

Butylhydroxytoluol (BHT) – Ableitung eines BAR

Beurteilungswerte in biologischem Material

G. Leng¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Butylhydroxytoluol (BHT);
Biologischer Arbeitsstoff-
Referenzwert; BAR

¹ *Currenta GmbH & Co. OHG, CUR-SEL-SER-GS-BLM-Institut für Biomonitoring, 51368 Leverkusen*

² *Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, 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

In 2012, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area derived a maximum workplace concentration (MAK value) for butylated hydroxytoluene (BHT) [128-37-0] of 10 mg/m³ (inhalable fraction). Measuring body burden after exposure to BHT showed BHT acid (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoic acid) in urine to be an adequate biomarker. To date, no data have been published on urinary concentrations of BHT acid after occupational exposure to BHT with correlation to air concentrations of BHT or with effects from BHT exposure; as a result, no biological tolerance value (BAT value) can be derived. There are, however, data available for the derivation of a biological reference value (BAR). Based on the available data, a BAR of 7 µg BHT acid (after hydrolysis)/l urine has been established. Sampling time is at the end of exposure or the end of the shift.

Citation Note:

Leng G, Drexler H, Hartwig A,
MAK Commission.
Butylhydroxytoluol
(BHT) – Ableitung eines
BAR. Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf. 2023
Jun;8(2):Doc041. https://doi.org/10.34865/bb12837d8_2or

Manuskript abgeschlossen:
20 Sep 2022

Publikationsdatum:
30 Jun 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



BAR (2021)	7 µg BHT-Säure (nach Hydrolyse)/l Urin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2012)	10 mg/m³ E
Hautresorption	–
Krebserzeugende Wirkung (2004)	Kategorie 4
Synonyma	2,6-Di-tert-butyl-p-kresol 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol
CAS-Nr.	128-37-0
Formel	C ₁₅ H ₂₄ O
Molmasse	220,35 g/mol
Schmelzpunkt	70 °C (NCBI 2023)
Siedepunkt	265 °C (NCBI 2023)
Dichte bei 20 °C	1,05 g/cm ³ (NCBI 2023)

Butylhydroxytoluol (BHT) wurde nach seiner Patentierung im Jahre 1947 zunächst als Stabilisierungsmittel in der Erdöl- und Klebstoffindustrie eingesetzt. Aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften wurde der Anwendungsbereich bereits in den 1950er Jahren auf die Stabilisierung von Lebensmitteln und Kosmetika ausgeweitet (Nieva-Echevarria et al. 2015; Witschi et al. 1989). Dementsprechend vielfältig ist das erweiterte Anwendungsspektrum im Lebensmittelbereich wo es u. a. Backmischungen, Nüssen, Trockensuppen, Kaugummis, Fetten und Ölen zugesetzt wird. Die maximal zulässigen Zusatzmengen sind in der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung geregelt. Für Kaugummi liegt dieser Wert beispielsweise bei 400 mg/kg. In der Lebensmittelzusatzstoff-Liste wird es mit der Kennzeichnung E 321 (Antioxidantien) geführt (EFSA 2012; Gries et al. 2020).

Weitere Anwendungsgebiete sind Pharmazeutika (Cremes, Gelatine-Kapseln), Kosmetika (Duschgel, Seifen), Kunststoffe und Gummiprodukte sowie Farben und Lacke. Weltweit lag das Produktionsvolumen im Jahr 2000 bei ca. 62 000 t/a (OECD 2002).

BHT wird unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet u. a. Vulkanox-BHT, Ionol, Paranox 441, Impruvol oder Antioxidant 4K.

Metabolismus und Toxikokinetik

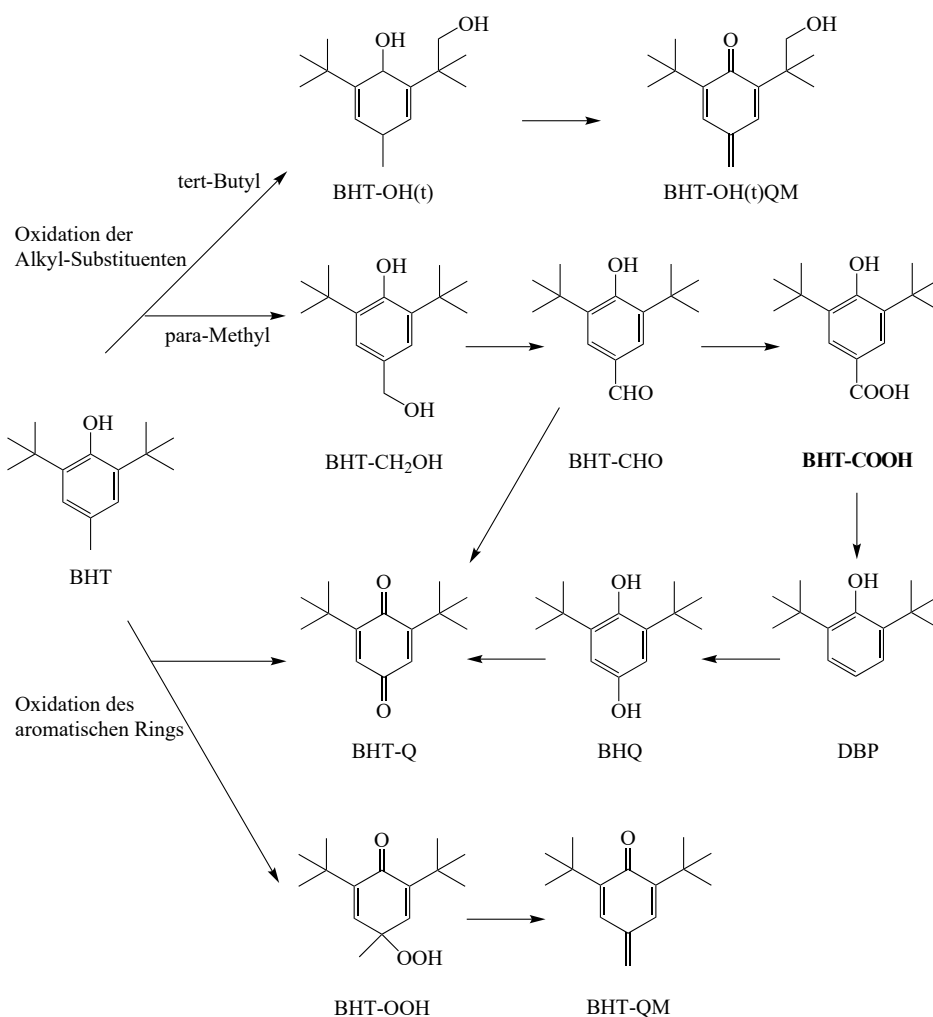
Aufnahme und Verteilung

Die Hauptaufnahme von BHT am Arbeitsplatz erfolgt inhalativ. BHT kann auch über die Haut inkorporiert werden, wobei die systemisch verfügbare Menge mit ca. 4% als gering eingestuft werden kann. BHT wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach der Aufnahme wird die Substanz in Leber und Fettgewebe verteilt. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über Urin und Faeces. Es zeigen sich deutliche Speziesunterschiede bei der Art der Metaboliten und der Route der Ausscheidung (Hartwig 2012).

Metabolismus

Ratten schieden zwischen 80 und 90 % der oral applizierten Dosis innerhalb von 4 Tagen im Urin aus (Daniel und Gage 1965). Von Menschen wurden etwa 50 % der oral gegebenen Dosis innerhalb von einem Tag und etwa 66 % innerhalb von 11 Tagen ausgeschieden (Daniel et al. 1967).

Aus Metabolismus-Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen ist bekannt, dass die identifizierten Metaboliten spezies-abhängig gebildet werden. Der Metabolismus kann an drei Positionen ablaufen: Ring, Methylgruppe und tert-Butylgruppen. Bei Ratten wurden nach oraler Gabe Leber- und bei Mäusen Lungenveränderungen beobachtet, die auf die Bildung chinoider Metaboliten zurückgeführt werden. Es ist nicht bekannt, ob Menschen Chinon-Metaboliten bilden (EFSA 2012). Ein wesentlicher Metabolit von BHT beim Menschen ist die BHT-Säure (3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzoesäure) (Nieva-Echevarría et al. 2015). Die **Abbildung 1** gibt einen Überblick über mögliche Metaboliten von BHT.



BHQ: 2,6-Di-tert-butylhydrochinon; BHT: 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol; BHT-CHO: 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyd; BHT-CH₂OH: 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzylalkohol; BHT-COOH: 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzoesäure (BHT-Säure); BHT-OH(t): 2-Tert-butyl-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-4-methylphenol; BHT-OH(t)QM: 2-Tert-butyl-6-(2-hydroxy-tert-butyl)-4-methylen-2,5-cyclohexadien-1-on; BHT-OOH: 2,6-Di-tert-butyl-4-methyl-4-hydroperoxy-2,5-cyclohexadien-1-on; BHT-Q: 2,6-Di-tert-butyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dion; BHT-QM: 2,6-Di-tert-butyl-4-methylen-2,5-cyclohexadien-1-on; DBP: 2,6-Di-tert-butyl-4-phenol

Abb. 1 Übersicht über mögliche Metaboliten von BHT (nach Nieva-Echevarría et al. 2015)

Ausscheidung

Aus den wenigen verfügbaren Daten zum Metabolismus des BHT beim Menschen ist bekannt, dass im Urin bis zu 5 % der aufgenommenen BHT-Dosis als BHT-Säure ausgeschieden wird und überwiegend als Glucuronid vorliegt (Nieva-Echevarría et al. 2015).

Kritische Toxizität

Unabhängig von der Expositionsroute weist BHT eine geringe akute Toxizität auf. Die Mehrheit der LD₅₀-Werte liegt über 2000 mg/kg KG. BHT hat eine leicht reizende Wirkung auf Haut und Augen von Kaninchen. Umfangreiche Daten zur kritischen Toxizität sind in der MAK-Begründung zu finden (Greim 2004). Für die Ableitung des MAK-Wertes ist die systemische Wirkung auf die Leber im Sinne einer Tumorpromotion ausschlaggebend.

Der NOAEL (no observed adverse effect level) wird mit 25 mg/kg KG und Tag und der ADI (acceptable daily intake) mit 0,25 mg/kg KG und Tag angegeben (EFSA 2012).

Belastung und Beanspruchung

Bisher liegen keine Daten zur Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung oder zur Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung beim Menschen vor.

Auswahl der Indikatoren

Als Indikator einer BHT-Belastung dient der spezifische BHT-Metabolit BHT-Säure im Urin (Gries et al. 2020).

Untersuchungsmethoden

Nach Zugabe des ¹³C₆-Ring-markierten internen Standards werden die Proben enzymatisch hydrolysiert, um die glucuronidisch gebundenen BHT-Säure-Anteile freizusetzen. Mittels zweidimensionaler LC-Kopplung werden die Analysenproben nach online-Aufreinigung und Anreicherung flüssigchromatographisch von Begleitkomponenten getrennt und mittels nachgeschalteter Tandem-Massenspektrometrie analysiert. Es wird eine Bestimmungsgrenze von 0,2 µg BHT-Säure/l Urin erreicht (Gries et al. 2020).

Hintergrundbelastung

Es liegen mehrere Untersuchungen aus Deutschland zur BHT-Belastung in der Allgemeinbevölkerung vor.

Göen et al. (2006) untersuchten 22 beruflich nicht gegen BHT exponierte Personen (7 Frauen, 15 Männer). In 91 % der Proben wurden Werte der BHT-Säure oberhalb der Bestimmungsgrenze in einem Bereich bis 12,7 µg/l Urin gemessen.

In einem Kollektiv von beruflich nicht exponierten Personen wurden bei 72 der 80 untersuchten Proben BHT-Säure-Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze in einem Bereich bis 7,55 µg/l Urin gemessen (Leng und Gries 2017). Das 90. Perzentil lag in dieser Untersuchung bei 1,89 µg BHT-Säure/l Urin.

Bei 329 Studierenden zwischen 20 und 29 Jahren wurde die BHT-Säure im Urin bestimmt (Schmidtkunz et al. 2020). Die 24-h-Sammelurinproben von der Umweltprobenbank kamen aus den Jahren 2000, 2004, 2008, 2012, 2015 und 2018. In 98 % der Proben wurde BHT-Säure gefunden. Der Median betrug 1,06 µg/l, das 95. Perzentil 5,44 µg/l (Schmidtkunz 2022) und der Maximalwert 18,1 µg BHT-Säure/l im 24-h-Sammelurin.

Wang und Kannan (2019) stellten in ihrer Arbeit Daten zur Hintergrundbelastung mit BHT zusammen. Da sich große länderspezifische Unterschiede zeigten (Japan: Mittelwert (MW) 5,49 µg BHT-Säure/l Urin (Median 3,86; Bereich <BG–24,4); Indien: MW 5,15 µg/l (Median 2,24; Bereich <BG–24,0); China: MW 0,56 µg/l (Median 0,26; Bereich <BG–4,98); Saudi-Arabien: MW 1,46 (Median 0,44; Bereich 0,11–5,64); USA: MW 7,44 (Median 1,78; Bereich <BG–46,0)) und keine 95. Perzentile in dieser Arbeit angegeben wurden, werden die Daten für die BAR-Ableitung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen der Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen GerES V (2014–2017) wurde bei 2091 Personen im Alter von 3 bis 17 Jahren die BHT-Säure im Urin bestimmt. Der Median betrug 2,2 µg/l, das 95. Perzentil 11,2 µg/l und der Maximalwert 248 µg BHT-Säure/l Urin (Murawski et al. 2021).

In der [Tabelle 1](#) sind Daten zur Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit BHT zusammengestellt.

Tab. 1 BHT-Säure-Ausscheidung im Urin der beruflich nicht gegenüber BHT exponierten Allgemeinbevölkerung in Deutschland

Alter	Probenanzahl (% > BG)	BHT-Säure im Urin [µg/l]			Literatur
		MW (Median)	Bereich	95. Perzentil	
Erwachsene					
	22 (91 %)	n. a. (0,91)	<BG–12,7	n. a.	Göen et al. 2006
	80 (90 %)	1,05 (0,66)	<BG–7,55	1,89 ^{a)}	Leng und Gries 2017
	329 (98 %)	1,70 (1,06)	<BG–18,1	3,28 ^{a)} 5,44 ^{b)} 24-h-Sammelurin	Schmidtkunz et al. 2020
Kinder und Jugendliche					
3–17 Jahre	2091 (99,7 %)	4,41 (2,18)	<BG–248	11,2	Murawski et al. 2021
3–5 Jahre	337	7,04 (2,54)	<BG–248	23,1	
6–10 Jahre	690	4,77 (2,40)	Maximum 152	13,6	
11–13 Jahre	435	4,06 (2,22)	<BG–185	10,9	
14–17 Jahre	629	2,84 (1,71)	<BG–72,5	7,20	

^{a)} 90. Perzentil

^{b)} Schmidtkunz 2022

BG: Bestimmungsgrenze; MW: Mittelwert; n. a.: nicht angegeben

Evaluierung

Aus den vorliegenden Daten zur Hintergrundbelastung mit BHT wird unter Berücksichtigung der Studien von

- Schmidtkunz et al. (2020) (95. Perzentil: 5,44 µg/l im 24-h-Urin (Schmidtkunz 2022)),
- Göen et al. (2006) (Maximum 12,7 µg/l Urin) und
- Leng und Gries (2017) (90. Perzentil: 1,89 µg/l (Bereich bis 7,55 µg/l))

für BHT ein BAR von 7 µg BHT-Säure (nach Hydrolyse)/l Urin

abgeleitet. Die Probenahme ist am Expositionsende bzw. Schichtende.

Die Studie von Murawski et al. (2021) betrachtet ein Kollektiv von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren. Die vorliegenden Daten für die Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen mit einem 95. Perzentil von 7,20 µg BHT-Säure/l Urin stützen den BAR.

In einem Kollektiv von 622 beruflich exponierten Personen wurde ein 95. Perzentil von 9,71 µg BHT-Säure/l Urin gefunden (Schmidtkunz 2022; Schmidtkunz et al. 2020). Dieses Kollektiv kann zur Ableitung des BAR nicht berücksichtigt

werden. Es zeigt allerdings, dass bei routinemäßigem Umgang mit BHT die Belastung in der Größenordnung der Hintergrundbelastung der Bevölkerung liegt.

Interpretation

Der BAR bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3 bis 3 g/l liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (Bader und Ochsmann 2010).

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. 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. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Daniel JW, Gage JC (1965) The absorption and excretion of butylated hydroxytoluene (BHT) in the rat. *Food Cosmet Toxicol* 3(3): 405–415. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(65\)80128-6](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(65)80128-6)
- Daniel JW, Gage JC, Jones DI, Stevens MA (1967) Excretion of butylated hydroxytoluene (BHT) and butylated hydroxyanisole (BHA) by man. *Food Cosmet Toxicol* 5(4): 475–479. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(67\)83148-1](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(67)83148-1)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. *EFSA J* 10(3): 2588. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2588>
- Göen T, Dewes P, Kraus T (2006) Biomonitoring von BHT-Expositionen durch die Bestimmung von 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzoesäure (DBHBA) im Urin. In: Wrbitzky R, Bader M, Hrsg. 46. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). Stuttgart: Gentner Verlag. S. 423–425
- Greim H, Hrsg (2004) Butylhydroxytoluol (BHT). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 39. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbi2837d0039>
- Gries W, Küpper K, Schmidtkunz C, Leng G, Scherer G, Krnac D, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2020) Butylhydroxytoluol (BHT) – Bestimmung von 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzoesäure (BHT-Säure) in Urin mittels LC-MS/MS. *Biomonitoring Methode. MAK Collect Occup Health Saf* 5(1): Doc021. https://doi.org/10.34865/bi12837d5_1
- Hartwig A, Hrsg (2012) Butylhydroxytoluol (BHT). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 52. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbi2837d0052>
- Leng G, Gries W (2017) New specific and sensitive biomonitoring methods for chemicals of emerging health relevance. *Int J Hyg Environ Health* 220(2 Pt A): 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.014>
- Murawski A, Schmied-Tobies MIH, Rucic E, Schmidtkunz C, Küpper K, Leng G, Eckert E, Kuhlmann L, Göen T, Daniels A, Schwedler G, Kolossa-Gehring M (2021) Metabolites of 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC), butylated hydroxytoluene (BHT), and tris(2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM) in urine of children and adolescents in Germany – human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V (2014–2017). *Environ Res* 192: 110345. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110345>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2023) Butylated hydroxytoluene. PubChem compound summary for CID 31404. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31404>, abgerufen am 03 Mai 2023
- Nieva-Echevarria B, Manzanos MJ, Goicoechea E, Guillén MD (2015) 2,6-Di-tert-butyl-hydroxytoluene and its metabolites in foods. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 14(1): 67–80. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12121>

- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002) 2,6-Di-tert-butyl-p-cresol (BHT) (CAS No 128-37-0). OECD SIDS Initial Assessment Report. Paris: OECD. <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=6d30349e-ef9f-496c-a2af-6d497d4f1cca>, abgerufen am 24 Feb 2022
- Schmidtkunz C (2022) Daten zur Hintergrundbelastung von BHT. E-Mail, 27 Mai 2022
- Schmidtkunz C, Küpper K, Weber T, Leng G, Kolossa-Gehring M (2020) A biomonitoring study assessing the exposure of young German adults to butylated hydroxytoluene (BHT). *Int J Hyg Environ Health* 228: 113541. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113541>
- Wang W, Kannan K (2019) Quantitative identification of and exposure to synthetic phenolic antioxidants, including butylated hydroxytoluene, in urine. *Environ Int* 128: 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.028>
- Witschi H, Malkinson AM, Thompson JA (1989) Metabolism and pulmonary toxicity of butylated hydroxytoluene (BHT). *Pharmacol Ther* 42(1): 89–113. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(89\)90023-5](https://doi.org/10.1016/0163-7258(89)90023-5)