

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Diethanolamin

Nr. 158

Ausgabe 10/05

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Diethanolamin
1.2	IUPAC-Name	2,2'-Iminobisethanol
1.3	CAS-Nr.	111-42-2
1.4	EINECS-Nr.	203-868-0

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

2,2'-Aminodiethanol
Bis(hydroxyethyl)amin
Bis(2-hydroxyethyl)amine
Bis-(2-hydroxyethyl)amin
N,N-Bis(2-hydroxyethyl)amin
DEA
DELA
N,N-Diethanolamin
Diethylolamine
 β,β' -Dihydroxydiethylamin
2,2'-Dihydroxydiethylamine
 β,β' -Di(hydroxyethyl)amin
Di(2-hydroxyethyl)amin
Di(2-hydroxyethyl)amine
Diolamin
Diolamine
Ethanol, 2,2'-iminobis-
Ethanol, 2,2'-iminodi-
2-[(Hydroxyethyl)amino]ethanol
2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethanol

2,2'-Iminobis(ethanol)
 Iminodiethanol
 2,2'-Iminodiethanol
 2,2'-Iminodi-1-ethanol

3 Struktur- und Summenformel

3.1	Strukturformel	$ \begin{array}{l} \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \text{NH} \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} $
3.2	Summenformel	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	105,14
4.2	Schmelzpunkt, °C	27,8 (Erstarrungspunkt) (Condea, 1998) 28 (INRS, 1991; Edens und Lochary, 1991; Lide und Frederikse, 1997; BASF, 2000; O'Neil et al., 2001)
4.3	Siedepunkt, °C	268 (Edens und Lochary, 1991; BASF, 2000) 268,8 (Lide und Frederikse, 1997; O'Neil et al., 2001) 269 (Zersetzung) (INRS, 1991) 270,3 (Zersetzung) (Condea, 1998)
4.4	Dampfdruck, hPa	< 0,01 (bei 20 °C) (INRS, 1991) 0,0037 (bei 25 °C) (BASF, 2000) 5 (bei 126,7 °C) (Condea, 1998) 6,5 (bei 138 °C) (INRS, 1991)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,1004 (bei 15 °C) (BASF, 2000) 1,0966 (bei 20 °C) (Lide und Frederikse, 1997) 1,0881 (bei 30 °C) (O'Neil et al., 2001) 1,0919 (bei 30 °C) (INRS, 1991) 1,0838 (bei 40 °C) (Condea, 1998)

4.6	Löslichkeit in Wasser	mischbar (INRS, 1991; O'Neil et al., 2001) vollkommen löslich (bei 20 und 25 °C) (Edens und Lochary, 1991; BASF, 2000) sehr gut löslich (Lide und Frederikse, 1997)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit Aceton und Ethanol, wenig löslich in Kohlenwasserstoffen und Diethylether (INRS, 1991) 0,01 g/100 g n-Heptan (bei 25 °C) (Edens und Lochary, 1991) sehr gut löslich in Ethanol, wenig in Diethylether und Benzol (Lide und Frederikse, 1997) mischbar mit Methanol, Aceton, bei 25 °C 4,2 % in Benzol, 0,8 % in Diethylether, < 0,1 % in Tetrachlorkohlenstoff, < 0,1 % in n-Heptan löslich (O'Neil et al., 2001)
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	11,28 (bei 53 g/l, 20 °C) (BASF, 2000)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 4,370 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,229 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Die Ethanolamine werden durch Reaktion von Ethylenoxid mit Ammoniak unter Druck bei hoher Temperatur im Reaktor hergestellt. Das gebildete Gemisch aus Mono-, Di- und Triethanolamin wird in Kolonnen durch Destillation getrennt.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

Im Jahr 1990 wurden ca. 20500 t Diethanolamin in der Bundesrepublik Deutschland hergestellt, 11330 t exportiert und 10540 t importiert. Somit

wurden 1990 in der Bundesrepublik Deutschland ca. 19700 t Diethanolamin verbraucht (BUA, 1994).

5.3 Verwendung

Diethanolamin und die daraus gebildeten Amide werden in einer großen Zahl von Anwendungen im Haushalt und in der Industrie eingesetzt. Für das Jahr 1990 wurde die folgende Verteilung auf die einzelnen Anwendungsbereiche geschätzt:

Waschrohstoffe	50 %
Gaswäsche	15 %
Bohr- und Schneidöle (Kühlschmiermittel)	15 %
Kosmetik/Pharma	< 10 %
Zementhilfsmittel	1 %
Agrochemikalien	1 %
Sonstige	10 %

Zusammenfassend wird über folgende wesentliche Verwendungsbereiche gesprochen: Gaswäsche, Ausgangsmaterial für die Herstellung oberflächenaktiver Stoffe, für Seifen, Emulgatoren, Schmieröle und Kosmetika, Zwischenprodukt für die Synthese von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln, von Kunststoffen, Antikorrosionsmitteln und Vulkanisationsbeschleunigern und schließlich als Lösemittel für Pflanzenschutzmittelzubereitungen.

Eine detaillierte Zusammenstellung der Verwendungen von Diethanolamin findet sich in der Literatur.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Diethanolamin wird nach oraler Verabreichung vom Magen-Darm-Trakt schnell aufgenommen. Durch die Haut wird Diethanolamin nur langsam und unvollständig resorbiert; dabei nehmen Ratten innerhalb von 48 Stunden nur 16 % der aufgetragenen Stoffmenge auf, Mäuse im gleichen Zeitraum bei einer vergleichbaren Dosis 34 % und bei einer dreifach höheren Dosis 58 %. Nach mehrmaliger täglicher Verabreichung wird die Resorptionsfähigkeit der Haut von Ratten an der Applikationsstelle gesteigert. In vitro-Untersuchungen an Hautpräparaten haben gezeigt, dass erhebliche

Speziesunterschiede in der Penetrationsgeschwindigkeit von Diethanolamin durch die Haut bestehen und dass diese für eine 37-prozentige wässrige Lösung des Stoffes von der Maus (294 µg/cm²/Stunde) über Kaninchen und Ratten zum Menschen (12,7 µg/cm²/Stunde) sehr deutlich abnimmt. Auch über die Atemwege wird Diethanolamin vom Körper aufgenommen, wie eine Reihe von subakuten und subchronischen Studien zeigt, die wegen des sehr geringen Dampfdruckes des Stoffes mit Aerosolen durchgeführt worden sind. Vom Körper aufgenommenes Diethanolamin wird unabhängig vom Verabreichungsweg nur langsam wieder ausgeschieden. Die mehrfache Applikation führt zu einer deutlichen Akkumulation. Hauptausscheidungsweg ist über den Urin; nur wenig wird über die Fäzes und nur Spuren werden über die Atemluft ausgeschieden. Nach einmaliger oraler und dermaler Applikation des Diethanolamins werden innerhalb von 48 Stunden 20 bis 30 % des aufgenommenen Stoffes mit dem Urin, 2 bis 3 % mit den Fäzes und ca. 0,2 % mit der Atemluft ausgeschieden. 40 bis 60 % des resorbierten Diethanolamins werden im Gewebe gespeichert, wobei die Hauptmengen in der Leber und in den Nieren gefunden werden, aber auch in zahlreichen anderen Organen und in den Muskeln. Nach täglicher oraler Applikation von Diethanolamin an 5 aufeinander folgenden Tagen sind nur etwa 40 % der gesamten verabreichten Menge wieder ausgeschieden worden und die Konzentration an Diethanolamin im Gewebe ist 3- bis 5-mal höher als nach einmaliger Applikation. Wird die tägliche Diethanolamin-Gabe über 8 Wochen fortgesetzt, so kommt es nach etwa 4 Wochen zu einer Sättigung des Gewebes und die prozentuale Ausscheidung steigt bis auf 92 % der verabreichten Menge in der 8. Woche an. Wird die Diethanolamin-Behandlung nach 4 Wochen abgesetzt, so wird der gespeicherte Stoff mit einer Halbwertszeit von etwa einer Woche wieder ausgeschieden und ist nach 4 Wochen zu über 90 % aus dem Gewebe verschwunden. Nach einmaliger intravenöser Applikation von Diethanolamin an Ratten werden innerhalb der folgenden 96 Stunden bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht 25 % biphasisch mit Halbwertszeiten von 9,2 Minuten und 258 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Bei einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht sind es 36 % mit Halbwertszeiten von 16,3 Minuten und 206 Stunden. 64,1 bzw. 52,5 % der verabreichten Diethanolamin-Menge verbleiben im Gewebe. Fäzes und Atemluft sind kaum an der Ausscheidung beteiligt. Zu gleichlautenden Ergebnissen kommt man auch in Versuchen an Ratten und Mäusen, die intravenös mit Diethanolamin behandelt werden und deren Ausscheidungskinetik über 48 Stunden gemes-

sen worden ist. Im Organismus wird Diethanolamin nur zu einem geringen Anteil metabolisch verändert. Die Analyse der nach Diethanolamin-Gabe mit dem Urin ausgeschiedenen Stoffe zeigt, dass nach einmaliger Gabe fast ausschließlich unverändertes Diethanolamin vorliegt und kaum Metaboliten. Nach 8 Wochen langer Behandlung werden auch N-Methylierungsprodukte des Diethanolamins in deutlicher Menge im Urin gefunden. Das im Gewebe gespeicherte Diethanolamin wird ebenfalls in seiner Struktur zum größten Teil nicht verändert. Im wässrigen Extrakt aus Leber- und Gehirnhomogenaten, der nach einmaliger Diethanolamin-Gabe 80 bis 90 % des im Gewebe gespeicherten Stoffes repräsentiert, findet sich zum überwiegenden Teil das unveränderte Diethanolamin als Phosphat. Im Leberhomogenat sind auch kleine Mengen von N-Methyl- und N,N-Dimethyldiethanolamin als Phosphate vorhanden (je 2 % der erfassten Diethanolamin-Menge). Diese Verbindungen sind im Gehirnhomogenat nicht nachweisbar. Ein geringerer Teil des insgesamt in der Leber oder dem Gehirn gespeicherten Diethanolamins ist an Lipide gebunden und kann mit Chloroform/Methanol aus dem Homogenat extrahiert werden. Nach einmaliger Diethanolamin-Gabe sind das in der Leber 9 % und im Gehirn 6 % bezogen auf das insgesamt vorliegende Diethanolamin und nach 8 Wochen langer Behandlung 2 % in der Leber und 21 % im Gehirn. Die Analyse des Chloroform-/Methanol-Extraktes zeigt, dass im Gehirn das Diethanolamin fast ausschließlich als unveränderte Verbindung in einer Phosphatidylethanolamin-Fraktion auftritt. 15 % davon sind an Ceramid-Derivate gebunden und 85 % an Phosphoglyceride. Diese Verteilung ist bereits nach einmaliger Diethanolamin-Gabe vorhanden und ändert sich nach 8 Wochen Behandlung nicht wesentlich. In der Leber verteilt sich das mit Chloroform/Methanol extrahierbare, gebundene Diethanolamin nach einmaliger Applikation zu gleichen Teilen auf eine Phosphatidylethanolamin-Fraktion und auf eine Phosphatidylcholin-Fraktion. In der Phosphatidylethanolamin-Fraktion liegt das Diethanolamin strukturell unverändert vor und ist zu etwa 30 % an Ceramid-Derivate gebunden und zu 70 % an Phosphoglyceride. Die Phosphatidylcholin-Fraktion enthält kein unverändertes Diethanolamin, sondern N-Methyl- (15 %) und N,N-Dimethyldiethanolamin (85 %), die zu etwa 30 % an Ceramide und zu etwa 70 % an Phosphoglyceride gebunden sind. Nach 8-wöchiger Behandlung ist der mit Chloroform/Methanol extrahierbare Anteil deutlich gesunken und der Stoff ist in der Phosphatidylethanolamin-Fraktion nicht mehr nachweisbar. In der Phosphatidylcholin-Fraktion findet sich nur noch N,N-Dimethylethanolamin, das fast vollständig an Ceramid-

Derivate gebunden ist. Auch im Blut von einmalig oder langfristig mit Diethanolamin behandelten Ratten liegen 16 bis 20 % des Stoffes als N-Methyl-Derivate an Phospholipide gebunden vor. In vitro-Untersuchungen an Schnitten von menschlicher Leber haben gezeigt, dass Diethanolamin von dem Gewebe aufgenommen wird (29 % der eingesetzten Menge in 12 Stunden), zum größten Teil nicht metabolisch verändert wird und zu einem kleineren Teil in Phospholipiden (Ceramid-Derivaten) ebenfalls weitgehend als unverändertes Molekül enthalten ist. Es kann daher angenommen werden, dass ein geringer Teil des vom Körper aufgenommenen Diethanolamins am Stickstoffatom methyliert und/oder am Sauerstoffatom phosphoryliert wird und dass diese Metaboliten anstelle der nahe strukturverwandten Stoffe Ethanolamin und Cholin in Phospholipide eingebaut werden.

Bei der einmaligen Verabreichung hoher Dosen von Diethanolamin zeigt sich der Stoff als nur gering toxisch. Die berichteten Daten zur oralen LD₅₀ bei Ratten schwanken stark und liegen zwischen 1410 und 3540 mg/kg Körpergewicht mit einem ganz außerhalb liegenden Wert von 710 mg/kg Körpergewicht. Während sich die Werte zur akuten oralen Toxizität bei Kaninchen und Meerschweinchen im ähnlichen Dosisbereich befinden, scheinen Mäuse mit LD₅₀-Werten von 3300 und 4570 mg/kg Körpergewicht etwas unempfindlicher als Ratten zu sein. Die dermale Toxizität bei Kaninchen ist mit LD₅₀-Werten von 12200 und 13000 mg/kg Körpergewicht sehr schwach ausgeprägt. Wegen des sehr geringen Dampfdruckes von Diethanolamin kann der Stoff nur dann über die Atemwege toxisch wirken, wenn er als Aerosol verabreicht wird. Die Inhalation von mit Diethanolamin-Gas gesättigter Atemluft im Inhalations-Risiko-Test überleben Ratten symptomlos. Bei hohen Aerosolkonzentrationen kommt es nach wenigen Stunden zu Todesfällen. Die Daten zur Toxizität von Diethanolamin nach einmaliger intraperitonealer Applikation bei Ratten und Mäusen schwanken sehr stark, zeigen aber eine deutliche Giftwirkung bereits im Bereich von 200 mg/kg Körpergewicht. Die subkutane und die intramuskuläre LD₅₀ liegen im Bereich von mehreren 1000 mg/kg Körpergewicht. Angaben zur Vergiftungssymptomatik liegen nur ganz vereinzelt vor. Sie sind eher unspezifisch. Als Zielorgane werden Leber und Niere angegeben, in einem Fall wird über Elektrolytverschiebungen im Serum bei einer sehr hohen intraperitoneal verabreichten Diethanolamin-Dosis berichtet.

Diethanolamin wirkt auf die Haut bei einmaligem Kontakt über mehrere Stunden reizend. Kurzfristiger Kontakt und wässrige Verdünnungen des

Stoffes führen zu keiner Hautreizung. Längerfristige Behandlung mit in 95-prozentigem Ethanol gelöstem Diethanolamin (14 Tage bis 13 Wochen) führt bei Ratten und Mäusen zu Hautschäden mit chronisch-aktiver Entzündung, Hyperkeratose und Akanthose. Gelangt Diethanolamin in die Augen, so wirkt es dort stark reizend bis ätzend und kann ernste Augenschäden hervorrufen.

Diethanolamin hat in mehreren Untersuchungen beim Meerschweinchen keine hautsensibilisierende Wirkung gezeigt. In einem modifizierten lokalen Lymphknotentest an Mäusen kann eine Wirkung von Diethanolamin auf die Proliferation der Lymphknotenzellen und eine Produktion von Interleukin-4 und Interferon- γ in diesen nur nach Vorbehandlung der Applikationsstelle mit einer 10-prozentigen Lösung von Natriumdodecylsulfat nachgewiesen werden. Da aber auch Natriumdodecylsulfat schon eine deutliche Wirkung auf die gemessenen Parameter hat, beruht die beobachtete Diethanolamin-Wirkung nur auf einem Synergismus zwischen Natriumdodecylsulfat und Diethanolamin.

Es sind zahlreiche Untersuchungen zur subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Diethanolamin sowie zu toxischen Wirkungen des Stoffes auf einzelne Organe durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind zur besseren Übersicht in Tabelle 1 zusammengefasst:

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der toxischen Wirkungen von Diethanolamin auf die inneren Organe von Ratten und Mäusen mit Ausnahme von Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität					
Untersuchte Spezies, Geschlecht	Applikationsform	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Applikationsdauer	Todesfälle	Toxikologisch relevante Behandlungseffekte
Akut					
Ratte, männlich	oral	100 - 3200	einmalig (Tötung nach 18 Stunden)	keine	Leber- und Nierengewicht erhöht; Harnstoff im Blut erhöht, Arginin erniedrigt; alle untersuchten Enzymaktivitäten im Serum erhöht; degenerative Veränderungen im Leberparenchym und im Nierengewebe, tubuläre Nekrosen, geschwollenes endoplasmatisches Retikulum, Ribosomenverlust; kein no observed effect level (NOEL)
Ratte, männlich	oral	1000	einmalig (Tötung nach 2, 5 oder 24 Stunden)	keine	Leber- und Pankreasveränderungen, Schwellung der Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates; fokale Degeneration der Acinarzellen des Pankreas

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der toxischen Wirkungen von Diethanolamin auf die inneren Organe von Ratten und Mäusen mit Ausnahme von Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität

Untersuchte Spezies, Geschlecht	Applikationsform	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Applikationsdauer	Todesfälle	Toxikologisch relevante Behandlungseffekte
Ratte, männlich	intraperitoneal	100 oder 500	einmalig (Tötung nach 24 Stunden)	keine	im Leber- und Nierengewebe Vakuolisierung des Zytoplasmas, geschwollene Mitochondrien; LDH- und AST-Aktivität im Blut gesteigert
Subakut					
Ratte, männlich	oral	1000	4 Tage	keine	Effekte gegenüber der einmaligen Applikation (siehe oben) leicht verstärkt
Ratte, männlich	oral	3,3, 33 oder 330 (Δ 0,01, 0,1 oder 1 % im Futter, Versuch mit unabhängiger Wiederholung)	32 Tage	9/10 bzw. 8/10 bei 330 mg/kg Körpergewicht	Lebergewicht erhöht; Hämoglobingehalt und Hämatokritwert erniedrigt, Proteingehalt im Blut erniedrigt; keine Effekte bei 3,3 mg/kg Körpergewicht
Ratte, männlich (keine nach Applikationsart differenzierte Darstellung der Befunde)	oral oder intraperitoneal	26, 557 oder 1000 26 - 557	3 bis 5 Tage 2 bis 49 Tage	keine Angaben	Hypokalzämie mit Tetaniesymptomen, 3fach erhöhte Kalziumausscheidung bei kurzer Behandlung mit hohen Dosen, Hyperfunktion der Nebennierenrinde mit Hyperglykämie und Corticosteronanstieg, erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff, Rückbildung des Thymus, Anämie bei längerer Behandlung
Ratte, männlich und weiblich	oral	Männchen: ca. 77, 162, 319, 622 oder 1016; Weibchen: ca. 79, 158, 371, 670 oder 1041	14 Tage	5/5 Weibchen und 2/5 Männchen bei der höchsten Dosis; 5/5 Weibchen bei 670 mg/kg Körpergewicht	normochrome, mikrozytäre Anämie mit Abnahme der Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits; erhöhte Serumkonzentrationen an Kreatinin, Gesamtprotein, Albumin und Gallensäuren; Nierengewicht erhöht; Nekrosen des Nierentubulesepithels; im Urin Anstieg von Harnstoff, Glukose, Eiweiß und LDH-Aktivität; kein no observed adverse effect level (NOEL)
Ratte, keine Angabe zum Geschlecht	oral	105, 210 oder 315	11 Tage (5. bis 15. Tag nach der Geburt)	keine	Leber- und Nierengewicht erhöht; Aktivität der Succinatdehydrogenase in der Kern- und Mitochondrienfraktion von Leberzellen und der Mitochondrienfraktion von Nierenzellen erhöht, Cholinesterase-Aktivität in der Mitochondrienfraktion erhöht
Ratte, keine Angabe zum Geschlecht	oral	105, 210 oder 315	11 Tage (5. bis 15. Tag nach der Geburt)	keine	histopathologische Veränderungen in der Leber (periportale Schwellungen und Vakuolisierung, geschwollene Mitochondrien); Aufnahme von Diethanolamin in die Mitochondrienfraktion der Leber- und Nierenzellen; Anilinhydroxylase-Aktivität in Lebermikrosomen erniedrigt, Succinatdehydrogenase in Leber und Niere erhöht

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der toxischen Wirkungen von Diethanolamin auf die inneren Organe von Ratten und Mäusen mit Ausnahme von Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität

Untersuchte Spezies, Geschlecht	Applikationsform	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Applikationsdauer	Todesfälle	Toxikologisch relevante Behandlungseffekte
Ratte, männlich	oral	0,25, 1,3 oder 5 mg/ml Trinkwasser	7, 14 oder 21 Tage	keine	Abnahme der Atmungskontrolle und Anstieg des Sauerstoffverbrauches in den Mitochondrien der Leberzellen
Ratte, männlich	oral	42, 160 oder 490	7 bis 35 Tage	keine	Sauerstoffaufnahme der Mitochondrien aus Leberzellen im Status 4 und ATPase-Aktivität nach 3 Wochen Behandlung gesteigert; Veränderungen der Größe und Gestalt der Mitochondrien in Leberzellen nach 2 Wochen Behandlung
Maus, männlich und weiblich	oral	110 - 2169	14 Tage	keine	Lebergewicht dosisabhängig erhöht; geringgradige Veränderungen im Lebergewebe
Ratte, männlich und weiblich	dermal	125, 250, 500, 1000 oder 2000	16 Tage	5/5 Weibchen und 3/5 Männchen bei der höchsten Dosis, 1/5 Weibchen bei 1000 mg/kg Körpergewicht	dosisabhängige Hautveränderungen im Applikationsbereich; normochrome, mikrozytäre Anämie mit Abnahme der Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits; Nierengewicht erhöht; Nekrosen des Nierentubulusepithels; im Urin Anstieg von Harnstoff, Glukose, Eiweiß und LDH-Aktivität; kein no observed adverse effect level (NOEL)
Maus, männlich und weiblich	dermal	160, 320, 630, 1250 oder 2500	16 Tage	5/5 Männchen und 3/5 Weibchen bei der höchsten Dosis	dosisabhängige Hautveränderungen im Applikationsbereich; Lebergewicht erhöht; minimale histopathologische Veränderungen des Lebergewebes
Ratte, keine Angabe zum Geschlecht	inhalativ	109 mg/m ³	9 Tage	keine	Lebergewicht erhöht; Anstieg der AST-Aktivität, Erhöhung des Nierengewichtes und des Blut-Harnstoff-Stickstoffs
Ratte, männlich und weiblich	inhalativ	100, 200 oder 400 mg/m ³ , 6 Stunden/Tag	14 Tage	keine	Lebergewicht bei den Weibchen der höchsten Dosisgruppe erhöht
Ratte, keine Angabe zum Geschlecht	intraperitoneal	250	wiederholt (keine weiteren Angaben)	keine	Lebergewicht erhöht, Absinken des Gesamtlipidgehaltes der Leber
Maus, keine Angabe zum Geschlecht	intraperitoneal	6, 8 oder 12 mg/Tier	2 bis 48 Tage	keine	Lebergewicht erhöht; Glykogen- und Wassergehalt der Leber erhöht, Gesamtlipide in der Leber erniedrigt

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der toxischen Wirkungen von Diethanolamin auf die inneren Organe von Ratten und Mäusen mit Ausnahme von Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität

Untersuchte Spezies, Geschlecht	Applikationsform	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Applikationsdauer	Todesfälle	Toxikologisch relevante Behandlungseffekte
Subchronisch und chronisch					
Ratte, keine Angabe zum Geschlecht	oral	4 mg/ml Trinkwasser	7 Wochen	zahlreiche, keine weiteren Angaben	Leber- und Nierenschäden, ausgeprägte normozytäre Anämie ohne Verminderung des Knochenmarks und ohne Anstieg der Retikulozytenzahl
Ratte, männlich und weiblich	oral	171, 350, 680, 560 oder 580 (aufgenommene Menge)	90 Tage	jeweils 10/10 ab 350 mg/kg Körpergewicht; 1/10 bei 171 mg/kg Körpergewicht	Leber- und Nierengewicht erhöht; histopathologische Veränderungen im Leber- und Nierengewebe, Lungeninfektionen
	oral	5,1, 20, 90 oder 390	90 Tage	7/10 in der höchsten Dosisgruppe; je 2 bis 3/10 in den anderen Gruppen	Leber- und Nierengewicht erhöht, Lungeninfektionen in verstärktem Ausmaß; no effect level (NOEL) aus beiden Studien (siehe oben) zwischen 90 und 171 mg/kg Körpergewicht
begrenzte Aussagekraft beider Studien wegen nicht testsubstanzbedingter Todesfälle und unzureichender Dokumentation					
Ratte, männlich und weiblich	oral	25, 50, 100, 200 oder 400	13 Wochen	4/20 bei 400 mg/kg Körpergewicht, 4/20 bei 200 mg/kg Körpergewicht, 1/20 bei 100 mg/kg Körpergewicht	Körpergewichtsentwicklung ab 50 (Männchen) bzw. 100 (Weibchen) mg/kg Körpergewicht dosisabhängig stark gehemmt; keine weiteren Befunde; no observed effect level (NOEL) 25 (Männchen) bzw. 50 (Weibchen) mg/kg Körpergewicht
Ratte, männlich	oral	25, 48, 97, 202 oder 436	13 Wochen	2/10 bei der höchsten Dosis	Körpergewichtsretardierung; normochrome, mikrozytäre Anämie mit Abnahme der Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits, erhöhter Gehalt an Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin und Gallensäuren im Blut; erhöhte Leber- und Nierengewichte; reduzierte Hoden- und Nebenhodengewichte; erhöhter Eiweißgehalt im Urin; histopathologische Veränderungen in Nieren und Hoden sowie im Rückenmark und der Medulla oblongata, kein no observed adverse effect level (NOAEL)
Ratte, weiblich	oral	14, 32, 57, 124 oder 242	13 Wochen	1/10 bei der niedrigsten Dosis	Körpergewichtsretardierung; normochrome, mikrozytäre Anämie mit Abnahme der Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits, erhöhter Gehalt an Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin und Gallensäuren im Blut; erhöhte Leber- und Nierengewichte; reduzierte Hoden- und Nebenhodengewichte; erhöhter Eiweißgehalt im Urin; histopathologische Veränderungen in Nieren und Hoden sowie im Rückenmark und der Medulla oblongata, kein no observed adverse effect level (NOAEL)

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der toxischen Wirkungen von Diethanolamin auf die inneren Organe von Ratten und Mäusen mit Ausnahme von Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität

Untersuchte Spezies, Geschlecht	Applikationsform	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Applikationsdauer	Todesfälle	Toxikologisch relevante Behandlungseffekte
Maus, männlich und weiblich	oral	50, 100, 200, 400 oder 800	13 Wochen	1/20 bei 800 mg/kg Körpergewicht, 1/20 bei 100 mg/kg Körpergewicht (Todesfälle nicht behandlungsbedingt)	keine eindeutigen Behandlungseffekte
Maus, männlich	oral	104, 178, 422, 807 oder 1674	13 Wochen	10/10 bei den beiden höchsten Dosierungen	Körpergewichtsretardierung; Lebergewicht erhöht, ALT- und SDH-Aktivität im Blut gesteigert, Lebergewebesbeschäden; Nephropathien; Herzgewicht erhöht, Degeneration des Herzmuskels bei hohen Dosierungen; zytologische Veränderungen der submandibulären Speicheldrüsen; kein no observed adverse effect level (NOAEL)
Maus, weiblich	oral	142, 347, 884, 1154 oder 1128	13 Wochen	10/10 bei den beiden höchsten Dosierungen; 3/10 bei 884 mg/kg Körpergewicht	
Ratte, männlich und weiblich	dermal	32, 63, 125, 250 oder 500	13 Wochen	3/20 bei der höchsten Dosis	Hautveränderungen im Applikationsbereich; Körpergewichtsretardierung; normochrome, mikrozytäre Anämie mit Abnahme der Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes, Albumin- und Harnstoffgehalt sowie Protein- und Gallensäurekonzentration sowie ALT im Blut erhöht; Leber- und Nierengewicht erhöht, Hodengewicht reduziert; Nierengewebeschäden, histopathologische Veränderungen in der Medulla oblongata; kein no observed adverse effect level (NOAEL)
Ratte, männlich und weiblich	dermal	8, 16 oder 32 (Weibchen), 16, 32 oder 64 (Männchen)	2 Jahre	kein Unterschied zur Kontrolle	Hautveränderungen im Applikationsbereich; gesteigerte Häufigkeit und Schweregrad der Nephropathien, bei Weibchen dosisabhängig ab der niedrigsten Dosis, bei Männchen nur bei der höchsten Dosis

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der toxischen Wirkungen von Diethanolamin auf die inneren Organe von Ratten und Mäusen mit Ausnahme von Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität

Untersuchte Spezies, Geschlecht	Applikationsform	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Applikationsdauer	Todesfälle	Toxikologisch relevante Behandlungseffekte
Maus, männlich und weiblich	dermal	80, 160, 320, 630 oder 1250	13 Wochen	6/20 bei der höchsten Dosis	Hautveränderungen im Applikationsbereich; Lebergewicht erhöht; Lebergewebschäden; ALT- und SDH-Aktivität im Blut gesteigert; Nieren- und Herzgewicht erhöht, Herzmuskelschäden, zytologische Veränderungen der submandibulären Speicheldrüsen; kein no observed adverse effect level (NOAEL)
Maus, männlich und weiblich	dermal	40, 80 oder 160	2 Jahre	verkürzte Lebenszeit bei der höchsten Dosis	Hautveränderungen im Applikationsbereich; Körpergewichtsretardierung; zytoplasmatische Veränderungen im Lebergewebe und in der Schilddrüse, hauptsächlich bei Männchen
Ratte, männlich und weiblich	inhalativ	15, 150 oder 400 mg/m ³ , 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche	13 Wochen	keine	schwache normochrome, mikrozytäre Anämie, Erythrozytenzahl und -volumen, Hämoglobingehalt des Blutes und Hämatokrit erniedrigt bei der höchsten Konzentration; Lebergewicht erhöht; ALT- und ALP-Aktivität erhöht; Nierengewicht erhöht, Nierengewebschäden; histopathologische Veränderungen in Larynx und Trachea; systemischer no observed adverse effect level (NOAEL) zwischen 15 und 150 mg/m ³ ; kein lokaler NOAEL wegen Plattenepithelmetaplasien im Larynx auch noch bei 15 mg/m ³
Ratte, männlich	inhalativ	26 mg/m ³	13 Wochen	einige Todesfälle	Körpergewichtsretardierung; Erhöhung des Lungen- und Nierengewichtes
Ratte, Hund, Meerschweinchen, männlich und weiblich	inhalativ	1,14 mg/m ³ ganztägig	13 Wochen	keine	erhöhte Lebergewichte bei den weiblichen Ratten
ALP	alkalische Phosphatase		ATPase	Adenosintriphosphatase	
ALT	Alaninaminotransferase		LDH	Laktatdehydrogenase	
AST	Aspartataminotransferase		SDH	Sorbitdehydrogenase	

Ende Tabelle 1

Unabhängig vom Verabreichungsweg und von der Behandlungsdauer sind Leber und Niere Zielorgane der toxischen Wirkungen von Diethanolamin. Daneben wird bereits nach einer 14-tägigen Behandlung mit Diethanolamin bei Ratten eine normochrome, mikrozytäre Anämie beobachtet. Nach ho-

hen Dosierungen von Diethanolamin werden akut Pankreasschäden, Hypokalzämie und Hyperfunktion der Nebennierenrinde sowie Verminderungen des Hoden- und Nebenhodengewichtes mit degenerativen Veränderungen der generativen Zellen gesehen. Nach längerfristiger Behandlung mit hohen Dosen von Diethanolamin kommt es zu Degenerationen des Herzmuskels mit erhöhtem Herzgewicht, zu histopathologischen Veränderungen im Rückenmark und in der Medulla oblongata und zu zytologischen Veränderungen der submandibulären Speicheldrüsen. Im Vordergrund der toxischen Wirkung von Diethanolamin stehen aber immer die Leber- und Nierenschäden. Sie treten schon nach einmaliger Gabe von 10 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht auf und verstärken sich dosisabhängig. Dazu korrelieren Funktionsstörungen und histopathologische Befunde dieser Organe, verbunden mit entsprechenden Befunden der klinisch-chemischen Untersuchungen des Blutes und Urins der behandelten Tiere. In verschiedenen Untersuchungen ist eine Wirkung der Diethanolamin-Behandlung auf die Membranen und Organellen der Zellen nachgewiesen worden. Es wird angenommen, dass mindestens teilweise die toxische Wirkung des Diethanolamins darauf zurückzuführen ist, dass es statt der nahe strukturverwandten Stoffe Ethanolamin und Cholin in Phospholipide eingebaut wird, die als Bausteine für Zellmembranen dienen. Die so entstehenden unnatürlichen Phospholipide stören die natürlichen Funktionen der Membranen; insbesondere sind die Mitochondrien und Mikrosomen betroffen. Dafür sprechen nicht nur mikroskopische und elektronenmikroskopische Studien, die schon nach der Behandlung mit sehr niedrigen Dosierungen von Diethanolamin morphologische Veränderungen an den Zellorganellen aufgezeigt haben, sondern auch der Nachweis von Funktionsstörungen dieser Zellorganellen nach Diethanolamin-Behandlung der Tiere, aus denen sie gewonnen worden sind. So zeigen Mitochondrien aus Leberzellen von mit Diethanolamin 2 Wochen oral behandelten Ratten einen Anstieg des Sauerstoffverbrauches bei Abnahme der Atmungskontrolle. Nach intraperitonealer 5-tägiger Behandlung von Ratten mit Diethanolamin werden die Arzneimittel abbauenden Enzyme der Hydroxylierung von Acetanilid und der N-Demethylierung von Aminopyren dosisabhängig gehemmt. Die Hexobarbital-Schlafzeit der Tiere ist deutlich und dosisabhängig verlängert. Dazu korreliert ein Abfall des Gehaltes an Zytochrom P-450 und b_5 in den Mikrosomen der Leberzellen der behandelten Tiere. Auch wird die durch Phenobarbital bewirkte Leberenzyminduktion durch Diethanolamin blockiert, wenn dieses gleichzeitig mit dem Phenobarbital verabreicht wird.

Der Einbau von Diethanolamin in Phospholipide der Leber und der Niere ist *in vivo* und *in vitro* nachgewiesen worden. Diethanolamin hemmt dabei die Synthese der natürlichen Phospholipide aus Ethanolamin und Cholin und die entstehenden Diethanolamin-haltigen Phospholipide werden deutlich langsamer abgebaut, sodass sich das Verhältnis von natürlichen zu unnatürlichen Phospholipiden zugunsten der unnatürlichen mit Fortschreiten der Behandlung ändert. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch die toxikokinetischen Untersuchungen zur Verteilung und Ausscheidung des Diethanolamins im Körper.

Nach den vorliegenden Befunden besitzt Diethanolamin kein gentoxisches Potenzial. Alle bisher durchgeführten Prüfungen *in vitro* und *in vivo* sind negativ verlaufen. Weder in den Standardtesten mit Mikroorganismen (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*) und in den Testen mit Säugerzellen zur Chromosomenaberration und zum Schwester-Chromatid-Austausch *in vitro* noch in *in vivo*-Testen zu DNA-Einzelstrangbrüchen und zur Entstehung von Mikrokernen kann eine gentoxische Wirkung von Diethanolamin nachgewiesen werden.

Zur kanzerogenen Wirkung von Diethanolamin liegt eine umfassende Studie vor, in der Ratten und Mäuse 2 Jahre lang mit Diethanolamin dermal behandelt worden sind. Während bei den Ratten eine kanzerogene Wirkung des Stoffes nicht nachzuweisen ist, kommen die Autoren und begutachtenden Wissenschaftler des US National Toxicology Program (NTP) zu dem Schluss, dass unter den Bedingungen der Studie ein klarer Beweis für eine kanzerogene Wirkung von Diethanolamin bei männlichen und weiblichen Mäusen erbracht worden ist. Diese Aussage stützt sich auf die gegenüber der Kontrollgruppe stark und dosisabhängig erhöhte Häufigkeit hepatozellulärer Adenome und Karzinome bei beiden Geschlechtern am Ende der Behandlungszeit. Daneben wird bei den männlichen Mäusen ein signifikanter und dosisabhängiger Anstieg der Zahl an Adenomen und Hyperplasien der Nierentubuli beobachtet. Zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Diethanolamin bei Mäusen sind vom NTP auch drei Studien mit herangezogen worden, die parallel und methodengleich zu der Untersuchung des Diethanolamins mit den Kondensationsprodukten von Diethanolamin mit Kokosölsäure, Laurylsäure oder Ölsäure durchgeführt worden sind. Diese Produkte enthalten freies Diethanolamin als Verunreinigung in unterschiedlichen Konzentrationen von 0,19 % im Ölsäurekondensat bis zu 18 % im Kokosölsäurekondensat. Entsprechend dem Gehalt an Diethanol-

amin sind auch in diesen Untersuchungen vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome aufgetreten, abgestuft von gar keinem Effekt beim Ölsäurekondensat bis zu einem sehr deutlichen Effekt beim Kokosölsäurekondensat. An den genannten Kanzerogenitätsstudien ist Kritik geäußert worden, da die dermale Applikation offen ohne Abdeckung erfolgt ist, so dass eine teilweise orale Aufnahme des Stoffes nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem sind die untersuchten Stoffe in 95-prozentigem Ethanol gelöst worden, dem selbst Eigenschaften als leberkarzinogener Risikofaktor zugeschrieben werden. Eine Studie an transgenen Mäusen ist negativ verlaufen. Von zwei Testen zur Zelltransformation an Embryonalzellen des syrischen Hamsters hat einer ein positives und einer ein negatives Ergebnis erzielt, wobei das negative Ergebnis fragwürdig ist, da die mitgeführten Positivkontrollen kein eindeutig positives Ergebnis gezeigt haben. Da Diethanolamin nach den vorliegenden Befunden keine gentoxische Wirkung besitzt, ist eine Studie durchgeführt worden, um einen möglichen nicht gentoxischen Mechanismus für die an Mäusen beobachtete Entstehung von Tumoren zu untersuchen. Dazu sind B6C3F1-Mäuse mit der gleichen Diethanolamin-Dosis unter gleichen Bedingungen bis zu 13 Wochen lang behandelt worden. Es hat sich gezeigt, dass der Stoff in der Leber und den Nieren der Tiere zu einer Erhöhung der Zellproliferation und in den Nieren zusätzlich zu einer erhöhten Mitoserate führt, ein Befund, der die Annahme eines nicht gentoxischen Mechanismus der Tumorbildung unterstützt. Berücksichtigt werden muss aber auch die Tatsache, dass vom Körper aufgenommenes Diethanolamin im Magen in Gegenwart von Nitrat oder Nitrit zu N-Nitrosodiethanolamin umgesetzt wird, einem nachweislich Krebs erzeugenden Stoff. Dermal mit Diethanolamin behandelte Ratten, die gleichzeitig Natriumnitrit im Trinkwasser erhalten haben, scheiden N-Nitrosodiethanolamin mit dem Urin aus. Bei männlichen Mäusen, die 2 Wochen lang mit Diethanolamin täglich dermal oder oral behandelt worden sind und zusätzlich im Trinkwasser Natriumnitrit verabreicht bekommen haben, kann dagegen weder im Blut noch im Urin oder nach dermalen Behandlung im Mageninhalt N-Nitrosodiethanolamin nachgewiesen werden. Eine mögliche kanzerogene Wirkung des Diethanolamins kann eher mit der ebenfalls in dieser Studie beobachteten drastischen Senkung des Gehaltes an Cholin-haltigen Lipiden in der Leber in Zusammenhang stehen. Es ist seit langem bekannt, dass Diethanolamin nach der Verabreichung an Ratten und Mäuse unabhängig vom Applikationsweg in die Phospholipide der Leber als „falsches“ Ethanolamin eingebaut wird und damit die Phospho-

lipidbiosynthese stört. Diethanolamin-haltige, unnatürliche Phospholipide reichern sich im Lebergewebe an. Zudem ist nachgewiesen worden, dass Diethanolamin die Phospholipidbiosynthese, insbesondere die Synthese der Cholin-haltigen Phospholipide, deutlich hemmt. In neuester Zeit ist in vitro gezeigt worden, dass Diethanolamin auch einen stark hemmenden Einfluss auf die Aufnahme von Cholin durch die Leberzellen hat und damit deren Gehalt an Cholin-haltigen Phospholipiden stark herabsetzt. Durch Zugabe von Cholin im Überschuss sind diese Effekte aufgehoben worden. Da auch die durch Diethanolamin an Embryonalzellen des syrischen Hamsters hervorgerufene Zelltransformation durch die Zugabe von Cholin im Überschuss aufgehoben wird, kann als ein möglicher Mechanismus der kanzerogenen Wirkung von Diethanolamin die Erniedrigung des Cholin-Gehaltes in der Zelle und die damit verbundene Einwirkung auf den Phospholipidstoffwechsel erwogen werden. Eine weitere Studie mit dem selben Mäusestamm und den gleichen Dosierungen, wie sie bei der dermalen Kanzerogenitätsstudie des NTP eingesetzt worden sind, erhärtet diese Vermutung. Werden die Mäuse ohne Diethanolamin-Behandlung mit einer Cholin-freien Diät gefüttert, die nachweislich zu hepatokarzinogenen oder tumorpromovierenden Wirkungen führt, so kommt es in den Lebern der Tiere zu den gleichen Störungen des Cholin-Stoffwechsels mit deutlicher Senkung des Phosphocholin-Gehaltes wie bei den mit Diethanolamin behandelten Mäusen, bei denen der Effekt dosisabhängig mit einem no observed effect level (NOEL) von 10 mg/kg Körpergewicht ist. Der Gehalt an S-Adenosylmethionin und S-Adenosylhomocystein in den Lebern der mit Cholin-freier Diät gefütterten oder der mit Diethanolamin behandelten Mäuse ist ebenfalls gleichsinnig und in vergleichbarer Höhe verändert, sodass im Zusammenhang mit dem gesenkten Phosphocholin-Gehalt eine gleichlaufende Störung des Methylgruppenstoffwechsels in den unterschiedlich behandelten Mäusen gefolgert werden kann. Es liegt daher nahe, für die an den mit Diethanolamin behandelten Mäusen beobachteten Lebertumoren einen nicht gentoxischen Wirkungsmechanismus über die Störung des Cholin- und Methylgruppenstoffwechsels anzunehmen. Nach der derzeitigen Befundlage mit einem klar positiven Ergebnis in der Langzeitstudie, allerdings nur an einer Spezies, dem Fehlen jeden Hinweises auf eine gentoxische Wirkung des Diethanolamins, dem Fehleinbau des Stoffes in körpereigene Phospholipide und den vorliegenden Beweisen für einen nicht gentoxischen Mechanismus kann eine abschließende bewertende Aussage zur kanzerogenen Wirkung des Diethanolamins noch nicht getroffen werden.

Eine teratogene Wirkung des Diethanolamins hat sich in keiner der durchgeführten Untersuchungen gezeigt. An trächtigen Ratten, die vom 6. bis 15. Tag p.c. mit Dosen von 50 oder 200 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht oral behandelt worden sind, sind keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen des Stoffes nachgewiesen worden. In einer weiteren ausführlichen Studie an Ratten, in der die trächtigen Tiere vom 6. bis zum 19. Tag der Trächtigkeit mit Diethanolamin behandelt und einschließlich ihrer Nachkommen bis zum 21. Tag nach der Geburt beobachtet worden sind, hat sich eine erhöhte postnatale Toxizität ab einer Dosis von 125 mg/kg Körpergewicht gezeigt. Die gleiche Dosis hat auch zu maternaltoxischen Effekten (Erhöhung der Nierengewichte) geführt, sodass der no observed adverse effect level (NOAEL) für die reproduktionstoxische und die maternaltoxische Wirkung jeweils mit 50 mg/kg Körpergewicht angegeben wird. In einem Screening-Test nach Chernoff und Kavlock, in dem Mäuse mit 450 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht oral behandelt worden sind, haben die zur Welt gebrachten Jungtiere 3 Tage nach der Geburt eine deutlich höhere Mortalität und eine erniedrigte Gewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle gezeigt, was als entwicklungsschädigende Wirkung von Diethanolamin gewertet werden kann. Die dermale Behandlung trächtiger weiblicher Ratten hat keine embryotoxische oder teratogene Wirkung verursacht; nur die höchste Dosis von 1500 mg/kg Körpergewicht nach täglicher Verabreichung vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit hat zu einer leichten Verzögerung der fetalen Entwicklung geführt, die sich als Retardierung der Ossifikation der Schädeldecke, des axialen Skeletts und der distalen Glieder manifestiert hat bei deutlicher maternaler Toxizität. Als no observed effect level (NOEL) für die Embryotoxizität/Teratogenität haben die Autoren einen Wert von 500 mg/kg Körpergewicht abgeleitet, für die maternale Toxizität konnte kein NOEL abgeleitet werden. Gleichlaufende, am Kaninchen durchgeführte Untersuchungen zeigen keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen von Diethanolamin bis zu der obersten geprüften Dosis von 350 mg/kg Körpergewicht. Der maternale NOEL in dieser Studie hat 100 mg/kg Körpergewicht betragen. Die inhalative Behandlung von trächtigen Ratten mit Diethanolamin vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit gemäß OECD-Richtlinie Nr. 414 hat bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 200 mg/m³ zu einer signifikanten Zunahme der Anzahl an zervikalen Rippen geführt, was als embryotoxischer Effekt angesehen werden kann. Der NOAEL für die maternale und fetale Toxizität hat bei 50 mg/m³ und für die teratogene Wirkung bei 200 mg/m³ gelegen. Während Effekte auf die

weiblichen Geschlechtsorgane in mehreren subchronischen Untersuchungen nicht beobachtet worden sind, ist es nach der Applikation von hohen Dosen bei männlichen Ratten zu deutlichen Hodenschäden gekommen. So hat die 14-tägige orale Behandlung mit 1016 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht zur Degeneration der Hodenkanälchen mit Verkleinerung der Tubuli und Abnahme der Anzahl männlicher Keimzellen geführt. Werden männliche Ratten 13 Wochen lang mit Dosierungen von ≥ 97 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht oral behandelt, so kommt es zu einer signifikanten und dosisabhängigen Verminderung des Hoden- und des Nebenhodengewichtes, zu einer Abnahme der Zahl an Keimzellen und an Nebenhodentubuli sowie zur Abnahme der Zahl und der Beweglichkeit der Spermien im Nebenhoden. Bei allen Tieren der höchsten Dosis von 436 mg/kg Körpergewicht und bei 3 Tieren der zweithöchsten Dosis von 202 mg/kg Körpergewicht ist eine Hodendegeneration beobachtet worden. Auch nach der 16-tägigen dermalen Verabreichung einer sehr hohen und für einige der behandelten männlichen Ratten schon tödlichen Dosis von 2000 mg/kg Körpergewicht sind die gleichen Effekte an den Hoden und Nebenhoden beobachtet worden. Die dermale Behandlung männlicher Ratten über 13 Wochen mit bis zu 500 mg/kg Körpergewicht hat nur zu einer Abnahme des Hodengewichtes ohne messbare Effekte an den Spermien oder histopathologische Befunde geführt. Parallel zu den Ratten ebenfalls 2 oder 13 Wochen lang oral und dermal mit Diethanolamin behandelte männliche Mäuse haben keinerlei Schäden an Hoden und Nebenhoden aufgewiesen. Bei Ratten hat auch die inhalative Behandlung mit 400 mg Diethanolamin/m³ über 13 Wochen bei einem Teil der Tiere zu Hodenatrophien oder leichten Atrophien der Prostata geführt. Da eine reproduktionstoxikologische Studie über mehrere Generationen nicht vorliegt, kann zurzeit zur Bedeutung der bei hohen Dosierungen von Diethanolamin bei Ratten auftretenden Hodenschäden keine Aussage gemacht werden.

Die Wirkung von Diethanolamin auf das Immunsystem ist an jungen weiblichen Mäusen untersucht worden. Die tägliche orale Verabreichung von 100, 300 oder 600 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht für 14 Tage bewirkt bei den Tieren eine dosisabhängige Erhöhung der Zahl der Ig⁺-Lymphozyten und eine Erniedrigung der Zahl der CD⁴⁺CD⁸⁻-Lymphozyten. Die Antikörper bildende Zellreaktion der Milz gegenüber Schaferythrozyten ist dosisabhängig in allen Dosisgruppen signifikant erniedrigt. Keinen Effekt erbringt die Diethanolamin-Behandlung auf die proliferative Wirkung der Mito-

gene Concanavalin A und Lipopolysaccharid auf B-Zellen der Milz oder auf die der allogenen Milzzellen von DBA/2-Mäusen auf T-Zellen normaler, mit Diethanolamin behandelte Mäuse. Die Aktivität der natürlichen Killerzellen in der Milz ist nur bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe erniedrigt. Die Fähigkeit zur Bildung von Killerzellen nach Inkubation mit allogenen P815-Mastozytomzellen wird in allen Dosisgruppen gleichmäßig um 10 bis 14 % erniedrigt. In der höchsten Dosisgruppe kommt es zu einer Verringerung der Zytotoxizität der Makrophagen aus der Peritonealflüssigkeit gegenüber Melanomzellen. Die Resistenz von mit Diethanolamin behandelten Mäusen gegenüber *Listeria monocytogenes* ist nicht beeinträchtigt, während eine Erniedrigung der Resistenz gegenüber *Streptococcus pneumoniae* und in dem B16F10-Melanom-Modell beobachtet wird. Die Behandlung der Mäuse mit bis zu 600 mg Diethanolamin/kg Körpergewicht hat keinen signifikanten Effekt auf das Körpergewicht der Tiere, die auch bei der Sektion keine pathologischen Veränderungen zeigen. Alle Organgewichte entsprechen denen der Kontrolltiere, bis auf das Lebergewicht, das dosisabhängig und signifikant erhöht ist. Die klinisch-chemischen Befunde entsprechen bei den behandelten Tieren denen der Kontrollen. Dosisabhängig erniedrigt sind bei den behandelten Tieren die Anzahl der Erythrozyten und der Retikulozyten, der Hämoglobingehalt und der Hämatokritwert, während die Leukozyten unbeeinflusst bleiben. In einer vorgeschalteten Dosisfindungsstudie, in der Dosierungen bis zu 900 mg/kg Körpergewicht eingesetzt worden sind, führt die Diethanolamin-Behandlung ebenfalls zur Verringerung der Antikörper bildenden Zellreaktion der Milz gegenüber Schaferythrozyten und zur Verminderung der Bildung von zytotoxischen T-Lymphozyten in Milzzellen. Diethanolamin hat damit eine deutliche Wirkung auf das Immunsystem von Mäusen und könnte somit eine immuntoxische Wirkung besitzen. Ein no effect level (NOEL) konnte nicht angegeben werden.

Hinweise auf eine mögliche neurotoxische Wirkung liegen lediglich aus zwei Untersuchungen vor, bei denen Ratten zur Prüfung der subchronischen Toxizität 13 Wochen lang Diethanolamin im Trinkwasser oder in 95-prozentigem Ethanol gelöst auf die geschorene Rückenhaut verabreicht worden ist. In beiden Fällen werden toxische Effekte auf das Gehirn und im Fall der oralen Applikation auch auf das Rückenmark beobachtet, die als Demyelinisierung beschrieben worden sind. Allerdings treten diese Effekte nur bei den jeweils beiden höchsten Dosierungen (≥ 124 bzw. ≥ 250 mg/kg Körpergewicht) auf und in keinem Fall kann eine korrelierende klinische

Symptomatik beobachtet werden. In einer daraufhin durchgeführten Neurotoxizitätsstudie an Ratten, die inhalativ mit Diethanolamin 13 Wochen lang behandelt und sehr sorgfältig sowohl klinisch als auch histopathologisch entsprechend der Richtlinien auf neurotoxikologische Effekte untersucht worden sind, hat sich kein Anhaltspunkt für eine neurotoxische Wirkung von Diethanolamin gezeigt. Allerdings liegt auch eine Berichterstattung über insgesamt 39 Fälle bei Hunden und 12 Fälle bei Katzen vor, bei denen nach oraler Verabreichung einer 54-prozentigen wässrigen Lösung von Diethanolamin als Flohabwehrmittel über im Mittel 5 Monate ein neuroparalytisches Syndrom aufgetreten ist. Bei einem auch pathologisch und histopathologisch begutachteten Hund sind Veränderungen am Gehirn und am Halswirbel Rückenmark mit Spongiose der Corona radiata im Gehirn sowie des Rückenmarks beobachtet worden. Die tägliche Diethanolamin-Gabe hat 23 mg/kg Körpergewicht betragen.

Zu Erfahrungen mit Diethanolamin am Menschen liegen, abgesehen von Untersuchungen zur hautsensibilisierenden Wirkung, nur ganz vereinzelte und auch nur wenig aussagekräftige Berichte vor. So wird in vergleichenden Untersuchungen mit verschiedenen Patch-Testsystemen Diethanolamin als nur gering die menschliche Haut reizend gefunden. Hautsensibilisierende Wirkungen sind in verschiedenen Studien und als Einzelfallberichte beschrieben worden. Zum einen ist im Patch-Test an 32 gegen Ethylen-diamin sensitiven Patienten bei einem dieser Patienten eine positive Reaktion auch gegen Diethanolamin gefunden worden. Zum anderen wird von einem Fall berichtet, bei dem ein mit Schneidölen umgehender Metallarbeiter eine Kontaktallergie der Hände und Unterarme entwickelt hat. Dieser Mann zeigt neben einer Anzahl von anderen Inhaltsstoffen auch eine positive Reaktion gegen Diethanolamin. Auch in einem weiteren Fall wird von einem Arbeiter berichtet, der beim Metallschleifen mit einem Diethanolamin-haltigen Kühlschmiermittel häufigen Kontakt gehabt und eine Allergie gegen diesen Stoff entwickelt hat. Von 17 Metallarbeitern mit einem kontaktallergischen Hautekzem haben 2 eine eindeutig positive Reaktion gegen Diethanolamin im Patch-Test gezeigt. Bei 3 Metallarbeitern mit einer Kontaktallergie gegen Alkanolaminborate als Inhaltstoffe von Schneidölen verläuft der Patch-Test mit Diethanolamin allerdings negativ und in einem Kollektiv von ca. 200 Ekzempatienten ohne Fokussierung auf Metall verarbeitende Berufe zeigt Diethanolamin in keinem Fall eine kontaktallergische Wirkung. In umfassenden Erhebungen der letzten 10 Jahre, die vom Infor-

mationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) durchgeführt worden sind und alle in den angeschlossenen Kliniken auf Kontaktallergie gegen Diethanolamin getesteten Patienten erfasst haben (> 4000), zeigen 1,7 % eine positive Reaktion. Betrachtet man in diesem Kollektiv nur diejenigen Patienten, die einen Beruf mit Metall verarbeitender Tätigkeit haben (> 2000), so steigt die Häufigkeit der positiven Reaktionen gegen Diethanolamin auf 2,9 % an und engt man noch weiter auf diejenigen Patienten ein, die im Metallberuf eine spanende Tätigkeit ausüben (353), so ergibt sich eine Häufigkeit von positiven Reaktionen gegen Diethanolamin im Patch-Test von > 10 %. Aus diesen Zahlen ist ein eindeutiger Trend zu erkennen, der bei steigender Möglichkeit zur Exposition gegenüber Diethanolamin auch eine steigende Häufigkeit an Allergien gegen diesen Stoff zeigt. Danach hat Diethanolamin bei entsprechender Exposition beim Menschen durchaus ein relevantes kontaktallergenes Potenzial. Es wird auch noch von einem Fall von berufsbedingtem Asthma berichtet, dessen Auslösung auf den Umgang mit Diethanolamin-haltigen Schneidölen zurückgeführt wird. Die asthmatischen Erscheinungen konnten in einem Kammer-Provokationstest mit sehr geringen Konzentrationen von Diethanolamin hervorgerufen werden. Der Geruchsschwellenwert für Diethanolamin in der Luft wird mit 0,27 ppm, gelöst in Wasser mit 22000 ppm angegeben.

Für die Frage der kanzerogenen Wirkung von Diethanolamin beim Menschen ist es von Bedeutung, dass die N-Nitroso-Verbindung dieses Stoffes, das N-Nitrosodiethanolamin, in Untersuchungen an Ratten nachweislich Krebs erzeugende Eigenschaften gehabt hat, wie mehrfach belegt worden ist. Berücksichtigt werden muss die Tatsache, dass vom Körper aufgenommenes Diethanolamin im Magen in Gegenwart von Nitrat oder Nitrit zu N-Nitrosodiethanolamin umgesetzt wird. Die in Kühlschmiermitteln enthaltenen Gemische von Natriumnitrit und Triethanolamin sollen durch das zum Teil daraus entstehende N-Nitrosodiethanolamin in einem Fall ein Kolonkarzinom bei einem exponierten Menschen, in dessen Urin N-Nitrosodiethanolamin nachgewiesen worden ist, ausgelöst haben. Die TRGS 615 „Verwendungsbeschränkungen für Korrosionsschutzmittel, bei deren Einsatz N-Nitrosamine auftreten können“ regelt u. a. den Einsatz von Diethanolamin in Korrosionsschutzmitteln, um die Bildung von N-Nitrosodiethanolamin zu verhindern.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Diethanolamin in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2003 in die Kategorie 3A der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig. Stoffe, bei denen die Voraussetzungen erfüllt wären, sind der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.“ eingestuft. Sie hat den Stoff wegen seiner sensibilisierenden Wirkung an der Haut mit „Sh“ gekennzeichnet und wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert (DFG, 2003; Greim, 2003).

Als Grenzwert für Diethanolamin am Arbeitsplatz (TLV-Wert) wurden in den USA 2 mg/m³ angegeben (ACGIH, 2002).

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 24 (Hauterkrankungen) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen