

4-Methylpentan-2-ol

MAK-Wert (2001)	20 ml/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie I
	Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2001)	vgl. Abschn. II c
	der MAK- und BAT-Werte-Liste
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Methylamylalkohol Methylisobutylcarbinol 4-Methyl-2-pentanol
Chemische Bezeichnung	4-Methylpentan-2-ol
CAS-Nr.	108-11-2
Formel	(CH ₃) ₂ CH–CH ₂ –CHOH–CH ₃ C ₆ H ₁₄ O
Molmasse	102,18
Schmelzpunkt	ca. –90 °C
Siedepunkt bei 1013 hPa	130–133 °C
Dichte bei 20 °C	0,808 g/cm ³
Dampfdruck bei 25 °C	7,06 hPa
log P_{OW} bei 25 °C	1,43
1 ml/m³ (ppm) ≙ 4,24 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,236 ml/m³ (ppm)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die Reizwirkung des dampfförmigen 4-Methylpentan-2-ol auf Augen und Atemwege steht im Vordergrund. Im Tierversuch wirkt die unverdünnte Substanz auf Augen und Schleimhäute schwach reizend, auf die Haut bei einmaliger Einwirkung kaum reizend, bei wiederholter austrocknend. Die Aufnahme der Substanz findet hauptsächlich über die Atemwege und über die Haut statt. 4-Methylpentan-2-ol wird entweder zu 4-Methylpentan-2-on und weiter zu 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on oxidiert oder glucuroniert und renal ausgeschieden. Die Ausscheidung ist schnell und vollständig. 4-

2 4-Methylpentan-2-ol

Methylpentan-2-ol ist oral und dermal gering, inhalativ mäßig toxisch. Bei inhalativer Belastung im Tierversuch im Bereich letaler Konzentrationen wird eine unspezifische Schädigung von Leber, Nieren und Lunge beobachtet, bei subakuter Inhalation auch hyaline Degeneration von Tubuluszellen und Tubuluszellnekrosen. 4-Methylpentan-2-ol verstärkt die leberschädigende Wirkung von Chloroform. 4-Methylpentan-2-ol wirkt auf das zentrale und periphere Nervensystem. In Bakterien, Hefe und Säugerzellen wird keine Mutagenität gesehen.

2 Wirkungsmechanismus

Die zentralnervöse Wirkung beruht auf Inhibierung von Na^+/K^+ -ATPase und Acetylcholinesterase von Synaptosomen und einer Erhöhung der Fluidität der Membranen (Tanii et al. 1995).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme

Der Vergleich der Wirkungen nach intraperitonealer und oraler mit inhalativer Applikation lässt auf eine effektive pulmonale Resorption schließen. Die ähnlichen toxikologischen Daten bei oraler und dermaler Verabreichung legen eine gute Hautresorption nahe.

3.2 Verteilung

Nach i.p. Verabreichung von 2,5 mM/kg KG (255 mg/kg KG) in Maisöl fand sich 4-Methylpentan-2-ol bei CD1-Mäusen im Zeitraum von 15 bis 60 Minuten p.a. in abfallenden Konzentrationen im Blut und in fast gleicher Höhe im Hirn bei 15 Minuten und mit geringeren Werten im Blut bei 30 Minuten. Bei 60 Minuten waren nur noch geringe Mengen in Blut und Gehirn bestimmbar (aus Graphik entnommen) (Granvil et al. 1994).

3.3 Metabolismus

Nach einmaliger i.p. Applikation von 4-Methylpentan-2-ol bei Mäusen trat das analoge Keton 4-Methylpentan-2-on in rasch abfallender, 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on in gleichzeitig steigender Konzentration auf (Granvil et al. 1994). Es besteht ein Metabolismus vom Alkohol 4-Methylpentan-2-ol zum Keton 4-Methylpentan-2-on über die Alkoholdehydrogenase und weiter zu 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on, katalysiert durch mischfunktionelle Oxidasen. Der erste Schritt ist reversibel, so dass der Alkohol wiederum als Metabolit des Ketons auftreten kann. Der Stoffwechselschritt von 4-Methylpentan-2-on zu 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on ist sättigbar, denn bei Plasmakonzentrationen bis 5 µg/ml erreicht 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on in der Leber

höhere Konzentrationen als die Ausgangssubstanz (Duguay und Plaa 1995). Von 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on wurden im Versuch an Mäusen keine weiteren Metaboliten gefunden (Granvil et al. 1994).

3.4 Ausscheidung

In einer Untersuchung an Ratten, in der 4-Methylpentan-2-ol als Metabolit nach i.p.-Applikation von 4-Methylpentan-2-on in Einzeldosen von 100, 200 oder 300 mg/kg KG anfiel, betrug die Halbwertszeit im Urin 3,2 Stunden (Hirota 1991). Nach oraler Applikation von 25 mM 4-Methylpentan-2-ol/Tier (bei einem Gewicht von ca. 3 kg ca. 850 mg/kg KG) bei drei Chinchilla-Kaninchen wurde Triacetyl-beta-4-methylpentyl-2-D-glucuronid als Methylester im Urin nachgewiesen. Die Ausscheidung von Glucuronsäure war bei den Kaninchen um durchschnittlich 33,7% angestiegen (Kamil et al. 1953).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Bei der Mehrzahl (Anzahl nicht angegeben) von 12 freiwilligen Probanden (männlich und weiblich) traten in einem Kammertest nach 15-minütiger Exposition gegen 50 ml/m^3 technisches 4-Methylpentan-2-ol Reizerscheinungen der Augen auf. Der Geruch wurde bei dieser Konzentration noch nicht wahrgenommen. Reizung von Nase und Rachen wurde erst bei Exposition von 50 ml/m^3 angegeben. Die Mehrzahl der Probanden (Anzahl nicht angegeben) gab bei der in dieser Testreihe üblichen Befragung an, sie könne bei einer Konzentration von 25 ml/m^3 8 Stunden arbeiten (Silverman et al. 1946). Bei $0,33 \text{ ml/m}^3$ nahmen 50% der Probanden (k. w. A.) den Geruch wahr. Die Geruchserkennungsschwelle lag bei $0,52 \text{ ml/m}^3$. Der Geruch wurde als süß, alkoholisch, angenehm bis unangenehm angegeben (Hellman und Small 1974). Die Differenz in den Schwellenangaben berechtigt zu Zweifeln an der Methodik und der Reinheit der Testsubstanz.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine zweistündige Exposition gegen eine mit 4-Methylpentan-2-ol gesättigte Atmosphäre wurde von allen 6 eingesetzten Ratten überlebt. Bei einer Dampfkonzentration von 2000 ml/m^3 (8480 mg/m^3) über 8 Stunden starben 5/6 der Ratten innerhalb der Beobachtungsperiode von 14 Tagen (Smyth et al. 1951). Nach Exposition gegenüber 2000 ml/m^3 (8480 mg/m^3) über 4 Stunden verendeten 2/6, 3/6 oder 4/6 der weiblichen oder männlichen Sherman-Ratten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen

4 4-Methylpentan-2-ol

(Carpenter et al. 1949). Gruppen von 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten wurden über 4 Stunden gegenüber 10000 oder 16000 mg 4-Methylpentan-2-ol/m³ (2360 bzw. 3780 ml/m³) exponiert. Innerhalb einer Stunde waren alle Tiere bewusstlos. Die Tiere der Konzentrationsgruppe 10000 mg/m³ kamen innerhalb 30 Minuten nach Expositionsende, diejenigen der Konzentrationsgruppe 16000 ml/m³ innerhalb von 2 Stunden wieder zu sich. Ein weibliches Tier dieser Konzentrationsgruppe verendete. Bei den überlebenden Tieren fand sich in der Nachbeobachtungsphase von 2 Wochen kein Befund von toxikologischer Bedeutung (k. w. A.; ECB 1995).

An Mäusen traten bei etwa 20000 mg/m³ (4720 ml/m³) innerhalb von 5 Minuten Zeichen der Reizung der Atemwege auf, innerhalb einer Stunde Somnolenz und Ataxie und in der Folge Lähmung der Hinterbeine. Nach 4 Stunden hatten 7/10 Tieren das Bewusstsein verloren, nach 8,5 Stunden alle. Bis dahin überlebten alle Tiere, während bei den über 10 oder 15 Stunden exponierten 6 bzw. 8 noch während der Exposition verendeten. Die Überlebenden erholten sich innerhalb der 10-tägigen Nachbeobachtung. Pathologisch zeigte sich Blutstau in der Lunge und bei einigen Tieren Hämorrhagie und Pneumonie. Leber und Nieren waren leicht geschwollen (ECB 1995). Die RD₅₀, die Konzentration, bei der die Atemfrequenz auf 50% reduziert ist, lag bei Mäusen (6 Tiere pro Gruppe, 5 Minuten) bei 420 ml/m³ (Muller und Greff 1984). Eine RD₅₀ wird mit 425 ml/m³ von Alarie et al. (1998) in einer Betrachtung zu Strukturwirkungsbeziehungen aufgeführt. Die Herkunft der Angabe ist nicht nachvollziehbar.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die orale LD₅₀ liegt bei der Ratte bei 2590 (2260-2970) mg/kg KG (Smyth et al. 1951), bei der Maus im Bereich von 810 bis 1210 mg/kg KG. Bei 810 mg/kg KG verloren 2/5 Tieren die Stellreflexe als Zeichen anästhetischer Wirkung, ab 1210 mg alle Tiere. Es zeigte sich Hyperämie von Magen- und Duodenalwand (ECB 1995).

Orale Vorbehandlung männlicher Sprague-Dawley-Ratten mit 4-Methylpentan-2-ol in Dosen von 5,6 oder 7,5 mM/kg KG (572 und 776 mg/kg KG), nicht jedoch mit 3,75 mM/kg KG (383 mg/kg KG), verstärkte signifikant die Leberschädigung durch 0,5 ml Chloroform/kg KG (745 mg/kg KG), das 24 Stunden später i.p. appliziert wurde. Nach weiteren 24 Stunden fand sich mit steigender Dosis ein Anstieg der Schädigung der Leberzellen, der Aktivität von Alanin-Aminotransferase und Ornithin-Carbamoyl-Transferase im Plasma, des relativen Lebergewichts und von Bilirubin (signifikanter Anstieg nur bei der höchsten Dosis). Die Chloroformdosis ohne Vorbehandlung führte lediglich zu einer Verminderung des relativen Lebergewichts. Eine Kontrollgruppe mit 4-Methylpentan-2-ol ohne Chloroform fehlt. Die Wirkung von 4-Methylpentan-2-ol war stärker als die von 4-Methylpentan-2-on und 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on. Zum Zeitpunkt der Gabe von Chloroform ist anzunehmen, dass keine Substanz mehr in der Leber vorlag. Deshalb vermuten die Autoren, dass die Induktion von Cytochrom P-450 Ursache für die erhöhte Toxizität von Chloroform ist, was in diesem Versuch für 4-Methylpentan-2-on an den Isoenzymen Anilin-Hydroxylase, 7-Ethoxycoumarin-O-Deethylase und Aminopyridin-N-Demethylase gezeigt werden konnte (Vésina et al. 1990).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ von unverdünntem 4-Methylpentan-2-ol beträgt beim Kaninchen 2870 (2190-3840) mg/kg KG (k. w. A.; Smyth et al. 1951). Sie liegt im gleichen Dosisbereich wie nach oraler Gabe bei der Ratte.

5.1.4 Intravenöse Aufnahme

4-Methylpentan-2-ol alleine erhöhte in Versuchen an Sprague Dawley Ratten, deren Ductus choledochus katheterisiert war, in Dosen von 1,88 bis 15 mM/kg KG i.v. (192 bis 1533 mg/kg KG) nach einmaliger wie auch nach dreimaliger oraler Applikation den Gallenfluss dosisabhängig. Wurde 18 Stunden später eine cholestatische Kombination aus Mangan und Bilirubin verabreicht, verstärkte der Alkohol die Cholestase dosisabhängig (Vésina und Plaa 1988).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Gruppen von je 12 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten wurden 6 Stunden am Tag an 5 Tagen der Woche für 6 Wochen gegenüber 0, 211±10, 825±57 und 3698±149 mg/m³ (0, 50±2, 195±13 und 873±35 ml/m³) 4-Methylpentan-2-ol (Reinheit 97,5%) exponiert. Der Gehalt an 4-Methylpentan-2-ol in der Expositions-Atmosphäre wurde kontinuierlich als Summe der Kohlenwasserstoffe über einen FID-Detektor bestimmt. Am Studienende wurden Untersuchungen zu klinischer Chemie, Hämatologie und Untersuchungen im Urin vorgenommen. Im Plasma wurden Daten zu Totalprotein, Kreatinin, Bilirubin, Glucose, Cholesterol, Calcium, Chlorid und die Aktivitäten der Enzyme alkalische Phosphatase, Laktat-Dehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase bestimmt. Die Anzahl der Erythrozyten und der Leukozyten im Blut, das durchschnittliche korpuskuläre Volumen, im vom Blut abgetrennten Plasma die Gerinnungszeiten für Prothrombin und Kaolin-Cephalin wurden bestimmt. Halbquantitativ (urine dip sticks) wurden im Urin pH-Wert, Proteingehalt, Glucose-Wert, Menge von Ketonkörpern, Urobilinogen, Bilirubin und Blutgehalt ermittelt. Nach der Tötung der Tiere wurden Gehirn, Herz, Nieren, Leber, Milz und Testes gewogen und von 29 Organen Gewebsschnitte angefertigt. Es wurden keine klinischen Anzeichen einer toxischen Wirkung der Substanz über die Dauer der Exposition beobachtet; kein Tier verendete. Bei den Körpergewichten wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Tieren der Kontrollgruppe und denjenigen der behandelten Tiere beobachtet. In der höchsten Expositionsgruppe wurde bei den männlichen Tieren eine statistisch signifikante Erhöhung des absoluten Nierengewichts gegenüber der Kontrolle beobachtet. Makro- oder mikroskopische Veränderungen wurden weder an Niere, Nasenhöhle, Lunge noch an anderen Organen gesehen; histologisch untersucht wurden die Organe der Tiere der beiden höheren Expositionsgruppen und der Kontrollgruppe. Hyaline Veränderungen in den Tubuli wurden bei je einem männlichen und weiblichen Tier der 3698-mg/m³-Gruppe gesehen, ebenso wie bei einem Tier der weiblichen Kontrollgruppe. Änderungen der Nierenfunktion können somit nicht mit einer Hyalintropfennephropathie erklärt werden. Die hämatologischen Untersuchungen waren ohne Befund. Ein Anstieg des Gehalts an Ketonkörpern und der Proteinkonzentrationen wurde

6 4-Methylpentan-2-ol

im Urin bei den männlichen Tieren ab der mittleren Expositionsgruppe und bei allen behandelten weiblichen Tieren festgestellt. Der Gehalt an alkalischer Phosphatase war bei den weiblichen Tieren der Expositionsgruppe 3698 mg/m³ signifikant erhöht, jedoch ohne ausgeprägte Konzentrationsabhängigkeit. Die Autoren sehen die Ketonkörper als Metaboliten des 4-Methylpentan-2-ol an. Unter Exposition mit der hohen Dosis trat bei den weiblichen Tieren ein geringfügiger, aber signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der alkalischen Phosphatase im Plasma auf, bei den männlichen Tieren eine ebenfalls geringfügige signifikante Zunahme ($p < 0,01$) des Nierengewichts und Proteinurie. Die Proteinurie wird von den Autoren als geringer toxischer Effekt gewertet (Shell 1982). Eine Studie an Mäusen mit 12-maliger Exposition gegen 4720 ml/m³ (4 Stunden/Tag) ergab, dass die Tiere am Ende der Expositionen anästhesiert oder erregt waren. Mortalität trat nicht auf (ECB 1995).

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

In einem schlecht dokumentierten Versuch an 3 Kaninchen mit 5 dermalen Applikationen von je 2500 mg/kg KG in 15–21 Tagen (k.w.A.) wurden keine offensichtliche systemische Toxizität und keine mikroskopischen Befunde an „inneren Organen“ berichtet (ECB 1995).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Ein Draize-Test an 5 Kaninchen mit 24-stündiger okklusiver Applikation von unverdünntem 4-Methylpentan-2-ol ergab nur eine minimale kapillare Injektion (Smyth et al. 1951).

Bei einmaliger offener epikutaner Applikation von 10 ml 4-Methylpentan-2-ol an Kaninchen wurde ein mäßiges Erythem beobachtet. Bei wiederholter Anwendung an 3 Kaninchen (5 mal je 10 ml, unverdünnt, offen, 5–12 Stunden innerhalb 15–21 Tagen) entwickelte sich Austrocknung der Haut mit Schorf und Rissigkeit (ECB 1995).

Am Kaninchenaugen wurde 4-Methylpentan-2-ol, unverdünnt, in einem Draize-Test mit Scores von 11, 25 und 17 (von max. 110) nach 1, 24 und 72 Stunden als mäßig reizend eingestuft (ECB 1995).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.6 Genotoxizität

Der Test an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 fiel bei Konzentrationen bis 4000 µg/Platte in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung ebenso negativ aus wie der Mutationstest an Escherichia coli WP2 uvr A pkm 101 bei gleicher Konzentration (ECB 1995). Auch ein Test von 4-Methylpentan-2-ol (Reinheit 98%) im Präinkubationstest mit den Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 bei Konzentrationen bis 5000 µg/Platte in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung war negativ. Hierbei wirkte die oberste Konzentration zytotoxisch. Der Mutationstest an Escherichia coli WP2 uvr A war bis zur Konzentration von 5000 µg/Platte negativ (Shimizu et al. 1985).

Ein zytogenetischer Test mit RL4-Zellen (einer epithelialen Leberzelllinie der Ratte) fiel negativ aus. Als Positiv-Kontrolle wurde 7,12-Dimethylbenzanthracen eingesetzt. Bei keiner der Konzentrationen von 0,5; 1,0 und 2,0 mg/ml und einer Behandlungszeit von 24 Stunden wurden erhöhte Chromatid- oder Chromosomenaberrationen beobachtet (ECB 1995).

Der Test auf mitotische Rekombination an Bierhefe (Sacharomyces cerevisiae, Stamm JD1) verlief bei Konzentrationen von 0, 0,1; 0,5; 1,0 und 5,0 mg/ml in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung negativ. Bei 5,0 mg/ml ergaben sich Hinweise auf eine Reduktion der Überlebensrate der Zellen (ECB 1995). Als Negativ-Kontrolle wurde Dimethylsulfoxid, als Positiv-Kontrollen 4-Nitrochinolin-N-oxid und Cyclophosphamid eingesetzt.

Insgesamt reicht der beschriebene Prüfumfang für eine Aussage zur Genotoxizität nicht aus. Aufgrund der Struktur der Substanz ist ein starkes genotoxisches Potential nicht zu erwarten.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6 Bewertung

Der bisherige MAK-Wert von 25 ml/m³ stützte sich auf eine Untersuchung zur Reizwirkung auf die Schleimhäute an einem Kollektiv von Probanden, das durch mehrfache Testung verschiedener Chemikalien an solche Testungen gewöhnt war. Dabei war unter 15-minütiger Exposition mit 50 ml/m³ Reizung der Augen aufgetreten. Im Gegensatz zu Hydroxymethylpentanon gibt es in dieser Studie keinen Hinweis, dass die nächstniedrigere getestete Konzentration von 25 ml/m³ keinen NOAEL darstellt. Diese Konzentration wurde auch von der Mehrzahl der Probanden als tolerierbar für eine 8-Stunden-Exposition angesehen. Da der systemische NOEL im 6-Wochen-Versuch bei ca. 200 ml/m³ liegt und bei der nächsthöheren Konzentration von 873 ml/m³ nur geringfügige Effekte auftraten, wird als MAK-Wert 20 ml/m³ festgesetzt. Wegen der lokalen Wirkung wird die Spitzenbegrenzung nach Kategorie I festgelegt mit dem Überschreitungsfaktor 1. In In-vitro-Untersuchungen trat keine Genotoxizität auf. Untersuchungen zur Kanzerogenität fehlen ebenso wie zur fruchtschädigenden

8 4-Methylpentan-2-ol

und keimzellmutagenen Wirkung. Zu diesen Endpunkten ist keine Aussage möglich.

Zur Abschätzung der Hautresorption muss auf Daten aus Modellrechnungen zurückgegriffen werden. Nach den Formeln von Fiserova-Bergerova et al. (1990) bzw. Guy und Potts (1993) würden bei einstündigem Kontakt von 2000 cm² zu einer gesättigten wässrigen Lösung (Wasserlöslichkeit 16,4 g/l) 1770 bzw. 146 mg aufgenommen. Systemische Wirkungen traten bei Ratten nach täglich 6-stündiger Exposition gegen 825 mg/m³ nicht auf. Bei einem Körpergewicht von 0,3 kg und 100% Retention entspricht dies etwa 200 mg/kg KG und Tag. Für einen Arbeiter mit 70 kg Körpergewicht entspricht diese Menge 14000 mg. Somit ist bei Kontakt mit der Haut unter den genannten Bedingungen nicht mit einer toxischen Wirkung zu rechnen und die bisherige Markierung mit „H“ entfällt.

Zur Sensibilisierung liegen keine Untersuchungen vor, aber auch keine Erfahrungen vom Arbeitsplatz. Der Stoff wird daher nicht mit „S“ markiert.

7 Literatur

- Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH (1998) Structure-activity relationship of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol* 72: 125–140
- Carpenter CP, Smyth Jr HF, Pozzani UC (1949) The assay of acute vapor toxicity, and the grading and the interpretation of the results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 31: 343–346
- Duguay AB, Plaa GL (1995) Tissue concentrations of methyl isobutyl ketone, methyl n-butyl ketone and their metabolites after oral or inhalation exposure. *Toxicol Lett* 75: 51–58
- ECB (European Chemicals Bureau) (1995) IUCLID data sheet 4-methylpentan-2-ol, ECB, Ispra, Italien
- 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
- Granvil CP, Sharkawi M, Plaa GL (1994) Metabolic fate of methyl n-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and their metabolites in mice. *Toxicol Lett* 70: 263–267
- Guy und Potts (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 5: 711–19
- Hellman TM, Small FH (1974) Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J Air Pollut Control Assoc* 24: 979–82
- Hirota N (1991) The metabolism of methyl isobutyl ketone and its biological monitoring: Part 1. Qualitative and quantitative studies of methyl isobutyl ketone exhaled from the lungs and excreted in the urine, and the metabolites in the urine of rats injected with methyl isobutyl ketone (jpn). *Okayama Igakkai Zasshi* 103: 315–326
- Kamil IA, Smith JN, Williams RT (1953) Studies in detoxication 46. The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem J* 53: 129–136
- Muller J, Greff G (1984) Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. *Food Chem Toxicol* 22: 661–4
- Sharkawi M, Granvil C, Faci A, Plaa GL (1994) Pharmacodynamic and metabolic interactions between ethanol and two industrial solvents (methyl n-butyl ketone and methyl isobutyl ketone) and their principal metabolites in mice. *Toxicology* 94: 187–195
- Shell (1982) Toxicology of solvents: Six weeks inhalation study of methyl isobutyl carbinol in rats. Group Research Report No. SBGR.81.331, unveröffentlicht
- Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn J Ind Health* 27:400–19
- Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain individual solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28: 262–266

- Smyth Jr HF, Carpenter CP, Weil CS (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *AMA Arch Ind. Health* 4: 119–122
- Tanii H, Zhang XP, Ohyashiki T (1995) In vitro influences of alcohols on mouse synaptosomes, and structure-activity relationships. *Arch Toxicol* 69: 617–23
- Vésina M, Plaa GL (1988) Methyl isobutyl ketone metabolites and potentiation of the cholestasis induced in rats by a manganese-bilirubin combination or manganese alone. *Toxicol Appl Pharmacol* 92: 419–27.
- Vésina M, Kobusch AB, du Souich P, Greselin E, Plaa GL (1990) Potentiation of chloroform-induced hepatotoxicity by methyl isobutyl ketone and two metabolites. *Can J Physiol Pharmacol* 68: 1055–1061

abgeschlossen am 29.11.2001