die systemische Toxizität bei 10 ppm (ca. 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) lag. Der NOAEL für die Entwicklungstoxizität (Wachstum und Entwicklung der Nachkommen) wurde mit 80 ppm (ca. 7,6 mg/kg Körpergewicht/Tag) für die F₁-Nachkommen angegeben. Somit traten Zeichen einer Entwicklungstoxizität nur in einer Dosierung auf, die gleichzeitig systemisch toxisch bei den Elterntieren wirkte. Eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) wurde nicht beobachtet (BASF, 1999).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

In einer 5-tägigen Studie erhielten je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe 5, 10 oder 20 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag per

Schlundsonde verabreicht (zur ausführlichen Darstellung der Studie siehe Kapitel 7.2). Vor Applikationsbeginn, 24 Stunden nach der 1. Applikation und 24 Stunden nach der 5. Applikation wurde bei allen Tieren eine Überprüfung der Neurofunktionen durchgeführt. Außer einer eingehenden Beobachtung der Tiere wurden folgende sensorische bzw. motorische Tests durchgeführt: Berührungsempfindlichkeit, Bewegungskoordination („righting response“), Lidreflex, Pupillarreflex, Sehfähigkeit („visual placing response“), Hörfähigkeit („startle response“), Riechfähigkeit, Griffstärke der Vorder- und Hinterextremitäten, Toe-Pinch, Tail-Pinch und Schmerzperzeption („Hot-Plate-Test“). Es wurden keinerlei neurotoxikologische Veränderungen festgestellt. Außer einer dosisabhängigen Cholesterin-Erhöhung bei den männlichen Tieren, die nur in der hohen Dosisgruppe signifikant war, wurden auch ansonsten keine substanzbedingten Veränderungen beobachtet, sodass der NOAEL in dieser 5-tägigen Studie bei 10 mg/kg Körpergewicht lag (siehe auch Kapitel 7.2; BASF, 1992 a).

In einer subakuten inhalativen Neurotoxizitätsstudie nach OECD-Richtlinien Nr. 412/413, EEC-Richtlinie 92/69/EEC und US EPA Health Effects Testing Guidelines 40 CFR §§ 798.6059, 798.6200 und 798.6400 wurden je 16 männliche und 16 weibliche Wistar-Ratten/Gruppe per Kopf-Nasen-Exposition Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,5, 5 oder 25 mg Butindiol (99,5 % rein)/m³ als Flüssigkeitsaerosol einer wässrigen Lösung 6 Stunden täglich ausgesetzt. Um die Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung zu erforschen, wurde die Hälfte der Tiere als Satellitengruppen nur 15 Versuchstage (10 Expositionen) mitgeführt, die andere Hälfte über 30 Versuchstage (20 Expositionen). Die Versuchsdurchführung und die Ergebnisse wurden ausführlich in Kapitel 7.2 dargestellt. Eingehende neurotoxikologische Untersuchungen (Functional Observational Battery) und motorische Aktivitätsmessungen wurden gemäß den oben genannten Richtlinien an 5 Tieren/Geschlecht und Gruppe vor Beginn der Expositionsphase, nach 8 Expositionen (Hauptversuchs- und Satellitengruppen) und nach 18 Expositionen (Hauptversuchsgruppen) vorgenommen. An je 3 Tieren/Geschlecht und Gruppe wurde für die neurohistopathologische Untersuchung eine Perfusionsfixierung vorgenommen. Zusammenfassend verursachte keine der eingesetzten Konzentrationen eine systemische Toxizität. So wurden weder bei der Functional Observational Battery und bei den motorischen Aktivitätsmessungen noch bei den neurohistopathologischen Untersuchungen statistisch oder biologisch relevante neurotoxikologische Veränderungen

gefunden. Die hohe und die mittlere Konzentration (25 und 5 mg/m³) führten aber sowohl nach 10 als auch nach 20 Expositionen zu lokalen Reizeffekten im oberen Respirationstrakt (Larynx, Trachea). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 5-tägigen Konzentrationsfindungsstudie sowie der Satellitengruppen mit 10 Expositionen gab es keine Hinweise auf eine kumulative systemisch-toxische Wirkung bei Verlängerung der Expositionszeit auf 20 Expositionen bis zu Konzentrationen von 25 mg/m³. Die im Larynx und in der Trachea befundenen Effekte sind als unspezifische Auswirkung der lokalen Reizungen durch Deposition des Butindiol-Aerosols in den aerodynamischen Engstellen des Larynx und der trachealen Bifurkation zu interpretieren. Die NOAEC für die systemische Toxizität einschließlich neurotoxikologischer Wirkungen betrug 25 mg/m³, für die lokale Toxizität im oberen Respirationstrakt 0,5 mg/m³ (siehe auch Kapitel 7.2; BASF, 1998).

7.11 Sonstige Wirkungen

Butindiol führte zu einer ausgeprägten Hypothermie bei Ratten. Die intraperitoneale Verabreichung von 0,408 mmol Butindiol/kg Körpergewicht (entsprechend 35 mg/kg Körpergewicht) bewirkte eine Verringerung der Körpertemperatur auf ca. 35 °C 2½ Stunden nach der Gabe, während die Körpertemperatur nach einer intraperitonealen Gabe von 1,634 mmol/kg Körpergewicht (entsprechend 141 mg/kg Körpergewicht) auf 30,1 °C absank. Bei den Tieren der niedrigen Dosierung normalisierte sich die Körpertemperatur innerhalb von 12 Stunden. Die Tiere der hohen Dosierung verstarben innerhalb von 2½ bis 3 Stunden nach der Verabreichung (Taberner und Pearce, 1974).

Zur Überprüfung einer möglichen tumorhemmenden Eigenschaft von Butindiol wurden 5 weißen Mäusen 24 Stunden nach subkutaner Transplantation des Crocker-Sarkoms 180 in die Axillarregion 5 mg Butindiol/kg Körpergewicht/Tag an 7 Tagen intraperitoneal verabreicht (vorher bestimmte LD₅₀ intraperitoneal 15 mg/kg Körpergewicht). Die Applikation von Butindiol verursachte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Hemmung des Tumorstwachstums (Carlson und Morgan, 1954).

Butindiol wurde an 10 männlichen weißen Ratten (Sprague-Dawley- oder Holtzmann-Ratte, 250 bis 350 g schwer) im Vergleich zu dem gesättigteren Kongenär 1,4-Butandiol auf eine schlaf- bzw. narkoseinduzierende Wirkung

untersucht. Dazu wurden den Tieren $5,5 \times 10^{-3}$ mol der Substanz/kg Körpergewicht in wässriger Lösung intraperitoneal verabreicht. Die neuropharmakologischen Effekte wurden durch Beobachtung des Verhaltens nach dem Irwin-Screen und der sonstigen klinischen Symptomatik erfasst. Als toxische Symptome wurden eine starke Verminderung der motorischen Aktivität, starke Vasodilatation in den Extremitäten, profuse Diarrhö und Tod nach 2 Stunden berichtet (keine weiteren Angaben; Sprince et al., 1966). Die verabreichte Menge entsprach 473,5 mg/kg Körpergewicht und war damit fast 10-mal größer als die LD₅₀ nach intraperitonealer Applikation bei Ratten.

8 Erfahrungen beim Menschen

Ein 20-jähriger Karosseriebauer, der in der Galvanik Elektroteile vernickelte, bemerkte zunächst eine akut aufgetretene, relativ scharf begrenzte livide Rötung und Schwellung des linken Unterarmes. An Oberarmen, Schultern und Handinnenflächen, später auch an Schläfen und Augen, fanden sich im weiteren Verlauf ekzematöse Hautveränderungen. Die axillären Lymphknoten waren druckdolent geschwollen. Es bestand starker Juckreiz und Krankheitsgefühl. Unter einer antibiotischen und antiinflammatorischen Therapie kam es zur Restitutio ad integrum. Nach der innerbetrieblichen Umsetzung traten keine erneuten Hautveränderungen auf. In der Anamnese gab es keine Hinweise für Haut- oder allergische Erkrankungen. Eine Epikutantestung gemäß den Empfehlungen des DKG oder DDG mit einer Standardtestreihe und Ergänzungen mit verschiedenen Externa, der Gummireihe, mit Substanzen der Metallverarbeitung sowie eigenen Handschuhen (benutzt und neu) zeigte neben einer fraglichen Reaktion auf Thiomer-sal eine deutlich positive Crescendo-Reaktion auf die benutzten Gummihandschuhe, nicht jedoch auf ein fabrikneues Paar der gleichen Handschuhe. Die Kontamination des benutzten Handschuhpaares wurde u. a. durch einen Beizentfetter (Balcid BO) verursacht. Bei der Epikutantestung mit dem Inhaltstoff Butindiol zeigte sich ab einer Konzentration von 1 % in Wasser eine deutliche Crescendo-Reaktion. Die Testung dieses Stoffes bei Kontrollpatienten mit Ekzem und Tätigkeit in vergleichbaren Industriezweigen führte zu keinen positiven Testreaktionen. Im vorliegenden Fall handelte es sich um ein allergisches Kontaktekzem auf Butindiol. Dieser Stoff dient bei der Nickelgalvanisierung zur Verbesserung des Glanzes, aber auch als Startsubstanz bei der Synthese von Kunststoffen oder tritt als In-

termediärprodukt bei der Herstellung von Insektiziden auf (Reinecke et al., 1999; Blaschke et al., 2001).

Bei Untersuchungen des Gesundheitszustandes von Arbeitern, die in unmittelbarem Kontakt mit Butindiol standen, wurde Dermatitis diagnostiziert, deren Intensität von der Dauer des Kontaktes und der individuellen Empfindlichkeit abhängig war (keine weiteren Angaben; Stasenkova und Kochetkova, 1965).

Bei einem 54-jährigen Arbeiter, der seit Jahren im Lager eines galvanischen Betriebes mit dem Auswiegen, Verpacken und Mischen von verschiedenen Substanzen beschäftigt war (z. B. Lösemitteln, Farben, synthetischen Harzen, Härtern, Epoxidharzen, Isocyanaten, Acrylharzen, Diaminodiphenylsulfon sowie auch Butindiol als Zusatz für Nickelbäder), entwickelte sich trotz des Tragens von Gummihandschuhen eine juckende Dermatitis an Händen und Unterarmen. Es wurde ein Standard-Patch-Test, eine klinikinterne Patch-Test-Reihe sowie eine zusätzliche Testreihe mit 47 Substanzen, mit denen der Patient umging, in nicht reizenden Konzentrationen getestet. Lediglich eine 2-prozentige Butindiol-Lösung führte zu einer eindeutig positiven Reaktion nach 48 Stunden, die nach 72 Stunden in der Schwere zunahm. Der Patient, der 10-prozentige Lösungen von Butindiol in Wasser herzustellen hatte, berichtete von einer Verstärkung seiner Beschwerden bereits beim Öffnen des Butindiol-Behälters. Von 50 Arbeitern, die seit 5 Jahren mit zunehmenden Mengen von Butindiol in Kontakt kamen, war dies der einzige Patient mit einer Kontaktallergie gegen Butindiol (Malten, 1980).

Eine 41-jährige Frau entwickelte beim Umgang mit Butindiol als Bestandteil eines Reinigungsmittels ein juckendes Ekzem im Gesicht, an den Händen und an den Unterarmen. Die Erscheinungen traten etwa 12 Stunden nach dem Kontakt auf. Standard-Patch-Teste waren negativ. Dagegen fiel der Test mit einer 10-prozentigen Verdünnung des Reinigungsmittels positiv aus. Bei der Prüfung der verschiedenen Komponenten dieses Mittels erwies sich nur Butindiol (0,01 % in Wasser) als positiv; der Reinheitsgrad des getesteten Butindiols betrug > 99,9 %. Ein Patch-Test an 55 Kontrollpersonen, bei denen eine 10fach höhere Konzentration von Butindiol untersucht wurde, zeigte in keinem Fall eine positive Reaktion. Die Autoren schlossen bei der geschilderten Patientin auf eine kontaktallergische Reaktion gegenüber Butindiol, das sich zu 0,7 % in dem Reinigungsmittel befand (Baadsgaard und Jørgensen, 1985).

Ohne nähere Angaben wurden 4 Fälle von allergischer Kontaktdermatitis durch Butindiol unter 902 Beschäftigten der chemischen Industrie, die in 950 Anzeigen zur statistischen Erfassung von Hauterkrankungen in der Zeit vom 01.05.1955 bis 31.12.1962 an die BG Chemie gemeldet worden waren, erwähnt. Eine Bestätigung der allergischen Reaktionslage durch den Epikutantest erfolgte allerdings nicht (Goldmann, 1963 a, b).

6 von 10 Arbeitern, die zwischen 1989 und 2000 versehentlich gegenüber Butindiol dermal exponiert worden waren und unter dem klinischen Verdacht eines dadurch ausgelösten Kontaktekzems standen, erklärten sich bereit, sich in der werksärztlichen Abteilung einer Epikutantestung zu unterziehen. Per Patch-Test wurden sowohl Butindiol rein als auch technische Butindiol-Lösung 50-prozentig als 0,5 bzw. 1 % wässrige Verdünnung untersucht. Außerdem wurde Formaldehyd, das als Vorprodukt bei der Synthese verwendet wird und im technischen Produkt als Verunreinigung enthalten ist, getestet. Während Formaldehyd negativ war, konnte bei allen 6 getesteten Patienten eine Sensibilisierung auf Butindiol eindeutig bestätigt werden (BASF, 2001 b).

Die Geruchsschwelle für den Menschen wurde mit 200 mg Butindiol/l Wasser angegeben (keine weiteren Angaben; Knyshova, 1968).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Butindiol ist von der EG-Kommission nach Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43) eingestuft worden (EC, 2004).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Butindiol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert und auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt (DFG, 2004).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4) unter Beachtung der hepato- und nephrotoxischen, ätzenden und hautsensibilisierenden Wirkung.

Literatur

Baadsgaard, O., Jørgensen, J.
Contact dermatitis to butin-2-diol 1,4
Contact Dermatitis, 13, 34 (1985)

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Bericht über die toxikologische Prüfung von Butindiol rein
unveröffentlichter Bericht Nr. VII 256 (1959 a)

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Bericht über die toxikologische Prüfung von Butindiol, ca. 30 %ig
unveröffentlichter Bericht Nr. VII 257 (1959 b)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Golpanol BOZ fest - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XXIII 128 (1973 a)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Korantin BH fest - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XXIII 126 (1973 b)

BASF AG
Datenblatt Butin-2-diol-1,4 (1980 a)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC_{50} von Korantin BH flüssig als Flüssigkeits-Aerosol bei 4stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten
unveröffentlichter Bericht (1980 b)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Korantin BH flüssig - Gewerbetoxikologische Grundprüfung
unveröffentlichter Bericht (1981 a)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Bericht über die Prüfung von Butin-2-diol-1,4 im Ames-Test
unveröffentlichter Bericht (1981 b)

BASF AG, Department of Toxicology
Korantin BH fest/Golpanol BH fest - Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit based on OECD
unveröffentlichter Bericht (1986 a)

BASF AG, Department of Toxicology
Korantin BH fest/Golpanol BH fest - Report on the acute irritation to the eye of the white rabbit based on OECD
unveröffentlichter Bericht (1986 b)

BASF AG
DIN-Sicherheitsdatenblatt Butin-2-diol-1,4 rein krist. (1987 a)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 18.02.1987 b

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Test study of the oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol (2-Butin-1,4-diol) in rats - 5 administrations by gavage in Aqua bidest., BG No.: 117
unveröffentlichter Bericht Nr. 11C0338/91040 (1992 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Preliminary study of the prenatal toxicity of 2-butyne-1,4-diol in rats after oral administration (gavage), BG No.: 117
unveröffentlichter Bericht Nr. 10R0338/91057 (1992 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG

AIDA-Grunddatensatz 2-Butyne-1,4-diol (1992 c)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Study of the prenatal toxicity of 2-butyne-1,4-diol (2-Butin-1,4-diol) in rats after oral administration (gavage), BG No.: 117
unveröffentlichter Bericht Nr. 30R0338/91101 (1995)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
siehe auch: NTIS/OTS 0557862

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Butindiol - acute inhalation toxicity study in Wistar rats, 4-hour liquid aerosol exposure to aqueous solutions, BG Nr. 117
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 13I0226/957016 (1996)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG

Technical data sheet 2-butyne-1,4-diol (crystal) (1997 a)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Butindiol - subacute inhalation toxicity study in Wistar rats, 5-day liquid aerosol exposure, BG No.: 117
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 30I0226/95075 (1997 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Toxicology

Butindiol (BG No.: 117) - subacute inhalation toxicity and neurotoxicity study in Wistar rats, 28-day liquid aerosol exposure
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 40I0226/95108 (1998)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Toxicology

Butindiol - extended one-generation reproduction toxicity study in Wistar rats, continuous administration in the drinking water
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 76R0226/95119 (1999)

BASF AG

Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 2-Butin-1,4-diol rein krist (2001 a)

BASF AG, Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz

Butindiol (CAS-Nr.: 110-65-6) - Allergene Wirkung - Erfahrungen beim Menschen
schriftliche Mitteilung an die BG Chemie vom 26.04.2001 b

- Blaschke, V., Reinecke, S., Fuchs, T.
Allergic contact dermatitis from 2-butin-1,4-diol
Allergy, 56, 264 - 265 (2001)
- Carlson, W.W., Morgan, C.C.
Effect of glycol mesylates on mouse sarcoma 180
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 85, 211 - 213 (1954)
- CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)
Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells in vitro with Butindiol (BG-
No. 117)
unveröffentlichter Bericht, CCR Project 137406 (1989)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)
Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells in vitro with Butindiol (BG-
No. 117)
unveröffentlichter Bericht, CCR Project 137406, First Amendment (1991)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheits-
schädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte Liste 2004
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)
- EC (European Commission), European Chemicals Bureau, Joint Research Centre,
Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz but-2-yne-1,4-diol
angelegt am 10.02.2000
- EC (Kommission der Europäischen Gemeinschaften)
29. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG an den technischen Fortschritt (2004)
- EU (Europäische Union)
Risk assessment but-2-yne-1,4-diol
Draft (2002)
- Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp Lexikon Chemie
10. Aufl., Bd. 1, S. 554
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1996)
- Fliege, W., Voges, D., Steffan, G.
Butan-, Buten- und Butindiole
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Bd. 9, 19 - 24
Verlag Chemie, Weinheim (1975)
- General Aniline and Film Corporation
Bulletin: Butynediol, AP-94-2, 5M-7-62 (1962)
zitiert in: Haskell Laboratory (1966)
- Goldmann, P.
Betriebsbedingte Hauterkrankungen in der chemischen Industrie
Z. Haut Geschlechtskr., 34, 355 - 368 (1963 a)

Goldmann, P.

Betriebsbedingte Hauterkrankungen in der chemischen Industrie
Z. Haut Geschlechtskr., 35, 14 - 30 (1963 b)

Gräffe, H., Körnig, W., Weitz, H.M., Reiß, W., Steffan, G., Diehl, H., Bosche, H.,
Schneider, K. et al.

Butanediols, butenediol, and butynediol - 1,4-diols
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2002)

Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine

Skin irritation and sensitization tests on guinea pigs

Bericht Nr. 152-66 (b) (1966)

im Auftrag von Du Pont de Nemours and Company

NTIS/OTS 0571532

Hellwig, J., Beth, M., Klimisch, H.J.

Developmental toxicity of 2-butin-1,4-diol following oral administration to the rat

Toxicol. Lett., 92, 221 - 230 (1997)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie

Butindiol - Prüfung der akuten dermalen Toxizität an der Wistar-Ratte

unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1399 (1988)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie

Butindiol - Prüfung der akuten dermalen Toxizität an der Wistar-Ratte

unveröffentlichter Bericht Nr. 90.0576 (1990)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Hüls (Chemische Werke Hüls)

Prüfung der akuten Hautreizwirkung von 1,4-Butindiol fest

unveröffentlichter Bericht Nr. 0355 (1985 a)

Hüls (Chemische Werke Hüls)

Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizwirkung von 1,4-Butindiol fest

unveröffentlichter Bericht Nr. 0356 (1985 b)

Hüls (Chemische Werke Hüls)

Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von 1,4-Butindiol fest

unveröffentlichter Bericht Nr. 0357 (1985 c)

Hüls (Chemische Werke Hüls)

Akute orale Toxizität von 1,4-Butindiol 50 %ig für Ratten

unveröffentlichter Bericht Nr. 0384 (1985 d)

Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K.

Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure

Centre of International Projects, GKNT, Moscow (1982)

Jedrychowski, R.A., Czajkowska, T., Stetkiewicz, J., Stetkiewicz, I.

Acute toxicity of 2-butyne-1,4-diol in laboratory animals

J. Appl. Toxicol., 12 (2), 113 - 115 (1992 a)

- Jedrychowski, R.A., Czajkowska, T., Gorny, R., Stetkiewicz, J., Stetkiewicz, I.
Subacute oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol in rats
J. Appl. Toxicol., 12 (2), 117 - 122 (1992 b)
- Knyschova, S.P.
Biological effect and hygienic significance of 1,4-butyne-1,4-diol and 1,4-butanediol
Hyg. Sanit., 33, 41 - 47 (1968)
- Komsta, E., Secours, V.E., Chu, I., Valli, V.E., Morris, R., Harrison, J., Baranowski, E.,
Villeneuve, D.C.
Short-term toxicity of nine industrial chemicals
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 43, 87 - 94 (1989)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-108
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)
- Malten, K.E.
But-2-yne-1,4-diol, primary gloss improver and contact sensitizer in a nickel plating bath
Contact Dermatitis, 6, 286 - 287 (1980)
- NTP (National Toxicology Program), Database Search Application
NTP studies on 2-butyne-1,4-diol - Salmonella study summary, Salmonella study details
unveröffentlichter Bericht Nr. A78093 (1998)
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.studyDetails&study_no=A78093&cas_no=110-65-6&endpointlist=SA
- NTP (National Toxicology Program), Department of Health and Human Services, Database Search Application
NTP studies on 2-butyne-1,4-diol, last updated 14.01.2005
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
- Pereira, M.A.
Mouse skin bioassay for chemical carcinogens
J. Am. Coll. Toxicol., 1, 47 - 82 (1982)
- RCC (Research & Consulting Company AG)
Contact hypersensitivity to butin-2-diol-1,4 in albino guinea pigs, Maximization-test
unveröffentlichter Bericht, RCC Project 263970 (1990)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- RCC (Cytotest Cell Research GmbH)
Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Butindiol
unveröffentlichter Bericht, RCC-CCR Project 604000 (1998)
im Auftrag der BASF AG
- Reinecke, S., Fischer, S., Strüber-Walter, A., Fuchs, T.
Allergisches Kontaktekzem durch 2-Butin-1,4-diol
Dermatosen, 47 (5), 207 (1999)
- Riedel-de Haën AG
EG-Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 2-Butin-1,4-diol (1996)

Roe, F.J.C.

Tumor initiation in mouse skin by certain esters of methanesulfonic acid
Cancer Res., 17, 64 - 70 (1957)

RTI (Research Triangle Institute), Bioorganic Chemistry, Chemistry and Life Sciences
2-Butyne-1,4-diol: disposition and metabolism in rodents
unveröffentlichter Bericht Nr. RTI/64U-6855/8P (2002)

Sax's dangerous properties of industrial materials
10th ed.

John Wiley & Sons, Inc. (1999)

SIDS Initial Assessment Report for the 5th SIAM

But-2-yne-1,4-diol

Sponsor Country: Germany (1996)

Sprince, H., Josephs, J.A., jr., Wilpizeski, C.R.

Neuropharmacological effects of 1,4-butanediol and related congeners compared with those of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone
Life Sci., 5, 2041 - 2052 (1966)

Stasenkova, K.P., Kochetkova, T.A.

Toxikologie von 1,4-Butindiol (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Veshchestv., 7, 13 - 27 (1965)

siehe auch: Toxicology of 1,4-butyndiol

Chem. Abstr., 63, 8946 - 8947 (1965)

Taberner, P.V., Pearce, M.J.

Hypothermic and toxic actions of 2-butyne-1,4-diol and other related diols in the rat
J. Pharm. Pharmacol., 26, 597 - 604 (1974)

VCI (Verband der chemischen Industrie)

VCI-Altstoffliste

Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)