

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

2,3-Pentandion

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 2,3-Pentandion; Lungentoxizität; Nase; Reizwirkung; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Hautsensibilisierung; Hautresorption

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 2,3-Pentandion. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jan;2(1):135-160]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb60014d0062_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb60014d0062>

Manuskript abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jan 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

2,3-Pentandion

MAK-Wert (2016)	0,02 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 0,083 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption (2016)	H
Sensibilisierende Wirkung (2016)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert	–
-----------------	----------

Synonyma	Acetylpropionyl
Chemische Bezeichnung	2,3-Pentandion
CAS-Nr.	600-14-6
Formel	CH ₃ –CH ₂ –CO–CO–CH ₃ C ₅ H ₈ O ₂
Molmasse	100,12 g/mol
Schmelzpunkt	–52°C (NIOSH 2011)
Siedepunkt	108–112°C (NIOSH 2011)
Dichte bei 19°C	0,9565 g/cm ³ (NIOSH 2011)
Dampfdruck bei 20°C	28,5 hPa (NIOSH 2011)
log K _{OW}	–0,85 (NIOSH 2011)
Löslichkeit	60 000 mg/l Wasser bei 15° (NIOSH 2011)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 4,158 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,240 ml/m³ (ppm)

2,3-Pentandion wird als künstlicher Geschmacksstoff eingesetzt, um Lebensmitteln u. a. einen butterähnlichen Geschmack zu verleihen. Dafür wird der Stoff in Mikrowellenpopcorn, Getränken, Eiscreme, Keksen, Backwaren und Pudding verwendet. Als natürlich vorkommender Geschmacksstoff findet man ihn in Bier, Wein und Joghurt. Außerdem wird er beim Kaffeerösten freigesetzt (Boylstein 2012; Morgan et al. 2012 b).

An Arbeitsplätzen in Backmischungs-Produktionsstätten („Dry Bakery Mix Production“), die verschiedene Buttermilch-Geschmacksstoffe einsetzten, wurde 2,3-Pentandion in der Raumluft nachgewiesen. Konzentrationen von 0,078 ml 2,3-Pentandion/m³ (Raumluft) und 0,093 ml 2,3-Pentandion/m³ (personenbezogene Probenahme) wurden mit Hilfe der Messmethode OSHA 1013 gemessen. Diese Methode wird als

zuverlässig („unbiased“) angesehen. Alle weiteren gemessenen Konzentrationen waren unterhalb der niedrigsten quantifizierbaren Konzentration von 0,069 ml/m³ (Day et al. 2011).

Die 2,3-Pentandion-Konzentrationen von 105 Raumluftproben und 74 personenbezogenen Proben in neun Lebensmittelproduktionsstätten und einer Geschmacksstoff herstellenden Firma lagen mit einem hohen Anteil unter dem Limit of Detection (LOD) von 0,2 bis 1 µg 2,3-Pentandion/Probe. Nur bei drei Proben in einer Produktionsstätte für Zerealien betrugen die Konzentrationen 0,015–0,172 ml 2,3-Pentandion/m³. Es wurde ebenfalls die Methode OSHA 1013 verwendet (Curwin et al. 2015).

In einer Publikation aus den USA wurde im Hauptstromrauch von Filter-Zigaretten 22,8 bis 72,5 ml 2,3-Pentandion/m³ gefunden, das entspricht 29,2–165 µg/Zigarette. Während des Rauchprozesses pyrolysieren verschiedene Komponenten des Tabaks und des Zigarettenpapiers und bilden 2,3-Pentandion und Diacetyl. In Deutschland ist Diacetyl als Additiv bis 0,00001 Gew.-% bei Zigaretten, in Großbritannien 2,3-Pentandion bis zu 0,001 Gew.-% als Additiv erlaubt (Pierce et al. 2014 a).

Beim Kaffeerösten traten Konzentrationen von bis zu 0,018 ml 2,3-Pentandion/m³ und beim Mahlen von 0,0089 bis zu 0,21 ml 2,3-Pentandion/m³ auf. Das Detektionslimit liegt bei 0,0011 bis zu 0,0032 ml 2,3-Pentandion/m³. Das strukturanaloge Diacetyl wurde ebenfalls nachgewiesen (Gaffney et al. 2015).

In einer weiteren Kaffeerösterei wurden bei Beschäftigten zwei Fälle von Bronchiolitis obliterans nach weniger als 18 Monaten Beschäftigung beschrieben. Eine Expositionsmessung wurde nicht durchgeführt (CDC 2013).

Die Geruchsschwelle für 2,3-Pentandion beträgt 10 bis 20 µg/m³ (0,0024–0,0048 ml/m³) (NIOSH 2011).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

An der Kaninchenhaut zeigt reines 2,3-Pentandion bei okklusiver Anwendung eine mäßige Reizwirkung.

Bei Mäusen und Ratten werden bereits nach fünf sechsständigen Expositionen gegen 200 ml 2,3-Pentandion/m³ Veränderungen in der Zusammensetzung der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) in der Lunge beobachtet. Nach 12 sechsständigen Expositionen gegen 49 ml 2,3-Pentandion/m³ treten bei Mäusen und Ratten Entzündungen und Exsudat in der Nasenhöhle, bei Mäusen zudem auch Atrophie am olfaktorischen Epithel und Entzündungen am Larynx auf. Auch Entzündungen der Lunge kommen bei Mäusen bereits bei dieser Konzentration vor, während bei Ratten erst in der nächsthöheren Konzentration von 97 ml 2,3-Pentandion/m³ Regenerationen der Lunge als beginnende Effekte zu finden sind. Die Effekte verstärken sich konzentrationsabhängig. Die Histopathologie der Rattenlunge zeigt nach jeweils nur 12 sechsständigen Expositionen bronchiale Fibrosen bereits bei einer Konzentration von 150 ml 2,3-Pentandion/m³ und epitheliale Ulzerationen und Regenerationen bei 200 ml 2,3-Pentandion/m³.

Die Untersuchung der Genexpression von fibrotischem Gewebe 2,3-Pentandion-exponierter Ratten zeigt die Beteiligung von pro-fibrotischen Mediatoren und Genen, die am Wiederaufbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind.

In bakteriellen Mutagenitätstests erweist sich 2,3-Pentandion als nicht mutagen. In vivo ist kein Anstieg an Mikronuklei im peripheren Blut von Ratten und Mäusen nach 13-wöchiger Exposition gegen bis zu 100 ml 2,3-Pentandion/m³ zu verzeichnen.

2,3-Pentandion wirkt sensibilisierend an der Haut von Mäusen. Untersuchungen zur Kanzerogenität und zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Es gibt keine speziellen mechanistischen Untersuchungen mit 2,3-Pentandion.

2,3-Pentandion gehört wie Diacetyl zur Gruppe der α -Dicarbonyle, die chemisch sehr reaktiv sind (Hubbs et al. 2012).

Die Reaktivität des Diacetyls beruht auf folgenden Eigenschaften: Die Elektronenaffinität des Diacetyls ähnelt der von Chinonen und Dinitrophenol, die ebenfalls Elektronenakzeptoren sind. Diacetyl ist in der Lage an Biomoleküle zu binden und mit primären Aminen konjugierte Imine zu bilden und Protein-Protein-Crosslinks zu bewirken (Kovacic und Cooksy 2010). Weiterhin reagiert Diacetyl mit Cystein unter Bildung cyclischer Produkte wie Thiazol, Thiazolin, Oxazol und Pyrazin (Marchand et al. 2011). Diacetyl reagiert mit der Guanidengruppe des Arginins. Diese Modifikation des Arginins stellt eine Hapten-Bildung dar und kann zu einer spezifischen Antikörper-Antwort führen (Mathews et al. 2010). Diacetyl bildet Addukte mit 2-Desoxyguanosin (More et al. 2012).

Die strukturelle Ähnlichkeit von 2,3-Pentandion mit Diacetyl, die beide die gleiche funktionelle Gruppe tragen, führt zu der Annahme, dass 2,3-Pentandion analoge toxische Wirkungen auf den Respirationstrakt mit einem ähnlichen Mechanismus zeigt. Ein Vergleich der relativen toxischen Potenz beider Stoffe gestaltet sich schwierig aufgrund der unterschiedlich langen Expositionszeiten der dokumentierten Experimente. Der Versuch einer Kalkulation der relativen toxischen Potenz zeigt eine leicht erhöhte Wirkstärke des Diacetyls bei weiblichen Mäusen. Die Autoren gehen jedoch von einer etwa gleich starken („roughly comparable“) Wirkung beider Stoffe aus (Day et al. 2011; NIOSH 2013 Tab. 6.10). Diacetyl löst in der Lunge eine Entzündung aus, die zu einer irreversiblen Atemwegsobstruktion führen kann. Bei Beschäftigten in Betrieben der Lebensmittelindustrie, die Diacetyl als Butter-Aromastoff zusetzen, wurde mehrfach die sehr seltene Erkrankung Bronchiolitis obliterans diagnostiziert (Begründung „Diacetyl“ 2015). Die Schädigungen des Lungenepithels bei Ratten nach Exposition gegen 2,3-Pentandion entsprachen den histopathologisch beobachteten Effekten der Bronchiolitis obliterans (King 1989; Morgan et al. 2008, 2012 b; NIOSH 2013).

Aus Sicht der Kommission sind bei Diacetyl keine weiteren systemischen Effekte zu erwarten, da aufgrund der hohen Reaktivität zu vermuten ist, dass es an der Oberfläche der Lunge abreagiert (Begründung „Diacetyl“ 2015). Dies wird auch für 2,3-Pentandion angenommen.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Bei Nagetieren erreichte Diacetyl die Lunge aufgrund der Nasenatmung nur zu einem deutlich geringeren Anteil als beim Menschen, da bei körperlicher Anstrengung durch Mundatmung eine erhöhte Aufnahme in die Lunge gegeben ist (Morris und Hubbs 2009; Begründung „Diacetyl“ 2015). Dies gilt in Analogie zum Diacetyl auch für 2,3-Pentandion (Hubbs et al. 2012).

Oral aufgenommene α -Diketone werden schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert und metabolisiert (WHO 1999).

Zur Aufnahme von 2,3-Pentandion über die Haut liegen weder In-vivo- noch In-vitro-Daten vor. Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Flüsse von 48,1; 6,63 bzw. 14,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 96,2; 13,3 bzw. 29,8 mg entsprechen.

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten zu 2,3-Pentandion vor.

α -Diketone stehen in einem Gleichgewicht mit dem korrespondierenden Ketoenol (WHO 1999).

In Analogie zu den Acetaldehyd-Metaboliten Acetoin ($\text{CH}_3\text{--CO--CHOH--CH}_3$) und Diacetyl wird davon ausgegangen, dass nach oraler Aufnahme von 2,3-Pentandion durch eine Oxidationsreaktion der Metabolit CO_2 entsteht, der teilweise abgeatmet wird. Dieses wurde bisher nur für Acetoin gezeigt. Nach intrakardialer Injektion von Acetoin-2,3- ^{14}C ($\text{CH}_3\text{--}^*\text{CO--}^*\text{CHOH--CH}_3$) an Sprague-Dawley-Ratten wurden 47% der Radioaktivität innerhalb von 20 Stunden als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet. Die intraperitoneale Injektion von Acetoin-2,3- ^{14}C führte bei den Ratten zur Umsetzung in 15% $^{14}\text{CO}_2$ im Vergleich zu 45% $^{14}\text{CO}_2$ bei Gabe von Acetat-1- ^{14}C (k. w. A., vermutlich Abatmung). Im Urin fanden sich nach 12 Stunden 13% der eingesetzten Radioaktivität (radioaktive Verbindung wurde nicht identifiziert). Die Inkubation von Acetoin-2,3- ^{14}C oder Acetoin-1,4- ^{14}C mit einer zerkleinerten Leber-Präparation führte ebenfalls zu einer $^{14}\text{CO}_2$ Entstehung. Die Produktion von $^{14}\text{CO}_2$ aus Acetoin-1,4- ^{14}C verlief dabei um den Faktor 5 langsamer (Gabriel et al. 1972).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten einmalige Exposition, Wirkung auf Haut und Schleimhäute, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen keine Daten vor. Die Messmethode OSHA 1016, die zur Luftkonzentrationsbestimmung von 2,3-Pentandion eingesetzt wurde, hat ein Detektionslimit von 0,0093 ml/m^3 mit

einer Standardabweichung von 10,1% (OSHA 2010). In einigen Publikationen wurden die Gehalte von 2,3-Pentandion mit der Diacetyl-Messmethode OSHA 1012 oder 1013 bestimmt. Diese Methoden werden ebenfalls als zuverlässig angesehen (OSHA 2008 a, b).

4.1 Wiederholte Exposition

Es liegen keine Studien nach wiederholter Exposition gegen 2,3-Pentandion am Arbeitsplatz vor.

Bei Beschäftigten in der Lebensmittelproduktion trat gehäuft die Erkrankung Bronchiolitis obliterans auf. Als Verursacher dieser Erkrankung wurde das strukturanaloge Diacetyl identifiziert (Begründung „Diacetyl“ 2015).

Der Begriff Bronchiolitis obliterans wird in der Humanmedizin für zwei Typen von Läsionen verwendet. Zum einen werden intraluminale Polypen beobachtet. Dieser Typ wurde früher als BOOP („Bronchiolitis Obliterans–Organizing Pneumonia“) bezeichnet. Er ist charakterisiert durch polypoide Ausstülpungen des granulären Gewebes innerhalb des Lumens der Bronchiolen, der Alveolargänge und der Alveolen. Ein zweiter Typ wird häufig als konstriktive Bronchiolitis bezeichnet und ist durch intramurale Fibrosen mit einer Verengung des Lumens gekennzeichnet (Morgan et al. 2012 b).

Bei einer Untersuchung von Zigarettenrauch auf den Gehalt verschiedener Aldehyde und Ketone wurde im Hauptstromrauch von sechs verschiedenen Zigarettenmarken eine mittlere Konzentration von 32,2 bis 50,1 ml 2,3-Pentandion/m³ gemessen. Daraus ergab sich, dass ein Packungsjahr für 2,3-Pentandion einer mittleren kumulativen Exposition von 0,14 bis 0,26 ml/m³-Jahr („ppm-year“) entspricht. Rauchen gilt nicht als Risikofaktor für Bronchiolitis obliterans. Nach Meinung der Autoren übersteigt die durch Zigaretten-Rauchen ermittelte Belastung mit 2,3-Pentandion (und Diacetyl) die Belastung am Arbeitsplatz deutlich. Damit stellt das fehlende Quantifizieren von durch Zigarettenrauch aufgenommenes 2,3-Pentandion (und Diacetyl) einen Confounder dar, der in den Studien zur Belastung am Arbeitsplatz nach Meinung der Autoren nicht ausreichend berücksichtigt worden ist. Die Autoren stellen zur Diskussion, ob 2,3-Pentandion und Diacetyl aufgrund dieser Ergebnisse als Auslöser der Bronchiolitis obliterans anzusehen sind (Pierce et al. 2014 a, b). Andere Autoren verweisen auf das Cluster einer sehr seltenen Erkrankung und sehen Diacetyl bzw. 2,3-Pentandion damit als kausalen Faktor an. Sie betonen, dass das Rauchverhalten berücksichtigt wurde. Als weiteres Argument wird angeführt, dass achtestündiges Einatmen während eines Arbeitstages eine höhere Belastung darstellt als kurzzeitiges Rauchen (Akpinar-Elci und Elci 2014; Farsalinos et al. 2015 b). 2,3-Pentandion wurde auch in Lösungen („Sweet-flavored“) für E-Zigaretten gefunden. Die mittlere Exposition betrug 91 µg/Tag (Interquartilsabstand 20–432 µg/Tag) (Farsalinos et al. 2015 a; Hubbs et al. 2015).

Fazit

Bei Beschäftigten der Lebensmittelproduktion trat gehäuft die Erkrankung Bronchiolitis obliterans auf, für die als Verursacher das dem 2,3-Pentandion strukturanalo-

loge Diacetyl identifiziert wurde (Begründung „Diacetyl“ 2015). Zigarettenrauchen führte bei einem Packungsjahr zu einer mittleren kumulativen Exposition von 0,14 bis 0,26 ppm-Jahr für 2,3-Pentandion (Pierce et al. 2014 a). Die mittlere Aufnahme beim Rauchen einer E-Zigarette betrug 92 µg 2,3-Pentandion/Tag (Farsalinos et al. 2015 b). NIOSH (2011) legte für 2,3-Pentandion einen Grenzwert von 0,0093 ml/m³ ($\hat{=}$ 0,039 mg/m³) fest, das entspricht einer Aufnahme von 390 µg/Tag bei einem angenommenen Atemvolumen von 10 m³. Der Beitrag des Rauchens zum Auftreten der schweren obstruktiven Lungenerkrankung Bronchiolitis obliterans ist ungeklärt. Bislang gilt Rauchen nicht als Risikofaktor für Bronchiolitis obliterans.

4.2 Allergene Wirkung

Anders als im Falle des Diacetyls (Begründung „Diacetyl“ 2015) liegen keine klinischen Befunde zu einer kontaktsensibilisierenden Wirkung von 2,3-Pentandion vor. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen ebenfalls keine Angaben vor. Maximierungstests von Epstein in den Jahren 1976 und 1977 mit 4%igen Vaseline-Zubereitungen von 2,3-Pentandion sowie des homologen 2,3-Hexandions führten bei keinem der jeweils 25 Probanden zu einer Sensibilisierung (Anonymous 1979 a, b). In einem Maximierungstest von Kligman aus dem Jahr 1978 mit einer 5%igen Zubereitung von 2,3-Heptandion reagierten hingegen 2 der 25 Probanden positiv (FEMA 2011).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Inhalations-Studie mit sechsständiger Ganzkörper-Exposition gegen 0; 111,7; 241,2; 318,4 oder 354,2 ml 2,3-Pentandion/m³ (Reinheit 97%) zeigten vier von sechs männlichen Hla:(SD)CVF-Ratten in der Konzentrationsgruppe 318,4 ml/m³ 18 Stunden nach Expositionsende klinische Auffälligkeiten in Form von Mundatmung mit Atemgeräuschen (1/6), schwach rasselnden Geräuschen beim Einatmen (2/6) und erhöhter Atemfrequenz (1/6). In der höchsten Konzentrationsgruppe traten 18 Stunden nach Ende der Exposition bei insgesamt fünf von sechs Tieren folgende klinische Veränderungen auf: Mundatmung (3/6), Atemgeräusche (3/6), fehlende Lungengeräusche (1/6) und verstärktes Schlucken (1/6). In den unteren beiden Konzentrationsgruppen wurden keine auffälligen Befunde beobachtet. Die histopathologischen Untersuchungen ergaben in allen Konzentrationsgruppen signifikant erhöhte Nekrose- und Apoptoseraten des respiratorischen und olfaktorischen Epithels in der Nase. In der niedrigsten Konzentrationsgruppe waren diese Befunde auf die erste Schnittebene beschränkt. Ab 241,2 ml/m³ wurde ein Anstieg an Neutrophilen im Nasensekret beobachtet. Im olfaktorischen Neuroepithel der exponierten Ratten traten als histologische Veränderungen Apoptose und multifokale

Einstülpungen in der zweiten Schnittebene auf, in der höchsten Konzentration auch in der dritten Schnittebene. In der Lunge waren die beobachteten Effekte auf die Stammbronchien begrenzt. Hier waren in den beiden höchsten Konzentrationsgruppen minimale, statistisch signifikante Apptoseraten zu verzeichnen, die sich signifikant in den 12- bis 18stündigen Nachbeobachtungszeiten erhöhten. Ab 241,2 ml 2,3-Pentandion/m³ zeigte das olfaktorische Neuroepithel bei den exponierten Ratten unregelmäßige Abstände der olfaktorischen Neuronen, kleine olfaktorische Neuronen, Verlust von Zellen des Bindegewebes und verdickte und verkürzte Dendriten der olfaktorischen Neuronen. Ebenso traten Foci an disorganisierten Neuronen neben den Foci von Einstülpungen des olfaktorischen Neuroepithels auf. In einer parallel mitgeführten Gruppe von Ratten, die gegen 240 ml Diacetyl/m³ Ganzkörper-exponiert wurde, ergaben sich keine klinischen Auffälligkeiten. Histopathologische Veränderungen des respiratorischen Epithels nach Exposition gegen 241,2 ml 2,3-Pentandion/m³ waren vergleichbar mit den Veränderungen nach Exposition gegen 240 ml Diacetyl/m³. Für ein weiteres Experiment wurden sechs männliche Hla:(SD)CVF-Ratten sechs Stunden und 41 Minuten lang gegen 270 ml 2,3-Pentandion/m³ exponiert. Mit Hilfe der Real-Time-PCR-Methode wurden erhöhte Expressionen an IL-6 und NO-Synthase-2 (NOS-2) sowie eine Abnahme der Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (Vegf-A) in verschiedenen Gehirnregionen (Bulbus olfactorius, Striatum, Hippocampus, Cerebellum) gefunden. Eine erhöhte 2,3-Pentandion-vermittelte Expression des Blut-Hirn-Schranke-Markers Cldn1 wurde nur im Bulbus olfactorius beobachtet. Die Autoren schließen aufgrund dieser Befunde auf neurotoxische Effekte, die mit denen des 2,4-Pentandion (MAK-Wert 20 ml/m³) zu vergleichen sind (Hubbs et al. 2010, 2012; Begründung „Acetylaceton“ 2007).

Eine sechsstündige inhalative Exposition gegen 0, 118, 242, 315 oder 356 ml 2,3-Pentandion/m³ mit 18 Stunden Nachbeobachtungszeit führte bei Gruppen von 4–10 männlichen Sprague-Dawley-Ratten zu keinen Veränderungen bei Atemwiderstand („Lung Resistance“, R_L) und dynamischer Lungencompliance. Die Gabe von 20 µl einer Methacholin-Lösung (10 mg/ml, höchste eingesetzte Dosis) als Aerosol nach der Nachbeobachtungszeit führte zu einer Abnahme des Atemwiderstandes (R_L) und damit einer Bronchodilatation in allen Konzentrationsgruppen. Bei 242 ml 2,3-Pentandion/m³ kam es zu einer deutlichen Erhöhung der dynamischen Lungencompliance, nicht jedoch bei höheren Konzentrationen (Zacccone et al. 2013).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die orale LD₅₀ betrug 3000 mg 2,3-Pentandion/kg KG bei Ratten (k. w. A.; EFSA 2014).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Der dermale LD₅₀-Wert lag bei Kaninchen bei >2500 mg 2,3-Pentandion/kg KG (k. w. A.; Anonymous 1979 b).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Alle im Folgenden beschriebenen Untersuchungen sind detailliert in der Tabelle 1 dargestellt.

Gruppen von je sechs männlichen Wistar-Ratten und männlichen B6C3F1-Mäusen wurden für die Dauer von einem, drei, fünf oder zehn Tagen gegen 0, 50, 100 oder 200 ml 2,3-Pentandion/m³ Ganzkörper-exponiert (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche). Bei den Ratten führten fünf Behandlungen in der höchsten Konzentrationsgruppe zu einer signifikant erhöhten Anzahl an Neutrophilen (PMN) und gesteigerten Cytokingehalten in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF). Unter den gleichen Expositionsbedingungen traten signifikant erhöhte PMN bei männlichen Mäusen erst nach zehn Behandlungen auf. Die Expositionen führten jedoch bei Ratten und Mäusen nicht zu einer Erhöhung der Gesamtzellzahl, des Gesamtproteins sowie der LDH-Aktivität in der BALF (Morgan et al. 2010, 2012 b).

Zwölf Expositionen gegen 0, 49, 97 oder 202 ml 2,3-Pentandion/m³ mit je sechs weiblichen und männlichen Wistar-Ratten bzw. B6C3F1-Mäusen (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) führten bereits in der niedrigsten Konzentrationsgruppe zu Effekten. Bei Ratten traten bei neun von zwölf bzw. 7 von 12 Tieren bei 49 ml/m³ in der Nasenhöhle Entzündungen der Mucosa und Exsudat mit minimaler bis leichter Ausprägung auf sowie bei zwei männlichen Tieren Metaplasien des respiratorischen Epithels. Je ein Tier zeigte Atrophien oder Degenerationen des olfaktorischen Epithels mit jeweils minimaler Effektstärke. In der Lunge wurden minimale Regenerationen des bronchialen Epithels erst bei einer Exposition gegen 97 ml/m³ beobachtet. Inzidenz und Intensität der Effekte verstärkten sich konzentrationsabhängig. Die Mäuse reagierten empfindlicher und zeigten bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 49 ml/m³ neben den Effekten in der Nasenhöhle und dem olfaktorischen Epithel auch Entzündungen und Nekrosen am Larynx und bei neun von zwölf Tieren Entzündungen der Lunge mit minimaler Ausprägung. Auch hier verstärkten sich die Effekte konzentrationsabhängig. Bei den Ratten wurden nach Exposition gegen die höchste eingesetzte Konzentration in der Lunge bronchiale Fibrosen in Form von intraluminalen und intramuralen, polypoiden Ausstülpungen beobachtet (Morgan et al. 2012 b).

Die fibrotischen Läsionen bei den Ratten wurden histopathologisch untersucht und sind bei Morgan et al. (2012 b) folgendermaßen beschrieben: Fibrotische Läsionen stammten aus der Lamina propria der Bronchien, offenbar an den Stellen mit epithelialer Nekrose und Ulzeration. Die intraluminalen Polypen zeigten häufig zumindest teilweise Ulzerationen des darüber liegenden Epithels, epitheliale Inklusionen in der Bronchialwand und lymphatische Infiltrate an der Basis. Die Fibroblasten in diesen Polypen waren senkrecht zur bronchialen Basis der Läsion ausgerichtet, was auf eine Bewegung in Richtung des geschädigten Epitheliums hindeutet. Einige der fibrotischen Läsionen produzierten nur festsitzende, wellig erhöhte Ulzerationen der bronchialen Oberfläche, die in das Lumen hineinragten. Zusätzlich zur polypoiden Fibrose zeigten die großen Bronchien Foci epithelialer Nekrosen oder Ulzerationen ohne assoziierte Fibrosen und es zeigten einige der bronchialen Verzweigungen sich ringsum erstreckende Fibrosen mit einer intramuralen oder konstriktiven

Struktur. Dies führte zu einer verdickten Bronchialwand und wahrscheinlich zu einer Verminderung des Lumendurchmessers. Der intramurale Typ der Fibrose wurde öfter in den bronchialen Verzweigungen als in den Stammbronchien gefunden. Fibroplasie und inflammatorische Infiltrate waren ebenso in der adventitiellen Schicht vieler Bronchien mit intramuraler Fibrose präsent. Diese Läsionen der Lunge entsprechen den Merkmalen der Erkrankung Bronchiolitis obliterans beim Menschen.

In einer vergleichenden Studie wurden je drei bis neun männliche Wistar-Ratten an zwölf Tagen gegen 0, 100, 150 oder 200 ml 2,3-Pentandion/m³ exponiert (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche). Die Nachbeobachtungszeit betrug einen Tag oder zwei Wochen. Unter den gleichen Bedingungen wurden Ratten gegen Diacetyl exponiert und die histopathologischen Ergebnisse verglichen. Diacetyl-Expositionen zeigten schwächere Effekte als Exposition gegen 2,3-Pentandion mit intraluminalen und intramuralen bronchialen Fibrosen bei 3 von 5 Tieren bei 200 ml Diacetyl/m³ und 1 von 6 Tieren bei 150 ml/m³ (2,3-Pentandion 5/5 respektive 3/6, siehe Tabelle 1). Nach einer zweiwöchigen Nachbeobachtungszeit wurden keine Unterschiede in der Anzahl der bronchialen Läsionen nach Exposition gegen Diacetyl oder 2,3-Pentandion beobachtet. Auch die Läsionen in der Nase und dem Larynx waren bei beiden Substanzen vergleichbar (k. w. A.; Morgan et al. 2012 a). Die Ergebnisse sind nur in einem Abstract dargestellt; eine ausführliche Veröffentlichung der Untersuchungen wurde nicht gefunden.

In einer Studie zur Untersuchung der Genexpression in Bronchiolitis-obliterans-ähnlichen Läsionen wurden fünf männliche Wistar-Han-Ratten zwölf Tage lang gegen 200 ml 2,3-Pentandion/m³ Ganzkörper-exponiert (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche). Alle exponierten Tiere zeigten bronchiale Läsionen mit Fibrosen, epitheliale Ulzerationen, Regenerationen und Hyperplasien sowie Entzündungen. Die Analyse der Genexpression von bronchialen, fibrotischen Gewebe der exponierten Tiere zeigte die Beteiligung von über 3800 Genen, darunter solchen, die für viele bekannte pro-fibrotische Mediatoren kodieren, als auch das Hochregulieren von Genen, die an vaskuläre Entwicklung und Wiederaufbau („Remodelling“) der extrazellulären Matrix (ECM) beteiligt sind. Dazu gehören Proteasen und ihre Inhibitoren, die an der Regulation der ECM beteiligt sind. Des Weiteren waren das Cytokin Tgf-β2 (Transforming Growth Factor-β2), ein Schlüssel-Cytokin bei der Gewebereparatur und Fibrose, das bereits mit Bronchiolitis obliterans bei lungentransplantierten Patienten assoziiert wurde, und die Interleukine (IL-1α, IL-24, IL-33, IL-18) als weitere pro-fibrotische Mediatoren hochreguliert (Morgan et al. 2015).

Die Läsionen der Lunge sind bei Morgan et al. (2015) folgendermaßen beschrieben: Die bronchialen fibrotischen Läsionen waren hauptsächlich vom intraluminalen Plaque-ähnlichen oder polypoiden Typ, und einige Läsionen waren auf intramurale Orte begrenzt. Das Stroma der Fibrosen war locker und myxoid und enthielt Mukopolysaccharide, aber wenig Kollagen. Bronchiale und peribronchiale, entzündliche Infiltrate, die aus Histiozyten, Lymphozyten, Eosinophilen und gelegentlich aus Neutrophilen bestanden, waren in der Umgebung der bronchialen Fibrosen und in nicht-fibrotischem Gewebe vorhanden. Bronchiale epitheliale Ausstülpungen mit fibrinhaltigen Stellen an der Oberfläche wurden in den großen Bronchien mit zum Teil extensiver Ausbreitung beobachtet. Viele verschiedene Veränderungen des bronchialen Epithels wurden auch in nicht ulzeriertem Gewebe bemerkt. Dazu

Tab. 1. Befunde am Atemtrakt von Ratten und Mäusen nach Inhalation von 2,3-Pentandion

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 6 ♂	1, 3, 5, 10 Expositionen, 0, 50, 100, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, Ganzkörper-Exposition	100 ml/m ³ : NOAEC; 200 ml/m ³ : 5 Expositionen: BALF: PMN ↑*, Cytokine ↑ (CRP*, Fibrinogen*, FGF-9, MCP-1, MCP-3*, OSM); 10 Expositionen: BALF: PMN ↑*, Cytokine ↑ (CRP*, Fibrinogen*, FGF-9*, MCP-1*, MCP-3*, OSM)	Morgan et al. 2012 b
Ratte, Wistar, je 6 ♂, ♀	12 Expositionen, 0, 49, 97, 202 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, Ganzkörper-Exposition	49 ml/m ³ : LOAEC, Nasenhöhle: Entzündung d. Mucosa (♂: 4/6 leicht, ♀: 5/6 minimal), Exsudat (♂: 4/6 leicht, ♀: 3/6 minimal), resp. Epithel: Plattenepithelmetaplasien (♂: 2/6 leicht), Regenerationen (♂: 6/6 minimal, ♀: 5/6 minimal), olfakt. Epithel: Atrophie (♂: 1/6 minimal), Degeneration (♀: 1/6 minimal); 97 ml/m ³ : Nasenhöhle: Entzündung d. Mucosa (♂: 6/6 leicht-mäßig, ♀: 6/6 minimal), Exsudat (♂: 6/6 leicht, ♀: 5/6 minimal), resp. Epithel: Nekrosen (♂: 1/6 minimal), Ulzeration (♂: 1/6 minimal), Plattenepithelmetaplasien (♂: 6/6 leicht, ♀: 5/6 gering), Regenerationen (♂: 6/6 mäßig, ♀: 4/6 leicht), olfakt. Epithel: Atrophie (♂: 6/6 leicht, ♀: 2/6 minimal-leicht), Degeneration (♂: 3/6 minimal, ♀: 5/6 minimal), Lunge: minimale Regenerationen des bronchialen Epithels (12/12); 202 ml/m ³ : 1 Exposition: 5 Tiere verendet (4 ♂, 1 ♀), 5 Expositionen: KG ↓* (♂: 31%, ♀: 23%), 12 Expositionen: KG ↓* (♂: 30%, ♀: 24%), Nasenhöhle: Entzündung d. Mucosa (♂: 2/2 leicht-mäßig, ♀: 3/4 leicht-mäßig), Exsudat (♂: 2/2 leicht, ♀: 3/4 leicht), resp. Epithel: Nekrosen (♂: 1/2, ♀: 3/4), Ulzeration (♂: 1/2, ♀: 2/4), Plattenepithelmetaplasien (♂: 2/2, ♀: 2/4),	

Tab. 1. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe		Befunde	Literatur
		olfakt. Epithel: Atrophie (♂: 2/2 mäßig, ♀: 3/4 leicht), Degeneration (♂: 2/2 minimal-leicht, ♀: 3/4 leicht), Larynx: Nekrosen, Ulzerationen, Foci Plattenepithelmetaplasien, Lunge: Entzündung (♂: 2/2 leicht, ♀: 4/4 leicht), Nekrosen (♂: 2/2 mäßig, ♀: 4/4 leicht), Ulzerationen (♂: 2/2 leicht, ♀: 4/4 leicht), Regenerationen (♂: 2/2 leicht, ♀: 4/4 mäßig), bronchiale Fibrosen (♂: 2/2, 11 fibrotische Läsionen pro Tier, ♀: 3/4, 8–26 fibrotische Läsionen pro Tier), intraluminale Fibrosen (♂: 2/2 mäßig, ♀: 4/4 mäßig), intramurale Fibrosen (♂: 1/2 minimal, ♀: 4/4 minimal), ♀: Plattenepithelmetaplasien 3/4, ♂: rel. Lungengewicht ↑*, Beschreibung der Lungenläsionen siehe Text	
Ratte, Wistar Han, 5–6 ♂	12 Expositionen, 0, 100, 150, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, 1 Tag Nachbeobachtung	150 ml/m³: Atemwegswiderstand (R) ↑ n.s., Lungencompliance ↓ n.s., intraluminale und intramurale bronchiale Fibrosen (3/6); 200 ml/m³: intraluminale und intramurale bronchiale Fibrosen (5/5)	k. w. A. Morgan et al. 2012 a
Ratte, Wistar Han, 3–9 ♂	12 Expositionen, 0, 100, 150, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, 2 Wochen Nachbeobachtung	150 ml/m³: intraluminale und intramurale bronchiale Fibrosen (1/9); 200 ml/m³: intraluminale und intramurale bronchiale Fibrosen (3/3); nur Lunge untersucht	
Ratte, Wistar Han, 5 ♂, Kontrolle: 6 ♂	12 Expositionen, 0, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, Ganzkörper-Exposition	Kontrolle: bronchiale Läsionen: Entzündung 2/6 (minimal); 200 ml/m³: bronchiale Läsionen: Fibrose 5/5 (6–10 Läsionen/Tier), epitheliale Ulzerationen 5/5 (gering), epitheliale Regenerationen 5/5 (gering), epitheliale Hyperplasien 5/5 (minimal), Entzündungen 5/5 (mäßig), Analyse der Genexpression und Beschreibung der Lungenläsionen siehe Text	Morgan et al. 2015

Tab. 1. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, 6 ♂	5 oder 10 Expositionen, 0, 50, 100, 200 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, Ganzkörper-Exposition	200 ml/m ³ : 5 Expositionen: BALF: Fibrinogen ↑*, GCP-2 ↓*; 10 Expositionen: 6–9 Expositionen: 2 Tiere verendet, BALF: PMN ↑*	Morgan et al. 2012 b
Maus, B6C3F1, je 6 ♂, ♀	12 Expositionen, 0, 49, 97, 202 ml/m ³ , 6 h/Tag, 5 d/w, Ganzkörper-Exposition	49 ml/m ³ : LOAEC, KG ↓* (um ca. 11%, k. w. A.), Nasenhöhle: Entzündung d. Mucosa (12/12 minimal–leicht), Exsudat (♂: 3/6 minimal), resp. Epithel: Nekrosen (♂: 4/6, ♀: 1/6 minimal), Nekrosen d. Nasenmuschel (♂: 1/6 minimal), Plattenepithelmeta- plasien (♂: 5/6 leicht, ♀: 6/6 minimal), Regenerationen (♂: 6/6 leicht, ♀: 6/6 leicht), olfakt. Epithel: Atrophie (♂: 6/6, leicht, ♀: 6/6, leicht), Larynx: Entzündung, epitheliale Nekro- sen (einige Tiere betroffen, k. w. A.), Lunge: Entzündung (♂: 5/6 minimal, ♀: 4/6 minimal); 97 ml/m ³ : KG ↓* (um ca. 11%, k. w. A.), Nasenhöhle: Entzündung d. Mucosa (12/12 leicht), Exsudat (♂: 6/6 minimal, ♀: 4/6 minimal), resp. Epithel: Nekrosen (♂: 5/6 mini- mal, ♀: 4/6 minimal–leicht), Ulzeration (♀: 2/6 minimal), Nekrosen d. Nasen- muschel (♂: 4/6 minimal, ♀: 5/6 mini- mal), Plattenepithelmetaplasien (♂: 5/6 leicht, ♀: 5/6 minimal–leicht), leicht- mäßige Regenerationen, olfakt. Epithel: Atrophie (♂: 6/6 mäßig, ♀: 6/6 mäßig), Larynx: Entzündung, Nekrosen, Rege- nerationen, Plattenepithelmetaplasien (k. w. A.), Lunge: Entzündung (♂: 6/6 leicht, ♀: 6/6 leicht), Regenerationen d. bronchialen Epithels (♂: 5/6 minimal, ♀: 2/6 mini- mal); 202 ml/m ³ : 5 Expositionen: KG ↓* (♂: 27%, ♀ 25%),	

Tab. 1. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe	Befunde	Literatur
	12 Expositionen: KG ↓* (♂: 31%, ♀: 29%), <u>Nasenhöhle:</u> Entzündung d. Mucosa (♂: 6/6 leicht, ♀: 5/5, leicht–mäßig), Exsudat (♂: 6/6 leicht, ♀: 5/5 leicht), resp. Epithel: Nekrosen (♂: 6/6 leicht, ♀: 5/5 mäßig), Ulzeration (♂: 6/6 leicht, ♀: 4/5 minimal), Nekrosen d. Nasenmuschel (♂: 6/6 leicht, ♀: 5/5 mäßig), Plattenepithelmetaplasien (♂: 6/6 leicht–mäßig, ♀: 5/5 leicht), leichte Regenerationen, <u>olfakt. Epithel:</u> Atrophie (♂: 5/6 stark, ♀: 5/5 stark), <u>Larynx:</u> Entzündung, Nekrosen, Regenerationen, Plattenepithelmetaplasien (k. w. A.), <u>Lunge:</u> Entzündung (♂: 5/6 mäßig, ♀: 5/5 leicht), bronchiales Epithel: Nekrosen (♂: 3/6 minimal, ♀: 3/5 leicht), Ulzerationen (♂: 3/6 minimal, ♀: 2/5 minimal), Regenerationen (♂: 5/6 leicht, ♀: 3/5 leicht), ♂: rel. Lungengewicht ↑*, Beschreibung der Lungenläsionen siehe Text	

*p < 0,05; BALF: bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit; CRP: C-reaktives Protein; FGF-9: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-9; GCP-2: granulozytenchemotaktisches Protein-2; MCP-1: monozytenchemotaktisches Protein-1; MCP-3: monozytenchemotaktisches Protein-3; n.s.: nicht signifikant; olfakt.: olfaktorisch; OSM: Oncostatin M; PMN: polymorphkernige Neutrophile; resp.: respiratorisch

gehören reaktive und regenerative epitheliale Veränderungen und epitheliale Hyperplasien, epitheliale Hypertrophien und Hyperplasien traten auch in den Bronchiolen auf. Das Bronchus-assoziierte lymphatische Gewebe (BALT) war bei einigen Tieren hyperplastisch, besonders im fibrotischen Gewebe. Die Lungen der Kontrolltiere waren unauffällig bis auf einige Foci mit perivaskulären und peribronchiolären Eosinophilen und mononukleären Zellen. Diese Atemwegläsionen gleichen histopathologisch den Lungenschäden der Erkrankung Bronchiolitis obliterans beim Menschen. Ein Vergleich von Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen (Tabelle 2) zeigt, dass die α -Diketone 2,3-Pentandion und Diacetyl nach inhalativer Exposition bei Nagern eine übereinstimmende Wirkung in der Nasenhöhle und bei höheren Konzentrationen auch in der Lunge zeigen. Für Diacetyl wurden von NIOSH (2013) berechnete Benchmark-Konzentrationen mit aufgenommen. Die Benchmark-Konzentrationen

Tab. 2. Vergleich der Effekte der α -Diketone 2,3-Pentandion und Diacetyl nach inhalativer Exposition von Ratten und Mäusen

Spezies	2,3-Pentandion	Literatur	Diacetyl	Literatur
Wirkung Nase				
Ratte	2 Wochen			
	49 ml/m ³ : LOAEC Nasenhöhle: Entzündung, Exsudat, Metaplasien (minimal–leicht), olfakt. Epithel: Atrophie, Degeneration (minimal)	Morgan et al. 2012 b	13 Wochen (0; 6,25; 12,5; 25; 60; 100 ml/m ³) k. w. A.	LOAEC keine Angabe, Effekte auf Larynx, Nase und Trachea, olfakt. Epithel: Degeneration, BMC: 20 ml/m ³ NIOSH 2013
Maus	2 Wochen			
	49 ml/m ³ : LOAEC Nasenhöhle: Entzündung, Exsudat, resp. Epithel: Nekrosen, Metaplasien, Regenerationen (minimal–leicht), olfakt. Epithel: Atrophie (leicht), Larynx: Entzündung, Nekrosen	Morgan et al. 2012 b	6 Wochen	25 ml/m ³ : LOAEC Nasenhöhle: Entzündung, Exsudat, resp. Epithel: Metaplasien (minimal–leicht) Morgan et al. 2008
			12 Wochen	25 ml/m ³ : LOAEC Nasenhöhle: Entzündung (minimal– leicht), resp. Epithel: Metaplasien (minimal), resp. Epithel: Nekrose, BMC: 17 ml/m ³ (NIOSH 2013) Morgan et al. 2008
Wirkung Lunge				
Ratte	2 Wochen			
	150 ml/m ³ : bronchiale Fibrosen	Morgan et al. 2012 a	2 Wochen	200 ml/m ³ : bronchiale Fibrosen Morgan et al. 2012 a
	97 ml/m ³ : Regenerationen des bronchialen Epithels (12/12, minimal)	Morgan et al. 2012 b	13 Wochen, (0; 6,25; 12,5; 25; 60; 100 ml/m ³) k. w. A.	LOAEC keine Angabe, eosinophile Entzündung, BMC: 29 ml/m ³ NIOSH 2013

Tab. 2. (Fortsetzung)

Spezies	2,3-Pentandion	Literatur	Diacetyl	Literatur
Maus	2 Wochen	49 ml/m ³ ; LOAEC Entzündung (minimal)	Morgan et al. 2012 b	6 Wochen 12 Wochen
		25 ml/m ³ ; LOAEC peribronchiale Entzündung (minimal)		Morgan et al. 2008
		25 ml/m ³ ; LOAEC peribronchiale Entzündung (minimal), Bronchus: chronische Entzündung, BMC; 19 ml/m ³ (NIOSH 2013)		Morgan et al. 2008

BMC: Benchmark-Konzentration; olfakt.: olfaktorisch; resp.: respiratorisch

Tab. 3. Vergleich der histopathologischen Befunde in der Lunge

2,3-Pentandion	Diacetyl	Exposition Popcornindustrie
110 ml/m³, 6 h, Ratten: Pyknose und Karyorexhis einiger Zellen des resp. Epithels im Stammbronchus (Hubbs et al. 2012)		Mensch (Bronchiolitis obliterans): Verlauf: Entzündung – Myo-Fibroblasten-Aktivität – Fibrideposition submucosale Fibrosen nach Entzündung, Verengung des bronchialen Lumens, intraluminal Granulationsgewebebildung (European Commission 2014)
150 ml/m³, 2 Wo, Ratten: intramurale und intraluminal Fibrosen (Morgan et al. 2012 a; NIOSH 2013)		
200 ml/m³, 2 Wo, Ratten: bronchiale Fibrosen in Form intraluminaler, polypoider Ausstülpungen, Fibrosen mit intramuralen oder konstriktiven Mustern, Foci mit Nekrosen und Ulzerationen in den großen Bronchien ohne Fibrosen, verdickte Bronchialwand (Morgan et al. 2012 b)	200 ml/m³, 2 Wo, Ratten: Intramurale und intraluminal Fibrosen (Morgan et al. 2012 a; NIOSH 2013)	

Tab. 3. (Fortsetzung)

2,3-Pentandion	Diacetyl	Exposition Popcornindustrie
200 ml/m³, 2 Wo, Ratten: intraluminal oder polypoid Fibrosen der Bronchien; intramurale Läsionen, bronchiale epitheliale Ausstülpungen mit fibrinhaltigen Stellen an der Oberfläche in den großen Bronchien mit zum Teil extensiver Ausbreitung (Morgan et al. 2015)		
200 ml/m³, 2 Wo, Mäuse: fibrotische Läsionen der Bronchien mit Nekrosen und Ulzerationen (Morgan et al. 2012 b)	200 ml/m³, 12 Wo, Mäuse: keine Nekrosen der Mucosa in extra- oder intrapulmonalen Bronchien (Morgan et al. 2008) 400 ml/m³, 12 Wo, Mäuse: Extensive koagulative Nekrosen der Mucosa in Luftröhre und den Bronchien (extrapulmonal), Nekrosen der großen intrapulmonalen Bronchien, degenerative Veränderungen des Stammbronchus-Epithels, keine Läsionen der Bronchiolen oder des pulmonalen Parenchyms (Morgan et al. 2008)	

für die Ratten wurden aus den Daten einer Studie des National Toxicology Programs (2011) berechnet, die nicht zugänglich sind. Die LOAEC wurden nicht angegeben.

Beim β -Diketon 2,4-Pentandion stehen dagegen neurotoxische Effekte im Vordergrund; hier wurden keine Effekte in der Nasenhöhle oder Lunge beschrieben. Die gesteigerten Expressionen an IL-6 und NO-Synthase-2 und die verminderte Expression des Wachstumsfaktors Vegf-A in verschiedenen Hirnregionen nach Exposition gegen 2,3-Pentandion weisen darauf hin, dass diese Substanz in sehr hohen Konzentrationsbereichen auch neurotoxisch wirken kann (Hubbs et al. 2012; Begründung „Acetylaceton“ 2007).

Tabelle 3 zeigt einen Vergleich der histopathologischen Befunde nach Exposition gegen 2,3-Pentandion und Diacetyl mit der Histopathologie der bei Beschäftigten in der Popcornindustrie aufgetretenen Erkrankung Bronchiolitis obliterans (siehe Abschnitt 4.2). Das Lungengewebe von Ratten nach Exposition gegen 2,3-Pentandion zeigt mit der Histopathologie der Bronchiolitis obliterans vergleichbare Befunde, während bei den exponierten Mäusen keine vergleichbaren Läsionen auftreten.

Fazit

Bereits bei der niedrigsten Konzentration von 49 ml 2,3-Pentandion/m³ kam es bei Ratten nach 12 Tagen Exposition zu Entzündungen, Exsudat und Metaplasien in der Nasenhöhle und minimalen Effekten am olfaktorischen Epithel, die sich konzentrationsabhängig verstärkten. Beginnende Lungeneffekte wurden ab 97 ml/m³ beobachtet, mit einer NOAEC für die Lunge von 49 ml/m³. Weiterhin zeigten sich Körpergewichtserniedrigungen und Effekte am Larynx in der höchsten Konzentrationsgruppe von 202 ml/m³.

Bei Mäusen traten nach 12 Tagen Exposition bereits bei der niedrigsten Konzentration von 49 ml/m³ Effekte in der Nasenhöhle, am olfaktorischen Epithel, am Larynx und an der Lunge auf.

Damit ergibt sich eine NOAEC von 49 ml/m³ für Lungeneffekte an Ratten und eine LOAEC für Naseneffekte an Ratten und Lungen- und Naseneffekte an Mäusen von 49 ml/m³.

Die histopathologische Untersuchung des Lungengewebes von Ratten nach 12 Tagen Exposition gegen 2,3-Pentandion ergab intramurale und intraluminale Fibrosen, die auch die Erkrankung Bronchiolitis obliterans beim Menschen charakterisieren.

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die 24-stündige Applikation von unverdünntem 2,3-Pentandion auf die intakte oder rasierte Kaninchenhaut unter okklusiven Bedingungen führte zu mäßig starker Reizwirkung (k. w. A.; Anonymous 1979 b).

5.3.2 Auge und Schleimhäute

Es liegen keine Untersuchungen zur Wirkung von 2,3-Pentandion am Auge vor. Die sechsstündige Exposition gegen 320 oder 360 ml 2,3-Pentandion/m³ führte zu einer ansteigenden Reaktivität auf die nach der Isolierung mit Methacholin behandelte Schleimhaut in isolierten, perfundierten Trachea-Präparationen von männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Zaccone et al. 2013).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einer Publikation werden Untersuchungen im Local Lymph Node Assay an BALB/c-Mäusen mit 2,3-Pentandion und mit drei anderen α,β -Dicarbonyl-Verbindungen beschrieben. Als Vehikel diente ein 4:1-Gemisch aus Aceton und Olivenöl. Für 2,3-Pentandion wurde dabei eine Konzentration von 15,4% ermittelt, die zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führte (EC₃-Wert). Für 2,3-Hexandion; 3,4-Hexandion und 2,3-Heptandion waren es mit 18,2%; 15,5% bzw. 14,1% ähnliche Werte. In einem separaten Experiment wurde, gemessen an der Zunahme der Ohrdicke, auch die irritative Wirkung der vier Substanzen untersucht, wobei sich alle bis zu einer Konzentration von 50% als nicht irritativ erwiesen. Nach topischer Applikation stieg im Mäusemodell der prozentuale Anteil an B220⁺-Zellen in den Lymphknoten im Vergleich zur Vehikel-Applikation deutlich an. Dies deutet den Autoren zufolge darauf hin, dass 2,3-Pentandion kontaktsensibilisierendes Potential aufweist (Anderson et al. 2013). In dieser Untersuchung wurde auch das bereits in einer früheren Publikation als Kontaktallergen beschriebene Diacetyl untersucht. Im Unterschied zu der früheren Studie (Anderson et al. 2007; Begründung „Diacetyl“ 2015) wurden jedoch für drei neue Diacetyl-Proben mit 14,2%; 17,9% und >25% deutlich höhere EC₃-Werte ermittelt als mit der ursprünglichen Probe (EC₃: 2,5%). Die Autoren wiesen in dieser Probe eine dimere Verunreinigung nach, die sich in den drei anderen Proben nur zu einem wesentlich geringeren Anteil fand. Diese Verunreinigung ist das Produkt einer Aldol-Kondensation zweier Diacetyl-Moleküle. Die Autoren untersuchten die sensibilisierenden Eigenschaften dieser Verunreinigung jedoch nicht (Anderson et al. 2013). Das primäre Reaktionsprodukt kann jedoch unter erneuter, jetzt intramolekularer Aldol-Kondensation und Wasserabspaltung schließlich zum 2,5-Dimethylbenzochinon reagieren. Das entsprechende 2,5-Diethylbenzochinon ist auch als Verunreinigung in 2,3-Pentandion enthalten. Da für das unsubstituierte Benzochinon EC₃-Werte um etwa 0,01% ermittelt wurden (Roberts und Aptula 2009), könnten die aus Diacetyl und 2,3-Pen-

tandion gebildeten substituierten Benzochinone für die beobachtete kontaktsensibilisierende Wirkung verantwortlich sein. Auch in einer nur als Abstract vorliegenden NTP-Studie führte 2,3-Pentandion im Local Lymph Node Assay in einer Konzentration zwischen 5% und 25% mindestens zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation. Mit einer 2,5%igen Zubereitung wurde zwar eine signifikante Zunahme der Lymphozytenstimulation erzielt, jedoch noch keine Verdreifachung des Wertes erreicht. 2,3-Pentandion war in dieser Studie bis zu einer Konzentration von 25% nicht irritativ (NTP 2011). Dieses Ergebnis deutet auf ein eher gering bis mäßig ausgeprägtes kontaktallergenes Potenzial von 2,3-Pentandion.

Nicht eindeutig zu bewerten sind die Befunde mit 2,3-Pentandion in einem „Mouse Ear Swelling Test“, der ebenfalls nur als unvollständig dokumentierter Abstract vorliegt. Bei Mäusen, die mit 10% oder 25% 2,3-Pentandion vorbehandelt waren, führte die Auslösung mit einer 25%igen Zubereitung nach 24 und 48 Stunden zu einer signifikant deutlicheren Ohrschwellung als bei der nur mit dem Vehikel vorbehandelten Kontrollgruppe. Bei dieser war bei der Gegenüberstellung mit der Vergleichsgruppe, die bei der Auslösung nur mit dem Vehikel behandelt wurde, aber ebenfalls eine signifikante Zunahme der Ohrdicke zu beobachten. In einem weiteren Versuch erfolgte die Vorbehandlung mit 5–25% 2,3-Pentandion. Die bei der Auslösung mit der 25%igen Zubereitung ermittelte Zunahme der Ohrdicke erreichte jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz (NTP 2011).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegt lediglich eine In-vivo-Untersuchung vor, in der die topische Applikation von 25% und 50% 2,3-Pentandion bei Mäusen zu keinem konzentrationsabhängigen Anstieg des Gesamt-IgE führte (Anderson et al. 2013).

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In bakteriellen Mutagenitätstests mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100 und TA102 erwies sich 2,3-Pentandion in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (S9 Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) als nicht mutagen im Konzentrationsbereich von 0,009 bis 900 µmol/Platte (Aeschbacher et al. 1989; Kim et al. 1987). Die Validität der Studie von Kim et al. (1987) kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden.

In Anwesenheit von 105 µmol 2,3-Pentandion/Platte wurde die mutagene Wirkung von mutagenen heterocyclischen Aminen abgeschwächt (TA100) (Kim et al. 1987).

Im Vergleich dazu listet EFSA (2014) für Diacetyl 13 Studien auf, von denen einige ein positives Ergebnis zeigen, jedoch wird nur eine dieser Studien von der EFSA als valide beurteilt. In der Studie von Aeschbacher et al. (1989) zeigte Diacetyl nur eine eingeschränkte mutagene Wirkung (Aeschbacher et al. 1989; EFSA 2014).

5.6.2 In vivo

In einem Test an Gruppen von je fünf männlichen und weiblichen Wistar-Han-Ratten und B6C3F1-Mäusen wurden nach 13-wöchiger Inhalation (5 Tage/Woche) von 0; 6,25; 12,5; 25; 50 oder 100 ml 2,3-Pentandion/m³ 24 Stunden nach Behandlungsende keine Mikronuklei in polychromatischen und normochromatischen Erythrozyten des peripheren Blutes nachgewiesen. Es wurde keine Zytotoxizität festgestellt (NTP 2010).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

In vitro hemmte 2,3-Pentandion das Zellwachstum von BP8-Zellen („Ascites Sarcoma“) zu 100% bei einer Konzentration von 1 mM, während eine Konzentration von 0,1 mM zu einer Inhibition von 34% führte (Pilotti et al. 1975).

TLR-4 (toll-like receptor-4) ist bei Patienten mit Lungenfibrosen hochreguliert als Sekundärreaktion nach chronischen Entzündungen. In vitro waren 2,3-Pentandion und andere Diketone keine Agonisten dieses Rezeptors und zeigten auch keine synergistische Aktivität (Kerger et al. 2014).

6 Bewertung

Kritische Effekte von 2,3-Pentandion sind Reizwirkungen und entzündliche Prozesse in der Nasenhöhle und der Lunge nach zwölf-tägiger Exposition von Ratten und Mäusen ähnlich wie bei Diacetyl (Begründung „Diacetyl“ 2015).

Bei Exposition von Beschäftigten gegen das strukturanaloge Diacetyl wurden als kritische Effekte subklinische Veränderungen der Lungenfunktion, irreversible Atemwegsobstruktionen und Bronchiolitis obliterans beobachtet.

MAK-Wert. Es liegen keine Daten mit 2,3-Pentandion beim Menschen vor. Für die Ableitung eines MAK-Wertes werden daher tierexperimentelle Studien herangezogen und die Strukturanalogie zu Diacetyl berücksichtigt.

In einer 12-tägigen Inhalationsstudie an Ratten und Mäusen mit 2,3-Pentandion kam es bei Ratten bereits bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 49 ml/m³ zu Entzündungen und Exsudaten in der Nasenhöhle, Metaplasien im respiratorischen

Epithel und minimalen Effekten am olfaktorischen Epithel, die sich konzentrationsabhängig verstärkten. Die Mäuse reagierten empfindlicher und zeigten bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 49 ml/m^3 neben den Effekten in der Nasenhöhle und dem olfaktorischen Epithel auch Entzündungen und Nekrosen am Larynx und bei neun von zwölf Tieren Entzündungen der Lunge mit minimaler Ausprägung. Auch hier verstärkten sich sowohl die Inzidenzen als auch die Intensitäten konzentrationsabhängig (Morgan et al. 2012 b).

Das Auftreten von Fibrosen bei Ratten nach nur 12 Expositionen gegen 2,3-Pentandion wird als besonders schwerwiegend gewertet.

Die Nasenatmung beim Nagetier begründet die bevorzugt in der Nasenhöhle auftretenden Effekte beim Nagetier, während die Mundatmung bei körperlicher Anstrengung ein Grund für die stärkeren Lungeneffekte beim Menschen sein kann.

Bei Ratten ergibt sich eine NOAEC von 49 ml/m^3 für die Lungeneffekte. Ohne Vorliegen einer 90-Tage-Studie ist nicht auszuschließen, dass die NAEC bei chronischer Exposition deutlich niedriger liegt (1:6). Ein vergleichendes Strömungssimulationsmodell errechnet für den Menschen mit einem Atemvolumen von 25 l/min eine maximal um das 40-Fache höhere Belastung der Bronchiolen bei Diacetyl-Exposition als bei Ratten (Gloede et al. 2011; Begründung „Diacetyl“ 2015). Wegen der Strukturähnlichkeit zu Diacetyl wird dies auch für 2,3-Pentandion angenommen. Für die Ableitung eines MAK-Wertes wird von einem Atemvolumen von $20,8 \text{ l/min}$ ausgegangen, damit wäre der arbeitende Mensch maximal 32-mal höher belastet als die Ratte. Aus der NOAEC der Ratte ergibt sich somit eine NAEC von ca. $0,2 \text{ ml/m}^3$ für den Menschen bezüglich der Lungeneffekte.

Die Tierversuchsdaten der Mäuse zeigen für Lungeneffekte eine LOAEC von 49 ml/m^3 . Da die Wirkung nur gering war, wird eine NAEC von 16 ml/m^3 (LOAEC/3) angenommen. Da ohne Vorliegen einer 90-Tage-Studie nicht auszuschließen ist, dass die NAEC bei chronischer Exposition niedriger ist (1:6) und die höhere Belastung der Bronchiolen des Menschen bei Mundatmung und erhöhtem Atemvolumen im Vergleich zu Mäusen (NIOSH 2013) (1:12) berücksichtigt werden müssen, ergibt sich aus den Daten der Mäuse somit eine NAEC von ca. $0,2 \text{ ml/m}^3$ für den Menschen.

Das strukturanaloge Diacetyl zeigt in einer 12-Wochen-Inhalationsstudie an Mäusen auch Effekte am respiratorischen und olfaktorischen Epithel und entzündliche Prozesse am Lungenepithel bei ähnlichen Konzentrationen wie 2,3-Pentandion. Kalkulationen der relativen toxischen Potenz von NIOSH (2013) zeigen, dass 2,3-Pentandion eine mit Diacetyl vergleichbare Toxizität besitzt.

Die bei Beschäftigten nach Diacetyl-Exposition aufgetretene irreversible Lungenkrankung Bronchiolitis obliterans wurde bei Exposition gegen deutlich niedrigere mittlere Konzentrationen beobachtet. Es wird eine kumulative Wirkung des Diacetyls angenommen (Begründung „Diacetyl“ 2015).

Die Befunde der histopathologischen Untersuchungen der Lunge in den Tierversuchen werden dahingehend beurteilt, dass 2,3-Pentandion und Diacetyl ähnliche phänomenologische Merkmale zeigen. Die bei Ratten beobachteten intraluminalen und intramuralen Fibrosen entsprechen den histopathologischen Beobachtungen an der menschlichen Lunge bei einer Bronchiolitis-obliterans-Erkrankung. Als kritische Effekte nach Exposition von Beschäftigten mit Diacetyl wurden subklinische Veränderungen der Lungenfunktion, Atemwegsobstruktionen und Bronchiolitis obliterans beobachtet. Die strukturelle Analogie von 2,3-Pentandion zu Diacetyl

lässt den Schluss zu, dass 2,3-Pentandion zu ähnlichen toxischen Effekten beim Menschen führt.

In Analogie zum Diacetyl, bei dem der MAK-Wert aus den NOAEL für verminderte Einsekundenkapazität bei exponierten Arbeitern von 0,8 bzw. 0,65 ml/m³-Jahre („ppm-Years“) auf 40 Jahre extrapoliert wurde, wird für 2,3-Pentandion ebenfalls ein MAK-Wert von 0,02 ml/m³ festgelegt.

Spitzenbegrenzung. Da die Wirkung zwar an der Eintrittspforte der Lunge, aber nicht in unmittelbarer Form einer Reizwirkung auftritt, erfolgt eine Zuordnung zur Kurzzeitwert-Kategorie II. Der Überschreitungsfaktor wird in Analogie zu Diacetyl mit 1 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Für 2,3-Pentandion liegen keine Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität vor, daher erfolgt eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe D.

Da bei dem strukturell analogen Diketon Diacetyl (2,3-Butandion) bei Ratten, Mäusen und Hamstern bis zur höchsten Dosis von 1600 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte aufgetreten sind, ist bei 2,3-Pentandion eine Tendenz zu Gruppe C gegeben.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor. An den Salmonella-Stämmen TA98, TA100 und TA102 erweist sich 2,3-Pentandion mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen. Ein Mikronukleustest an Erythrozyten von Ratten und Mäusen ist negativ. Die Substanz wird nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft. Da sich insgesamt kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung ergibt, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Zur Aufnahme von 2,3-Pentandion über die Haut liegen weder In-vitro- noch In-vivo-Daten vor. Eine Abschätzung der dermalen Resorption aus einer gesättigten wässrigen Lösung der Verbindung mit Hilfe von Modellrechnungen resultiert für Standardbedingungen in einer maximalen Aufnahmemenge von 96,2 mg.

Die akute dermale Toxizität ist mit einer LD₅₀ >2500 mg/kg KG gering. In einer Studie mit 12maliger Inhalation von Ratten und Mäusen ergab sich für die Erniedrigung des Körpergewichtes eine LOAEC von 49 ml/m³ (203 mg/m³). Unter Abschätzung einer NAEC (1:3) von 16 ml/m³ (68 mg/m³) und einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:6) lässt sich bei Annahme eines erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz (1:2) und der Übertragung vom Tier auf den Menschen eine systemisch tolerable Aufnahmemenge von 28 mg ableiten.

Da die abgeschätzte maximal über die Haut resorbierbare Menge über diesem Wert liegt, ist von einem relevanten Beitrag der Hautresorption zur systemischen Toxizität der Verbindung auszugehen. 2,3-Pentandion wird daher mit „H“ markiert. Das strukturanaloge Diacetyl ist ebenfalls mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine klinischen Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von 2,3-Pentandion vor. Die positiven Ergebnisse aus zwei unabhängigen Untersuchungen im Local Lymph Node Assay an Mäusen sowie im

Mouse Ear Swelling Test deuten auf ein eher gering ausgeprägtes kontaktallergenes Potential hin, wie auch im Fall des beim Menschen hautsensibilisierend wirkenden Diacetyls. Es ist unklar, ob die kontaktsensibilisierende Wirkung auf der Bildung von reaktiven Kondensationsprodukten beruht. Zur sensibilisierenden Wirkung von 2,3-Pentandion an den Atemwegen liegen keine Befunde beim Menschen und keine verwertbaren Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier vor. Daher wird 2,3-Pentandion aufgrund der positiven experimentellen Befunde an der Mäusohaut sowie unter Berücksichtigung der klinischen Befunde zum strukturell eng verwandten Diacetyl in Analogie mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Aeschbacher HU, Wolleb U, Löliger J, Spadone JC, Liardon R (1989) Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food Chem Toxicol* 27: 227–232
- Akpınar-Elci M, Elci OC (2014) Re: Pierce et al. Diacetyl and 2,3-pentanedione exposures associated with cigarette smoking: implications for risk assessment of food and flavoring workers *Crit Rev Toxicol*, (2014); 44(5): 420–435. *Crit Rev Toxicol* 44: 638–639
- Anderson SE, Wells JR, Fedorowicz A, Butterworth LF, Meade BJ, Muson AE (2007) Evaluation of the contact and respiratory sensitization potential of volatile organic compounds generated by simulated indoor air chemistry. *Toxicol Sci* 97: 355–63
- Anderson SE, Franko J, Wells JR, Lukomska E, Jean Meade BJ (2013) Evaluation of the hypersensitivity potential of alternative butter flavorings. *Food Chem Toxicol* 62: 373–381
- Anonymous (1979 a) Fragrance raw materials monographs. Acetylbutyryl. *Food Cosmet Toxicol* 17, Suppl: 697
- Anonymous (1979 b) Fragrance raw materials monographs. Acetylpropionyl. *Food Cosmet Toxicol* 17, Suppl: 699–700
- Boylstein R (2012) Case Study - Identification of diacetyl substitutes at a microwave popcorn production plant. *J Occup Environ Hyg* 9: D33–D34
- CDC (Centers for Disease Control) (2013) Obliterative bronchiolitis in workers in a coffee-processing facility —Texas, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 305–307
- Curwin BD, Deddens JA, McKernan LT (2015) Flavoring exposure in food manufacturing. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25: 324–333
- Day G, LeBouf R, Grote A, Pendergrass S, Cummings K, Kreiss K, Kullman G (2011) Identification and measurement of diacetyl substitutes in dry bakery mix production. *J Occup Environ Hyg* 8: 93–103
- EFSA (European Food Safety Authority) (2014) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 11, Revision 3 (FGE.11Rev3): Aliphatic dialcohols, diketones, and hydroxyketones from chemical groups 8 and 10, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3888>
- European Commission (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2014) Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for diacetyl. European Commission SUM/149, June 2014, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6511>
- Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V (2015 a) Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine Tob Res* 17: 168–174
- Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V (2015 b) Why we consider the NIOSH-proposed safety limits for diacetyl and acetyl propionyl appropriate in the risk assessment of electronic cigarette liquid use: a response to Hubbs et al. *Nicotine Tob Res* 17: 1290–1291
- FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States) (2011) Letter to NIOSH, 9 February 2011, http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-189/0189-020911-Hallagan_sub.pdf

- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Gabriel MA, Ilbawi M, Al-Khalidi AUS (1972) The oxidation of acetoin to CO₂ in intact animals and in liver mince preparation. *Comp Biochem Physiol B* 41: 493–502
- Gaffney SH, Abelmänn A, Pierce JS, Glynn ME, Henshaw JL, McCarthy LA, Lotter JT, Liong M, Finley BL (2015) Naturally occurring diacetyl and 2,3-pentanedione concentrations associated with roasting and grinding unflavored coffee beans in a commercial setting. *Toxicol Rep* 2: 1171–1181
- Gloede E, Cichocki JA, Baldino JB, Morris JB (2011) A validated hybrid computational fluid dynamics-physiologically based pharmacokinetic model for respiratory tract vapor absorption in the human and rat and its application to inhalation dosimetry of diacetyl. *Toxicol Sci* 123: 231–246
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hubbs AF, Moseley AE, Goldsmith WT, Jackson MC, Kashon ML, Battelli LA, Schwegler-Berry D, Goravanahally MP, Frazer D, Fedan JS, Kreiss K, Castranova V (2010) Airway epithelial toxicity of the flavoring agent, 2,3-pentanedione (Abstract). *Toxicol Sci* 33, Suppl 114: 319
- Hubbs AF, Cumpston AM, Goldsmith WT, Battelli LA, Kashon ML, Jackson MC, Frazer DG, Fedan JS, Goravanahally MP, Castranova V, Kreiss K, Willard PA, Friend S, Schwegler-Berry D, Fluharty KL, Sriram K (2012) Respiratory and olfactory cytotoxicity of inhaled 2,3-pentanedione in Sprague-Dawley rats. *Am J Pathol* 181: 829–844
- Hubbs AF, Cummings KJ, McKernan LT, Dankovic DA, Park RM, Kreiss K (2015) Comment on Farsalinos et al., “Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins”. *Nicotine Tob Res* 17: 1288–1289
- Kerger BD, Thuett KA, Finley BL (2014) Evaluation of four α -diketones for toll-like receptor-4 (TLR-4) activation in a human transfected cell line. *Food Chem Toxicol* 74: 117–119
- Kim SB, Hayase F, Kato H (1987) Desmutagenic effect of α -dicarbonyl and α -hydroxycarbonyl compounds against mutagenic heterocyclic amines. *Mutat Res* 177: 9–15
- King TE (1989) Bronchiolitis obliterans. *Lung* 167: 69–93
- Kovacic P, Cooksy AL (2010) Electron transfer as a potential cause of diacetyl toxicity in popcorn lung disease. *Rev Environ Contam Toxicol* 204: 133–148
- Marchand S, Almy J, de Revel G (2011) The cysteine reaction with diacetyl under wine-like conditions: proposed mechanisms for mixed origins of 2-methylthiazole, 2-methyl-3-thiazoline, 2-methylthiazolidine, and 2,4,5-trimethyloxazole. *J Food Sci* 76: C861–C868
- Mathews JM, Watson SL, Snyder RW, Burgess JP, Morgan DL (2010) Reaction of the butter flavorant diacetyl (2,3-butanedione) with N- α -acetylarginine: A model for epitope formation with pulmonary proteins in the etiology of obliterative bronchiolitis. *J Agric Food Chem* 58: 12761–12768
- More SS, Raza A, Vince R (2012) The butter flavorant diacetyl forms a covalent adduct with 2-deoxyguanosine, uncoils DNA, and leads to cell death. *J Agric Food Chem* 60: 3311–3317
- Morgan DL, Flake GP, Kirby PJ, Palmer SM (2008) Respiratory toxicity of diacetyl in C57BL/6 mice. *Toxicol Sci* 103: 169–180
- Morgan DL, Kirby PJ, Price HC, Bosquet RW, Taylor GJ, Gage N, Flake GP (2010) Inhalation toxicity of acetyl propionyl in rats and mice (Abstract). *Toxicol Sci*, 1, Suppl 114: 316
- Morgan DL, Jokinen MP, Johnson CL, Gwinn WM, Price HC (2012 a) Bronchial fibrosis in rats exposed to 2,3-butanedione and 2,3-pentanedione vapors (Abstract). *Toxicol Sci*, Suppl 126: 186
- Morgan DL, Jokinen MP, Price HC, Gwinn WM, Palmer SM, Flake GP (2012 b) Bronchial and bronchiolar fibrosis in rats exposed to 2,3-pentanedione vapors: Implications for bronchiolitis obliterans in humans. *Toxicol Pathol* 40: 448–465
- Morgan DL, Merrick A, Gerrish KE, Stockton PS, Wang Y, Foley JF, Gwinn WM, Kelly FL, Scott M, Palmer SM, Ton TT, Flake GP (2015) Gene expression in obliterative bronchiolitis-like lesions in 2,3-pentanedione-exposed rats. *PLoS ONE* 10(2): e0118459, doi:10.1371/journal.pone.0118459
- Morris JB, Hubbs AF (2009) Inhalation dosimetry of diacetyl and butyric acid, two components of butter flavoring vapors. *Toxicol Sci* 108: 173–183

- NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) (2011) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to diacetyl and 2,3-pentanedione. External review draft, August 12, 2011, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (2013) Occupational Exposures to Diacetyl and 2, 3-pentanedione. NIOSH Scientific Information Quality – Peer Review Agenda Review #2, Follow-up review of new content, December 2013, Chapter 6, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NTP (National Toxicology Program) (2010) 2,3-Pentanedione [CAS No. 600-14-6] Micronucleus test mice PBL. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=G08010B>
- NTP (2011) NTP Report on the assessment of contact hypersensitivity to 2,3-pentanedione in female BALB/c Mice (CASRN: 600-14-6),
<http://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/imm/abstract/i08010/index.html>
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (2008 a) Method 1012 Acetoin/Diacetyl. OSHA, Washington, DC, USA,
<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1012/1012.html>
- OSHA (2008 b) Method 1013 Acetoin/Diacetyl. OSHA, Washington, DC, USA,
<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1013/1013.html>
- OSHA (2010) Method 1016 2,3-Pentanedione. OSHA, Washington, DC, USA,
<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1016/1016.html>
- Pierce JS, Abelman A, Spicer LJ, Adams RE, Finley BL (2014 a) Diacetyl and 2,3-pentanedione exposures associated with cigarette smoking: implications for risk assessment of food and flavoring workers. *Crit Rev Toxicol* 44: 420–435
- Pierce JS, Abelman A, Finley BL (2014 b) Response to Muge Akpinar-Eici Letter to Editor re. Pierce et al., Diacetyl and 2,3-pentanedione exposures associated with cigarette smoking: implications for risk assessment of food and flavoring workers. *Crit. Rev. Toxicol* 44: 420–435, 2014. *Crit Rev Toxicol* 44: 640–641
- Pilotti A, Ancker K, Arrhenius E, Enzell C (1975) Effects of tobacco and tobacco smoke constituents on cell multiplication in vitro. *Toxicology* 5: 49–62
- Roberts DW, Aptula AO (2009) Does the extreme skin sensitization potency of benzoquinone result from special chemistry? *Contact Dermatitis* 61: 332–336
- WHO (World Health Organisation) (1999) Safety evaluation of aliphatic acyclic and alicyclic aliphatic-diketones and related alpha-hydroxyketones. FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additives Series 42, WHO, Genf, CH
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Zaccone EJ, Thompson JA, Ponnoth DS, Cumpston AM, Goldsmith WT, Jackson MC, Kashon ML, Frazer DG, Hubbs AF, Shimko MJ, Fedan JS (2013) Popcorn flavoring effects on reactivity of rat airways in vivo and in vitro. *J Toxicol Environ Health* 76: 669–689

abgeschlossen am 24.02.2016