

**Ausgabe: Januar 2006****zuletzt geändert und ergänzt: März 2007**

Stand: November 2006

**Tetramethylsuccinitril****(CAS 3333-52-6)**

Arbeitsplatzgrenzwert:	1 mg/m <sup>3</sup>
Spitzenbegrenzung:	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Schwangerschaftsgruppe:	keine

CAS-Nr.	3333-52-6
Schmelzpunkt	170,5°C
Siedepunkt	n.a.
Log Pow	n.a.

Die Daten zur Toxizität von Tetramethylsuccinitril sind in der MAK-Begründung von 2001 zusammengefasst. Die MAK-Kommission ist 2001 zu dem Schluss gekommen, dass die Ableitung eines MAK-Wertes auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht möglich ist.

**Allgemeiner Wirkungscharakter**

Tetramethylsuccinitril ist akut oral, dermal und inhalativ giftig und führt zu zentralnervösen Vergiftungssymptomen. Zielorgane einer toxischen Wirkung bei wiederholter Gabe wurden nicht identifiziert. Bei der männlichen Ratte wurde eine Hyalintropfennephropathie, ein spezies-spezifischer Effekt, beobachtet. Tetramethylsuccinitril reizt die Augen wenig und die Haut nicht.

**Toxikokinetik und Metabolismus**

Hierzu liegen keine Angaben vor. Die hohe Toxizität deutet auf eine gute Resorption nach oraler und dermaler Aufnahme hin. Eine relevante Zyanidfreisetzung im Metabolismus wurde nicht beobachtet [Doherty 1982 und 1983].

**Erfahrungen beim Menschen**

In einer frühen Untersuchung an Personen in der Schaumstoffherstellung wurde im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Tetramethylsuccinitril (entstand als Zersetzungsprodukt während der Schaumproduktion, keine Angaben zur Expositionshöhe) über Krampfanfälle, Ohnmacht, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schreckhaftigkeit und Speichelschaumbildung berichtet [Reinl 1957].

## **Tierexperimentelle Befunde und in vitro Untersuchungen**

### **Akute Toxizität**

Als Vergiftungssymptome nach oraler, dermalen, inhalativer oder parenteraler Gabe wurden Tremor, Krämpfe und Atmungsbeschwerden berichtet [Reindl 1957, Doherty 1982, Spolyar 1948, Younger Lab. 1974, Harger & Hulpieu 1949, Haskell Lab. 1970, Haskell Lab. 1964].

Tetramethylsuccinitril ist bei oraler Aufnahme giftig. Die LD50 oral beträgt bei der Ratte 38,9 mg/kg KGW [Johannsen & Levinskas 1986], 27 mg/kg KGW [Younger Lab. 1974] bzw. liegt zwischen 25 und 50 mg/kg KGW [Reinl 1957]. Beim Kaninchen wirkt eine Dosis von 17,5 mg/kg KGW oral tödlich, bei Meerschweinchen liegt die LD50 zwischen 17,5 und 25 mg/kg KGW [Reinl 1957].

Die niedrigste letale Dosis bei Kaninchen betrug bei 24-stündigem dermale Kontakt 79,4 mg/kg KGW [Younger Lab. 1974], 100 mg/kg KGW [Haskell Lab. 1970] bzw. 316 mg/kg KGW [Monsanto 1977].

Die einmalige inhalative Exposition gegenüber 14 ppm (ca. 80 mg/m<sup>3</sup>) über 6 Stunden war letal bei 2 von 4 männlichen Ratten, 16 ppm (ca. 90 mg/m<sup>3</sup>) über 4 Stunden war letal bei 1 von 4 Ratten. Dagegen kam es bei 4-stündiger Exposition gegenüber 2 bzw. 8 ppm (ca. 11 bzw. 45 mg/m<sup>3</sup>) nicht zu Todesfällen (4 Tieren/Gruppe; in allen Gruppen analytische Konzentrationen) [Haskell Lab. 1964]. In einer Studie führte die Inhalation von 158,5 mg/m<sup>3</sup> oder 125 mg/m<sup>3</sup> (berechnete Werte) bei der Maus innerhalb von 3 Stunden zum Tod [Reinl 1957]. Bei der Ratte trat der Tod nach Exposition gegenüber 60 ppm (336 mg/m<sup>3</sup>) innerhalb von 2-3 Stunden ein, nach Exposition gegenüber 6 ppm (34 mg/m<sup>3</sup>) innerhalb von 30 Stunden [Spolyar 1948]. Im Gegensatz dazu führte bei einer Katze die Exposition gegenüber 281,2 mg/m<sup>3</sup> (berechneter Wert) zu kurzzeitigen klinischen Symptomen, nicht aber zum Tod [Reinl 1957].

### **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

Die Studien zur subchronischen Toxizität bei oraler Aufnahme sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei der Ratte führte die 90-tägige orale Behandlung mit Tetramethylsuccinitril nur bei den Männchen zur tubulären Nephrose (degenerative Veränderungen, hyaline Tröpfchen) ohne nekrotische oder entzündliche Veränderungen. Für diese Veränderungen wird ein spezie-spezifischer Mechanismus angenommen (Hyalintropfennephropathie). Bei der männlichen Ratte beträgt der NOAEL aufgrund der Hyalintropfennephropathie 0,01 mg/kg KG, während bei den weiblichen Tieren ab 3 mg/kg KG eine Erhöhung des Lebergewichtes zu beobachten war.

Der NOAEL beträgt bei der weiblichen Ratte 1 mg/kg KG. Beim Hund wurden nach 90-tägiger Aufnahme keine spezifischen Effekte beobachtet. Ab 1 mg/kg KG kommt es zur Körpergewichtsretardierung bei weiblichen Tieren (fraglicher Befund, nur als Schaubild dokumentiert), bei 3 mg/kg KGW zur Erhöhung des relativen Lebergewichtes. Dies wurde mit deren Körpergewichtsretardierung erklärt [Johannsen & Levinskas 1986].

**Tabelle 1:** Toxizität bei wiederholter oraler Applikation

Spezies Anzahl Geschlecht	Dosis, Dauer	Ergebnis	Literatur
Ratte, SD <b>15M/15W/ Gruppe</b>	0, 1, 3 oder 10 mg/kg über 90 Tage (Gavage)	mit 10 mg/kg verminderte Körpergewichtszunahme, bei den Weibchen auch bei 3 mg/kg, keine Effekte auf Hämatologie oder Urinanalyse, mit Ausnahme eines verminderten Blutglukosegehaltes bei 10 mg/kg klinisch-chemische Untersuchungen ohne Effekt, Zunahme des rel. Nierengewichtes (alle M) und des rel. Lebergewichtes ( $\geq 3$ mg/kg), degenerative Veränderungen der Niere (tubuläre Nephrose ohne Nekrose oder Entzündung, hyaline Tröpfchen, M, alle Dosisgruppen) und vergrößerte Leberzellen (M/W, 10 mg/kg) <b>NOAEL (w): 1 mg/kg KG</b>	Johannsen & Levinskas 1986
Ratte, SD 15M/Gruppe	0, 0,1, 0,3 oder 1 mg/kg über 90 Tage (Gavage)	Zunahme des rel. Nierengewichtes bei 1 mg/kg, degenerative Veränderungen der Niere (alle Dosisgruppen)	Johannsen & Levinskas 1986
Ratte, SD 15M/Gruppe	0, 0,001, 0,01 oder 0,1 mg/kg über 90 Tage (Gavage)	keine Effekte auf die Organgewichte, <b>NOEL (m) für die histologischen Nierenveränderungen 0,01 mg/kg</b>	Johannsen & Levinskas 1986
Ratte, SD 50M/Gruppe	0,3 mg/kg über 90 Tage (Gavage), Nachbeobachtung bis zu 21 Tage	die Effekte auf die Niere waren innerhalb von 14 Tagen reversibel	Johannsen & Levinskas 1986
Ratte, SD 15M/Gruppe	0, 0,7, 3,8 oder 7,5 mg/kg über 90 Tage im Trinkwasser (0, 1, 5 oder 10 ppm)	keine Effekte auf klinisch-chemische oder hämatologische Parameter, Gewichtszunahme der Niere ab 7,5 mg/kg, histologische Nierenveränderungen in allen Dosisgruppen	Johannsen & Levinskas 1986

Hund <b>4M/4W/ Gruppe</b>	0, 0,3, 1 oder 3 mg/kg über 90 Tage (Kapsel)	keine Todesfälle, keine Symptome, sehr leichte Körpergewichts- retardierung ab 1 mg/kg (W; fraglicher Effekt [nur Schaubild, keine Einzeldaten]), keine Effekte auf klinisch-chemische oder hämatologische Parameter, geringe Zunahme des Thiocyanat-Gehaltes im Blut und Zunahme des rel. Lebergewichts (w) bei 3 mg/kg, keine histologischen Veränderungen in Leber und Niere <b>1 mg/kg: NO(A)EL</b>	Johannsen & Levinkas 1986
----------------------------------	--	---	------------------------------------

### 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Tetramethylsuccinitril wirkt an der Kaninchenhaut nicht reizend (500 mg/Tier, 3 bzw. 6 Tiere, 24 Stunden Exposition, 7 Tage Nachbeobachtung) [Younger Lab. 1974, Monsanto 1977]. Am Auge kommt es zu einer bis zu 48 Stunden anhaltenden Rötung der Konjunktiven, nicht aber zu Reaktionen der Hornhaut oder der Iris (100 mg/Tier, 6 Tiere, 24 Stunden Exposition, Nachbeobachtung 7 Tage) [Younger Lab. 1974].

### 5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 5.5 Reproduktionstoxizität

Hamster erhielten einmalig eine i.p. Injektion von Tetramethylsuccinitril (4,9, 9,9 oder 20 mg/kg KGW entsprechend 0,036, 0,076 oder 0,147 mmol/kg KGW) am Gestationstag 8; der Versuch wurde am Tag 11 beendet. In den beiden oberen Dosierungen kam es zur verzögerten maternalen Gewichtzunahme bzw. Gewichtsabnahme, in der obersten Dosisgruppe starben 37% der Muttertiere. In den beiden oberen Dosisgruppen wurde eine verringerte Kopf-Schwanz-Länge der Feten beobachtet. Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergaben sich nicht [Doherty et al. 1983].

### 5.6. Gentoxizität

Im Ames-Test an *S. typhimurium* TA 98, TA 100, TA 97 und TA 102 erwies sich Tetramethylsuccinitril mit und ohne metabolischer Aktivierung in Konzentrationen von 100 – 5000 µg/Platte als nicht mutagen [Ishiwata 1987]. Ein weiterer Ames-Test an *S. typhimurium* TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 bestätigte dieses Ergebnis (100 – 10 000 µg/Platte) [Zeiger et al. 1988].

## 5.7. Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 6 Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes

Für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes geeignete Studien am Menschen liegen nicht vor. Zielorgan ist im Tierversuch die Leber. Die Dosis ohne adversen Effekt auf die Leber bei 90-tägiger oraler Aufnahme beträgt bei der weiblichen Ratte und beim Hund 1 mg/kg KGW, ab 3 mg/kg KGW kommt es zur Zunahme des Lebergewichtes. Bei der männlichen Ratte liegt die Dosis ohne Effekt, aufgrund von Nierenveränderungen durch einen spezies-spezifischen Mechanismus (Hyalintropfennephropathie), bei 0,01 mg/kg KGW. Zur Toxizität bei akuter oder wiederholter Inhalation liegen keine ausreichend validen Daten vor.

Zum gentoxischen, kanzerogenen oder reproduktionstoxischen Potential liegen keine Daten vor, die gegen eine Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes sprechen.

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten mit wiederholter oraler Applikation wird gemäß ARW-Konzept folgender Arbeitsplatzgrenzwert abgeleitet:

Die Ableitung eines AGW beruht auf den Ergebnissen der oralen 13-Wochen Studien an Ratte und Hund. Aus diesen Studien wird für beide Spezies ein NOAEL von 1 mg/kg KGW abgeleitet.

Extrapolationsschritt	Extrapolationsfaktor
Allometriefaktor/Interspeziesextrapolation oral	Ratte – Mensch 4; Hund – Mensch 2
Zeitextrapolation systemische Effekte	SC – C 1* * Faktor 1 aufgrund der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung und der geringen Unterscheide der Wirkungsstärke zwischen akuter und subchronischer Applikation
Korrekturfaktor 7 Tage (Tierversuch) zu 5 Tage Exposition (Arbeitsplatz)	7 Tage – 5 Tage 0,7
Intraspeziesvariabilität	5
Gesamt	Rattenstudie: 14 Hundestudie: 7

Aus einem NOAEL oral an der weiblichen Ratte und dem Hund aus einer subchronischen Studie von 1 mg/kg und einem Gesamt-Extrapolationsfaktor von 14 für die Ratte und 7 für den Hund resultiert für die Ableitung eines AGW eine Dosis von 0,07 bzw. 0,14 mg/kg KGW/Tag. Die Daten am Hund sind für die Extrapolation auf die Wirkung beim Menschen besonders relevant, daher erfolgt die Ableitung des AGW auf der Grundlage der Daten am Hund.

Für den Menschen entspricht eine Dosis von 0,14 mg/kg KG und Tag unter der Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg und eines aufgenommenen Luftvolumens von 10 m<sup>3</sup> in 8 Stunden einer Luftkonzentration von 1 mg/m<sup>3</sup>. Der AGW wird somit auf 1 mg/m<sup>3</sup> festgelegt.

Nach den vorliegenden Daten steht die Reizwirkung nicht im Vordergrund. Daher erfolgt die Zuordnung zur Kurzzeitkategorie II. Aufgrund der limitierten Datenlage zur inhalativen Toxizität wird der UF 2 festgelegt.

Wegen fehlender Daten kann eine Zuordnung in eine Schwangerschaftskategorie nicht erfolgen.

## 7 Literatur

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1986) Tetramethyl succinonitrile. In: Documentation of TLVs, 5. Auflage

DFG 2001: Toxikologisch-medizinische Begründung von MAK-Werten, 33. Lieferung 2001

Doherty PA, Smith RP, Ferm VH (1983) Comparison of the teratogenic potential of two aliphatic nitriles in hamsters: Succinonitrile and tetramethylsuccinonitrile. *Fundamental and Applied Toxicology* 3: 41-48

Doherty PA, Smith RP, Ferm VH (1982) Tetramethyl substitution on succinonitrile confers pentylenetetrol-like activity and blocks cyanide release in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223: 635-641

Harger RN, Hulpieu HR (1949) Toxicity of Tetramethyl Succinonitril and the antidotal effects of Thiosulphate, Nitrile, and Barbiturates. *Fed. Proc.* 8, 205 zitiert in ACGIH 1992 (ist im Original bestellt).

Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine: Acute skin absorption toxicity on rabbits. Internal Report Januar 1970, NTIS OTS 0555822

Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine: Inhalation Toxicity. Internal Report Juni 1964, NTIS OTS 0571760

Ishiwata H, Inoue T, Yoshihira K, Nohmi T, Ishidate Jr. M (1987) Lack of mutagenicity of tetramethylsuccinonitrile in *Salmonella typhimurium* TA strains. *Bull. of Natl. Inst. Hyg. Sci.* 105: 100-101

Johannsen FR, Levinskas GJ (1986) Subchronic toxicity of tetramethylsuccinonitrile. *Fundamental and Applied Toxicology* 7: 41-48

Monsanto Company, Study report Acute Toxicity/Irritation Study. Internal Report 13. März 1977, NTIS OTS 545435

Reinl W (1957) Erkrankungen durch Tetramethylbernsteinsäuredinitril bei der Schaumstoffherstellung. *Archiv für Toxikologie* 16: 367-380

RTECS Datenbank

Spolyar LW (1948) Indiana chemists report toxicity of product of Porfor N. *Industrial Hygiene Newsletter* 8: p3

Younger Laboratories (1974) Toxicity studies with 2,2,3,3-Tetramethylbutanedinitrile. NTIS OTS 0555206

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawor T, Mortelmans K (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis 11: