

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Nitroethan

MAK-Begründung, Nachtrag

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: Nitroethan; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Reizwirkung; Methämoglobin; Milz; Hautresorption

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Nitroethan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):777-799]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb7924d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7924d0063>

Addendum abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 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.

Nitroethane / 1-nitroethane

[Nitroethan]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb7924d0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) for nitroethane [79-24-3], considering the endpoints local and systemic toxicity as well as developmental toxicity. Nitroethane acts locally as well as systemically. A 13-week study in rats and mice found significantly increased methaemoglobin levels accompanied by changes in the spleen as critical effects. A NOAEC was not obtained. Based on the LOAEC of 100 ml/m³ and taking into consideration the higher sensitivity of humans and the possibility of effects increasing with time, the MAK value for nitroethane is lowered to 10 ml/m³. Degeneration, inflammation and hyperplasia of the olfactory epithelium occur at higher exposure concentrations. As the critical effect is systemic, the assignment to Peak Limitation Category II is retained as well as the excursion factor of 4. Because there are no studies on developmental toxicity with pure nitroethane, the assignment to Pregnancy Risk Group D is also confirmed. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and nitroethane is designated with an "H". Sensitization is not expected from the limited data.

Keywords

Nitroethan; 1-Nitroethane; Mononitroethan; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende 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

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

Nitroethan

[79-24-3]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	10 ml/m³ $\triangleq$ 31 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4
Hautresorption (2016)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck	27,9 hPa (ECHA 2015)
log K _{ow}	0,162 (ECHA 2015)
Wasserlöslichkeit bei 25°C	48 g/l (ECHA 2015)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 3,11 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,321 ml/m³ (ppm)

Zu Nitroethan liegt eine Begründung von 2000 und ein Nachtrag von 2002 vor.

Der vorliegende Nachtrag basiert auf der Zusammenstellung toxikologischer Daten der European Commission (2012) sowie auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2015).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Nitroethan wirkt schwach reizend an Haut und Auge von Kaninchen. Beim Menschen beginnt die sensorische Reizwirkung bei 100 ml/m³.

Nach inhalativer und oraler Aufnahme wird Nitroethan zu Acetaldehyd und Nitrit metabolisiert.

Die einmalige orale Aufnahme von Nitroethan führt bei Kleinkindern zu einem erhöhten Methämoglobin-Spiegel im Blut.

Eine zweijährige inhalative Exposition gegen 84 ml/m³ resultiert bei Ratten in einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung.

Bei Ratten zeigen sich nach einer 13-wöchigen Inhalation ab 100 ml Nitroethan/m³ erhöhte Methämoglobin-Werte im Blut, die von histopathologischen Effekten in Milz und Leber begleitet werden und sich dosisabhängig verstärken. Bei Mäusen treten ähnliche Effekte bei 350 ml/m³ auf.

Nitroethan wirkt nicht hautsensibilisierend und zeigt kein genotoxisches oder kanzerogenes Potential.

2 Wirkungsmechanismus

Der Metabolit Nitrit ist mitverantwortlich für die Toxizität des Nitroethans. Nitrit oxidiert das Fe²⁺ im Hämoglobin zum Fe³⁺, wodurch Methämoglobin (MetHb) gebildet wird (Curry 1982).

Die Wirkung des Nitroethans zeigt sich in der dosisabhängigen Bildung von MetHb, die durch die Aktivität der MetHb-Reduktase reversibel ist. Eine massive Oxidation des Eisens kann jedoch zu oxidativem Stress mit einem gestörten Redoxgleichgewicht, Membranveränderungen und Störungen von Interaktionen in den Erythrozyten führen. Das Vorkommen von Heinz-Körpern nach Nitroethan-Exposition weist auf die Bildung von Hämichromen aus MetHb hin. Das Auftreten von histopathologischen Veränderungen in der Milz und extramedullärer Hämatopoese ist eine weitere Folge der Erythrozytentoxizität. Die Milz der Ratte kann die Erythropoese übernehmen, während die menschliche Milz diese Fähigkeit nicht besitzt (Jarolim et al. 1990; Pauluhn 2004; Rockwood et al. 2003; Srivastava et al. 2002; siehe auch Nachtrag „Anilin“ 2007).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Bei Ratten wurden nach Inhalation etwa 50% des Nitroethans im Respirationstrakt resorbiert (Begründung 2000).

Fehlende systemische Toxizität nach Hautreizungstests weist nach Meinung der Autoren darauf hin, dass Nitroethan nicht durch die Haut aufgenommen wird (k.w.A.; Dow Chemical Company 1982 a).

Zwei Rhesusaffen wurden 300 bzw. 230 µl einer ethanolisch-etherischen Lösung, die ca. 4,9% ¹⁴C-markiertes Nitroethan enthielt, auf 20 cm² Hautfläche okklusiv 12 Stunden lang appliziert. Blut, Faeces und Urin wurden 72 Stunden lang gesammelt. In Faeces und Urin sowie in der Haut der Applikationsstelle wurden 0,2% der applizierten Dosis gefunden. Die Autoren vermuteten, dass aufgrund des hohen Dampfdrucks der größte Anteil verdampfte, außerdem wurde die Ausatemluft nicht ana-

lysiert (ECHA 2015). Die resorbierte Menge entspricht einem Flux von $0,12 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde ($300 \text{ mg} \times 0,049/20 \text{ cm}^2/12 \text{ Stunden} \times 0,002$). Dieser Flux ist vermutlich eine Unterschätzung der dermal aufgenommenen Menge, da keine vollständige Massenbilanz (Tierkörper, Ausatemluft) erstellt wurde.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich im Gegensatz dazu mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) sehr viel höhere Fluxe von 250, 39 bzw. $81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 500, 78 bzw. 162 mg entsprechen.

Mit Nitromethan wurde eine analoge Studie mit Rhesusaffen durchgeführt, die eine dermale Resorption von 0,1% der applizierten Dosis ergab, ähnlich wie mit Nitroethan. Laut Fiserova-Bergerova et al. (1990) ist die Aufnahme unter Standardbedingungen 1200 mg. Nitromethan wurde deshalb mit „H“ markiert und in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft (Begründung „Nitromethan“ 2000). Die Neuberechnung mit gemessenen statt extrapolierten Werten für die physikalisch-chemischen Daten nach den oben genannten drei Modellen ergibt 660, 108 bzw. 286 mg als Aufnahmemengen.

Für 1-Nitropropan besteht eine relativ gute Übereinstimmung der nach den Modellen berechneten Aufnahmemengen von 472, 56 und 88 mg mit der in einer In-vitro-Studie gemessenen (358 mg) (Nachtrag „1-Nitropropan“ 2017). Daraus folgt, dass nicht die eigentlich prioritären In-vivo-Daten für Nitroethan, sondern die maximale Aufnahme von 500 mg für Nitroethan aus der Modellrechnung (s.oben) für die Abschätzung der dermalen Penetration von Nitroethan verwendet wird.

Nach intravenöser Gabe wurde Nitroethan schnell metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgte ebenfalls teilweise mit der Atemluft und war innerhalb von 30 Stunden abgeschlossen (Begründung 2000).

Die orale Gabe von 1260 mg/kg KG an Kaninchen führte zu einem Nitroethan-Gehalt von bis zu $1,1 \text{ mg}/\text{ml}$ im Blut, die inhalative Exposition gegen $13\,500 \text{ ml}/\text{m}^3$ ergab im Blut Nitroethan-Werte von bis zu $2,7 \text{ mg}/\text{ml}$ nach 360 Minuten und bei Exposition gegen $2700 \text{ ml}/\text{m}^3$ Werte von bis zu $0,36 \text{ mg}/\text{ml}$ nach 500 Minuten. Die Nitrit- und Nitrat-Gehalte im Blut stiegen während der Exposition an (k. w. A.; Cossum et al. 1990).

Die MetHb-Halbwertszeit als Surrogat für die Häm-oxidierenden Metaboliten von Nitroethan ist bei Ratten sicherlich kleiner als die beim Menschen. Bei Ratten war ein MetHb-Spiegel von ca. 62% nach 19 Stunden auf 1,9% abgesunken (Halbwertszeit ca. 4 Stunden), während sich bei Kindern nach oraler Nitroethanaufnahme ein MetHb-Spiegel von 53% unter Behandlung mit Methylenblau im selben Zeitraum erst auf 5,5% (Halbwertszeit ca. 6 Stunden) verringerte. In beiden Fällen waren die Dosen sehr hoch und die Entgiftungskapazität vermutlich überlastet.

3.2 Metabolismus

Für den oxidativen, metabolischen Abbau von Nitroethan wurde folgender Weg vorgeschlagen siehe Abbildung 1 (Lai et al. 1982):

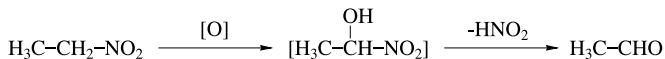


Abb. 1 Abbauweg von Nitroethan

Die Möglichkeit der Tautomerie führt zu einer sauren Verbindung, die die Basis wichtiger chemischer Reaktionen des Nitroethans darstellt (Abbildung 2, Stokinger 1982).



Abb. 2 Tautomerie des Nitroethans

Bei Ratten und Kaninchen wurde gezeigt, dass sowohl nach Inhalation als auch nach oraler Aufnahme Nitroethan zu Acetaldehyd und Nitrit metabolisiert wird. Nitrit wird weiter zu Nitrat oxidiert und dieses kann anschließend in der Leber oder durch Nitrit-produzierende Bakterien im Gastrointestinaltrakt wieder zu Nitrit reduziert werden. Diese oxidative Denitrifizierung von Nitroethan mit dem Produkt Nitrit verläuft möglicherweise über das mikrosomale Cytochrom-P450-Monooxygenase-System. Die Nitritbildung kann als Ursache der MethHb-Bildung angesehen werden (siehe Abschnitt 4; European Commission 2012; Lai et al. 1982; Scott 1943; Shugalei et al. 2012). Das entstandene Acetaldehyd wird durch die Acetaldehyddehydrogenase zu Acetat oxidiert, das dem Zitronensäurezyklus als Substrat dient (Smith und Anderson 2013).

Die Reduktion des Oxyhämoglobins wird begleitet von einer Bildung von Stickstoffdioxid und möglicherweise auch der Bildung von Peroxynitrit und aktiven Sauerstoffspezies (siehe auch Abschnitt 2; Shugalei et al. 2012).

Die verzögerte Entwicklung der Methämoglobinämie nach Verschlucken von Nitroethan beim Menschen deutet allerdings daraufhin, dass die Biotransformation eher zu anderen Metaboliten als Nitrit führt, da die MetHb-Bildung durch Nitrit schneller abläuft als die bei Nitroethan (Hornfeldt und Rabe 1994; Osterhoudt et al. 1995).

In-vitro-Studien zeigten weiterhin, dass Nitroalkane durch zwei Mechanismen denitrifiziert werden können: durch das mikrosomale Cytochrom-P450-Monooxygenase-System und durch verschiedene Flavoenzyme (Davis 1993).

In vitro wurde beobachtet, dass isolierte Nitroalkan-Oxidasen aus Streptomyces und filamentösen Pilzen die Oxidation des Nitroethans zum Acetaldehyd unter gleichzeitiger Bildung von Nitrit und Wasserstoffperoxid katalysieren. Nitroethan wird außerdem in vitro durch die Glukose-Oxidase in Acetaldehyd, Nitrit, Wasserstoffperoxid und in geringen Mengen auch in Nitrat und Dinitroethan umgewandelt (Porter und Bright 1977). Die Rolle der Oxidasen bei der Metabolisierung des Nitroethans in vivo ist jedoch nicht bekannt (Cossum et al. 1990).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten wiederholte Exposition, allergene Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

4.1 Einmalige Exposition

Das Verschlucken von Nitroethan (keine genauen Angaben zur Dosis, wenige Tropfen bis 90 ml) führte bei Kindern in sechs Fällen zu einer Methämoglobinämie mit einer langsamen Akkumulation von MetHb in den ersten vier Stunden. Hohe MetHb-Gehalte fanden sich erst nach 10 bis 22 Stunden. Der maximale MetHb-Wert betrug bei den betroffenen Kindern 39% bis 56% (Osterhoudt et al. 1995). Ein MetHb-Spiegel von mehr als 70% ist tödlich (Curry 1982). Die weiteren aufgetretenen Symptome, wie Erbrechen, Kurzatmigkeit und Zyanose, wurden durch die Methämoglobinämie hervorgerufen. Alle Kinder waren etwa einen Tag nach ein- bis dreimaliger Methylenblau-Gabe symptomfrei mit einem MetHb-Gehalt von ca. 1,5%. In einigen Fällen wurde zwar Sauerstoff gegeben, da dies jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf der Methämoglobinämie zeigte, werden diese Daten nicht für die Bewertung herangezogen und auch nicht beschrieben. Die Fallbeschreibungen sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Aus dem Verlauf des MetHb-Gehaltes nach einmaliger Aufnahme lässt sich indirekt die Halbwertszeit des Nitroethans abschätzen. Unter der Annahme, dass ein Absinken des MetHb-Gehaltes auf unter 5% etwa vier Halbwertszeiten entspricht, beträgt nach den vorliegenden Daten die Halbwertszeit des Nitroethans bzw. seiner Häm-oxidierenden Metaboliten mindestens acht Stunden. Die Medikation mit Methylenblau senkte den MetHb-Gehalt im Blut. Der in einigen Fällen nach vorherigem Absinken durch Methylenblau beobachtete erneute Anstieg des MetHb-Spiegels im Blut könnte ein Hinweis auf eine Halbwertszeit von mehr als acht Stunden sein (Begründung 2000; European Commission 2012; Grover et al. 1996; Shepherd et al. 1998; Wells und Anderson 1996). In einem Fall leiteten die Autoren aus dem Verlauf der Vergiftung ab, dass Nitroethan innerhalb von 30 Stunden aus dem Blut eliminiert wird (Wells und Anderson 1996). Es bleibt jedoch unklar, wie die Autoren zu dieser Annahme kommen.

4.2 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Der Beginn der sensorischen Reizwirkung liegt bei 100 ml Nitroethan/m³ (310 mg/m³) (k. w. A.; Ruth 1986). In einer Untersuchung aus dem Jahr 1946 traten bei Freiwilligen ab 100 ml/m³ mit dem als strukturanalog zu betrachtenden 1-Nitropropan Bindehautreizungen auf (k. w. A.; Silverman et al. 1946; Zitting 1988).

Tab. 1 Nitroethan-Vergiftungsfälle

Kind Geschlecht, Alter	Vermutliche Aufnahme ^a Menge und Substanz	MetHb-Gehalt, Symptome	Medikation	Literatur
♀, 2 Jahre	einige Tropfen („few drops“) Nitroethan und Aceton k. w. A. (ca. 500 mg/kg KG)	9h: bleich, Erbrechen 22h: 56,1% MetHb 28h: 15,5% MetHb	MB (1,5 mg/kg KG, i.v.)	Shepherd et al. (1998)
♂, 2 Jahre	10 ml 98% Nitroethan (ca. 830 mg/kg KG)	ab Aufnahme im Krankenhaus: 1h: 14,5% MetHb 4,5h: 33% MetHb hypoxisch, Erbrechen 9,5h: 23,7% MetHb Bewusstseinsstörungen 13,5h: 34% MetHb 16h: 25,9% MetHb 24h: 40% MetHb, hypoxisch 32h: 11% MetHb 38h: 1,7% MetHb	Aktivkohle ^b MB (2 mg/kg KG) MB (2 mg/kg KG), Intubation Ascorbinsäure Intubation, Bluttransfusion Intubation	Wells und Anderson (1996) Abstract
♂, 27 Mo.	15–30 ml 98% Nitroethan (ca. 1250–2500 mg/kg KG)	1h: asymptomatisch 4h: 12% MetHb 7h: 19,3% MetHb, blaue Lippen 9,5h: 18,2% MetHb 11,5h: 17% MetHb k.A.: 35,7%, Zyanose k.A.: 13,4% MetHb k.A.: (18h später): 7,1% MetHb	Aktivkohle ^b MB (1 mg/kg KG, Infusion)	Shepherd et al. (1998)
♂, 20 Mo. mit Atemwegserkrankung	<30 ml (Unze) 100% Nitroethan (ca. 2000 mg/kg KG)	1h: asymptomatisch 10h: schläfrig, Erbrechen 11h: 39% MetHb, Zyanose, Kurzatmigkeit 12h: 5,7% MetHb	MB (15 mg, i.v.)	Hornfeldt und Rabe (1994)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kind Geschlecht, Alter	Vermutliche Aufnahme ^a Menge und Substanz	MetHb-Gehalt, Symptome	Medikation	Literatur
♂, 24 Mo.	~30 ml Nitroethan und Aceton k. w. A. (ca. 2500 mg/kg KG)	30 min 5h: bleich, lethargisch 7h: 27% MetHb 8h: 8,2% MetHb 15h: 14,4% MetHb 19h: 12,7% MetHb	Aktivkohle ^b und Magenspülung MB (1 mg/kg KG, i.v.) MB (1 mg/kg KG, i.v.) MB (1 mg/kg KG, i.v.)	Shepherd et al. (1998)
♀ 13 Mo.	<90 ml 100% Nitroethan (ca. 9700 mg/kg KG)	7h: 48% MetHb, lethargisch, Erbrechen, Tachypnoe, Zyanose 17h: 19% MetHb 23h: 53% MetHb 35h: 24% MetHb 42h: 5,5% MetHb 60h: 0,4% MetHb	MB (3,5 mg/kg KG, i.v.) MB (2 mg/kg KG, i.v.)	Osterhoudt et al. (1995)

i.v.: intravenös; k.A.: keine Angabe; MB: Methylenblau; Mo.: Monate

^a Die aufgenommene Menge beruht auf Angaben der Eltern. Die Umrechnung erfolgte unter der Annahme, dass 13 Monate alte Kinder 9,3 kg wiegen und zweijährige Kinder ca. 12 kg schwer sind.

^b Die Verabreichung von Aktivkohle ist ohne Einfluss auf den Verlauf der Methämoglobinämie.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Aus Inhalationsstudien an Kaninchen und Meerschweinchen lässt sich eine NOEC einer akuten Reizwirkung von 480 ml/m³ ableiten (Begründung 2000).

Eine sechsstündige Inhalation ergab bei Wistar-Ratten LC₅₀-Werte >2200 ml/m³ (6800 mg/m³) (ECHA 2015).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die orale LD₅₀ für Ratten lag zwischen 1000 und 1428 mg Nitroethan/kg KG (Dow Chemical Company 1982 a; ECHA 2015).

Die orale LD₅₀ betrug 860 mg/kg KG für Mäuse (NTP 2014).

Bei Ratten kam es nach Aufnahme von 275 mg Nitroethan/kg KG zu einem beschleunigten Abbau der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin (Begründung 2000).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Das 24-stündige okklusive Einwirken von 2000 mg/kg KG auf die abradiierte Haut führte auch nach einer 14-tägigen Nachbeobachtungsperiode zu keinen Effekten bei je fünf männlichen und weiblichen Neuseeland-Kaninchen (ECHA 2015).

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die intraperitoneale LD₅₀ für Mäuse lag bei 310 mg/kg KG (NTP 2014).

Die intraperitoneale Gabe von 0,58 mmol Nitroethan/kg KG (44 mg/kg KG) an Albino-Ratten führte nach einer Stunde zu einem MetHb-Anstieg um ca. 10% und in den folgenden drei Stunden zu einer weiteren leichten Erhöhung (k. w. A.; Matsumoto et al. 1961).

Die Applikation von Nitroethan bewirkte bei Ratten einen Enzymaktivitäts-Anstieg einer Proteinkinase im Gehirn und in der Leber eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums sowie eine Degranulation und Umorganisation des rauen endoplasmatischen Retikulums. Dies wurde begleitet von einem Aktivitätsanstieg der Epoxidhydrolase und der UDP-Glucuronosyltransferase sowie einem Aktivitätsabfall der 7-Ethoxycoumarin-O-deethylase (Cytochrom P450 1A1, 1A2 und 2B). Bei Mäusen traten keine hepatotoxischen Effekte auf (Begründung 2000; Yamazaki et al. 1996).

5.1.5 Intravenöse Aufnahme

Die intravenöse Gabe von 0,44 mmol Nitroethan/kg KG (33 mg/kg KG) an Albino-Ratten führte zu einem MetHb-Anstieg um 10% nach einer Stunde und einem leichten weiteren Anstieg in den folgenden 3 Stunden (k. w. A.; Matsumoto et al. 1961).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Ergebnisse aller Studien mit inhalativer Exposition sind in der Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

In einer 13-Wochen-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 413 wurden Gruppen von je 15 weiblichen und männlichen F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen an sechs Stunden pro Tag fünf Tage pro Woche gegen 0, 100, 350 oder 1000 ml Nitroethan/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Expositionsatmosphäre bestand aus Dampf. Die Reinheit von Nitroethan betrug 97% (1,5% 2-Nitropropan, 1% Nitromethan). Bei je fünf nach 29 bzw. 30 Tagen (20 Expositionen) getöteten Tieren wurde eine Nekropsie durchgeführt. In einer Vorstudie zur Ermittlung der Expositionskonzentrationen für die 90-Tage-Inhalationsstudie wurden Gruppen von je fünf weiblichen und männlichen F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen vier Tage lang gegen 0, 350, 1000, 2000 oder

4000 ml Nitroethan/m³ an sechs Stunden pro Tag exponiert. Die Daten der Vorstudie und der 13-Wochen-Studie sind in der Tabelle 2 dargestellt. Bei Ratten zeigten sich ab 100 ml Nitroethan/m³ erhöhte MetHb-Werte, die von histopathologischen Effekten in der Milz begleitet wurden und sich dosisabhängig verstärkten. Bei Mäusen traten erhöhte MetHb-Werte erst bei 350 ml/m³ auf. Der nachgewiesene Anstieg der Anzahl an Retikulozyten und Heinz-Körpern war assoziiert mit einer dosisabhängig erhöhten MetHb-Bildung. Jedoch waren 15 Stunden nach der 20. Exposition keine erhöhten MetHb-Spiegel nachweisbar, was auf die Reversibilität dieses Prozesses hinweist. Die MetHb-Werte direkt nach der 20. Exposition wurden nicht bestimmt. Die Urinanalyse ergab keine auffälligen Befunde. Die Mäuse zeigten keine Körpergewichtsabnahme. Die nicht dosisabhängige, signifikante Abnahme des relativen Nierengewichtes der männlichen Mäuse nach vier Wochen und die Zunahme des relativen Nierengewichtes der weiblichen Mäuse nach 13 Wochen in der 100-ml/m³-Gruppe wurde von den Autoren als normale Schwankung beurteilt. Die ab 100 ml/m³ beobachtete Schwellung der Speicheldrüsen bei einigen Ratten wurde auf einen leichten viralen Effekt (Sialodacryoadenitis) zurückgeführt, da keine histopathologischen Veränderungen der Speicheldrüsen nach vier Wochen beobachtet wurden (Dow Chemical Company 1982 a).

In einer Studie zur Kanzerogenität wurden Gruppen von je 40 weiblichen und männlichen Long-Evans-Ratten zwei Jahre lang gegen ca. 0, 84 oder 168 ml Nitroethan/m³ (0, 263 oder 525 mg/m³, entspricht den in der Publikation angegebenen 100 ml/m³ bzw. 200 ml/m³ auf 1350 Höhenmetern) exponiert. Die Exposition erfolgte sieben Stunden pro Tag an fünf Tagen in der Woche, und die Expositionsatmosphäre bestand aus Dampf. Nitroethan wurde in einer Reinheit von 98% eingesetzt (2% 2-Nitropropan, 0,01% Nitromethan). Es wurde keine erhöhte Tumorzinzidenz beobachtet. Tabelle 3 zeigt die Körpergewichtsentwicklung der überlebenden Ratten in vierwöchigen Intervallen. Bei einer Konzentration von 84 ml/m³ traten phasenweise verzögerte Körpergewichtsentwicklungen von bis zu ca. 10% auf. Bei den weiblichen Tieren zeigte sich eine Dosisabhängigkeit und bei 200 ml/m³ eine Reduzierung des Körpergewichtes um mehr als 10%. Es wurden keine weiteren substanzbedingten Effekte gefunden. Die MetHb-Bildung wurde nicht bestimmt, der Hämoglobinspiegel war unverändert. Damit ergibt sich eine LOAEC von 84 ml Nitroethan/m³ (Griffin et al. 1988; Begründung 2000).

In einer Inhalationsstudie (siehe Abschnitt 5.7) wurden Gruppen von 18 weiblichen und 25 männlichen Long-Evans-Ratten 2,5 Jahre lang gegen 0 oder 10±1 ml Nitroethan/m³ zusammen mit 9±1 ml Diethylhydroxylamin/m³ exponiert. Die Exposition erfolgte 12 Stunden täglich an sechs Tagen in der Woche. Die Tiere waren durchgängig auch gegen eine unbekannte Menge Diethylaminhydrogensulfit-Dampf exponiert (7 Tage/Woche, 24 Stunden/Tag). Die Expositionsatmosphäre der Kontrolltiere enthielt nur gefilterte Raumluft. Die Untersuchung von je zwei Tieren nach drei Monaten ergab eine nicht signifikante Abnahme des Hämoglobingehaltes bei den weiblichen und männlichen Ratten sowie eine minimale Reduzierung des Hämatokritwertes bei den männlichen Ratten. Weitere hämatologische Untersuchungen zeigten keine Effekte (DuPont Chem 1976).

Tab. 2 Wirkung von Nitroethan nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 5 ♀, ♂	4 Tage, 0, 100, 350, 1000, 2000, 4000 ml/m ³ 6 h/d	350 ml/m³: NOAEC; 1000 ml/m³: KG↓, Benommenheit, <u>Augen:</u> gerötet, von Porphyrinablagerungen umgeben, <u>Nasenmuschel:</u> gerötet; ab 2000 ml/m³: Benommenheit, <u>Augen:</u> gereizt u. gerötet, Porphyrinablagerun- gen um Augen und Nase, <u>Nasenmuschel:</u> gereizt u. gerötet, Hyperämie, <u>Thymus:</u> Atrophie; 4000 ml/m³: Zyanose, nach 2 Expositionen: alle Tiere verendet	Dow Chemical Company 1982 a; Gushow et al. 1982
Ratte, F344, je 5 ♀, ♂	4 Wochen, 0, 100, 350, 1000 ml/m ³ 6 h/d, 5 d/w	100 ml/m³: <u>olfakt. Epithel:</u> Entzündung 1/5 ♀; ab 350 ml/m³: <u>olfakt. Epithel:</u> Degeneration 8/10, Entzündung 6/10, <u>Blut:</u> Retikulozyten u. Heinz-Körper ↑, ♀: KG ↓, <u>Herz:</u> rel. Gewicht ↑ 111%*, ♂: <u>Milz:</u> Gewicht ↑, Dunkelfärbung, Stauung, extramedulläre Hämatopoese, rote Pulpa ↑; 1000 ml/m³: KG ↓, Hinweis auf Zyanose, <u>Nasenmuschel:</u> chron. Entzündung, <u>Fettgewebe:</u> reduziert, <u>olfakt. Epithel:</u> Degeneration 10/10, Entzün- dung 10/10, <u>Milz:</u> Gewicht ↑, rote Pulpa der Milz ↑, Dun- kelfärbung, extramedulläre Hämatopoese, ♀: <u>Magen:</u> Ödeme in der Submukosa, ♂: <u>Blut:</u> Hämoglobin ↓*, <u>Leber:</u> Entzündung u. Nekrosen (1/5), ver- mehrte Vakuolenbildung, <u>Niere:</u> Granula in Zellen der proximalen Tubuli ↓	
Ratte, F344, je 5 ♀, ♂	6 Wochen, 0, 100, 350, 1000 ml/m ³ 6 h/d, 5 d/w	Kontrolle: MetHb ♀: 0,4%, ♂: 0,6%; 100 ml/m³: MetHb ↑ ♀: 4,7%*, ♂: 2,3%; 350 ml/m³: MetHb ↑* ♀: 26,9%*, ♂: 10,7%*, nur Blutuntersuchung: keine weiteren Unter- suchungen	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 10 ♀, ♂ Histopathol. je 5 ♀, ♂	13 Wochen, 0, 100, 350, 1000 ml/m ³ 6 h/d, 5 d/w	Kontrolle: MetHb ♀: 0,5%, ♂: 0,4%; 100 ml/m³: LOAEC geringe Speicheldrüsenef- fekte, Blut: MetHb ↑ ♀: 5,3%, ♂: 2,4%, nach 19h ♀: 0,8%, ♂: 0,4%, Milz: histopatholog. Veränderungen (10/10, Kongestion), extramedulläre Hämatopoese (6/10), ♀: KG ↓, Fellpflege ↓, Leber: degenerierte Hepa- tozyten mit vermehrter Vakuolenbildung (1/10, minimal), Blut: Hämoglobin ↓*; ab 350 ml/m³: Zyanose Grad 1, Augen: getrübt u. dunkelrot, Blut: MetHb ↑* ♀: 30,7%*, ♂: 12,9%*, nach 19h ♀: 0,8%, ♂: 0,6%, Retikulozyten u. Heinz-Körper ↑, Glukose ↓*, olfakt. Epithel: geringfügige Degeneration (4/10), Entzündungen (4/10), Milz: histopathol. Veränderungen, extramedullä- re Hämatopoese (7/10), Leber: vermehrte Vakuolenbildung, ♀: KG ↓*; 1000 ml/m³: KG ↓*, Zyanose Grad 2, Nasenmuschel: Entzündung, Blut: MetHb ↑ ♀: 61,8%* (nach 4 h: 64,1%; nach 19 h: 1,9%*), ♂: 50,7%* (nach 4 h: 58,6%; nach 19 h: 1,5%*), olfakt. Epithel: Entzündung (9/10), mäßi- ge Degeneration (10/10), Leber: rel. Gewicht ↑*, Niere: Granula in Zellen der proximalen Tubuli ↓, ♀: Blut: Hämatokrit ↑*, AP ↑*, Bilirubin ↑*, Erythrozyten ↓, ♂: Blut: Hämoglobin ↓*, Erythrozyten ↓*	
Ratte, Long-Evans, je 40 ♀, ♂	2 Jahre, 0, 84, 168 ml/ m ³ 7 h/d, 5 d/w	84 ml/m³: LOAEC, Körpergewichtsentwick- lung ↓ (≈10%), keine weiteren Untersuchungen	Griffin et al. 1988

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, je 5 ♀, ♂	4 Tage, 0, 100, 350, 1000, 2000, 4000 ml/m ³ 6 h/d	350 ml/m³: <u>Lunge</u> : dunkle Foci (2/10); 1000 ml/m³: NOAEC; ab 2000 ml/m³: Körperfett ↓, Thymusatrophie, mühsame Atmung, Galle oder Blut im Gastroin- testinaltrakt, Benommenheit, Koordinationsstö- rungen, nach 3 Expositionen: 2 Tiere verendet; 4000 ml/m³: mühsame Atmung, Bewusstlosig- keit, nach 2 Expositionen: alle Tiere verendet	Dow Chemical Company 1982 a; Gushow et al. 1982
Maus, B6C3F1, je 5 ♀, ♂	4 Wochen, 0, 100, 350, 1000 ml/m ³ 6 h/d, 5 d	ab 100 ml/m³: LOAEC <u>Blut</u> : Harnstoff-Stickstoff ↓*, AP ↓, ♀: <u>Speicheldrüse</u> : Granula ↓ (5/5), Eosinophilie ↓ (5/5), <u>Thymus</u> : rel. Gewicht ↓* 78%, ♂: <u>Niere</u> : rel. Gewicht ↓*; ab 350 ml/m³: <u>Blut</u> : Retikulozyten u. Heinz-Körper ↑, <u>olfakt. Epithel</u> : Degenerationen (8/8), Hyperplasien (6/8), ♀: Hepatozyten: Degeneration mit Va- kuolenbildung (1/5); 1000 ml/m³: <u>Blut</u> : Harnstoff-Stickstoff ↓*, <u>olfakt. Epithel</u> : Degenerationen (9/9), Hyperplasien (9/9), <u>Leber</u> : vermehrte Vakuolenbildung, ♀: <u>Leber</u> : rel. Gewicht ↑ 117%*, <u>Herz</u> : rel. Gewicht ↓*, ♂: <u>Blut</u> : Hämoglobin ↑*, Hämatokrit ↑*, Ery- throzyten ↑*	
Maus, B6C3F1, je 10 ♀, ♂ Histopathol. je 5 ♀, ♂	13 Wochen, 0, 100, 350, 1000 ml/m ³ 6 h/d, 5 d/w	ab 100 ml/m³: LOAEC ♀: <u>olfakt. Epithel</u> : glanduläre Hyperplasie (1/5), <u>Niere</u> : rel. Gewicht ↑*; ab 350 ml/m³: <u>Blut</u> : MetHb ↑* ♀: 5,8%*, ♂: 6,6%*, Retikulozyten u. Heinz-Körper ↑, <u>olfakt. Epithel</u> : Degeneration (9/10), Hyperpla- sien (10/10), <u>Leber</u> : zytoplasmatische Homogenität in der zentrilobulären Region ↑, ♀: <u>Herz</u> : rel. Gewicht ↓*, ♂: <u>Testes</u> : rel. Gewicht ↑*; 1000 ml/m³: <u>Blut</u> : MetHb ↑* ♀: 20,8%*, ♂: 36,4%*, <u>olfakt. Epithel</u> : Degeneration (10/10), Hyperplasien (10/10), ♂: mehrkernige Spermien	

* p<0,05; AP: Alkalische Phosphatase, chron.: chronisch; KG: Körpergewicht, MetHb: Methämoglobin; olfakt.: olfaktorisch; rel.: relativ

Tab. 3 Körpergewichtsentwicklung in vierwöchigen Intervallen nach inhalativer Exposition (Griffin et al. 1988)

Expo- sitions- woche	männlich					weiblich				
	0 ml/m ³	84 ml/m ³	168 ml/m ³	0 ml/m ³	84 ml/m ³	168 ml/m ³	0 ml/m ³	84 ml/m ³	168 ml/m ³	
	g KG	g KG	% d.K.	g KG	% d.K.	g KG	g KG	% d.K.	g KG	% d.K.
0	191	188	98,4	195	102,1	164	167	101,8	161	98,2
4	344	319	92,7	330	95,9	225	224	99,6	217	96,4
8	415	384	92,5	393	94,7	250	249	99,6	240	96,4
12	464	423	91,2	437	94,2	265	259	97,7	256	96,6
16	490	457	93,3	467	95,3	274	269	98,2	259	94,5
20	517	490	94,8	498	96,3	286	283	99,0	273	95,5
24	537	508	94,6	522	97,2	294	291	99,0	280	95,2
31	586	546	93,2	553	94,4	311	306	98,4	291	93,6
35	592	559	94,4	565	95,4	323	310	96,0	294	91,0
39	600	563	93,6	576	96,0	326	314	96,3	297	91,1
43	610	577	94,6	587	96,2	335	324	96,7	306	91,3
47	634	592	93,4	598	94,3	349	336	96,3	316	90,5
51	660	614	93,0	631	95,6	367	347	94,6	326	88,8
55	670	631	94,2	648	96,7	375	358	95,5	330	88,0
59	660	614	93,0	641	97,1	365	344	94,2	320	87,7
64	692	645	93,2	674	97,4	393	373	94,9	342	87,0
68	703	644	91,6	669	95,2	402	378	94,0	347	84,4
72	712	644	90,4	676	94,9	411	386	93,9	357	86,9
76	708	646	91,2	679	95,9	412	385	93,4	358	86,9
80	662	644	97,3	664	100,3	395	385	97,5	355	89,9
84	669	606	90,6	626	93,4	402	375	93,3	352	87,6
88	688	643	93,5	649	94,3	414	385	93,1	367	88,6
92	686	642	93,6	650	94,8	418	379	90,7	374	89,5
96	700	654	93,4	644	92,0	424	390	92,0	387	91,3
100	703	657	93,5	656	93,3	424	397	93,6	381	89,5
104	686	645	94,0	653	95,2	439	386	87,9	382	87,0

% d.K.: in Prozent der Kontrollgruppe

Die Fortführung des Versuches (siehe Abschnitt 5.7) ergab nach zwei Jahren keine deutlich signifikanten Veränderungen des Körpergewichtes und der hämatologischen Parameter (Heicklen et al. 1981).

Fazit

Bei Ratten zeigten sich in der 13-Wochen-Studie ab 100 ml Nitroethan/m³ erhöhte MetHb-Werte, die von histopathologischen Effekten in der Milz begleitet wurden und sich dosisabhängig verstärkten. Bei Mäusen traten erhöhte MetHb-Werte erst bei 350 ml/m³ auf. Degenerationen und Hyperplasien des olfaktorischen Epithels wurden bei beiden Spezies ab 350 ml Nitroethan/m³ beobachtet, jedoch ohne eine Wirkungsverstärkung mit der Zeit. Effekte auf das olfaktorische Epithel bei 100 ml/m³ wurden nur bei einer weiblichen Ratte nach vier Wochen und bei einer weiblichen Maus nach 13 Wochen beobachtet. Die beobachteten Lebereffekte traten in der niedrigsten Konzentration bei nur einer männlichen Ratte mit minimaler Ausprägung auf und verstärkten sich dosisabhängig. Für die Milzeffekte und die MetHb-Bildung ergibt sich eine LOAEC von 100 ml/m³. In der 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie traten reduzierte Körpergewichtsentwicklungen bei Ratten mit einer LOAEC von 84 ml/m³ auf.

5.2.2 Orale Aufnahme

Es liegen keine Studien mit Nitroethan vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Es liegen keine Studien mit Nitroethan vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Nitroethan (0,5 ml; 96,52% Nitroethan; 0,01% Nitromethan; 3,38% 2-Nitropropan; 0,022% Wasser, alle Angaben Gew.-%) wurde 24 Stunden lang unverdünnt unter okklusiven Bedingungen auf die geschorene intakte und abradierete Haut von sechs Albino-Kaninchen aufgetragen. An der intakten Haut wurden keine Effekte beobachtet (Irritationsindex 0). Bei einem Kaninchen zeigten sich leichte Erytheme und Ödeme an der abradiereten Haut (Irritationsindex 0,1; kein Maximum angegeben). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 48 Stunden waren keine Reizwirkungen mehr zu beobachten (Dow Chemical Company 1982 b).

Das wiederholte semiokklusive Auftragen von Nitroethan auf das Ohr eines Kaninchens führte zu minimalen Hautablösungen, das wiederholte Auftragen auf die abradierete Haut zu leichten Rötungen und einer Schorfbildung. Die Effekte verschwanden nach der letzten Applikation (ECHA 2015).

5.3.2 Auge

In einer Untersuchung aus dem Jahre 1940 wirkte Nitroethan schwach reizend auf das Auge von Kaninchen (Begründung 2000).

Keine Reizwirkungen traten bei sechs Albino-Kaninchen nach Instillation von 0,1 ml Nitroethan in den Bindehautsack des rechten Auges nach 24, 48 oder 72 Stunden auf (Dow Chemical Company 1974).

Bei zwei von sechs Neuseeland-Kaninchen wirkte die Applikation von 0,1 ml Nitroethan in das rechte Auge nach 24 Stunden leicht reizend (Reizindex 6,2 von 110 nach Draize). Die Wirkung war 72 Stunden nach der Behandlung abgeklungen (ECHA 2015).

Die Instillation von 0,1 ml unverdünntem Nitroethan in den Bindehautsack des Auges führte nur bei einem von sechs Albino-Kaninchen zu einem mäßigen Tränenfluss nach 48 Stunden. Weitere Reizwirkungen traten nicht auf (NTP 2014).

In einer weiteren Untersuchung wurde bei sechs Albino-Kaninchen 0,1 ml Nitroethan in ein Auge appliziert und das Auge eine Sekunde geschlossen gehalten. Nach zwei Stunden traten geringe Augenreizungen auf (Reizindex 12 von maximal 110 nach Draize), die nach 24 Stunden abgeklungen waren (k. w. A.; ECHA 2015).

Direkter Kontakt von unverdünntem Nitroethan mit dem Auge erzeugte leichte Schmerzen und minimale, transiente Bindehautreizungen bei Ratten und Mäusen (k. w. A.; Dow Chemical Company 1982 a).

Fazit

Nitroethan wirkt schwach reizend auf Haut, Auge und Respirationstrakt des Kaninchens (siehe auch Begründung 2000).

5.4 Allergene Wirkung

In einer auch als Draize-Test bezeichneten Untersuchung erhielten 10 männliche Meerschweinchen (k. w. A.) zunächst zwei intradermale Injektionen von 10% Nitroethan (97,7% Nitroethan; 0,13% Nitromethan; 1,8% 2-Nitropropan und 0,024% Wasser) in 10%iger Konzentration in physiologischer Kochsalzlösung (0,05 ml für die erste und 0,1 ml für die zweite Injektion). Da hierauf irritative Reaktionen auftraten, erfolgte die dritte Injektion mit 0,1 ml einer 5%igen Zubereitung und die folgenden sieben Injektionen jeweils mit 0,1 ml einer 1%igen Zubereitung. Bei der zwei Wochen nach der letzten Injektion erfolgten intradermalen Auslösebehandlung zeigte keines der Tiere eine Reaktion auf die 1%ige Zubereitung (ECHA 2015).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Zwei-Generationen-Studie mit 40 männlichen und 40 weiblichen Tieren pro Gruppe zeigte die inhalative Exposition (Ganzkörper) gegen $11,5 \pm 2,9$ ml Nitroethan/m³ zusammen mit $7,8 \pm 1,2$ ml Diethylhydroxylamin/m³ und Diethylaminhydrogensulfit-Dampf an fünf Tagen in der Woche und sechs bis zehn Stunden pro Tag

in Bezug auf die Anzahl lebend geborener Nachkommen und Anzahl der Nachkommen pro Wurf keine Unterschiede zur Kontrolle (Heicklen et al. 1979).

Es liegen keine Studien mit reinem Nitroethan vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die mikroskopische Untersuchung der Nachkommen einer Zwei-Generations-Studie gegen ein Nitroethan-Gemisch ergab keine auffälligen Befunde (siehe auch Abschnitt 5.5.1; Heicklen et al. 1979). Teratogenität wurde nicht untersucht.

Es liegen keine Studien mit reinem Nitroethan vor.

5.6 Genotoxizität

In vitro zeigte Nitroethan kein genotoxisches Potential in Bakterien. Negative Ergebnisse wurden auch im HPRT-Test an CHO-Zellen erhalten. Nitroethan erzeugte in vivo nach einmaliger oraler Gabe von 0, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG keine Mikronuklei in Erythrozyten des Knochenmarkes von Mäusen (Begründung 2000; Dow Chemical Company 1980; ECHA 2015; Warner et al. 1988).

5.7 Kanzerogenität

In einer 2-Jahre-Inhalationsstudie mit Expositionen gegen 0, 84 oder 168 ml Nitroethan/m³ wurden bei Long-Evans-Ratten keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet (Griffin et al. 1988; Begründung 2000).

In einer 2,5-Jahre-Inhalationsstudie wurden Gruppen von 18 weiblichen und 25 männlichen Long-Evans-Ratten gegen 0 oder 9±2 ml Nitroethan/m³ zusammen mit 9±1 ml Diethylhydroxylamin/m³ und Diethylaminhydrogensulfit-Dampf (Konzentration nicht angegeben) exponiert. Die Exposition erfolgte 12 Stunden täglich an sechs Tagen in der Woche. Das Auftreten eines Hauttumors (Hämangioendotheliom, in Lymphgefäße metastasierend) bei einem exponierten männlichen Tier nach drei Monaten wurde als nicht substanzbedingt bewertet. Bei zwei von zehn untersuchten männlichen Tieren traten Tumoren in den Hoden auf (post mortem, k. w. A.). In den parallel geführten Gruppen mit 16±3 Diethylhydroxylamin/m³ oder 12–27 ml Diethylhydroxylamin/m³ und jeweils Diethylaminhydrogensulfit-Dampf wurden auch Hodentumoren gefunden (1/7 und 1/12) (DuPont Chem 1976; Heicklen et al. 1981).

Swiss-Mäuse zeigten in einer 2-Jahre-Inhalationsstudie mit 0 oder 10±4 ml Nitroethan/m³ zusammen mit 10±4 ml Diethylhydroxylamin/m³ und Diethylhydrogensulfit-Dampf (<1 ml/m³) einen signifikanten Anstieg der Inzidenz an primären Hauttumoren (Fibrosarkome) bei den männlichen (exponierte Tiere 24%, Kontrolle 8%), jedoch nicht bei den weiblichen Tieren (Heicklen et al. 1982).

Fazit

Nitroethan zeigte keine kanzerogene Wirkung in Ratten. Das Auftreten von Hauttumoren und Tumoren in den Testes durch ein Nitroethan enthaltendes Gemisch

wurde durch die Studie mit deutlich höheren Nitroethan-Konzentrationen nicht bestätigt.

6 Bewertung

Kritische Effekte sind die sensorische Reizwirkung, die MetHb-Bildung mit begleitenden Effekten auf die Milz und eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung nach inhalativer Exposition gegen Nitroethan.

MAK-Wert. Es liegen keine ausreichenden Daten mit Nitroethan beim Menschen vor. Die vorliegenden Daten der akuten Toxizität von Nitroethan bei Kindern lassen keine Rückschlüsse auf eine chronische Nitroethanbelastung zu. Für die Ableitung eines MAK-Wertes werden daher tierexperimentelle Studien herangezogen.

Aus einer 2-Jahre-Inhalationsstudie zur Kanzerogenität an Ratten (Griffin et al. 1988) ergibt sich eine LOAEC von $84 \text{ ml/m}^3 \triangleq 261 \text{ mg/m}^3$. Bei dieser Konzentration waren phasenweise verzögerte Körpergewichtsentwicklungen von bis zu 10% bei männlichen und weiblichen Tieren aufgetreten. Jedoch war nur bei den weiblichen Tieren eine Dosisabhängigkeit zu erkennen. Die MetHb-Bildung wurde in dieser Studie nicht bestimmt.

In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten und Mäusen (Dow Chemical Company 1982 a) führte Nitroethan zu MetHb-Bildung, die von histopathologischen Effekten in Milz und Leber begleitet wurde und sich dosisabhängig verstärkte. Die MetHb-Bildung betrug bei weiblichen Ratten bei der niedrigsten Konzentration von $100 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ ca. 5,3% und bei männlichen Ratten ca. 2,4%. Alle Ratten zeigten bereits bei der niedrigsten Konzentration von 100 ml/m^3 in der Milz Kongestion und alle männlichen Ratten sowie ein weibliches Tier extramedulläre Hämatopoese. Eine Benchmark-Berechnung ist somit nicht möglich. Die Lebereffekte waren erst ab 350 ml/m^3 in beiden Spezies evident. Bei den Mäusen traten Reizwirkungen am olfaktorischen Epithel auf, die jedoch in der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 100 ml/m^3 noch nicht signifikant waren. Bei den weiblichen Mäusen wurden ab 100 ml/m^3 signifikante Erhöhungen der relativen Nierengewichte beobachtet. Dieser Effekt verstärkte sich jedoch nicht bei höheren Konzentrationen. Ein Anstieg der MetHb-Bildung trat bei den Mäusen erst ab 350 ml/m^3 auf.

Aus den beobachteten Wirkungen auf die Milz, den MetHb-Spiegel sowie die KG-Entwicklung ergeben sich die folgenden Möglichkeiten der Ableitung eines MAK-Wertes.

Eine NAEC wird aus der LOAEC für systemische Effekte in der Milz von 100 ml/m^3 bei Ratten in der 13-Wochen-Studie (1:3) abgeleitet. Unter der Berücksichtigung, dass die Effekte sich bei chronischer Exposition verstärken können (1:2), ergibt sich eine Konzentration von ca. 20 ml/m^3 . Da Effekte auf die Milz bei Ratten stärker ausgeprägt sind als bei Menschen, wie Studien mit dem MetHb-Bildner Anilin zeigen (Nachtrag „Anilin“ 2007), wird eine NAEC der systemischen Toxizität für den Menschen in gleicher Höhe angenommen. Aus der Molmasse von $75,07 \text{ g/mol}$, dem Dampfdruck von $20,8 \text{ hPa}$ und dem log Kow von $0,18$ ergibt sich nach der Formel von Buist et al. (2012) ein Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von ca. 800. Damit ist die Berücksichtigung des

erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz im Vergleich zum Tierversuch notwendig, woraus sich ein MAK-Wert von 10 ml/m^3 ergäbe (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste 2016).

Die Erhöhung des MetHb-Spiegels beim Menschen über den Wert von 1,5% hinaus ist als Expositionsmarker anzusehen; sie zeigt eine Exposition gegen MetHb-Bildner an. Gesundheitsschädliche Effekte durch MetHb sind bis zu einem MetHb-Spiegel von 5% nicht zu erwarten (Drexler und Greim 2008). Es ist aber bekannt, dass der Mensch empfindlicher auf eine MetHb-Bildung reagiert als die Ratte. Es gibt keine Humandaten zu Nitroethan, die eine Quantifizierung dieser unterschiedlichen Empfindlichkeit ermöglichen. Zum Vergleich kann aber die MetHb-Bildung nach Inhalation von Anilin herangezogen werden. Beim Menschen führt eine 6-stündige Exposition gegen 2 ml Anilin/m^3 zu einer Zunahme des MetHb-Spiegels von 0,7% auf 1,2%, also einem Inkrement von 0,5% (Käferlein et al. 2014). Bei linearer Extrapolation wäre beim Menschen das Inkrement des MetHb-Spiegels bei einer Anilin-Exposition von 24 ml/m^3 6%. Bei Ratten führt eine 6-stündige Exposition gegen 24 ml Anilin/m^3 zu einer messbaren Erhöhung des Basalspiegels von MetHb um ca. 1,2% (Pauluhn 2004). Die Erhöhung des MetHb-Spiegels beim Menschen nach Anilin-Exposition ist also um das 5-Fache (6:1,2) höher als bei der Ratte. Wird dieser bei der Anilin-Exposition ermittelte Speziesunterschied auf Nitroethan übertragen, würde der bei Ratten bei $100 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ aufgetretene MetHb-Spiegel von max. 5,3% der MetHb-Bildung beim Menschen bei einer Konzentration von $20 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ (100:5) entsprechen. Da beim Menschen bei bis zu 5% MetHb nicht mit adversen Effekten zu rechnen ist, wird ein zweifacher Abstand zu einem wie oben abgeleiteten MAK-Wert von 10 ml/m^3 als ausreichend angesehen.

Die reduzierte KG-Entwicklung von Ratten in der Kanzerogenitätsstudie weist eine LOAEC von 84 ml/m^3 auf. Zur Extrapolation auf eine NAEC wird aufgrund des marginalen Effektes ein Faktor 2 als ausreichend erachtet. Wird die entsprechende Konzentration für den Menschen nach dem üblichen Vorgehen der Kommission bei der Hälfte der NAEC festgesetzt und das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Tierversuch für die Extrapolation herangezogen, kann aus diesem Effekt ebenfalls ein MAK-Wert von $10 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ abgeleitet werden.

Es wird für Nitroethan ein MAK-Wert von 10 ml/m^3 festgelegt.

Spitzenbegrenzung. Da Reizwirkungen am olfaktorischen Epithel nach inhalativer Exposition bei Ratten und Mäusen nur minimal bei $100 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ und erst signifikant bei 350 ml/m^3 auftraten, sind sie nicht grenzwertbestimmend. Ein empirischer Vergleich ergab, dass die chronische NOAEC für histologisch nachweisbare adverse Effekte im olfaktorischen Epithel von Ratten maximal zweimal höher ist als die akute NOAEC für sensorische Reizwirkungen am Auge und am Atemtrakt des Menschen (Brüning et al. 2014). Aus den minimalen Effekten bei $100 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ kann demnach aus den Tierversuchen abgeleitet werden, dass ein Wert von 50 ml/m^3 ausreichend wäre, um Reizwirkungen beim Menschen zu vermeiden. Der Beginn der sensorischen Reizwirkung liegt beim Menschen bei $100 \text{ ml Nitroethan/m}^3$ (310 mg/m^3) (k. w. A.; Ruth 1986).

Die Ableitung des MAK-Wertes beruht deshalb auf den bei Ratten durch Nitroethan hervorgerufenen signifikanten Milzeffekten, der Erhöhung der MetHb-Werte bis zum

Beginn der Adversität sowie der beeinträchtigten KG-Entwicklung. Deshalb wird Nitroethan der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Die vorliegenden Humandaten zeigen einen verzögerten Beginn der MetHb-Bildung nach oraler Nitroethan-Aufnahme und weisen auf eine Halbwertszeit des Nitroethans von mindestens acht Stunden hin, woraus ein Überschreitungsfaktor von 8 resultieren würde. Da eine sensorische Reizwirkung beim Menschen bereits bei 100 ml Nitroethan/m³ beginnt, wird ein Überschreitungsfaktor von 4 festgesetzt.

Fruchtschädigende Wirkung. Es gibt keine Daten zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit reinem Nitroethan. Ein Nitroethan-Gemisch zeigt keine Effekte in einer Zwei-Generationen-Studie; die Studie reicht jedoch für die Bewertung nicht aus, da Untersuchungen zur Teratogenität fehlen.

Daher wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe D beibehalten.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Es gibt keinen Hinweis auf eine krebserzeugende Wirkung in einer Studie an Ratten. Das Auftreten von Hauttumoren und Tumoren in den Testes durch ein Nitroethan enthaltendes Gemisch wurde durch die Studie mit deutlich höheren Nitroethan-Konzentrationen nicht bestätigt.

Nitroethan ist nicht mutagen in Bakterien und nicht genotoxisch in Säugerzellen. Bei Mäusen führt Nitroethan nicht zur Bildung von Mikronuklei im Knochenmark. Damit gibt es auch keine Anhaltspunkte für ein genotoxisches Potential. Das steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zahlreicher Untersuchungen, die gezeigt haben, dass primäre Nitroalkane im Gegensatz zu den sekundären generell nicht genotoxisch und nicht kanzerogen sind.

Es erfolgt auch weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene und Keimzellmutagene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von 500 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen. Aus der systemischen auf den Menschen übertragenen NAEC von 31 mg/m³ ergibt sich bei 10 m³ Atemvolumen eine systemisch tolerable Menge von 310 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut über der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Da keine positiven Befunde zur haut- und atemwegsensibilisierenden Wirkung beim Menschen und keine positiven Befunde in tierexperimentellen Untersuchungen vorliegen und eine auch als Draize-Test bezeichnete Untersuchung ein negatives Ergebnis lieferte, erfolgt weiterhin weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

7 Literatur

Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal

- G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Cossum PA, Beauchamp RO Jr, Rickert DE (1990) Nitroethane. In: Snyder R (Hrsg) *Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents*, Bd 2, Nitrogen and phosphorus solvents, Elsevier, Amsterdam, Niederlande, 377–382
- Curry S (1982) Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 11: 214–221
- Davis RA (1993) Aliphatic nitro, nitrate, and nitrite compounds. In: Clayton GC, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Wiley & Sons, New York, NY, USA, 599–662
- Dow Chemical Company (1974) Testing of materials for eye irritation in rabbits. Substances labelled Nitromethane, Nitroethane, and 2-Nitropropane. Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1980) Evaluation of chloroethene VG and its components in the Ames' Salmonella/mammalian microsome mutagenicity assay. Midland MI, USA: Dow Chemical Company, Health Environ Sci, Toxicol Res Lab, 1980; available from NTIS, Springfield VA, USA
- Dow Chemical Company (1982 a) Nitroethane: a 4-day and 13-week inhalation study in rats and mice. Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1982 b) skin irritation potential of nitroethane (P-1355). Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Drexler H, Greim H (Hrsg) (2008) *Methämoglobin-Bildner, Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW)*, 15. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- DuPont Chem (1976) Toxicological testing of rats subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylaminehydrogensulfite. EPA Doc No-88-920009568, DuPont Chem, Newark, DE, USA, unreviewed
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on nitroethane (CAS Number 79-24-3), joint submission/individual submission, first publication 02.05.2013, last modification 27.12.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- European Commission (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2012) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for nitroethane. European Commission SUM 1839, September 2012, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=8945&langId=en>
- 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
- Griffin TB, Stein AA, Coulston F (1988) Chronic inhalation exposure of rats to vapors of nitroethane. *Ecotoxicol Environ Saf* 16: 11–24
- Grover J, Crouch BI, Bjerk P, Logan G, Rollins D (1996) Methemoglobinemia from fingernail products containing nitroalkanes. *J Toxicol Clin Toxicol* 34: 553–554
- Gushow TS, Bell TJ, Burek JD, Potts WJ, Mc Kenna MJ (1982) Nitroethane: a 13-week inhalation toxicity study in rats and mice (Abstract). *Toxicologist* 2: 160
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719

- Heicklen J, Partymiller K, Kelly N, Sapanski W, Putman C, Billups LH (1979) Three-generation reproduction study in mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethyl hydrogen sulfite. *Environ Res* 20: 450–454
- Heicklen J, Meagher JF, Weaver J, Kelly N, Partymiller K, Latt R, Ferguson F, Putman C, Sapanski W, Billups L (1981) Toxicological testing of rats subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ Res* 26: 258–273
- Heicklen J, Lundgard R, Partymiller K (1982) Chronic inhalation study of mice subjected to diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulphite. *Environ Res* 27: 277–289
- Hornfeldt CS, Rabe WH (1994) Nitroethane poisoning from an artificial finger nail remover. *J Toxicol Clin Toxicol* 32: 321–324
- Jarolim P, Lahav M, Liu S-C, Palek J (1990) Effect of hemoglobin oxidation products on the stability of red cell membrane skeletons and the associations of skeletal proteins: correlation with a release of hemin. *Blood* 76: 2125–2131
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek EM, Blaszkewicz M, Monsé C, Weiss T, Brüning T (2014) Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1419–1426
- Lai DY, Woo Y, Arcos JC, Argus MF (1982) Nitroalkanes and nitroalkenes. Carcinogenicity and structure activity, relationships, other biological properties, metabolism, environmental significance. *Current Awareness Program Vol. III, Preparation for the Chemical Hazard Identification Branch “Current Awareness” Program*: 1–19, <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/910145X0.PDF?Dockey=910145X0.PDF>
- Matsumoto H, Hylin JW, Miyahara A (1961) Methemoglobinemia in rats injected with 3-nitropropanoic acid, sodium nitrite, and nitroethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 3: 493–499
- NTP (National Toxicology Program) (2014) Toxicity Effects CAS Registry Number: 79-24-3. Testing status of agents at NTP, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- Osterhoudt KC, Wiley CC, Dudley R, Sheen S, Henretlig FM (1995) Rebound severe methemoglobinemia from ingestion of a nitroethane artificial-fingernail remover. *J Pediatr* 126: 819–821
- Pauluhn J (2002) Aniline-induced methemoglobinemia in dogs: pitfalls of route-to-route extrapolations. *Inhal Toxicol* 14: 959–973
- Pauluhn J (2004) Subacute inhalation toxicity of aniline in rats: analysis of time-dependence and concentration-dependence of hematotoxic and splenic effects. *Toxicol Sci* 81: 198–215
- Porter DJT, Bright HJ (1977) Mechanism of oxidation of nitroethane by glucose oxidase. *J Biol Chem* 252: 4361–4370
- Rockwood GA, Armstrong KR, Baskin SI (2003) Species comparison of methemoglobin reductase. *Exp Biol Med* 228: 79–83
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47: A142–A151
- Scott WE (1943) The metabolism of mononitroparaffins. III The concentration of nitroethane, nitrite and nitrate in the blood of rabbits during exposure by inhalation and oral administration. *J Ind Hyg Toxicol* 256: 20–25
- Shepherd G, Grover J, Klein-Schwartz W (1998) Prolonged formation of methemoglobin following nitroethane ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 36: 613–616
- Shugalei IV, Tselinskii IV, Kapitonenko ZV (2012) Kinetics and mechanism of hemoglobin oxidation by nitroethane. *Russ J Gen Chem* 82: 494–503

- Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain individual solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28: 262–266
- Smith DJ, Anderson RC (2013) Toxicity and metabolism of nitroalkanes and substituted nitroalkanes. *J Agric Food Chem* 61: 763–779
- Srivastava S, Alhomida AS, Siddiqi NJ, Puri SK, Pandey VC (2002) Methemoglobin reductase activity and in vitro sensitivity towards oxidant induced methemoglobinemia in swiss mice and beagle dogs erythrocytes. *Mol Cell Biochem* 232: 81–85
- Stokinger HE (1982) Aliphatic nitro compounds, nitrates, nitrites. In: Clayton GC, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Bd 2c, Wiley & Sons, New York, NY, USA, 4141–4208
- Warner JR, Hughes TJ, Claxton LD (1988) Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporization technique with *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ Mutagen* 11, Suppl 11: 111–112
- Wells SR, Anderson DA (1996) Severe methemoglobinemia following nitroethane ingestion (Abstract). *J Toxicol Clin Toxicol* 34: 554
- 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
- Yamazaki H, Inoue K, Mimura M, Oda Y, Guengerich FP, Shirnadu T (1996) 7-Ethoxycoumarin O-deethylation catalyzed by cytochromes P450 1A2 and 2E1 in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 51: 313–319
- Zitting A (1988) Nitroalkanes. In: Heimbürger G, Lundberg P (Hrsg). *Criteria Documents from the Nordic Expert Group*. Arbete och Hälsa 33, Solna, Schweden, 115–163, https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/4078/1/ah1988_33.pdf

abgeschlossen am 24.2.2016