

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1-Nitropropan

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: 1-Nitropropan; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Hautresorption; Reizwirkung; Nase; Entzündung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 1-Nitropropan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):800-821]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb10803d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10803d0063>

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.

1-Nitropropane¹⁾

[1-Nitropropan]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb10803d0063

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 1-nitropropane, considering all toxicity endpoints. The critical effects of 1-nitropropane [108-03-2] were inflammation and degeneration of the olfactory mucosa and inflammation of the squamous epithelium in rats after 28 or 47 days inhalation. The study yielded a NOAEC of 24 ml/m³ for local effects. Since 2014, the Commission uses an empirical approach to set MAK values for substances with critical effects on the upper respiratory tract or the eyes. According to this approach, the MAK value for 1-nitropropane has been lowered from 25 ml/m³ to a concentration of 2 ml/m³. As local effects are critical, the assignment to Peak Limitation Category I is confirmed. The excursion factor of 8 is set as a human volunteer study revealed irritative effects only at considerably higher concentrations. Because there are no studies of teratogenicity, the substance is classified in Pregnancy Risk Group D. Skin contact is expected to contribute significantly to systemic toxicity and 1-nitropropane is designated with an "H". 1-Nitropropane is not genotoxic and data for carcinogenicity are lacking. Sensitization is not expected from the limited data.

Keywords

1-Nitropropan; 1-Nitropropane; 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)

1) Technical products measurably contaminated with 2-nitropropane.

1-Nitropropan¹⁾

[108-03-2]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	2 ml/m³ $\triangleq$ 7,4 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption (2016)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 25°C	13,3 hPa (ECB 2000)
log Kow	0,79 (ECHA 2015)
Wasserlöslichkeit	15 g/l (ECHA 2015)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 3,697 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,271 ml/m³ (ppm)

Im Jahr 1997 wurde für 1-Nitropropanol ein MAK-Wert aus dem Jahr 1963 aufgrund neuer Daten bestätigt (Begründung 1997) und im Jahr 2000 ein Überschreitungsfaktor (Nachtrag 2000) festgelegt. Da eine neue Inhalationsstudie vorliegt, wurde dieser Nachtrag verfasst.

1) Techn. Produkt maßgeblich mit 2-Nitropropan verunreinigt

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1-Nitropropan wirkt am Auge beim Menschen und bei Kaninchen leicht reizend und zeigt keine Reizwirkungen an der Haut von Kaninchen.

In einer Screening-Studie stehen bei inhalativer Exposition von Ratten Degenerationen und Entzündungen des olfaktorischen Epithels und des Plattenepithels in der Nase ab 48 ml/m³ im Vordergrund. Verminderte Futteraufnahme und reduziertes Körpergewicht beginnen in dieser Studie bei einer Konzentration von 96 ml/m³.

Die nach oraler Gabe ab 30 mg 1-Nitropropan/kg KG an Ratten beobachtete reduzierte Körpergewichtsentwicklung und Futteraufnahme sind auf Irritationen durch die Schlundsondengabe zurückzuführen.

Verminderte Wurfgrößen zeigen sich in einer Screening-Studie mit Ratten bei der höchsten Konzentration von 96 ml/m³ nach einer 47-tägigen Exposition.

1-Nitropropan wirkt nicht hautsensibilisierend und zeigt kein genotoxisches und kanzerogenes Potential.

2 Wirkungsmechanismus

Die im Vergleich zu 2-Nitropropan geringe Lebertoxizität und die fehlende Kanzerogenität von 1-Nitropropan könnten durch schnelle Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung zu erklären sein (Haas-Jobelius et al. 1989).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

1-Nitropropan kann über den Gastrointestinaltrakt und über die Lunge aufgenommen werden. Ein Teil wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Ein Metabolit des Nitropropans ist Nitrit, welches mit dem Urin als Nitrat ausgeschieden wird (NLM 2006).

Die einmalige intraperitoneale Gabe von 40 mg 1-[1-¹⁴C]Nitropropan/kg KG an fünf männliche Ratten führte nach 48 Stunden zu einer Ausscheidung der Radioaktivität von 16,5% mit dem Urin und 1,7% mit den Faeces. Der Hauptausscheidungsweg verlief über die Lunge mit 73% der Radioaktivität (davon 10,3% als unveränderte Substanz) mit einer maximalen Abatmung nach 12 bis 16 Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 55,4±9,3 Minuten. Weitere 6 bis 7% der Radioaktivität wurden in den Organen und den Knochen wiedergefunden. Die höchste Radioaktivität trat in Leber, Magen, Niere und Knochenmark auf. Viele andere Organe zeigten Radioaktivitäts-Werte, die ähnlich den Werten des Plasmas waren (Haas-Jobelius et al. 1989).

Nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 5 mg 1-[1-¹⁴C]Nitropropan/kg KG an Schimpansen wurden 14,8% der Radioaktivität mit dem Urin und 1,2% mit den Faeces ausgeschieden. Die Autoren machten keine Angaben zur Abatmung über die Lunge (siehe Abschnitt 3.2; Haas-Jobelius et al. 1989).

Extrahierte menschliche Haut wurde hitzebehandelt und die Epidermis in eine statische Diffusionszelle eingesetzt. Die Rezeptorflüssigkeit war eine physiologische Kochsalzlösung mit 6% Polyethylenglykol-20-oleylether. Für die Bestimmung der Penetrationsrate im Fließgleichgewicht wurde eine nicht erschöpfbare Dosis von 1200 µl unverdünntem 1-Nitropropan/cm² verwendet. Für die Bestimmung von Kurzzeitfluxen nach 10 und 60 Minuten wurden 20 µl/cm² eingesetzt. Die Penetrationsrate im Fließgleichgewicht betrug 180 µg/cm² und Stunde. Die Penetrationsrate nach 10 Minuten war 1218,5 µg/cm² und Stunde, nach 60 Minuten 178,9 µg/cm² und Stunde (Dow Chemical Company 1989; Fasano und McDougal 2008). Aus dem letzteren Wert berechnet sich eine Aufnahme von 358 mg bei einer Exposition von 2000 cm² Hautfläche und einer Stunde Expositionszeit. Der Wert ist vermutlich eine Überschätzung, weil der elektrische Widerstand der Haut nach der Applikation nur halb so hoch war wie vor der Applikation, was auf eine gewisse Schädigung der Haut hindeutet. Außerdem vermuten die Autoren, dass der Polyethylenglykolether in der Rezeptorphase als Penetrationsbeschleuniger wirkte.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 236, 28 bzw. 44 µg/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 472, 56 bzw. 88 mg entsprechen.

Damit sind 358 mg aus der In-vitro-Studie nicht im Widerspruch mit den nach den Modellen berechneten Aufnahmemengen.

3.2 Metabolismus

Primäre aliphatische Nitroverbindungen können hydroxyliert werden, wobei aus dem hypothetisch entstandenen geminalen Hydroxy-Nitro-Intermediat unter Freisetzung von Nitrit das korrespondierende Aldehyd entsteht (Ullrich et al. 1978). Nitroalkane oxidieren nur langsam. Für den oxidativen, metabolischen Abbau von 1-Nitropropan wird folgender Weg vorgeschlagen (Abbildung 1; Lai et al. 1982):

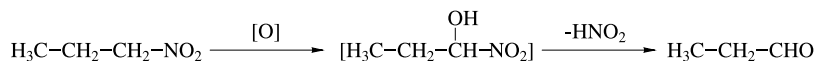


Abb. 1 Oxidativer, metabolischer Abbau von 1-Nitropropan

In-vitro-Studien mit Lebermikrosomen von Ratten zeigten, dass Nitroalkane durch ein mikrosomales Cytochrom-P450-Monooxygenase-System und verschiedene Flavoenzym-Oxidasen denitrifiziert werden können (Davis 1993; Stokinger 1982).

Die inhalative Exposition von Ratten gegen 1-Nitropropan führte zu einer leichten Induktion an Cytochrom P450 (22–28%), während die Exposition gegen 2-Nitropropan eine Abnahme an Cytochrom P450 bewirkte. Möglicherweise wird ein Intermediat nicht gebildet, das für die Hemmung des Cytochrom P450 durch 2-Nitropropan verantwortlich ist (siehe Abschnitt 5.2.1; Haas-Jobelius et al. 1992).

Die oxidative Denitrifizierung von 1-Nitropropan durch Phenobarbital-induzierte Rattenlebermikrosomen verlief mit einer Geschwindigkeit von 0,6 nmol/Minute und mg Protein. Damit war die Reaktion langsamer als die Denitrifizierung des homologen sekundären Nitroalkans 2-Nitropropan, welches mit einer Rate von 2,4 nmol/Minute und mg Protein metabolisiert wurde. Die Geschwindigkeit wurde über die Nitritbildung verfolgt (Ullrich et al. 1978).

Nitro-Verbindungen können durch Nitroreduktasen zu Hydroxylamin oder Amin reduziert werden. Nitroreduktasen sind in Bakterien und in der Leber von Säugetieren nachgewiesen worden (Williams et al. 1989). Die reduktive Verstoffwechselung könnte zur MetHb-Bildung führen, die in geringem Maße nach 1-Nitropropan-Gabe an Ratten beobachtet wurde (Dow Chemical Company 1996).

Die einmalige intraperitoneale Gabe von 40 mg 1-[1-¹⁴C]Nitropropan/kg KG an fünf männliche Ratten führte zu einer Abatmung von 72,5% der aufgenommenen Menge, davon 10,3% als unveränderte Substanz. Das Hauptprodukt der Abatmung war ¹⁴CO₂, wohingegen Propionaldehyd, analog zum Hauptmetaboliten Aceton von 2-Nitropropan, nicht detektiert werden konnte. Die Hauptmetaboliten im Urin waren 3-Hydroxypropionsäure (12% der Gesamtausscheidung im Urin) und N-Methyl-N-2-(methylsulfinyl)ethylpropionsäure (6% der Gesamtausscheidung im Urin). Die weiteren fünf Metaboliten konnten nicht identifiziert werden (Haas-Jobelius et al. 1989).

Nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 5 mg 1-[1-¹⁴C]Nitropropan/kg KG an Schimpansen wurden fünf Metaboliten im Urin der Schimpansen identifiziert. Die Hauptmetaboliten waren 3-Hydroxypropionsäure (25% der Gesamtausscheidung im Urin) und N-Methyl-N-2-(methylsulfinyl)ethylpropionsäure (30% der Gesamtausscheidung im Urin). Das Auffinden dieser beiden Metaboliten weist darauf hin, dass im ersten Schritt 1-Nitropropan zu Propionsäure abgebaut und im Anschluss die Propionsäure zu 3-Hydroxypropionsäure oder N-Methyl-N-2-(methylsulfinyl)ethylpropionsäure modifiziert wird. Die weiteren Metaboliten konnten nicht charakterisiert werden. Die Autoren machten keine Angaben zur Ausatemluft (siehe Abschnitt 3.1; Haas-Jobelius et al. 1989).

Nach intraperitonealer Gabe von 1-Nitropropan an Ratten und intravenöser Gabe an Schimpansen könnte dessen Biotransformation zu einer Akkumulation ungewöhnlich hoher Gehalte an Propionsäure oder Propionyl-CoA führen. Durch eine Propionat-Überladung und Sättigung von metabolischen Wegen könnten wiederum Reaktionen ablaufen, die zu den nachgewiesenen Metaboliten führen. Die β - oder ω -Oxidation des Propionyl-CoA mit nachfolgender Hydrolyse könnte zur Bildung der im Urin nachgewiesenen 3-Hydroxypropionsäure führen. Der Weg der Entstehung des im Urin nachgewiesenen Hauptmetaboliten N-Methyl-N-2-(methylsulfinyl)ethylpropionsäure ist unbekannt (siehe Abschnitt 3.1; Haas-Jobelius et al. 1989).

Bei pH-Wert 7,4 ist das Gleichgewicht zwischen Propan-1-nitronat und 1-Nitropropan zu 95% zu 1-Nitropropan verschoben (Linhart et al. 1991).

4 Erfahrungen beim Menschen

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

4.1 Einmalige Exposition

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1946 traten bei je 12 weiblichen und männlichen Freiwilligen bei einer 15-minütigen Exposition ab 150 ml 1-Nitropropan/m³ Augenreizungen auf, jedoch keine Reizung an Nase oder Rachen. Die Konzentration von 100 ml/m³ erschien den Freiwilligen tolerabel (Begründung 1997; Nachtrag 2000; Silverman et al. 1946).

Die Geruchsschwelle von 1-Nitropropan liegt bei 11±4,2 ml/m³ (Bingham et al. 2001).

4.2 Wiederholte Exposition

In einer Studie an 1481 Beschäftigten in der Produktion von Nitromethan, Nitroethan, 1-Nitropropan und 2-Nitropropan, die den Beschäftigungszeitraum 01.01.1946 bis 31.12.1981 berücksichtigte, ergaben sich keine Hinweise auf erhöhte Krankheitsauffälligkeiten (k. w. A.; ECB 2000).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei Freiwilligen traten nach einer 15-minütigen Exposition ab 150 ml 1-Nitropropan/m³ Augenreizungen auf (Silverman et al. 1946).

4.4 Kanzerogenität

Eine Mortalitätsstudie an 1481 Beschäftigten in der Produktion von Nitromethan, Nitroethan, 1-Nitropropan und 2-Nitropropan, die den Beschäftigungszeitraum 01.01.1946 bis 31.12.1981 berücksichtigte, ergab keinen Hinweis auf erhöhte oder seltene Tumorerkrankungen als Todesursache (k. w. A.; ECB 2000).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die inhalative LC₅₀ betrug bei Ratten bei einer einstündigen Exposition 3024 ml 1-Nitropropan/m³. Die Substanz hatte eine Reinheit von 96,12% mit 2,44% 2-Nitropropan (Dow Chemical Company 1981). Eine einstündige Inhalation ergab bei weib-

lichen Wistar-Ratten einen LC_{50} -Wert von 5500 mg 1-Nitropropan/ m^3 (ca. 1500 ml/ m^3 , Reinheit 96%) (ECHA 2015).

Nach fünfstündiger Exposition gegen 13000 ml 1-Nitropropan/ m^3 (48000 mg/ m^3) bzw. achtsündiger Exposition gegen 2500 ml 1-Nitropropan/ m^3 (9200 mg/ m^3) wurden 8,5% bzw. 4,1% Methämoglobin im Blut von Wistar-Ratten gefunden. Eine elfstündige Exposition gegen 1100 ml 1-Nitropropan/ m^3 (4000 mg/ m^3) führte zu keiner Erhöhung des Methämoglobinwertes (Dequidt et al. 1972).

Gruppen von zwei Kaninchen und zwei Meerschweinchen wurden drei Stunden lang gegen 5000 oder 9800 ml 1-Nitropropan/ m^3 exponiert. Alle Tiere verendeten. Eine einstündige Exposition führte nur bei der hohen Konzentration zum Tod eines Meerschweinchens. Die Tiere zeigten viszerale und zerebrale Kongestion sowie pulmonale Kongestion mit Ödemen. Im oberen Atemtrakt waren deutliche Reizwirkungen zu beobachten. Bei allen verendeten Tieren traten zudem Leberschädigungen auf. In dieser Versuchsreihe zeigte sich 1-Nitropropan toxischer als Nitroethan und Nitromethan (Machle et al. 1940).

5.1.2 Orale Aufnahme

Schlundsondengaben von 0, 290, 360, 450 oder 570 mg/kg KG an je zehn weibliche oder männliche Sprague-Dawley-Ratten führten zu einem LD_{50} -Wert von 528 mg/kg KG bei den männlichen Tieren und 484 mg/kg KG bei den weiblichen Tieren. Es traten Krämpfe und Ataxie sowie geblähte und blutige Intestinen auf. Ab einer Dosis von 290 mg/kg KG wurden Lungeninfektionen beobachtet (Dow Chemical Company 1981; ECHA 2015).

Die orale LD_{50} für Ratten lag zwischen 280 und 530 mg 1-Nitropropan/kg KG (ECHA 2015; Zitting 1988).

Die orale LD_{50} betrug 250 bis 500 mg/kg KG für Kaninchen (NTP 2014), in einer anderen Publikation wird die letale Dosis auch mit 250 bis 500 mg/kg KG bei Kaninchen angegeben (Machle et al. 1940).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die vierstündige offene Auftragung von 1-Nitropropan auf die rasierte Haut führte auch nach fünf Tagen zu keinen Effekten (k. w. A.; Machle et al. 1940).

Die dermale LD_{50} lag bei Kaninchen über 2000 mg/kg KG (Dow Chemical Company 1981).

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Nach intraperitonealer Aufnahme betrug bei Mäusen die LD_{50} 250 mg/kg KG. Die letale Dosis lag bei 505 mg/kg KG. Im Blut wurden erhöhte Gehalte an Methämoglobin und Carboxyhämoglobin beobachtet (k. w. A.; NIOSH 2003).

In einer weiteren Studie betrug die letale Dosis bei Ratten 550 mg/kg KG. Im Blut wurden 4% Methämoglobin gemessen (Dequidt et al. 1972).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden jeweils sieben Stunden an vier nachfolgenden Tagen gegen 0 oder 100 ml 1-Nitropropan/m³ Ganzkörper-exponiert. In jeder Konzentrationsgruppe wurden neun Tiere eingesetzt und je drei am 1. Tag, am 2. und 4. Tag untersucht. Der Glutathion (GSH)-Gehalt war nicht erhöht. Die Bestimmung der Leberenzyme ergab am ersten und zweiten Tag signifikant erhöhte Aktivitäten der Enzyme Cytochrom P450 (um 22–28%), Cytochrom b₅, GSH-Peroxidase und an allen drei Untersuchungszeitpunkten eine nicht signifikante Zunahme der GSH-S-Transferase-Aktivität. Eine geringfügige Aktivitätsabnahme wurde bei der GSSG-Reduktase beobachtet. Der Gehalt an Malondialdehyd als Produkt der Lipidperoxidation stieg im Vergleich zur Kontrolle nicht an. Weiterhin war die Aktivität der UDP-Glucuronosyltransferase in der Leber und der Aspartataminotransferase und der Alaninaminotransferase im Serum unverändert. Weitere Parameter wurden nicht untersucht (Haas-Jobelius et al. 1992).

In einer Vorstudie zur Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden Gruppen von je fünf weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden pro Tag, an sieben Tagen pro Woche gegen 0, 100, 250 oder 500 ml 1-Nitropropan/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Konzentrationsbestimmung in der Expositions-kammer ergab 0; 84,9±2,4; 225,4±8,4 oder 356,0±9,3 ml 1-Nitropropan/m³. Die Effekte sind in Tabelle 1 beschrieben. Ab 225,4 ml/m³ waren Tiere moribund. Es zeigten sich verzögerte Körpergewichtsentwicklung und verminderte Futteraufnahme. Die Abnahme des relativen Organgewichts von Leber und Niere korrelierte mit dem reduzierten Körpergewicht (Dow Chemical Company 2004). In dieser Vorstudie erfolgte keine histopathologische Untersuchung der Organe, auch keine des Zielorgans, der Nase.

In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden Gruppen von je 12 weiblichen und 12 männlichen Sprague-Dawley-Ratten an sechs Stunden pro Tag, sieben Tage pro Woche gegen 0, 25, 50 oder 100 ml 1-Nitropropan/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Tiere wurden nach 14 Tagen verpaart und die weiblichen Tiere bis zum 19. Gestationstag exponiert (47. Tag). Bei den männlichen Tieren betrug die Expositionszeit 28 Tage. Die Expositionsatmosphäre bestand aus Dampf. Die Reinheit von 1-Nitropropan lag bei 99,69%. Die mittleren Konzentrationen in der Kammer betrugen 0; 24,4±1,8; 48,4±1,8 oder 96,3±2,6 ml/m³. In Tabelle 1 sind die beobachteten Effekte aufgelistet. Hämatologische und klinisch-chemische Parameter waren ohne auffällige Befunde. Funktionelle Tests ergaben keine Unterschiede zwischen den exponierten Tieren und den Kontrollen. Die Abnahme des absoluten und des relativen Thymusgewichtes der männlichen Tiere war bei 24 ml/m³ nicht konzentrationsabhängig. Methämoglobinwerte waren unverändert. Minimale, konzentrationsabhängige Zunahmen der Herzgewichte werden von den Autoren als nicht relevant interpretiert, da sie statistisch nicht signifikant waren und keine histopathologischen Veränderungen des Herzens auftraten. Eine Degeneration des olfaktorischen Epithels und entzündliche Prozesse am Plattenepithel in der Nasenhöhle wurden bei den weiblichen Tieren ab 48 ml/m³ beobachtet. In dieser Studie

lag die NOAEC für weibliche Ratten bei 24 ml 1-Nitropropan/m³ und für männliche Ratten bei 48 ml/m³. Die Einzeldaten der Effekte im nasalen Gewebe sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Ergebnisse der reproduktionstoxikologischen Untersuchungen sind in Abschnitt 5.5 beschrieben (Dow Chemical Company 2004). Mit einem Atemvolumen von 0,8 l/min/kg KG und 100% Resorption ergibt sich für 96 ml/m³ bei 6-stündiger Exposition eine Dosis von 100 mg/kg KG und Tag.

Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass bei Ratten 15% und beim Menschen 7% der eingeatmeten Luft das olfaktorische Epithel erreichen (Frederick et al. 1998).

Je 125 männliche und weibliche Long-Evans-Ratten wurden bis zu 21,5 Monate lang gegen 0 oder 101 ml 1-Nitropropan/m³ exponiert. Die makroskopische und histopathologische Untersuchung der Leber ergab keinen auffälligen Befund. Die Nieren- und Gehirngewichte waren unverändert. Im Serum wurden nach klinisch-chemischer Analyse keine Effekte beobachtet. Die hämatologische Untersuchung zeigte keine erhöhten Methämoglobin-, Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte, ebenso keine Auffälligkeiten der Anzahl an Erythrozyten und Leukozyten und der Prothrombinzeit. Diese Studie liegt als Publikation vor, in der keine weiteren Angaben zu 25 mikroskopisch untersuchten Organen gemacht werden. Es fehlen weiterhin Angaben, ob der obere Atemtrakt, insbesondere die Nase als Zielorgan, mituntersucht wurde (Begründung 1997; Griffin et al. 1982).

Fazit

Bei Ratten zeigten sich in einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 als sensibelster Endpunkt Reizwirkungen auf das olfaktorische Epithel und das Plattenepithel, die sich konzentrationsabhängig bei längerer Exposition verstärkten. Die NOAEC für weibliche Ratten lag bei 24 ml 1-Nitropropan/m³ und für männliche Ratten bei 48 ml/m³. Die NOAEC für systemische Effekte (verzögerte Körpergewichtsentwicklung, verringerter Futterkonsum) war 48 ml/m³.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422, die nach acht Tagen aufgrund zu starker toxischer Effekte abgebrochen wurde, erhielten Gruppen von je 12 weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten eine tägliche Gabe von 0, 10, 50 oder 90 mg 1-Nitropropan/kg KG per Schlundsonde. Die männlichen Tiere zeigten bereits ab 50 mg/kg KG deutliche Effekte, während es bei den weiblichen Tieren erst bei 90 mg/kg KG zu reduziertem Körpergewicht und verminderter Futteraufnahme kam. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt (k. w. A.; Dow Chemical Company 2004).

In einer Studie zum Vergleich von 1-Nitropropan und 2-Nitropropan wurden 0, 20, 40 oder 80 mg 1-Nitropropan/kg KG und Tag per Schlundsonde in 10 Portionen/Tag 14 Tage lang an Gruppen von je zehn männlichen F344-Ratten verabreicht. Die Substanz hatte eine Reinheit von >98% und wurde in 10% Emulphor EL-620 gelöst. Die Effekte sind in Tabelle 3 dargestellt. Weitere Organe wurden nicht untersucht (Cunningham und Matthews 1991).

In einer Vorstudie zur 28-Tage-Schlundsonden-Studie mit einer Gabe von 0, 10, 50, 150 oder 250 mg 1-Nitropropan/kg KG und Tag in Erdnussöl an je drei weibliche

Tab. 1 Wirkung von 1-Nitropropan nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 9 ♂	4 Tage, 0, 100 ml/m ³ 7 h/d	100 ml/m³: Leberenzym-Aktivität ↑ Untersuchung auf Leberenzym-Aktivität beschränkt	Haas-Jobelius et al. 1992
Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♀, ♂	14 Tage, 0, 85, 225, 356 ml/m ³ 6 h/d, 7 d/w (Dosisfindungs-Studie)	85 ml/m³: NOAEC KG-Entwicklung ↓ (um 4%); ab 225 ml/m³: KG-Entwicklung ↓ (um 15%) u. terminales KG im Vergleich zur Kontrolle, Futteraufnahme ↓, abs. u. rel. Lebergewicht ↓, abs. u. rel. Nierengew. ↓, ♀: unsicherer Gang (3/5), Faecesvolumen ↓ (4/5), peritoral u. periokuläre Verschmutzungen (2/5), 2 Tiere getötet (Tag 10); 356 ml/m³: ♂: 3 Tiere verendet (Tag 3–4), 2 Tiere moribund, ♀: alle Tiere moribund (Tag 5)	Dow Chemical Company 2004
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♀, ♂	♂: 28 Tage, ♀: 47 Tage, bis zum Gestations-tag 19 0, 24, 48, 96 ml/m ³ 6 h/d, 7 d/w	24 ml/m³: ♀: NOAEC ♂: abs. u. rel. Thymusgew. ↓* (nicht konzentrationsabhängig); ab 48 ml/m³: ♂: NOAEC ♀: Nasenhöhle: Degeneration olfakt. Epithel (2/12 minimal), chron. Entzündung Plattenepithel (3/12), AP ↑; 96 ml/m³: Futterkonsum ↓*, rel. Herzgew. ↑, AST ↓, Nasenhöhle: Degeneration olfakt. Epithel (♂: 1/12, ♀: 9/12), chron. Entzündung Plattenepithel (♂: 1/12, ♀: 4/12), ♂: KG ↓* (ab Tag 7), rel. Gehirngew. ↑*, rel. Testesgew. ↑*, Albumin ↑, ♀: K ⁺ ↓ (Urin)	Dow Chemical Company 2004
Ratte, Long Evans, je 125 ♀, ♂	1; 3; 12; 18; 21,5 Monate, 0, 101 ml/m ³ 7 h/d, 5 d/w	101 ml/m³: NOAEC Nasenhöhle nicht untersucht	Griffin et al. 1982

*p<0,05; abs.: absolutes; AP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; chron.: chronisch; Gew: Gewicht; K⁺: Kaliumionen; KG: Körpergewicht; rel.: relatives

Tab. 2 Behandlungsbedingte Wirkungen von 1-Nitropropan auf das nasale Gewebe (Dow Chemical Company 2004)

Konzentration (ml/m ³)	männlich				weiblich			
	0	24	48	96	0	24	48	96
Anzahl Tiere	12	12	12	12	12	12	12	12
Degeneration, olfaktorisches Epithel, multifokal								
minimal				1				5
gering				1				2
Degeneration, mit Entzündung, olfaktorisches Epithel, fokal								
minimal							2	
Degeneration, mit Entzündung, olfaktorisches Epithel, multifokal								
gering								2
Entzündung, chronisch aktiv, Plattenepithel, fokal								
minimal					2	1		
gering								1
Entzündung, chronisch aktiv, Plattenepithel, multifokal								
minimal					1	1	1	2
gering				1			2	1

Fett gedruckte Werte werden als behandlungsbedingt und advers angesehen.

und männliche Sprague-Dawley-Ratten waren alle Tiere in der höchsten Dosisgruppe nach 9 Tagen moribund, ebenso ein Tier in der 150-mg/kg-Gruppe nach 7 Tagen. Die weiteren Beobachtungen sind in Tabelle 3 dargestellt (Dow Chemical Company 1996).

Die tägliche Gabe per Schlundsonde von 0, 10, 30 oder 100 mg 1-Nitropropan/kg KG und Tag in Erdnussöl über einen Zeitraum von 28 Tagen an Gruppen von je fünf weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten führte bereits in der niedrigsten Dosisgruppe zu geringen Effekten an Leber, Niere, Herz und dem hämatopoetischen System. In der höchsten Dosisgruppe kam es zu einer Abnahme des Körpergewichtes und einer reduzierten Futteraufnahme. In Tabelle 3 sind die beobachteten Effekte aufgelistet. Aufgrund der Zunahme des Gehirngewichtes in der hohen Dosisgruppe wurden mikroskopische Begutachtungen von Gehirnsektionen durchgeführt, die jedoch keine behandlungsbedingten Veränderungen zeigten. Die Autoren bewerten die Effekte in der niedrigen und mittleren Dosisgruppe als toxikologisch nicht signifikant bzw. aufgrund fehlender Dosisabhängigkeit als nicht substanzbedingt (Dow Chemical Company 1996).

In einer Studie zur Kanzerogenität wurde männlichen Sprague-Dawley-Ratten 0 oder 89 mg 1-Nitropropan/kg KG per Schlundsonde verabreicht. Die Gabe erfolgte an drei Tagen in der Woche 16 Wochen lang mit anschließender zehnwöchiger einmaliger Gabe pro Woche, der sich eine 77-wöchige Nachbeobachtung anschloss. Die Angabe der genauen Tierzahl fehlt. Es überlebten 26 Tiere. Eine erhöhte Tumorzinzidenz trat nicht auf. Neben einer nur anfänglich verminderten Körpergewichtsentwicklung wurde reduziertes Lebergewicht beobachtet, wie in Tabelle 3 dargestellt (k.w.A.; Fiala et al. 1987).

Fazit:

Bei den Schlundsonden-Studien mit wiederholter Verabreichung zeigen sich bei den hohen Dosierungen ab 80 mg/kg KG eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes und eine reduzierte Futteraufnahme, welche jedoch in der Nachbeobachtungszeit nicht fortbestehen. Ein deutlich dosisabhängiger systemischer Effekt ist nicht erkennbar. Die beobachteten Effekte sind auf Irritation nach Schlundsondengabe zurückzuführen.

Nach 28-tägiger Behandlung von 1-Nitropropan zeigt sich bei Ratten bei 10 mg/kg KG und Tag ein Anstieg der Methämoglobin-Werte bei den männlichen Tieren und eine Zunahme der Organgewichte von Nebenniere und Herz bei den weiblichen; die Effekte werden jedoch nicht dosisabhängig verstärkt. Bei 100 mg/kg KG und Tag sind das absolute und das relative Gehirngewicht erhöht, jedoch ohne histopathologisches Korrelat. Die vereinzelt auch in den höheren Dosisgruppen auftretenden Zunahmen der übrigen Organgewichte sind nicht dosisabhängig.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Es liegen keine Studien mit 1-Nitropropan vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Eine Menge von 0,5 ml 1-Nitropropan (2,44% 2-Nitropropan; 0,64% 1-Nitro-2-methylpropan; 0,42% 2-Nitrobutan; 0,35% 2-Nitro-2-methylpropan; 0,013% 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 und abradiereten Haut wurden 72 Stunden nach der Exposition keine Effekte beobachtet (Irritationsindex 0) (Dow Chemical Company 1981; ECHA 2015).

Das vierstündige Auftragen von 0,5 ml 1-Nitropropan (96,12%) unter okklusiven Bedingungen auf die intakte Haut von sechs Albino-Kaninchen führte 4, 24 und 48 Stunden nach Applikation zu keiner Reizwirkung (ECHA 2015).

In einer weiteren Studie wurden leichte Reizwirkungen nach dem Aufbringen der Substanz auf die intakte und abradierete Haut von Kaninchen angegeben (k.w.A.; ECHA 2015).

Tab. 3 Wirkung von 1-Nitropropan nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	8 Tage, 0, 10, 50, 90 mg/kg KG u. Tag, Gavage, nach 8 Tagen abgebrochen	ab 50 mg/kg KG: ♂: KG ↑*, Futteraufnahme ↓*, periorale Verschmutzungen durch exzessive Salivation (4/12), Reaktivität ↓ (2/12, k. w. A.); 90 mg/kg KG: KG ↓**, Futteraufnahme ↓**, ♂: Aktivität ↓, vergrößerte u. hervorstehende Augen, unkoordinierter Gang, ziehendes Hinterteil, geknickte Vordergliedmaßen, periorale und periokulare Verschmutzungen, 2 Tiere moribund	Dow Chemical Company 2004
Ratte, Fischer 344, je 10 ♂	14 Tage, 0, 20, 40, 80 mg/kg KG u. Tag, Gavage, 10×/Tag, 5 d/w, in 10% Emulphor EL-620 gelöst	ab 20 mg/kg KG: Albumin ↑*; ab 40 mg/kg KG: Triglyzeride ↓; 80 mg/kg KG: KG ↓*, Futterverbrauch ↓*, AP ↓, Alanintransaminase ↑*, Triglyzeride ↓*	Cunningham und Matthews 1991
Ratte, Sprague Dawley, je 3 ♂, ♀	14 Tage, 0, 10, 50, 100, 150, 250 mg/kg KG u. Tag, Gavage, 7 d/w, Substanz in Erdnussöl gelöst, Vorstudie, nach 8 Tagen abgebrochen	50 mg/kg KG: gesträubtes Fell (1/6), blasse Nieren (4/6); 150 mg/kg KG: Tag 7: 1 ♂ moribund, gesträubtes Fell, Blässe der Extremitäten, Ataxie, Körpertremor, fehlender Reflex (1 Tier), periorale Verschmutzung durch verstärkte Salivation (2 Tiere), Nekropsie: blasse Nieren, pink-verfärbtes testikuläres Fett, Verdickung der nicht-glandulären Region des Magens; 250 mg/kg KG: Tag 4: 2 Tiere moribund, Tag 9: alle Tiere moribund, KG ↓, gekrümmte Körperhaltung, verminderte Atemtätigkeit, Ptosis, Blässe der Extremitäten, Ataxie, Dehydrierung, Abmagerung, Reflexverlust, Nekropsie: blasse Leber, blasse Nieren und Nebennieren, epitheliale Ver-schorfung („sloughing“) der glandulären Region des Magens	Dow Chemical Company 1996

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂, ♀	28 Tage, 0, 10, 30, 100 mg/kg KG u. Tag, Gavage, 7 d/w, Substanz in Erdnussöl gelöst	Kontrolle: MethHb ♂: 0,87%, ♀: 0,47%; 10 mg/kg KG: Blut: MethHb ↑ (♂: 2,67*, ♀: 0,54%), ♂: <u>Urin:</u> Hb (1/5; 5–10 × 10 ⁶ Ery/l, k. w. A.), AP ↓, ♀: abs. Nebennierengew. ↑**, rel. Nebennierengew. ↑*, abs. Herzgew. ↑*, AP ↓*, 30 mg/kg KG: Blut: MethHb (♂: 0,94%, ♀: 0,93%), rel. Herzgew. ↑, ♂: KG ↑*, abs. Lebergew. ↑*, <u>Urin:</u> Hb (1/5; 5–10 × 10 ⁶ Ery/l, k. w. A.), AP ↓, ♀: abs. Gehirngew. ↑*, rel. Gehirngew. ↑; AP ↓; 100 mg/kg KG: KG-Entwicklung ↓*, Futteraufnahme ↓, Speichelprodukti- on ↑, gekrümmte Körperhaltung (3/10), Blut: MethHb ↑ (♂: 1,19%, ♀: 1,28%); AP ↓, ♂: 1 Tier verendet an Tag 27 (<u>Niere:</u> Dunkelfärbung, <u>Magen:</u> extrem ver- dickte nicht-glanduläre Region, epitheliale Verschorfung (sloughing) der glandulären Region), <u>Urin</u> (1/5; 50 × 10 ⁶ Ery/l, k. w. A.) abs. Hypophysengew. ↓*, abs. Gehirngew. ↑*, rel. Gehirngew. ↑**, rel. Herz- gew. ↑*, rel. Nierengew. ↑, ♀: abs. Gehirngew. ↑***, rel. Gehirngew. ↑, abs. Nierengew. ↑*, abs. Gew. Eierstöcke ↓, rel. Gew. Eierstöcke ↓*, rel. Nierengew. ↑**, rel. Lebergew. ↑, rel. Herzgew. ↑	Dow Chemical Company 1996
Ratte, Sprague Dawley, je 5 ♂, ♀	28 Tage und 14 Tage Nachbeobachtung, Satellitengruppe, 0, 100 mg/kg KG u. Tag, 7 d/w, Gavage, Substanz in Erdnussöl gelöst	100 mg/kg KG: ♂: rel. Herzgew. ↑ (um 11%), rel. Lebergew. ↓ (um 6%)	Dow Chemical Company 1996

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, ♂, k. A. Tierzahl (>26)	26 Wochen, 77 Wochen Nachbeobach- tung, 0, 89 mg/kg KG, 3 d/w (16 w), 1 d/w (10 w), = ca. 40 mg/kg KG und Tag im Durchschnitt, Gavage, Substanz in 10% Emulphor EL-620 gelöst	40 mg/kg KG: KG-Entwicklung ↓, (in der Nachbeobachtungszeit Kon- trollwert wieder erlangt), Lebergew. ↑, Leber gefleckt und retikulär, k. w. A.	Fiala et al. 1987

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; abs.: absolutes; AP: alkalische Phosphatase; Ery: Erythrozyten; Hb: Hämoglobin; Gew.: Gewicht; k. A.: keine Angabe; rel.: relatives

5.3.2 Auge

Die Instillation von 0,1 ml unverdünntem 1-Nitropropan in den Bindehautsack des Auges führte nur bei einem von sechs Albino-Kaninchen nach 48 und 72 Stunden zu einem mäßig exzessiven Tränenfluss. In dieser Studie wurde das Auge nach der Applikation eine Sekunde geschlossen gehalten. Weitere Reizwirkungen traten nicht auf (Dow Chemical Company 1974).

In einer weiteren Untersuchung wurde sechs Neuseeland-Kaninchen 0,1 ml 1-Nitropropan in ein Auge appliziert und das Auge eine Sekunde geschlossen gehalten. Die Befundung erfolgte 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation. Nach 24 Stunden traten geringe Schwellungen und Rötungen der Bindehaut auf, die nach 48 Stunden abgeklungen waren (Reizindex: 0,67 von maximal 4 für Schwellung bei 4 von 6 Tieren und 0,83 von maximal 3 für Rötung bei 5 von 6 Tieren) (Dow Chemical Company 1989).

5.4 Allergene Wirkung

In einer auch als Draize-Test bezeichneten Untersuchung mit intradermaler Applikation erhielten die Tiere eine einmalige intradermale Applikation von 0,05 ml und anschließend neun weitere, im Abstand von jeweils 2 Tagen erfolgende intradermale Applikationen von jeweils 0,1 ml einer 5%igen Zubereitung von 1-Nitropropan (Reinheit 96,12%) in physiologischer Kochsalzlösung. Bei der 14 Tage später erfolgenden intradermalen Auslösung mit 0,1 ml einer 1%igen Zubereitung zeigte keines der 10 männlichen Meerschweinchen eine positive Reaktion (Dow Chemical Company 1989).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden Gruppen von je 12 weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden pro Tag, an sieben Tagen pro Woche gegen 0, 24, 48 oder 96 ml 1-Nitropropan/m³ Ganzkörper-exponiert. Die Tiere wurden nach 14 Tagen verpaart und die weiblichen Tiere bis zum 19. Gestationstag exponiert (47. Tag); die Behandlungsdauer der männlichen Tiere betrug 28 Tage (siehe Abschnitt 5.2). Die Fertilitätsrate und der Verpaarungsindex betrugen in den 48-ml/m³- und 96-ml/m³-Konzentrationsgruppen 83,3%, während die niedrigste Konzentrationsgruppe mit 24 ml/m³ und die Kontrollgruppe eine Fertilitätsrate und einen Verpaarungsindex von 100% aufwiesen. Die verminderte Fertilität war nicht signifikant und lag gerade noch im Bereich der historischen Kontrollen des Labors (83,3–100%) (Dow Chemical Company 2004). Die NOAEC für Fertilität liegt bei dieser Studie bei 96 ml/m³, der höchsten getesteten Konzentration.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der oben beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 war in der höchsten Dosisgruppe bei 96 ml/m³ die Wurfgröße mit einer mittleren Anzahl von 11,9 Nachkommen/Wurf deutlich geringer als in der Kontrollgruppe mit 14,0/Wurf. Es gab in den vier Dosisgruppen keine Unterschiede in der Anzahl toter Nachkommen direkt nach der Geburt sowie am 1. und 4. Tag danach. Die Einzeltierdaten zeigten, dass in der 96-ml/m³-Gruppe drei von 10 Muttertieren Würfe mit weniger als 12 Tieren hatten (zum Vergleich Kontrolle 1/12, 24 ml/m³ 1/12, 48 ml/m³ 0/10). Der Effekt ist nicht signifikant, liegt aber außerhalb der historischen Kontrollen des Labors. Das Geburtsgewicht der männlichen und weiblichen Nachkommen in der Hochdosisgruppe war signifikant erhöht. Das Geburtsgewicht veränderte sich invers zur Wurfgröße und ist damit ein sekundärer Effekt. Das Geburtsgewicht der Tiere aus der Kontrollgruppe war niedriger als das der historischen Kontrollen. Die Autoren führen die kleineren Wurfgrößen in der 96-ml/m³-Gruppe auf maternaltoxische Effekte oder Irritationen durch die nasalen Reizwirkungen zurück. Es gab keine behandlungsbedingten Wirkungen auf Postimplantationsverluste, Gestationsdauer, die Anzahl toter und lebender Nachkommen, überlebende Nachkommen bis zum 4. Tag nach der Geburt, Verhältnis der weiblicher zu männlichen Nachkommen (siehe Abschnitt 5.2.1; Dow Chemical Company 2004). Aus der verminderten Wurfgröße in der höchsten Dosisgruppe ergibt sich in dieser Studie eine NOAEC für Fetotoxizität von 48 ml/m³, wobei keine Untersuchung auf Missbildungen erfolgte.

5.6 Genotoxizität

In zahlreichen In-vitro-Studien zeigte 1-Nitropropan kein mutagenes Potential bei Bakterien mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems sowie an kultivierten Rattenhepatozyten. Ein Chromosomenaberrationstest mit CHL-Zellen verlief negativ. In Primärkulturen von Ratte, Maus und Hamster sowie bei humanen Zellkulturen zeigte 1-Nitropropan keine erhöhte DNA-Reparatur-Aktivität (Be-gründung 1997; Cunningham und Matthews 1991; ECB 2000; ECHA 2015).

Ein UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten verlief bei einer Konzentration von 1 µM 1-Nitropropan positiv (k. w. A.; Williams et al. 1989).

Im Mikronukleustest mit V79-Zellen finden sich ab 3 mM 1-Nitropropan nach fünfstündiger Inkubation erhöhte Induktionen an Mikronuklei. Auch die parallel gemessene Häufigkeit an vielkernigen Zellen (vermutlich apoptotische Körper) war erhöht. Die Anzahl an Mikronuklei stieg jedoch nach fünfstündiger Inkubation in den Rattenleberzelllinien H4IIEC3/G⁻, 2sFou und C2Rev7 mit 0 bis 10 mM 1-Nitropropan nicht an. Ein Test auf Induktion der DNA-Reparatursynthese verlief in allen vier Zelllinien negativ (Roscher et al. 1990).

Einen Anstieg an TG-Mutanten zeigte ein HPRT-Genmutationstest mit V79-Zellen nach Inkubation mit 0; 0,3; 1; 3 oder 10 mM 1-Nitropropan (Reinheit 97,4%, Hauptverunreinigung 2,3% 2-Nitropropan, k. w. A.) ohne metabolische Aktivierung (ECHA 2015).

Zahlreiche In-vivo-Tests zeigten keine Induktion von Mikronuklei und DNA-Reparatur-Aktivität bei Mäusen und Ratten von 1-Nitropropan (Begründung 1997; Bingham et al. 2001).

Fazit

Insgesamt liefern die zur Verfügung stehenden Studien keinen Anhaltspunkt für eine genotoxische Wirkung von 1-Nitropropan in Somazellen in vitro und in vivo.

5.7 Kanzerogenität

Je 125 männliche und weibliche Long-Evans-Ratten wurden bis zu 21,5 Monate lang gegen 0 oder 101 ml 1-Nitropropan/m³ exponiert. Die makroskopische und histopathologische Untersuchung der Lebern ergab keinen auffälligen Befund. Es wurden keine Leberkarzinome gefunden. Die mikroskopische Untersuchung von 25 weiteren Organen ergab keine Hinweise auf behandlungsbedingte Effekte. Detaillierte Angaben fehlen. Im Vergleich dazu führte die zwölfmonatige Behandlung mit 100 ml 2-Nitropropan/m³ zu einer erhöhten Inzidenz an Leberkarzinomen (Begründung 1997; Griffin et al. 1982).

Die Gabe per Schlundsonde von 89 mg 1-Nitropropan/kg KG dreimal wöchentlich 16 Wochen lang und anschließend einmal wöchentlich 10 Wochen lang führte auch 77 Wochen nach Behandlungsbeginn nicht zu einer erhöhten Tumorzinzidenz in 26 männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Begründung 1997; Fiala et al. 1987).

Die tägliche Gabe per Schlundsonde von 0; 0,3; 3 oder 10 mg 1-Nitropropan/Tag, fünf Tage pro Woche einen Zeitraum von 52 Wochen lang an Gruppen von je drei weiblichen und männlichen F344-Ratten bzw. je 15 Tieren in der mittleren Dosisgruppe, führte zu keiner erhöhten Tumorzinzidenz. Die einzige Auffälligkeit war ein Papillom an der Speiseröhre eines männlichen Tieres aus der mittleren Dosisgruppe (Hadidian et al. 1968).

Fazit

1-Nitropropan verursachte im Gegensatz zu dem homologen 2-Nitropropan keine kanzerogene Wirkung.

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist eine Reizwirkung auf das Plattenepithel und das olfaktorische Epithel in der Nase nach inhalativer Exposition von Ratten gegen 1-Nitropropan.

MAK-Wert. Der bisherige MAK-Wert basiert auf einer Humanstudie, wonach von Freiwilligen nach einer 15-minütigen Exposition gegen 150 ml 1-Nitropropan/m³ Augenreizwirkungen angegeben wurden (Silverman et al. 1946). Die kurze Expositions-dauer stellt jedoch einen Mangel dieser Studie dar. In der Zwischenzeit ist eine Inhalationsstudie an Ratten mit wiederholter Exposition durchgeführt worden, die nun für die Ableitung des MAK-Wertes herangezogen wird.

Eine 47-Tage-Inhalationsstudie an weiblichen Ratten (Dow Chemical Company 2004) ergibt eine NOAEC von 24 ml/m^3 ($\hat{=}$ 89 mg/m^3), die 28-tägige Exposition der männlichen Ratten eine NOAEC von 48 ml/m^3 . Dies weist auf eine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition hin oder auf eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Geschlechter. In den höheren Konzentrationsgruppen sind minimale bis geringe Degenerationen und Entzündungen des olfaktorischen Epithels und des Plattenepithels in der Nasenhöhle zu beobachten. Schwere und Inzidenz dieser Effekte nehmen mit der Expositionskonzentration zu (Dow Chemical Company 2004). Die systemische NOAEC ist bei beiden Geschlechtern 48 ml/m^3 (177 mg/m^3), entsprechend etwa 50 mg/kg KG und Tag (6 Stunden/Tag , Atemvolumen $0,8 \text{ l/min/kg KG}$; 100% Resorption).

Folgt man dem Vorgehen, wie es von Brüning et al. (2014) beschrieben wurde für die Übertragung der NOAEC von 24 ml/m^3 für Effekte im Plattenepithel bei weiblichen Ratten (1:3) und der Berücksichtigung der möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:4 statt 1:6, da die Exposition länger als eine subakute aber kürzer als eine subchronische war) und wird weiterhin berücksichtigt, dass die Tiere sieben Tage pro Woche exponiert waren, die Exposition am Arbeitsplatz jedoch nur fünf Tage pro Woche stattfindet, ergibt sich unter Einbeziehung des Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 2 ml/m^3 .

Spitzenbegrenzung. Die lokale Wirkung auf das Plattenepithel und das olfaktorische Epithel von Ratten ist der kritische Effekt, der für die MAK-Wert-Ableitung bestimmend ist. Deshalb erfolgt die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Der MAK-Wert wurde nach den Vorschlägen von Brüning et al. (2014) abgeleitet und soll sowohl vor histopathologischen Veränderungen als auch vor sensorischen Reizwirkungen an den Schleimhäuten der Nase schützen. Der MAK-Wert ist allerdings bedeutend geringer als die NOAEC aus der Probandenstudie, nach der 100 ml/m^3 als tolerabel angesehen wurden und bei 150 ml/m^3 eine Augenreizwirkung, aber keine Nasenreizung auftrat. Auch wenn erhebliche methodische Unsicherheiten bei der Bewertung der Studie von Silverman et al. (1946) bestehen, so kann die NOAEC aus dieser Studie als grobe Orientierung dafür dienen, dass in diesem Konzentrationsbereich keine starken sensorischen Irritationen ausgelöst werden. Da der MAK-Wert nur $1/75$ dieser NOAEC für nasale sensorische Reizung und $1/50$ der NOAEC für Augenreizung im Probandenversuch beträgt, erscheint in diesem Fall ein Überschreitungsfaktor von 8 vertretbar, der eine Spitzenkonzentration von 16 ml/m^3 erlaubt.

Fruchtschädigende Wirkung. Zur Entwicklungstoxizität liegt nur eine Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 vor. Aus der verminderten Wurfgröße in der höchsten Dosisgruppe von 98 ml/m^3 ergibt sich in dieser Studie für Fetotoxizität eine NOAEC von 48 ml/m^3 .

Aufgrund der fehlenden Untersuchungen zur Teratogenität wird 1-Nitropropan der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Aus den vorliegenden Studien ergibt sich kein Hinweis auf eine krebserzeugende Wirkung, eine Einstufung in eine Kanzerogenitätskategorie erfolgt daher weiterhin nicht.

Keimzellmutagene Wirkung. Die zur Verfügung stehenden Studien liefern keinen Anhaltspunkt für eine genotoxische Wirkung von 1-Nitropropan in Somazellen *in vitro* und *in vivo*. Es liegen keine Daten an Keimzellen vor. 1-Nitropropan wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer *In-vitro*-Studie (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von 358 mg bei Exposition gegen unverdünntes 1-Nitropropan unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen. Da die systemische subakute NOAEC nach Inhalation bei Ratten 48 ml/m³ (177 mg/m³) beträgt, ergibt sich bei Extrapolation auf eine chronische Exposition und Übertragung auf den Menschen ($177 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3 \times 7/5/4 (\text{Zeit})/2$ (Übertragung Tier-Mensch)/2 (erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz)) eine systemisch tolerable Menge von 155 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine klinischen Befunde und lediglich ein negatives Ergebnis aus einer nicht nach Richtlinien durchgeführten experimentellen Untersuchung am Tier mit intradermaler Applikation vor, so dass 1-Nitropropan weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

7 Literatur

- Bingham E, Cofrancesco B, Powell CH (Hrsg) (2001) *Patty's toxicology*, Bd 4, Wiley & Sons, New York, NY, USA, 573–575
- 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
- Cunningham ML, Matthews HB (1991) Relationship of hepatocarcinogenicity and hepatocellular proliferation induced by mutagenic noncarcinogens vs carcinogens. 1- vs 2-nitropropane. *Toxicol Appl Pharmacol* 110: 505–513
- 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
- Dequidt J, Vasseur P, Potencier J (1972) Experimental toxicologic study of some nitroparaffins: 1-nitropropane. *Bull Soc Pharm Lille* 2: 131–136
- Dow Chemical Company (1974) Testing of materials for eye irritation in rabbits. Substances labelled nitromethane, nitroethane, and 2-nitropropane. Altech Laboratories INC., Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1981) Summary of acute toxicity profile of 1-nitropropane. Toxicology & Environmental Research and Consulting, ID: PLR-182, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1989) Primary eye irritation study of 1-nitropropane in new zealand white. Toxicology & Environmental Research and Consulting, ID: K-004599-003, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht

- Dow Chemical Company (1996) 1-Nitropropane: Twenty-eight day subacute oral (gavage) toxicity study in the rat. Safepharm Laboratories Limited, Angus Chemical Company, Buffalo Grove, IL, USA, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (2004) 1-Nitropropane: a combined repeated inhalation exposure study with the reproduction/developmental toxicity screening test in CD rats. Toxicology & Environmental Research and Consulting, ID 021127, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA, unveröffentlicht
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) 1-Nitropropane. IUCLID dataset, 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 1-nitropropane (CAS Number 108-03-2), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 24.12.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Fasano WJ, McDougal JN (2008) In vitro dermal absorption rate testing of certain chemicals of interest to the Occupational Safety and Health Administration: summary and evaluation of USEPA's mandated testing. *Regul Toxicol Pharmacol* 51: 181–194
- Fiala ES, Czemiak R, Castonguay A, Conaway CC, Rivenson A (1987) Assay of 1-nitropropane, 2-nitropropane, 1-azoxyp propane and 2-azoxyp propane for carcinogenicity by gavage in Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 8: 1947–1949
- 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
- Frederick CB, Michele L, Bush ML, Lomax LG, Kurt A, Black KA, Finch L, Kimbell JS, Morgan KT, Ravi P, Subramaniam RP, Morris JB, Ultman JS (1998) Application of a hybrid computational fluid dynamics and physiologically based inhalation model for interspecies dosimetry extrapolation of acidic vapors in the upper airways. *Toxicol Appl Pharmacol* 152: 211–231
- George E, Burlinson B, Gatehouse D (1989) Genotoxicity of 1- and 2-nitropropane in the rat. *Carcinogenesis* 10: 2329–2334
- Griffin TB, Stein AA, Coulston F (1982) Inhalation exposure of rats to vapors of 1-nitropropane at 100 ppm. *Ecotoxicol Environ Saf* 6: 268–282
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Haas-Jobelius M, Korte F, Coulston F (1989) Disposition and metabolism of 1-nitropropane in rats and chimpanzees. *Biomed Environ Sci* 2: 249–264
- Haas-Jobelius M, Coulston F, Korte F (1992) Effects of short term inhalation exposure to 1-nitropropane and 2-nitropropane on rat liver enzymes. *Ecotoxicol Environ Saf* 23: 253–259
- Hadidian Z, Fredrickson N, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass RM, Mantel N (1968) Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J Natl Cancer Inst* 41: 985–1036
- 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/91014SX0.PDF?Dockey=91014SX0.PDF>
- Linhart I, Gescher A, Godwin B (1991) Investigation of the chemical basis of nitroalkane toxicity: tautomerism and decomposition of propane 1- and 2-nitronate under physiological conditions. *Chem Biol Interact* 80: 187–201

- Machle W, Scott EW, Treon J (1940) The physiological response of animals to some simple mononitroparaffins and to certain derivatives of these compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 22: 315–332
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1982) Mining target environmental surveillance study: Nitropropane sensitized ammonium nitrate blasting agents. NTIS PB83-213876, NTIS, Alexandria, VA, USA
- NIOSH (2003) Propane, 1-nitro-, Registry of toxic effects of chemical substances (RTECS), Datenbankauszug, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NLM (National Library of Medicine) (2006) 1-Nitropropane. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- NTP (National Toxicology Program) (2014) Toxicity effects. CAS Registry Number: 108-02-3. Testing status of agents at NTP, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- Roscher E, Ziegler-Skylakakis K, Andrae U (1990) Involvement of different pathways in the genotoxicity of nitropropanes in cultured mammalian cells. *Mutagenesis* 5: 375–380
- Silverman L, Schulte HF, First MW (1946) Further studies on sensory response to certain individual solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28: 262–266
- 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
- Ullrich V, Hermann G, Weber P (1978) Nitrite formation from 2-nitropropane by microsomal monooxygenase. *Biochem Pharmacol* 27: 2301–2304
- Williams GM, Mori H, McQueen CA (1989) Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res* 221: 263–286
- 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
- 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 24.02.2016