

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

Vinylethylether Nr. **263**

CAS-Nr. 109-92-2



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

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: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

Vinylethylether

Ethoxyethene

Zur strukturanalogen Verbindung Nr. 63 Vinylmethylether liegt ebenfalls eine TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG (Ausgabe 02/92) vor.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Akut erweist sich Vinylethylether nach oraler, dermaler und inhalativer Applikation als gering toxisch (LD_{50} Ratte oral 6153 mg/kg Körpergewicht; LD_{50} Kaninchen dermal > 15000 mg/kg Körpergewicht; LC_{50} Ratte, 4 Stunden, > 21200 mg/m³). Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch die narкотische Wirkung der Substanz.

Vinylethylether wirkt beim Kaninchen an Haut und Auge nicht bis allenfalls sehr leicht reizend.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test erweist sich Vinylethylether mit und ohne metabolische Aktivierung als negativ. Im SCE-Test an Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters bewirkt die Substanz eine signifikante Erhöhung der Schwester-Chromatid-Austauschrates. Ein Mikrokerntest mit der strukturanalogen Verbindung Nr. 63 Vinylmethylether, der nach 5tägiger Inhalation an der Maus durchgeführt worden ist, hat keinen Hinweis auf einen mutagenen Effekt in vivo ergeben.

Vinylethylether ist in den 50er Jahren auf seine Eignung als Narkosemittel klinisch geprüft worden. Dabei ist es bei Patienten zu Komplikationen (generalisierte Krämpfe infolge Hyperkapnie, Atem- und Kreislaufdepression sowie Atem- und Herzstillstand) gekommen, die auf eine Überdosierung zurückgeführt worden sind. Die mit der Narkose erreichte Muskelrelaxation ist als unzureichend bezeichnet worden. Leberfunktionsteste nach mehrstündiger Narkosedauer haben gezeigt, daß die Leberfunktion nicht beeinträchtigt worden ist. Urinalysen, Bestimmung des Blutbildes und Elektrokardiogramme nach der Narkose haben in einigen Fällen leichte, reversible Veränderungen gezeigt.

A Toxicological Evaluation of the structural homologue of ethoxyethene, methoxyethene (vinyl methyl ether, No. 63) has previously been published.

Summary and assessment

On acute oral administration, dermal application and inhalation exposure, ethoxyethene is found to be of low toxicity (LD_{50} rat oral 6153 mg/kg body weight; LD_{50} rabbit dermal > 15000 mg/kg body weight; LC_{50} rat, 4 hours, > 21200 mg/m³). The clinical signs of intoxication are characterised by the narcotic effect of the substance.

In rabbits, ethoxyethene causes no or only very mild irritation to the skin and eye.

In the Salmonella/microsome assay, ethoxyethene is found to test negative both with and without metabolic activation. In the SCE assay in Chinese hamster ovary cells, the chemical causes a significant increase in sister chromatid exchange rate. From a mouse micronucleus test carried out with the structurally related chemical methoxyethene (vinyl methyl ether) after 5-day inhalation exposure, there was no indication of a mutagenic effect in vivo.

In the 1950s, ethoxyethene was studied in clinical trials to investigate whether it was suitable as an anaesthetic. Some patients participating in these studies suffered complications (generalised convulsions due to hypercarbia and respiratory and circulatory depression as well as respiratory and cardiac arrest), which were attributed to overdosage. The degree of muscle relaxation obtained with this type of anaesthesia was considered to be inadequate. Liver function tests conducted after several hours of anaesthesia showed that hepatic function was not affected. Urinalyses, blood counts and electrocardiograms obtained after anaesthesia revealed slight, reversible changes in some cases.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Vinylethylether
2.2	IUPAC-Name	Ethylvinylether
2.3	CAS-Nr.	109-92-2
2.4	EINECS-Nr.	203-718-4

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Agrisynth EVE
Ethene, ethoxy- (9CI)
Ether, ethyl vinyl (8CI)
Ethoxyethen
Ethoxyethene
1-Ethoxyethene
Ethoxyethylen
Ethoxyethylene
1-Ethoxyethylene
Ethyloxyethene
Ethyl vinyl ether
EVE
Vinamar
Vinyläthyläther
Vinyl ethyl ether

4 Struktur- und Summenformel

4.1	Strukturformel	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH=CH}_2$
4.2	Summenformel	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	72,11
-----	-----------------------	-------

5.2	Schmelzpunkt, °C	ca. - 115 (EC, 1996) - 115,4 (Hort und Taylor, 1991) - 115,8 (Lide und Frederikse, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	36 (bei 1013 hPa) (EC, 1996) 35,5 (Lide und Frederikse, 1996) 35,7 (Hort und Taylor, 1991)
5.4	Dampfdruck, hPa	62,3 (bei - 25 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 231 (bei 0 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 560 (bei 20 °C) (EC, 1996) 570 (bei 20 °C) (Hort und Taylor, 1991) 688 (bei 25 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 813 (bei 30 °C) (EC, 1996)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,754 (bei 20 °C) (EC, 1996) 0,7541 (Hort und Taylor, 1991) 0,7589 (bei 20 °C) (Lide und Frederikse, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	8,3 g/l (bei 15 °C) (EC, 1996) gering löslich (Lide und Frederikse, 1996) 0,9 Gewichts-% (Hort und Taylor, 1991)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol und Tetrachlorkohlenstoff, mischbar mit Ethylether (Lide und Frederikse, 1996) mischbar mit den meisten organischen Lösemitteln (Hort und Taylor, 1991)
5.8	Löslichkeit in Fett	log P _{ow} : 1,63 (bei 25 °C) (EC, 1996)
5.9	pH-Wert	keine Information vorhanden
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 2,94 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,34 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Die Herstellung erfolgt durch Umsetzung von Acetylen mit Alkohol in Gegenwart von stark basischen Alkalien (Vinylierungsreaktion nach Reppe) bei 150 bis 180 °C unter Druck (Roscher et al., 1983; Schröder, 1993; Hort und Taylor, 1991).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zwischenprodukt; monomeres Vorprodukt für Polymerisate (Klebstoffe; BASF, 1992 a).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Orale Applikation

Für Vinylethylether wurde an männlichen Ratten (Carworth-Wistar, Körpergewicht 90 bis 120 g) innerhalb einer 14tägigen Nachbeobachtungszeit eine orale LD₅₀ von 8,16 ml/kg Körpergewicht (entsprechend 6153 mg/kg Körpergewicht) ermittelt (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1969).

Dermale Applikation

Die dermale LD₅₀ bei Kaninchen wurde bei 14tägiger Nachbeobachtungszeit mit > 20 ml/kg Körpergewicht (entsprechend > 15000 mg/kg Körpergewicht) angegeben (Smyth et al., 1969).

Als weitere LD₅₀ für die Ratte bei dermalen Applikation wurde ein Wert von > 20000 mg/kg Körpergewicht mitgeteilt (keine weiteren Angaben; GAF, ohne Jahreszahl).

Inhalative Applikation

Die Daten zur akuten inhalativen Toxizität von Vinylethylether sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengestellt. Danach erwies sich die Substanz als gering toxisch.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Akute Inhalationstoxizität von Vinylethylether						
Spezies, Stamm*	Geschlecht	Expositionszeit	Nachbeobachtungszeit	LC ₅₀	Effekte	Literatur
Ratte, SPF-Wistar	männlich/ weiblich	4 Stunden	14 Tage	> 21200 mg/m ³		BASF, 1988 a
Ratte, Sherman	männlich/ weiblich	4 Stunden	14 Tage		bei 16000 ppm (entsprechend 47000 mg/m ³) 2 bis 4/6 Tieren gestorben	Carpenter et al., 1949
Ratte	keine Angaben	4 Stunden	14 Tage	> 188000 mg/m ³	bei 64000 ppm (entsprechend 188000 mg/m ³) 0/6 Tieren gestorben	Smyth et al., 1969
Maus	keine Angaben	15 Minuten	keine Angaben	4,5 mmol/l (\triangleq 325000 mg/m ³) LC ₁₋₅ 3,5 mmol/l (\triangleq 252000 mg/m ³)	Konzentration, bei der 9 bis 11/20 Tieren starben Konzentration, bei der 1/20 Tieren starb	Marsh und Leake, 1950
Maus	keine Angaben	10 Minuten	keine Angaben		16 Vol.-%: unterste Konzentration, die Atemstillstand bewirkte; 6 Vol.-%: Narkose	Mörch et al., 1956
Maus	keine Angaben	10 Minuten	keine Angaben		16,5 Vol.-%: Konzentration, die innerhalb von 5 Minuten bei 50 % der Tiere Atemstillstand bewirkte	Park et al., 1957
Kaninchen	keine Angaben	22 Minuten	-		500000 mg/m ³ letal nach 22 Minuten	I.G. Farben, 1930
Meerschweinchen	keine Angaben	17 Minuten	-		663000 mg/m ³ letal nach 17 Minuten	I.G. Farben, 1930

Tabelle 1. Akute Inhalationstoxizität von Vinylethylether						
Spezies, Stamm*	Ge- schlecht	Expositions- zeit	Nachbe- obach- tungszeit	LC ₅₀	Effekte	Literatur
Katze	keine Angaben	17 Minuten	-		663000 mg/m ³ letal nach 17 Minuten	I.G. Farben, 1930
Rhesus-Affe	männlich/ weiblich	keine Angaben	keine Angaben		1,29 ml/kg Körpergewicht (Angaben in ml/kg Körper- gewicht durch die Autoren): mittlere Dosis, die zum Atemstillstand führte	Park et al., 1957
Hund	männlich/ weiblich	keine Angaben	keine Angaben		1,7 ml/kg Körpergewicht (Angaben in ml/kg Körper- gewicht durch die Autoren): Atemstillstand	Krantz et al., 1947

* soweit angegeben

Ende Tabelle 1

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Vinylethylether (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde an 3 Kaninchen (Weiße Wiener; 2 männliche, 1 weibliches) gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 auf hautreizende Wirkung geprüft. Die Tiere erhielten 0,5 ml der unverdünnten Testsubstanz semiokklusiv 4 Stunden lang auf die Rücken- oder Flankenhaut appliziert. Die Befundung erfolgte 30 bis 60 Minuten nach Entfernen des Patches sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Applikationsbeginn. Zu keinem Zeitpunkt wurden Hautveränderungen beobachtet (BASF, 1988 b). Die Substanz erwies sich somit als nicht reizend an der Haut (BASF, 1992 a).

An der geschorenen Bauchhaut von 5 Albino-Kaninchen führte die offene Applikation von 0,01 ml des unverdünnten Vinylethylethers innerhalb von 24 Stunden zu keiner Reizung (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1969).

500 mg Vinylethylether hatten an der unbedeckten Kaninchenhaut eine leichte Reizwirkung (keine weiteren Angaben; UCC, 1971).

Die Augenreizwirkung von Vinylethylether (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde an 3 Kaninchen (Weiße Wiener; 2 männliche, 1 weibliches) gemäß OECD-Richtlinie Nr. 405 geprüft. Den Tieren wurde 0,1 ml der unverdünnten Substanz in den Konjunktivalsack eines Auges appliziert. Die Befundung erfolgte 1, 24, 48 und 72 Stunden nach Instillation. An den Konjunktiven wurden nach 1 bis 24 Stunden leichte bis mäßige Rötung und

leichte Schwellung festgestellt. Ferner war die Sekretion leicht bis mäßig erhöht. Die Befunde waren nach 48 Stunden reversibel (BASF, 1988 c). Die Substanz wurde als nicht reizend am Auge beurteilt (BASF, 1992 a).

Am Kaninchenauge übte Vinylethylether nach Instillation von 0,5 ml der unverdünnten Substanz eine leichte Reizwirkung aus (Grad 1 einer 10teiligen Skala aufsteigender Reizwirkung; keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1969).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest und Präinkubationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 erwies sich Vinylethylether (Reinheitsgrad 99,8 %; gelöst in destilliertem Wasser) mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten) in Konzentrationen von 20 bis 5000 µg/Platte als negativ. Ein bakteriotoxischer Effekt wurde nicht beobachtet (BASF, 1992 b).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test wurde Vinylethylether (Reinheitsgrad 99,8 %; gelöst in destilliertem Wasser) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 im Exsikkator geprüft. Der Test wurde mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten) durchgeführt. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 2500 und 5000 µg/Platte. Zusätzlich wurden 6 ml Vinylethylether in den Exsikkator verbracht, um eine gesättigte Atmosphäre zu erzielen. Ein bakteriotoxischer Effekt und ein Anstieg der Revertanzahlen wurden nicht beobachtet.

tet. Vinylethylether erwies sich somit auch unter diesen Versuchsbedingungen als nicht mutagen (BASF, 1993).

Vinylethylether, gelöst in DMSO, wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation am Salmonella typhimurium-Stamm TA 100 auf mutagene Wirkung untersucht. In Gegenwart eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Mix aus Lebern von mit polychlorierten Biphenylen induzierten männlichen Wistar-Ratten) zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Revertanzahl (keine Angaben zu den eingesetzten Konzentrationen; Sone et al., 1989).

Weiterhin wurde Vinylethylether im SCE-Test an Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) auf mutagene Wirkung geprüft. In die Kulturflaschen der CHO-Zellen wurde Vinylethylether in einer Konzentration von 1,79 Vol.-% in einem Gasgemisch von Stickstoff mit 5 % Kohlendioxid und 19 % Sauerstoff 2 Minuten lang eingeleitet. Anschließend wurden die verschlossenen Flaschen eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Vinylethylether bewirkte eine signifikante Erhöhung der Schwester-Chromatid-Austauschrates im Vergleich zur Kontrolle (Vinylethylether $1,338 \pm 0,031$ SCEs/Chromosom, Kontrolle $0,536 \pm 0,018$ SCEs/Chromosom). Als eine mögliche Ursache hierfür wurde von den Autoren die Reaktivität der Vinylgruppe diskutiert (White et al., 1979).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Zur Untersuchung der biotransformationsabhängigen Toxizität von Vinylethylether wurden männliche Swiss-Webster-Mäuse (15 bis 18 Tiere/Gruppe, 25 bis 30 g schwer) mit 0,25 mg Phenobarbital/ml im Trinkwasser über 5 Tage zur Induktion mikrosomaler Enzyme bzw. mit 0,2 ml 20prozentiger ölicher Lösung von Tetrachlorkohlenstoff subkutan 24 Stunden vor der Narkose zur Hemmung mikrosomaler Enzyme vorbehandelt. Die Mäuse wurden durch Inhalation von Vinylethylether (keine Angabe zur Konzentration) leicht narkotisiert. Selbst nach einer 6stündigen Narkose starb in keiner der beiden vorbehandelten Tiergruppen ein Tier innerhalb von 30 Stunden nach Erwachen aus der Narkose (Cascorbi et al., 1974).

Eine 2stündige Narkose mit Vinylethylether (keine Angabe zur Konzentration) wurde von allen eingesetzten männlichen Ratten (keine Angabe zu Stamm und Anzahl, 175 bis 300 g schwer) überlebt. Die histologische Untersuchung der 24 Stunden nach der Narkose getöteten Tiere ergab unspezifische hydropische Veränderungen der Leberzellen, wie sie auch bei den Kontrolltieren beobachtet wurden. Nach 3tägiger Vorbehandlung mit 80 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht/Tag, intraperitoneal appliziert, überlebten ebenfalls alle 9 eingesetzten Ratten die Narkose mit Vinylethylether. Histologisch konnte bei 2/9 Ratten eine unspezifische periportale hydropische Degeneration der Leberzellen festgestellt werden. Nekrosen traten nicht auf. Nach den Autoren wirkte Vinylethylether an mit Phenobarbital induzierten Rattenlebern nicht toxischer als ohne Vorbehandlung, was im Gegensatz zu den parallel untersuchten Trifluorethylvinylether und Trifluorethylethylether stand (Marsh et al., 1975).

Eine 2malige, jeweils 3stündige Inhalation von Vinylethylether in einer narkotisch wirksamen Konzentration (keine weiteren Angaben) wurde sowohl von unbehandelten als auch von vorbehandelten männlichen Sprague-Dawley-Ratten (200 bis 300 g schwer, 10 unbehandelt, 9 mit 80 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht/Tag intraperitoneal für 3 Tage vorbehandelt) ohne klinische Symptome überlebt. Bei 2 vorbehandelten und bei 5 Ratten ohne Enzyminduktion trat eine periportale hydropische Degeneration der

Leberzellen auf (Harrison et al., 1976). Auch in dieser Studie erwies sich Vinylethylether an Phenobarbital-induzierten Rattenlebern nicht toxischer als ohne Behandlung, was im Gegensatz zu Trifluoethylvinylether und Trifluoethylethylether stand, die parallel untersucht wurden.

Die Inhalation von Vinylethylether führte bei Mäusen ab einer Konzentration von 3,6 Vol.-% über einen Zeitraum von 10 Minuten zur Narkose (Marsh und Leake, 1950).

Für Affen (*Macacus rhesus*) wurde eine mittlere narkotisch wirksame Dosis von $0,37 \pm 0,12$ ml/kg Körpergewicht ermittelt (Park et al., 1957).

Zur Überprüfung der Leberfunktionen wurde an 2 Hunden und 2 Affen (*Macacus rhesus*) 24 Stunden nach einer 60minütigen Narkose mit Vinylethylether (keine Angabe zur Konzentration) ein Bromsulphthalein-Test durchgeführt. Die Farbstoffausscheidung zeigte keinen signifikanten Unterschied zu dem vor der Narkose bestimmten Kontrollwert (Krantz et al., 1947).

3 Hunde (keine weiteren Angaben) und 2 Affen (*Macacus rhesus*) wurden an 3 alternierenden Tagen jeweils 60 Minuten lang mit Vinylethylether narkotisiert. Am 5. Tag nach der ersten Narkose wurde eine Leberbiopsie vorgenommen. Es konnten keine histopathologischen Veränderungen in der Leber festgestellt werden (Krantz et al., 1947).

Von 2 Hunden (keine weiteren Angaben) und 2 Affen (*Macacus rhesus*) wurden vor und 24 Stunden nach einer 60minütigen Narkose mit Vinylethylether Blutproben entnommen und analysiert. Die CO₂-Bindungskapazität und der Harnstoffgehalt waren bei beiden Spezies durch die Narkose nicht signifikant verändert (Krantz et al., 1947).

Die Gerinnungszeit des Blutes wurde an 2 Affen (*Macacus rhesus*) mit Hilfe der Kapillarröhrchen-Methode ermittelt. Unter der Narkose mit Vinylethylether (keine Angaben zur Konzentration) war bei beiden Tieren die Gerinnungszeit um 10 bis 15 % gegenüber dem Wert von ca. einer Minute bei unbehandelten Tieren verlängert (Krantz et al., 1947).

Bei mit Carbamidsäureethylester (1250 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) anästhesierten weiblichen Sheffield-Ratten (190 bis 210 g schwer) bewirkte die Inhalation von Vinylethylether (keine Angabe zur Konzentration) einen dosisabhängigen Anstieg der Latenzzeit und eine Verminde-

rung der Amplituden von evozierten kortikalen Potentialen während der Narkose (Angel und Gratton, 1982).

In einer elektroenzephalographischen Untersuchung an einem Hund führte die Narkose mit Vinylethylether bei Ableitungen aus verschiedenen Gehirngebieten zu den gleichen Veränderungen im Elektroenzephalogramm wie unter Narkose mit Diethylether (keine weiteren Angaben; Krantz et al., 1947).

Zur Prüfung einer Induktion fremdstoffabbauender Enzyme durch Vinylethylether wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (Körpergewicht 40 bis 60 g) für einmal 7 Stunden bzw. für jeweils 7 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gegenüber einer subnarkotischen Konzentration von 0,9 % Vinylethylether exponiert. 20 bis 22 Stunden nach der letzten Exposition erfolgte die Bestimmung der Hexobarbital-Schlafzeit (125 mg Hexobarbital/kg Körpergewicht intraperitoneal). Nach einmaliger Exposition verkürzte Vinylethylether die Hexobarbital-Schlafzeit nicht signifikant, nach zweimaliger Exposition dagegen signifikant. Von den Autoren wurde aufgrund dieser Ergebnisse auf eine Stimulierung von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen durch Vinylethylether geschlossen (Linde und Berman, 1971).

In einer in situ-Präparation des Musculus gastrocnemius am Hund wurde Vinylethylether auf muskelrelaxierende Wirkung geprüft. Unter der Narkose mit Vinylethylether (keine Angaben zur Konzentration) kam es zu einer Verringerung der Kontraktionsamplituden bei elektrischer Stimulation des Muskels über den Nervus ischiadicus. Das Ausmaß der curaremimetischen Wirkung von Vinylethylether im Vergleich zu Diethylether wurde als begrenzt eingeschätzt (Park et al., 1957).

Die Überwachung der Herzfunktion von 2 Hunden und 2 Rhesusaffen während der verschiedenen Narkosestadien mit Vinylethylether ergab keine signifikanten abnormalen Befunde. Während einer 20minütigen Narkose waren die für eine Narkose typischen Veränderungen im EKG zu beobachten (keine weiteren Angaben; Krantz et al., 1947).

Zur Prüfung der hämolytischen Wirkung wurde Vinylethylether in verschiedenen Konzentrationen in physiologischer Kochsalzlösung mit defibriniertem Hundeblood versetzt und bei 25 °C über 24 Stunden inkubiert. In Konzentrationen von 10, 25 und 50 mg% (mg/100 ml) trat keine Hämolyse auf.

Eine gesättigte Lösung von Vinylethylether in physiologischer Kochsalzlösung führte zur Hämolyse und Methämoglobinbildung (keine weiteren Angaben; Krantz et al., 1947).

Am isolierten Meerschweinchenileum in sauerstoffbegaster Tyrode-Lösung bei 37 °C wurde durch den Agonisten Carbachol eine submaximale Kontraktion ausgelöst. Vinylethylether hemmte mit einer ID₅₀ (inhibitory dose) von $62,2 \pm 0,7 \times 10^{-3}$ mol/l die Carbachol-induzierte Kontraktion, was als karminative Wirkung interpretiert wurde (Evans et al., 1978).

In Phenobarbital-induzierten Mikrosomen aus Lebern männlicher Wistar-Ratten (Körpergewicht 180 bis 220 g, 80 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht/Tag intraperitoneal über 3 Tage, Mikrosomen isoliert durch Gelfiltration) bewirkte Vinylethylether (keine Angaben zur Konzentration) nach 30minütiger Inkubation bei 30 °C keine Destruktion von Cytochrom P-450 (Ivanetich et al., 1977).

Vinylethylether führte in der Konzentration von 42 mM zu keiner Destruktion von mikrosomalem Cytochrom P-450, das aus Lebern vorbehandelter männlicher Sprague-Dawley-Ratten (Körpergewicht 100 bis 125 g, 0,1 % Phenobarbital im Trinkwasser über 5 Tage) isoliert und in vitro untersucht wurde (Murphy et al., 1981).

8 Erfahrungen beim Menschen

In den 50er Jahren wurde Vinylethylether (Handelspräparat Vinamar) in den im folgenden beschriebenen Studien als Inhalationsnarkotikum klinisch geprüft (Dornette und Orth, 1955; Sadove et al., 1955).

In einer Studie über 220 Narkosen mit Vinylethylether allein (120 Fälle) und mit Vinylethylether in Kombination mit anderen Narkotika (100 Fälle) wurde der Verlauf der Vinylethylether-Narkose und ihrer Begleiterscheinungen beschrieben. Die Narkose der 120 männlichen und 100 weiblichen Patienten im Alter von wenigen Tagen bis zu 80 Jahren wurde als offenes, halb geschlossenes oder Kreissystem durchgeführt. Die Narkoseeinleitung mit Vinylethylether wurde in 95,9 % der Fälle als befriedigend eingeschätzt. Als unerwünschte Wirkungen traten einmal Laryngospasmus und Salivation auf. In 12 Fällen kam es zu Komplikationen, wie zu generalisierten Krämpfen infolge Hyperkapnie, Atem- und Kreislaufdepression sowie Atem- bzw.

Herzstillstand. Diese Komplikationen wurden auf eine Überdosierung von Vinylethylether zurückgeführt. Die mit der Narkose erreichte Muskelrelaxation wurde, insbesondere bei Erwachsenen, als unzureichend bewertet. Als postnarkotische Wirkungen traten überwiegend Übelkeit/Erbrechen (26,7 %), Kreislaufdepression (4,1 %), Erregung (1,6 %) und Hypoxie (0,8 %) auf. An 9 Patienten (28 bis 74 Jahre alt) wurden vor und nach der Narkose (Narkosedauer 1 bis 3 Stunden) mehrere Leberfunktionsteste durchgeführt: Prothrombinzeit, Bromsulphthalein-Test, Thymol-Trübungstest, Ikterus-Index, Kephalin-Cholesterin-Test. Die Ergebnisse zeigten, daß Vinylethylether die Leberfunktion nicht beeinträchtigte (Dornette und Orth, 1955).

Bei 29 Patienten (Alter 14 bis 58 Jahre; 22 Frauen, 7 Männer), die sich einer gynäkologischen oder orthopädischen Operation unterzogen und die mit Vinylethylether zusammen mit anderen Anästhetika, wie Lachgas, Diethylether, Cyclopropan, Nembutal und Procain-Hydrochlorid, narkotisiert wurden, wurde die Leberfunktion mit Hilfe des Bromsulphthalein-Testes vor und 24 Stunden sowie 7 Tage nach der Narkose untersucht. Das Blutbild wurde vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Narkose bestimmt. Außerdem wurde der Urin auf pathologische Veränderungen untersucht. Elektrokardiogramme wurden vor, während und unmittelbar nach der Vinylethylether-Gabe aufgenommen. Bei 17 Patienten (58 %) zeigte sich nach der Operation keine veränderte Bromsulphthalein-Ausscheidung, bei einem Patienten eine erhöhte und bei 10 Patienten (34 %) eine verzögerte Ausscheidung, die sich am 7. Tag nach der Narkose wieder normalisiert hatte. Bei einem Patienten waren die Daten zur Bromsulphthalein-Ausscheidung unvollständig. Bei der Urinanalyse wurden bei 20 Patienten (68 %) keine Veränderungen festgestellt. Bei 6 Patienten wurden Spuren von Aceton, bei 3 Patienten von Albumin sowie bei 2 Patienten Zucker analysiert. Bei 3 Patienten konnten die Urinwerte aufgrund von Infektionen nicht ermittelt werden. Mit Ausnahme eines Patienten lagen die Werte 5 Tage nach der Operation wieder im Normalbereich. Bei 24 Patienten (82 %) ergaben sich keine Veränderungen im Blutbild, die 5 restlichen Patienten zeigten leichte bis mäßige Leukozytose. Im Elektrokardiogramm wurden bei 14 Patienten (48 %) keine Veränderungen festgestellt. In 5 Fällen wurde eine leichte myokardiale Depression gesehen (keine Angaben zu den restlichen 10 Patienten). Ein unregelmäßiger Puls schien mit der Tiefe der Narkose zusammenzuhängen (Sadove et al., 1955).

Es wurde von einem Fall von vorübergehender Schädigung der menschlichen Cornea berichtet, die nach 48 Stunden reversibel war (keine weiteren Angaben; McLaughlin, 1946).

In einem Herstellerbetrieb wurden beim Umgang mit Vinylethylether bei den dort in den letzten Jahren Beschäftigten keine auf Vinylethylether zurückzuführenden gesundheitlichen Beschwerden beobachtet. Von 1989 bis Juni 1996 sind in der Ambulanzdatenbank des Herstellers keine Fälle akuter Einwirkungen und Unfälle mit Vinylethylether registriert worden (BASF, 1996).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der narkotischen Wirkung.

Literatur

Angel, A., Gratton, D.A.

The effect of anaesthetic agents on cerebral cortical responses in the rat

Br. J. Pharmacol., 76, 541 - 549 (1982)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Prüfung der akuten Inhalationstoxizität LC₅₀ von Vinylethylether als Dampf an Ratten, Exposition über 4 Stunden

unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 13I0193/887034 (1988 a)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit based on OECD

unveröffentlichter Bericht, Project No. 18H0193/882176 (1988 b)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Report on the acute irritation to the eye of the white rabbit based on OECD

unveröffentlichter Bericht, Project No. 11H0193/882177 (1988 c)

BASF AG

AIDA-Grunddatensatz Ethene, ethoxy- (9CI) (1992 a)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Report on the study of Vinylethylether (ZST test substance No.: 91/410) in the Ames test (Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test - standard plate test and pre-incubation test)

unveröffentlichter Bericht, Project No. 40M0410/914225 (1992 b)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Report on the study of Vinylethylether (ZST test substance No.: 91/410) in the Ames test (Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test - desiccator test)

unveröffentlichter Bericht, Project No. 41M0410/914333 (1993)

BASF AG, Werksärztlicher Dienst

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 02.10.1996

Carpenter, C.P., Smyth, H.F., jr., Pozzani, U.C.

The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds

J. Ind. Hyg. Toxicol., 31, 343 - 346 (1949)

Cascorbi, H.F., Kalhan, S.B., Dauchot, P.J.

Toxizität des Divinyläthers und anderer Inhalationsnarkotica an Mäusen

Anaesthesist, 23, 469 - 471 (1974)

Dornette, W.H.L., Orth, O.S.

Clinical and laboratory experience with ethyl vinyl ether

Curr. Res. Anesth. Analg., 34, 26 - 34 (1955)

- EC (European Commission)
Existing Chemicals Bureau, Ispra Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz ethyl vinyl ether
CD-ROM, ed. I (1996)
- Evans, B.K., James, K.C., Luscombe, D.K.
Quantitative structure-activity relationships and carcinative activity
J. Pharm. Sci., 67, 277 - 278 (1978)
- GAF Chemicals Corporation, Wayne, NJ
GAF Material safety data sheet (ohne Jahreszahl)
zitiert in: RTECS (1996)
- Harrison, G.G., Ivanetich, K., Kaminsky, L., Halsey, M.J.
Fluroxene (2,2,2-trifluoroethyl vinyl ether) toxicity: a chemical aspect
Anesth. Analg. Curr. Res., 55, 529 - 533 (1976)
- Hort, E.V., Taylor, P.
Acetylene-derived chemicals
in: Kirk-Othmer - encyclopedia of chemical technology
4th ed., vol. 1, p. 195 - 231
John Wiley & Sons, Inc., New York (1991)
- I.G. Farbenindustrie AG, Gewerbehygienisches I.G. Laboratorium
Physiologische Prüfung des Vinyläthyläthers
unveröffentlichter Bericht (1930)
- Ivanetich, K.M., Marsh, J.A., Bradshaw, J.J., Kaminsky, L.S.
Further studies of the fluroxene mediated destruction of hepatic microsomal cytochromes P-450 in vitro
Microsomes Drug Oxid., Proc. Int. Symp., 3rd, 76 - 81 (1977)
- Krantz, J.C., jr., Carr, C.J., Musser, R.D., Sauerwald, M.J.
Anesthesia. XXVIII. The anesthetic action of ethyl vinyl ether
J. Pharmacol. Exp. Ther., 90, 88 - 94 (1947)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-163, 6-86
CRC Press, Boca Raton (1996)
- Linde, H.W., Berman, M.L.
Nonspecific stimulation of drug-metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents
Anesth. Analg. Curr. Res., 50, 656 - 665 (1971)
- Marsh, D.F., Leake, C.D.
The comparative anesthetic activity of the aliphatic ethers
Anesthesiology, 11, 455 - 463 (1950)
- Marsh, J.A., Ivanetich, K.M., Bradshaw, J.J., Harrison, G.G., Webber, B.L., Kaminsky, L.S.
An investigation into the hepatic cytochrome P-450 catalysed metabolism of the anaesthetic fluroxene (2,2,2-trifluoroethyl vinyl ether)
S. Afr. J. Med. Sci., 40, 205 - 217 (1975)

- McLaughlin, R.S.
Chemical burns of the human cornea
Am. J. Ophthalmol., 29, 1355 - 1362 (1946)
- Mörch, E.T., Aycrigg, J.B., Berger, M.S.
The anesthetic effects of ethyl vinyl ether, divinyl ether, and diethyl ether on mice
J. Pharmacol. Exp. Ther., 117, 184 - 189 (1956)
- Murphy, M.J., Dunbar, D.A., Guengerich, F.P., Kaminsky, L.S.
Destruction of highly purified cytochromes P-450 associated with metabolism of fluorinated ether anesthetics
Arch. Biochem. Biophys., 212, 360 - 369 (1981)
- Park, C.S., Truitt, E.B., Krantz, J.C., jr.
Anesthesia. II. A comparative study of ethylvinyl and trifluoroethylvinyl ethers
Anesthesiology, 18, 250 - 256 (1957)
- Roscher, G., Hofmann, E., Adey, K.A., Jeblick, W., Klimisch, H.J., Kieczka, H.
Vinylverbindungen
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Bd. 23, 597 - 619
Verlag Chemie, Weinheim (1983)
- RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
Ether, ethyl vinyl, RTECS Number K00710000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1996)
- Sadove, M.S., Wyant, G.M., Cletcher, J.O., jr.
Ethyl vinyl ether: pharmacological and clinical evaluation
Curr. Res. Anesth. Analg., 34, 235 - 240 (1955)
- Schröder, G.
Poly(vinyl ethers)
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A22, p. 11 - 15
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1993)
- Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A., Nycum, J.S.
Range-finding toxicity data: list VII
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 30, 470 - 476 (1969)
- Sone, T., Isobe, M., Takabatake, E.
Comparative studies on the metabolism and mutagenicity of vinyl ethers
J. Pharmacobiodyn., 12, 345 - 351 (1989)
- UCC (Union Carbide Corporation), Danbury, CT
Union Carbide data sheet (1971)
zitiert in: RTECS (1996)
- VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

White, A.E., Takehisa, S., Eger, E.I., Wolff, S., Stevens, W.C.
Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics
Anesthesiology, 50, 426 - 430 (1979)