

n-Heptan – Addendum: Ableitung eines BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Roßbach¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

n-Heptan; Biologischer-Arbeitsstoff-Toleranz-Wert; BAT-Wert; Heptan-2,5-dion

- ¹ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz
- ² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- ³ 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
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated n-heptane [142-82-5] in 2020 and derived a biological tolerance value (BAT value) considering heptane-2,5-dione in urine to characterise the internal exposure. The BAT value is based on the correlation between external and internal exposure and represents an equivalent of the maximum workplace concentration (MAK value) of n-heptane in biological material, taking into account central nervous effects and peripheral neurotoxicity as critical systemic effects.

Mainly data from two human experimental exposure studies were used to derive the BAT value. In a more recent study, 20 non-smoking test persons were exposed at rest to n-heptane up to 500 ml/m³. Data on renal excretion of the n-heptane metabolite heptane-2,5-dione were similar to those obtained by another working group. The few available workplace studies were not suitable to derive a BAT value. An analysis of the pooled data from both experimental studies resulted in an extrapolated urinary concentration of 235 µg heptane-2,5-dione/l urine after eight hours of exposure to the current MAK value of 500 ml/m³. Due to a blood:air partition coefficient < 5 for n-heptane, no adjustment for physical workload has to be considered. Therefore, a BAT value of 250 µg/l urine was established. Samples must be taken at the end of exposure or at the end of the working shift.

Citation Note:

Roßbach B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. n-Heptan – Addendum: Ableitung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Dez;6(4):Doc085. DOI: https://doi.org/10.34865/bb14282d6_4ad

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
30 Dez 2021

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#). Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind.



BAT-Wert (2020)	250 µg Heptan-2,5-dion/l Urin
	Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (1958)	500 ml/m³ ≙ 2100 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2000)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1995)	Gruppe D

Im Jahr 2005 wurde die Möglichkeit der Ableitung eines Biologischen Arbeitsstoff-Toleranz-Wertes (BAT-Wert) für n-Heptan geprüft. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage konnte seinerzeit kein BAT-Wert festgelegt werden (Csanády 2006). In der Zwischenzeit wurden Daten aus einer umfangreichen experimentellen Studie zum Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung publiziert, die für die Ableitung eines BAT-Wertes herangezogen werden können.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Eingehende Informationen zu Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Elimination von n-Heptan nach inhalativer Exposition finden sich in der Begründung zur maximalen Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) (Greim 1995). In der 2006 veröffentlichten BAT-Dokumentation (Csanády 2006) wird der Metabolismus der Substanz nochmals in zusammengefasster Form dargestellt.

Die bis dahin vorliegenden Erkenntnisse wurden durch eine neuere Inhalationsstudie mit 20 Probanden bestätigt und erweitert (Rossbach et al. 2012, 2018). Unmittelbar nach einer dreistündigen Exposition gegen 500 ml n-Heptan/m³ in Ruhe wurden **im Blut** der Probanden neben n-Heptan die Ketoverbindungen Heptan-2-on, Heptan-3-on und Heptan-4-on sowie die unkonjugierten isomeren Hydroxyverbindungen Heptan-1-ol, Heptan-2-ol und Heptan-3-ol nachgewiesen. Dabei stellte das Heptan-2-on den Hauptmetaboliten dar, Heptan-3-on und Heptan-2-ol fanden sich in ca. zehnfach geringeren, Heptan-4-on, Heptan-1-ol und Heptan-3-ol in 25–50-fach geringeren Mengen. Heptan-4-ol wurde im Blut der Exponierten dagegen nicht nachgewiesen (Rossbach et al. 2012). Aus den Daten der Studie wurden initiale Eliminationshalbwertszeiten von 18 Minuten für n-Heptan bzw. 54 Minuten für Heptan-2-on im Blut ermittelt (Rossbach et al. 2010 a). Die initiale Elimination von n-Heptan aus dem Blut verläuft damit ähnlich rasch wie die Elimination der homologen Verbindung n-Hexan, für die eine erste Halbwertszeit von 12 Minuten angegeben wird (Greim 1997).

Im Urin derselben 20 Probanden fanden sich in dieser Inhalationsstudie (Rossbach et al. 2018) am Ende der Exposition (500 ml n-Heptan/m³, 3 Stunden) die drei isomeren Ketoverbindungen Heptan-2-on, Heptan-3-on und Heptan-4-on, das Diketon Heptan-2,5-dion sowie alle vier isomeren Monohydroxyderivate Heptan-1-ol, Heptan-2-ol, Heptan-3-ol und Heptan-4-ol des Heptans. Unter den genannten Verbindungen stellten das Heptan-2-ol und das Heptan-3-ol die Hauptmetaboliten dar, die in annähernd gleichen Mengen ausgeschieden wurden. Für die Metaboliten Heptan-2-on, Heptan-2,5-dion und Heptan-4-ol wurden im Vergleich zu den ω-1- und ω-2-Hydroxyverbindungen etwa fünf- bis zehnfach niedrigere Konzentrationen ermittelt. Heptan-3-on, Heptan-4-on und Heptan-1-ol wurden in nochmals geringeren Mengen ausgeschieden, waren aber dennoch in allen Proben nachweisbar. Die Ausscheidung von Heptan-4-on zeigte hierbei allerdings keinen Bezug zur Exposition. Die Verbindung fand sich vor Beginn der Exposition in höheren Konzentrationen als am Expositionsende. Ein Zusammenhang zur äußeren Belastung im Sinne einer Abnahme der Ausscheidung bei niedrigeren Luftkonzentrationen (neben einer Exposition gegen 500 ml n-Heptan/m³ erfolgten auch dreistündige Expositionen gegen 333 und 167 ml n-Heptan/m³) war nicht erkennbar. Vergleichende Untersuchungen von Urinproben mit bzw. ohne vorherige enzymatische Hydrolyse deuteten dabei – wie bereits im Tierexperiment

beschrieben (Bahima et al. 1984) – auf eine umfassende Konjugation der entstehenden Monohydroxyverbindungen mit Glucuronsäure und/oder Sulfat hin.

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Elimination bis 21 Stunden nach Expositionsende lag das Maximum der Ausscheidung für die meisten Metaboliten am Expositionsende. Ausnahmen bildeten lediglich das Heptan-2-on und das Heptan-2,5-dion, deren Ausscheidungsmaxima mit ca. zwei- bzw. einstündiger Verzögerung erreicht wurden. Die Ausscheidung der Metaboliten verlief mehrphasig mit initialen Halbwertszeiten zwischen 1,5 und 2,9 Stunden und Halbwertszeiten für eine zweite Eliminationsphase ab ca. sieben Stunden nach Expositionsende zwischen 7,8 und 9,7 Stunden. In einem Zeitraum bis 12 Stunden nach Expositionsbeginn wurden je nach Metabolit 70 bis 90 % der über den gesamten Beobachtungszeitraum erfassten Metabolitenmenge ausgeschieden. Innerhalb von 24 Stunden nach Expositionsbeginn wurde für die meisten der betrachteten Parameter das Niveau vor Expositionsbeginn jedoch nicht wieder erreicht (Rossbach et al. 2018). Die für das Heptan-2,5-dion ermittelten Eliminationszeiten zeigten eine gute Übereinstimmung mit den Daten einer experimentellen Inhalationsstudie mit sechs Probanden (Filser et al. 1996; Störmer 1997), die ausführlich in der BAT-Dokumentation beschrieben wurde (Csanády 2006).

In einer älteren Arbeitsplatzstudie von Sturaro et al. (1997) wurden in Urinproben von Beschäftigten aus der Schuhproduktion (n = 10) am Ende eines Arbeitstages die Metaboliten Heptan-2-on, Heptan-2-ol, Heptan-3-ol, Heptan-2,5-dion sowie γ -Valerolacton nachgewiesen. Die mittlere Konzentration von n-Heptan an den Arbeitsplätzen betrug 11 ml/m³ Luft (Bereich: 3,7–22 ml/m³). Abgesehen von γ -Valerolacton, das zwar in vergleichsweise großen Mengen nachgewiesen wurde, aber einen unspezifischen Metaboliten darstellt, der auch nach einer Exposition gegen n-Hexan auftritt (Bolt und Fedtke 1989), fanden sich die übrigen Verbindungen in sehr ähnlichen Konzentrationen. Demnach zeigte sich in dieser Studie kein n-Heptan-spezifischer Hauptmetabolit.

Der Metabolismus von n-Heptan ist in **Abbildung 1** unter besonderer Berücksichtigung der im Urin von exponierten Arbeitern bzw. Probanden nachgewiesenen Metaboliten dargestellt.

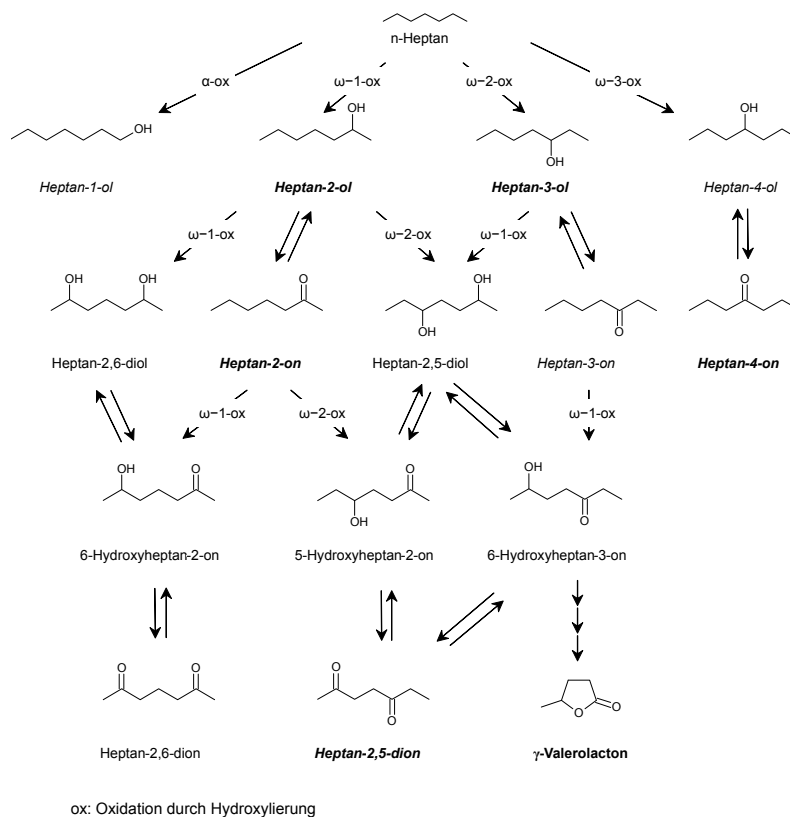


Abb. 1 Metabolismusschema für n-Heptan nach Daten von Bahima et al. (1984) und Perbellini et al. (1986) *kursiv*: bei Probanden nachgewiesene Urinmetaboliten, **fett**: Metaboliten, nachgewiesen im Urin exponierter Arbeiter (Abbildung nach Rossbach et al. (2012), republiziert mit Genehmigung von Elsevier <http://www.elsevier.com>)

2 Kritische Toxizität

Akut können nach inhalativer Aufnahme von n-Heptan zentralnervöse Effekte auftreten, wie sie für lipophile Lösungsmitteldämpfe typisch sind. Die Ableitung des MAK-Werts orientierte sich an der atemwegsreizenden Wirkung der Substanz (Greim 1995). Das metabolisch aus n-Heptan gebildete γ -Diketon Heptan-2,5-dion löst im Tierversuch nach wiederholter Gabe periphere Polyneuropathien aus (O'Donoghue und Krasavage 1979). Ergebnisse aus Tierversuchen und einer toxikokinetischen Humanstudie mit n-Heptan führten jedoch zu der Schlussfolgerung, dass bei Einhaltung des MAK-Wertes das Ausmaß der Heptan-2,5-dion-Bildung zu gering ist, um eine peripher-neurotoxische Wirkung hervorzurufen (Greim 1995).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

In einer Humanstudie wurde die Beziehung zwischen äußerer Belastung und der Bildung bzw. renalen Ausscheidung des neurotoxischen Metaboliten Heptan-2,5-dion eingehend untersucht (Filser et al. 1996; Störmer 1997). Hierbei wurden vier Probandinnen und zwei Probanden in insgesamt sieben Versuchen gegen konstante n-Heptan-Konzentrationen von 0, 100, 250 bzw. 500 ml/m³ exponiert. Von den Exponierten wurden beginnend 16–24 Stunden vor Exposition bis 75 Stunden nach Exposition alle Urinproben gesammelt und auf Heptan-2,5-dion untersucht. Wie in der BAT-Dokumentation dargestellt (Csanády 2006), zeigte sich vor Exposition eine Grundausscheidung von im Mittel 5,5 μ g Heptan-2,5-dion/l Urin. Toxikokinetische Berechnungen ergaben, dass nach der Exposition nur 0,009 % der metabolisierten n-Heptan-Menge als Heptan-2,5-dion ausgeschieden wurden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten betrug 2,9 Stunden. Anhand der im 4-Stunden-Experiment gewonnenen Daten wurde auf eine achtstündige Exposition unter MAK-Bedingungen extrapoliert. Demnach wäre nach einer achtstündigen Exposition gegen 500 ml n-Heptan/m³ im Nachschichturin eine Konzentration von 240 μ g Heptan-2,5-dion/l zu erwarten. Unter zusätzlicher körperlicher Belastung (50 W) könnte diese auf 340 μ g/l ansteigen. Anhand toxikokinetischer Betrachtungen wurde für eine Exposition gegen 500 ml n-Heptan/m³ zudem eine Konzentration von 0,02 mmol n-Heptan/l Blut (2,00 mg/l) abgeleitet.

Der Zusammenhang zwischen der äußeren Exposition gegen n-Heptan und der Konzentration von n-Heptan und dessen Metaboliten im Blut wurde in einer experimentellen Humanstudie untersucht (Rossbach et al. 2012). Hierbei wurden insgesamt 20 Probanden für jeweils drei Stunden gegen n-Heptan-Konzentrationen von 167, 333 und 500 ml/m³ exponiert. Unmittelbar nach Ende der Exposition wurde in allen Blutproben n-Heptan (0,297–2,903 mg/l) sowie Heptan-2-on (0,017–0,495 mg/l) nachgewiesen. Ein Nachweis weiterer Monoketo- bzw. (unkonjugierter) Monohydroxymetaboliten gelang zumeist nur nach der Exposition gegen 500 bzw. 333 ml n-Heptan/m³. Für den Parameter n-Heptan zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung, wobei die Regressionsgerade annähernd durch den Ursprung des Koordinatensystems verläuft (Abbildung 2). Nach Ergebnissen aus Expositionsstudien mit der homologen Verbindung n-Hexan wird angenommen, dass sich bei gleichbleibender inhalativer Aufnahme von aliphatischen Lösungsmitteln nach etwa 90 Minuten Expositionsdauer eine Fließgleichgewichtskonzentration im Blut einstellt, die bis zum Wegfall der äußeren Belastung weiterbesteht (Greim 1997). Unter Inhalation von n-Heptan erreichten die Probanden ein entsprechendes Konzentrationsplateau nach ca. 60 Minuten (Rossbach et al. 2010 a). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die am Ende der dreistündigen Exposition ermittelten n-Heptan-Konzentrationen im Blut Gleichgewichtskonzentrationen darstellen, die auch bei Fortbestehen der Exposition keinen wesentlichen Änderungen unterliegen. Damit besitzt der in [Abbildung 2](#) dargestellte Zusammenhang zwischen äußerer und innerer Belastung auch nach einer Exposition über eine gesamte Arbeitsschicht Gültigkeit. Eine achtstündige Exposition gegen 500 ml n-Heptan/m³ in Ruhe sollte demnach im Mittel zu einer inneren Belastung von 1,6 mg n-Heptan/l Blut führen. Der experimentell ermittelte Wert zeigt damit eine gute Übereinstimmung mit der durch Csanády (2006) theoretisch abgeleiteten Belastung.

Im Gegensatz zum Parameter n-Heptan im Blut fand sich für den Parameter Heptan-2-on kein konstant linearer Anstieg der Metabolitenkonzentration mit steigender äußerer Konzentration. Ein überproportionaler Anstieg der

Konzentration dieses Metaboliten bei zunehmender äußerer Belastung scheint darauf hinzudeuten, dass Heptan-2-on insbesondere bei höheren Konzentrationen, vermutlich unter Sättigung alternativer Eliminationswege, vermehrt gebildet wird (Rossbach et al. 2010 b).

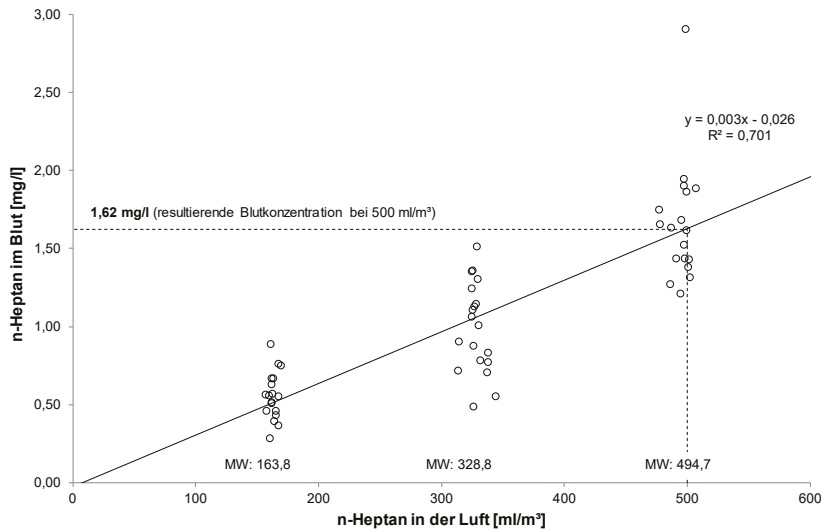


Abb. 2 Lineare Korrelation zwischen den Konzentrationen von n-Heptan in der Luft und im Blut ($p < 0,001$, $n = 55$; Abbildung nach Rossbach et al. (2012), republiziert mit Genehmigung von Elsevier <http://www.elsevier.com>)

Die humanexperimentelle Studie von Rossbach et al. (2018) lieferte darüber hinaus umfassende Daten zum Zusammenhang zwischen äußerer Belastung und der Ausscheidung von Heptanmetaboliten im Urin. Für die meisten Heptan-Metaboliten wurde kein linearer Zusammenhang mit der n-Heptan-Konzentration in der Luft beobachtet. Dagegen stieg die mittlere Ausscheidung von Heptan-2-ol (bezogen auf Kreatinin) linear mit der kumulativen äußeren Belastung an ($y = 1,42136x - 5,6$; $R^2 = 0,998$, $p < 0,01$). Die für den Hauptmetaboliten Heptan-2-ol angegebene Regressionsgleichung wurde dazu genutzt, dessen Konzentration im Urin nach einer kumulativen Exposition gegen $4000 \text{ ml n-Heptan/m}^3 \times \text{h}$, entsprechend 500 ml/m^3 über 8 Stunden, abzuschätzen. Demnach wäre in Urinproben am Schichtende eine Konzentration von ca. $5700 \mu\text{g Heptan-2-ol/g Kreatinin}$ zu erwarten (Abbildung 3).

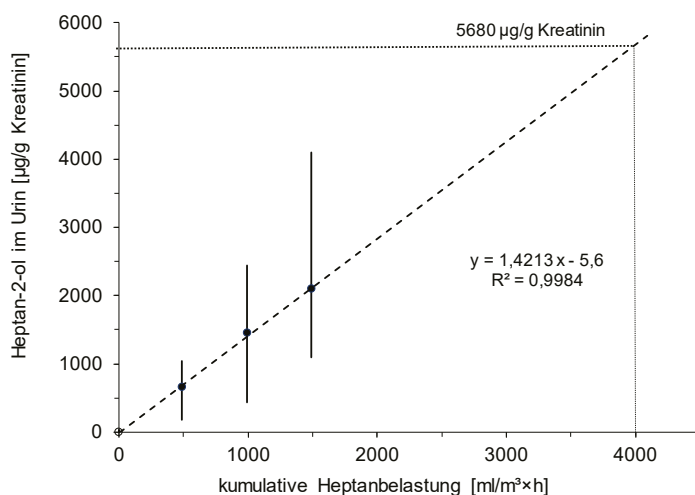


Abb. 3 Zusammenhang zwischen kumulativer äußerer n-Heptan-Belastung und der mittleren kreatininbezogenen Ausscheidung von Heptan-2-ol im Urin unmittelbar nach 3-stündiger Exposition und Extrapolation auf eine achtstündige Belastung gegen $500 \text{ ml n-Heptan/m}^3$ (Abbildung nach Rossbach et al (2018), republiziert mit Genehmigung von Elsevier <http://www.elsevier.com>); ●: Mittelwert nach Exposition; ○: Mittelwert vor Exposition; vertikale Balken: Wertebereiche

Die Daten für den Parameter Heptan-2,5-dion im Urin aus der Studie von Rossbach et al. (2018) stimmen gut mit den Daten der Studie von Filser et al. (1996) bzw. Störmer (1997) überein. Eine Regressionsanalyse auf der Basis der aus beiden Studien zur Verfügung stehenden Daten ergab eine Potenzfunktion, mit deren Hilfe die Konzentration von Heptan-2,5-dion im Urin nach kumulativer Exposition gegen $4000 \text{ ml n-Heptan/m}^3 \times h$ auf $235 \text{ } \mu\text{g/l}$ Heptan-2,5-dion/l abgeschätzt wurde (nur Daten von Rossbach et al. (2018): $193 \text{ } \mu\text{g/l}$ Heptan-2,5-dion/l, siehe [Abbildung 4](#)).

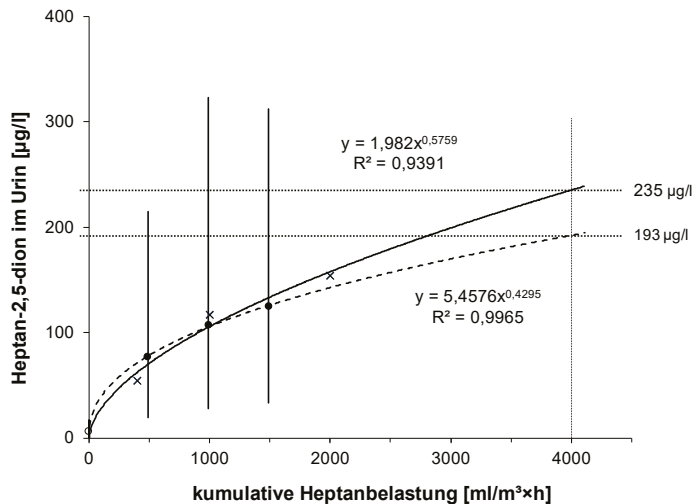


Abb. 4 Zusammenhang zwischen kumulativer äußerer n-Heptan-Belastung und der mittleren kreatininbezogenen Ausscheidung von Heptan-2,5-dion im Urin unmittelbar nach 3- bzw. 4-stündiger Exposition und Extrapolation auf eine achtstündige Belastung gegen $500 \text{ ml n-Heptan/m}^3$ (Abbildung nach Rossbach et al. (2018), repliziert mit Genehmigung von Elsevier <http://www.elsevier.com>); ●: Mittelwert nach Exposition; ○: Mittelwert vor Exposition; vertikale Balken: Wertebereiche; ×: Daten aus Störmer (1997); - - -: Regressionsfunktion auf Basis der Daten von Rossbach et al. (2018); —: Regressionsfunktion auf Basis der gepoolten Daten von Rossbach et al. (2018) und Störmer (1997)

In der Arbeitsplatzstudie von Sturaro et al. (1997) wurde bei 10 Beschäftigten aus der Schuhindustrie nach einer mittleren inhalativen n-Heptan-Belastung von 11 ml/m^3 (Bereich: 3,7–22) am Schichtende eine mittlere Konzentration von $197 \text{ } \mu\text{g}$ Heptan-2,5-dion/g Kreatinin (Bereich: 77–400) im Urin gemessen. Im Vergleich zu den vorliegenden experimentellen Studien fällt auf, dass die Konzentration von Heptan-2,5-dion im Urin in einem Bereich liegt, die ca. $500 \text{ ml n-Heptan/m}^3$ Luft entsprechen würde, obwohl die in der Studie angegebenen Konzentrationen deutlich niedriger waren. Für Heptan-3-ol, Heptan-2-on und Heptan-2,5-dion werden in der Arbeit Regressionsparameter zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen innerer und äußerer Belastung angegeben, während für Heptan-2-ol kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde. Bei einer Exposition gegen $500 \text{ ml n-Heptan/m}^3$ wären nach den Regressionsgleichungen am Schichtende allerdings Metabolitenkonzentrationen zu erwarten, die unterhalb der auf Messwerten basierenden, angegebenen Mittelwerte bei einer Exposition gegen 11 ml/m^3 lägen und damit nicht plausibel sind. Die Ergebnisse dieser Arbeitsplatzstudie sowie der älteren Arbeitsplatzstudie von Perbellini et al. (1986) erscheinen damit für weitere Ableitungen nicht ausreichend belastbar.

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Zur Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung liegen keine Daten vor.

4 Auswahl der Indikatoren

Über allgemeine Daten zum Metabolismus von n-Heptan hinaus liegen zu den Parametern n-Heptan im Blut und Heptan-2,5-dion im Urin die meisten auch quantitativ verwertbaren Informationen vor. Diese entstammen im Wesentlichen zwei humanexperimentellen Studien, in denen Probanden in Ruhe gegen n-Heptan-Konzentrationen zwischen

100 und 500 ml/m³ exponiert wurden. Die Dauer der Expositionen betrug dabei drei bzw. vier Stunden, so dass auf eine Expositionsdauer von acht Stunden extrapoliert werden muss.

Im Falle des Parameters n-Heptan im Blut konnte die von Csanády (2006) für eine Exposition gegen 500 ml/m³ theoretisch abgeleitete Konzentration experimentell verifiziert werden (Rossbach et al. 2012). Unter der Annahme der Erreichung eines Fließgleichgewichts nach hinreichend langer Expositionsdauer (ca. 90 Minuten) kann dabei von der nach dreistündiger experimenteller Exposition im Blut messbaren Heptan-Konzentration auf eine Konzentration nach achtstündiger Exposition geschlossen werden. Nachteilig für die Nutzung dieses Parameters für ein Belastungsmonitoring ist jedoch die sehr kurze Halbwertszeit von n-Heptan im Blut (ca. 20 Minuten).

Zum Parameter Heptan-2,5-dion liegen Messwerte aus humanexperimentellen Studien vor (Filser et al. 1996; Rossbach et al. 2018; Störmer 1997), so dass ein Äquivalent zum MAK-Wert abgeleitet werden kann.

Weitere Heptan-Metaboliten können zur Beurteilung innerer Belastungen herangezogen werden. Hierzu kann insbesondere der Hauptmetabolit Heptan-2-ol geeignet sein, für den in der Studie von Rossbach et al. (2018) ein linearer Zusammenhang zur äußeren Belastung nachgewiesen wurde. Ein Vorteil des Parameters Heptan-2-ol liegt in dessen im Vergleich zu Heptan-2,5-dion etwa 20-fach höherer renaler Ausscheidung. Die Bestimmung von Heptan-2-ol sollte daher einen sensitiven Nachweis auch niedrigerer n-Heptan-Belastungen ermöglichen. Daten aus zwei älteren Arbeitsplatzstudien (Perbellini et al. 1986; Sturaro et al. 1997) sprechen grundsätzlich nicht gegen den beschriebenen Zusammenhang, sind aber aufgrund methodischer Unterschiede betreffend die Probenhydrolyse und vergleichsweise geringer äußerer Belastungen < 30 ml n-Heptan/m³ insbesondere für quantitative Ableitungen im Bereich des MAK-Wertes nur wenig geeignet. Bei der Nutzung dieses Parameters kommt der Hydrolyse der Probe vor der eigentlichen instrumentell analytischen Bestimmung eine entscheidende Bedeutung zu (siehe Abschnitt 5). Zudem erwies sich ein Bezug der Metabolitenkonzentration auf Kreatinin als essentiell für die Aussagekraft des Belastungsmarkers. Wegen der unzureichenden Datenlage kann jedoch derzeit kein Beurteilungswert für diesen Parameter abgeleitet werden. Eine gleichzeitige Bestimmung des unter n-Heptan-Belastung ebenfalls in relativ großen Mengen ausgeschiedenen Heptan-3-ol kann zur Plausibilitätsüberprüfung genutzt werden.

5 Untersuchungsmethoden

Eine Bestimmung von n-Heptan im Vollblut kann mittels gaschromatographischer Dampfphaseanalyse (Headspace-GC, HS-GC), gekoppelt z. B. an einen massenselektiven Detektor (HS-GC/MS) erfolgen. Gegebenenfalls können auch HS-Anreicherungsverfahren (z. B. SPME, SPDE) eingesetzt werden (Chambers et al. 2008; Rossbach et al. 2012).

Die Bestimmung von Heptan-2,5-dion im Urin kann entweder ebenfalls mit Hilfe eines Headspace-Anreicherungsverfahrens (Rossbach et al. 2018) oder nach flüssig-flüssig-Extraktion (Störmer 1997) mittels GC/MS durchgeführt werden. Ein entsprechendes Headspace-Verfahren wird zurzeit durch die Kommission geprüft. Aufgrund der geringen Flüchtigkeit des Analyten stellt die Bestimmung von Heptan-2,5-dion geringere Anforderungen an die Probenahme, so dass eine unmittelbare Überführung der Proben in Rollrandfläschchen nach der Gewinnung entfallen kann.

6 Hintergrundbelastung

Zur Hintergrundbelastung mit n-Heptan liegen nur wenige Informationen vor. In Bezug auf den Parameter Heptan-2,5-dion im Urin ergaben sich in den beiden bisher vorliegenden humanexperimentellen Studien sehr ähnliche Messwerte, die auf eine Hintergrundbelastung im niedrigen µg/l-Bereich hindeuten. In Proben, die jeweils vor den kontrollierten Expositionen mit n-Heptan gewonnen wurden, fanden sich mittlere bzw. mediane Heptan-2,5-dion-Konzentrationen von 5,5 bzw. 5 µg/l (Filser et al. 1996; Rossbach et al. 2018). In der Untersuchung von Rossbach et al. (2018) reichten die Werte dabei von < 0,6 bis 16,6 µg Heptan-2,5-dion/l, die Verbindung wurde in 53 von 55 Urinproben (n = 20 Probanden) nachgewiesen.

7 Ableitung eines BAT-Wertes

Zur Beurteilung von Expositionen gegen n-Heptan mittels Biomonitoring eignet sich wie zuvor ausgeführt insbesondere der Parameter Heptan-2,5-dion im Urin.

Nach Ergebnissen aus zwei human experimentellen Studien entspricht eine achtstündige Exposition in Höhe des derzeit gültigen MAK-Werts von 500 ml n-Heptan/m³ im Urin einer Konzentration von 250 µg Heptan-2,5-dion/l Urin.

Es wird daher ein BAT-Wert von 250 µg Heptan-2,5-dion/l Urin festgelegt.

Die Probenahme erfolgt dabei am Expositionsende bzw. Schichtende.

8 Interpretation

In der Studie von Rossbach et al. (2012, 2018) wurden die Probanden unter Ruhebedingungen exponiert. Da n-Heptan einen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von < 5 hat, muss das durch die arbeitsbedingte Belastung höhere Atemvolumen bei der Ableitung des BAT-Wertes nicht berücksichtigt werden.

Bei Nutzung des Parameters Heptan-2,5-dion im Urin ist die Kreatininkonzentration der Probe mit in die Betrachtungen einzubeziehen. Hierdurch können mögliche diuresebedingte Verzerrungen von Analyseergebnissen reduziert werden. Es wird empfohlen, grundsätzlich nur Urinproben mit Kreatininkonzentrationen zwischen 0,3–3 g/l für Stoffanalysen und Bewertungen von Einzeluntersuchungen zu verwenden (Bader und Ochsmann 2010). Bei Einhaltung des MAK-Werts ist die Belastung mit Heptan-2,5-dion zu gering, um eine beobachtbare neurotoxische Wirkung auszulösen. Der Parameter ist daher nicht als Indikator der kritischen Toxizität, sondern als Marker für eine Exposition zu interpretieren.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Bader M, Ochsmann E (2010) Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin, Addendum. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Bahima J, Cert A, Menéndez-Gallego M (1984) Identification of volatile metabolites of inhaled n-heptane in rat urine. *Toxicol Appl Pharmacol* 76(3): 473–482. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(84\)90351-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(84)90351-x)
- Bolt HM, Fedtke N (1989) n-Hexan. In: Lehnert G, Henschler D (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 4. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb11054d0004>
- Chambers DM, Blount BC, McElprang DO, Waterhouse MG, Morrow JC (2008) Picogram measurement of volatile n-alkanes (n-hexane through n-dodecane) in blood using solid-phase microextraction to assess nonoccupational petroleum-based fuel exposure. *Anal Chem* 80(12): 4666–4674. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac800065d>
- Csanády G (2006) n-Heptan. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 13. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb14282d0013>

- Filser JG, Csanády GA, Dietz W, Kessler W, Kreuzer PE, Richter M, Störmer A (1996) Comparative estimation of the neurotoxic risks of n-hexane and n-heptane in rats and humans based on the formation of the metabolites 2,5-hexanedione and 2,5-heptanedione. *Adv Exp Med Biol* 387: 411–427. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9480-9_50
- Greim H (Hrsg) (1995) n-Heptan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14282d0021>
- Greim H (Hrsg) (1997) Hexan (n-Hexan). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 24. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11054d0024>
- O'Donoghue J, Krasavage W (1979) Structure-activity relationship of aliphatic diketones and their potential neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 48(1 Pt 2): A55
- Perbellini L, Brugnone F, Cocheo V, De Rosa E, Bartolucci GB (1986) Identification of the n-heptane metabolites in rat and human urine. *Arch Toxicol* 58(4): 229–234. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00297111>
- Rossbach B, Kegel P, Letzel S (2010 a) Effects of an experimental exposure to 500 ppm n-heptane on levels of n-heptane and its metabolites in blood. In: *Finnish Institute of Occupational Health (Hrsg) 8. International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM 2010)*. Espoo, Finland, 138
- Rossbach B, Kegel P, Letzel S (2010 b) Untersuchungen zur inneren Belastung nach kontrollierter akuter Exposition gegenüber n-Heptan. In: *Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt H (Hrsg) 50. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)*. DGAUM, Aachen, 89–94
- Rossbach B, Kegel P, Letzel S (2012) Application of headspace solid phase dynamic extraction gas chromatography/mass spectrometry (HS-SPDE-GC/MS) for biomonitoring of n-heptane and its metabolites in blood. *Toxicol Lett* 210(2): 232–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.07.033>
- Rossbach B, Kegel P, Letzel S (2018) Urinary excretion of heptanones, heptanols and 2,5-heptanedione after controlled acute exposure of volunteers to n-heptane. *Toxicol Lett* 298: 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.031>
- Störmer A (1997) Pyrrole und 2,5-Heptandion im Urin der Ratte und 2,5-Heptandion im Urin des Menschen: Analytische Bestimmung der Ausscheidung nach Exposition gegen n-Heptan. *GSF-Bericht* 14/97. GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg. <https://www.osti.gov/etdweb/servlets/purl/522482>, abgerufen am 26 Aug 2021
- Sturaro A, Parvoli G, Doretti L, Valentini F, Gori G, Bartolucci GB (1997) Biological monitoring of exposure to n-heptane by gas chromatographic mass spectrometric determination of its metabolites. *Biomarkers* 2(3): 189–192. DOI: <https://doi.org/10.1080/135475097231733>