

# Tetramethylharnstoff

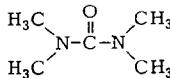
**MAK:** bisher nicht festgelegt

**Datum der letzten Festsetzung:** —

**Synonyma:** Tetramethylurea (= TMU)

**Chemische Bezeichnung:** N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff  
1,1,3,3-Tetramethylharnstoff

**Formel:**  $(\text{CH}_3)_4\text{N}_2\text{CO}$



**Molekulargewicht:** 116  
**Schmelzpunkt:**  $-1,2^\circ\text{C}$   
**Siedepunkt:**  $176,5^\circ\text{C}$   
**Dampfdruck bei  $20^\circ\text{C}$ :** keine Angabe

**1 ppm = 4.821 mg/m<sup>3</sup>**

**1 mg/m<sup>3</sup> = 0.207 ppm**

## Allgemeiner Wirkungscharakter

Tetramethylharnstoff (TMU) besitzt schwache antikonvulsivische und sedative Eigenschaften [1]. Hohe Dosen verursachen allgemeine Depression, Anstieg der Blutzucker-, Transaminasen- und der Reststickstoff-Konzentration im Blut; im Blutbild wird Erythroblastenkern-Phagocytose, Hemmung der Granuloctyenreifung, beschleunigte Eosinophilenreifung und Lymphopenie beobachtet. Auch bei tödlichen Dosen treten keine ins Gewicht fallenden Leberveränderungen auf [1]. Wiederholte Zufuhr subletaler TMU-Dosen erzeugen Anorexie, Gewichtsverlust und Kongestion in Gehirn, Milz und Nieren [1].

TMU entfaltet cytostatische Wirkungen, die an verschiedenen Tumorzellen in Kulturen sowie im Milz- und Knochenmarksgewebe von Mäusen nachgewiesen werden können [2, 3]. Experimentelle Transplantationstumoren (Plasmazellen) können durch hohe Dosen von TMU eindeutig gehemmt werden [1].

TMU wirkt in Tierversuchen eindeutig embryotoxisch und teratogen [4, 5, 6]. Vermöge seines hohen Dipolmomentes wird TMU auch über die äußere Haut sehr gut resorbiert. Über den Metabolismus und das weitere Schicksal im Organismus liegen keine Untersuchungen vor.

## 2 Tetramethylharnstoff

### Erfahrungen beim Menschen

Berichte über akute oder chronische Vergiftungen beim gewerblichen Umgang mit TMU liegen nicht vor. Eine in vitro aufgezeigte hämolytische Aktivität scheint bei Aufnahme toxischer Dosen [7] keine bedeutsame Rolle zu spielen.

### Tierexperimentelle Befunde

Die akute Toxizität von TMU ist mäßig. In Tab. 1 sind Zahlenwerte für tödliche Dosen in Tierexperimenten aufgeführt. Rhesusaffen scheinen deutlich empfindlicher zu sein als Nagetiere. Symptomatologie und Verlauf der Vergiftung nach subletalen und letalen Dosen sind am Rhesusaffen eingehender untersucht worden. 150 mg/kg i.v. riefen keine augenfälligen Veränderungen hervor. 750 mg/kg i.v. und 1500 mg/kg i. v. lösten Lakrimation, Speichelfluß, Verminderung des Schmerzreflexes, schlaffe Lähmung, Erschöpfung, Atemnot, Schwäche der Hinterbeine und allgemeine Depression aus. Autoptisch (Tod nach 750 mg/kg am 7. Tage; nach 1500 mg/kg am 3. Tage) wurden kontrahiertes Herz, vermehrte Blutfülle im Gehirn, Lungenödem, getüpfelte Leber, weiche, schlaffe Milz und Hyperämie in Magen und Dünndarm festgestellt. Blutchemische Veränderungen im Verlaufe der Vergiftung waren Anstieg von Blutzucker und Reststickstoff sowie der Serumtransaminasen. Mikroskopisch ergaben sich im Blutbild hochgradige Erythroblastenkern-Phagocytose, Hemmung der Granulocytenreifung, Beschleunigung der Eosinophilenreifung und mäßige Lymphopenie; in der Niere mäßige Tubuluserweiterung, sowie geringe Veränderungen an der Magen-Darm-Schleimhaut. An der Leber blieb das histologische Bild mit Ausnahme einer geringen Zunahme der Mitoserate normal [1].

Tab. 1. LD und LD<sub>50</sub>-Werte bei einmaliger Verabreichung.

Tierart	Applikation	LD <sub>50</sub> (mg/kg KG)	LD (mg/kg KG)	Lit.
Mäuse	oral (in Kochsalzlös.)	2920		[1]
Mäuse	i.v. (in Kochsalzlös.)	2230		[1]
Mäuse	i.v.	>1000		[8]
Ratten	oral	1420		[8]
Ratten	percutan (unverd.)		5000 2250*	[6]
Ratten	subcutan	1400		[5]
Ratten	i.v.	1100		[9]
Kaninchen	percutan (unverd.)		3400	[6]
Rhesusaffen	i.v.		750	[1]

\* 1 g TMU in Dimethylsulfoxid gelöst, insg. 5 ml Lösung

Nach 100 mg/kg TMU i.v. blieben Blutdruck und Atmung am Hund unverändert, 200–400 mg/kg lösten vorübergehende Blutdrucksenkung aus [1].

Wiederholte Verabfolgung von 150 mg/kg i.v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen ergab an Rhesusaffen Appetitmangel und Gewichtsverlust sowie ähnliche blutchemische Veränderungen wie nach einmaliger Gabe höherer Dosen [1].

### **Embryotoxizität und Teratogenität**

TMU erwies sich an mehreren Tierarten als embryotoxisch und teratogen. Eine Zusammenstellung der vorliegenden Untersuchungen bringt Tab. 2. Danach liegt die noch embryotoxisch wirksame Dosis an Ratten bei 300 mg/kg, die embryoletale Dosis bei 750 mg/kg [5]. Bei percutaner Applikation sind ca. dreifach höhere Dosen erforderlich [6]. Bis zum 13. Tag der Gestation werden an Ratten vorwiegend toxische und embryoletale, ab dem 14. Tag überwiegend teratogene Effekte ausgelöst, hier vorwiegend Syndactylien oder Tetradactylien sowie Knickschwänze [5].

Nach diesen Befunden ist TMU als eindeutig teratogen zu bezeichnen.

Tab. 2. Embryotoxische und teratogene Wirkung von TMU an Ratten und Kaninchen bei ein- und mehrmaliger Applikation (p.c. = percutane Applikation).

Zahl der Muttertiere	Tag der Gestation	Anz. u. Art d. Appl.	tägl. Dosis mg/kg	Embryomortalität in %	embryotox. Effekte in %	teratog. Effekte in %	Lit.
Ratten:							
6	8. + 9.	2x p.c.	600	49	—	—	[6]
8	9.	1x p.c.	600	27	—	2, 1 Kopfmißbild.	[6]
7	9.	1x p.c.	600	11	—	—	[6]
7	9. + 10.	2x p.c.	600	72	—	4, 8 kurzschwänz.	[6]
8	10. + 11.	2x p.c.	600	100	—	—	[6]
7	10. + 11.	2x p.c.	600	25	—	—	[6]
8	10. + 11.	2x p.c.	600	71	—	—	[6]
8	10. + 11.	2x p.c.	600	81	—	—	[6]
5	10. + 11.	2x p.c.	400	11	—	—	[6]
6	10. + 11.	2x p.c.	200	4	—	—	[6]
8	10. + 11.	2x p.c.	100	19	—	—	[6]
7	11. + 12.	2x p.c.	600	78	—	—	[6]
8	11. + 12.	2x p.c.	600	2	—	—	[6]
7	12. + 13.	2x p.c.	600	79	diffuse, subc. Ödeme 21%	—	[6]
5	12. + 13.	2x p.c.	600	14	diffuse, subc. Ödeme 12%	—	[6]

7	8.-13.	6x p.c.	400	57	-	-	[6]
2	13.	1x s.c.	750	100	-	-	[5]
4	13.	1x s.c.	400	52	18	22	[5]
3	13.	1x s.c.	300	30,3	60,6	-	[5]
2	13.	1x s.c.	200	4,5	36,3	-	[5]
				(noch 54,5% normal entw. Foeten)			
6	14.	1x s.c.	400	12,9	1,6	82,2	[5]
<b>Kaninchen:</b>							
6	8.-16.	9x p.c. (insges. 1800 mg/kg)	200	25	-	-	[6]

## Zur Frage eines MAK-Wertes

Es liegen keinerlei Erfahrungen über Wirkungen von TMU beim Menschen vor. Die berichteten Tierversuche sind sämtlich bei einmaliger oder wiederholter Zufuhr hoher Dosen erzielt worden; Schwellendosen sind dabei nicht ermittelt worden. Langzeituntersuchungen fehlen völlig.

Die vorliegenden Daten gestatten nicht die Aufstellung eines MAK-Wertes. Erforderlich sind planmäßige Langzeitversuche zur Ermittlung einer Schwellendosis und eine Überprüfung des Stoffes auf mutagenes und carcinogenes Potential.

## Literatur

1. Dixon, R. L., R. H. Adamson, M. Ben, D. P. Rall: *Arch. int. Pharmacodyn.* 160, 333 (1966)
2. Preisler, H. D., Y. M. Rustum: *Life Sci.* 17, 1287 (1975)
3. Preisler, H. D., S. Bjornsson, M. Mori, G. H. Lyman: *Brit. J. Cancer* 33, 634 (1976)
4. Zapp, J. A., Jr.: *Chem. engng News* 45, 44 (1967)
5. v. Kreybig, Th., R. Preussmann, I. v. Kreybig: *Arzneimittel-Forsch.* 16, 1073 (1969)
6. Stula, E. F., W. C. Krauss: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 41, 35 (1977)
7. Cadwallader, D. E., J. R. Phillips: *J. pharm. Sci.* 59, 1243 (1970)
8. Kimmerle, G.: Unveröffentl. Mitteilung (1978), Bayer AG, Inst. f. Toxikologie, D-5600 Wuppertal 1
9. Hotovy, O., E. Merck AG, D-6100 Darmstadt; zit. in Lüttringhaus, A., H. W. Dirksen: *Angew. Chem.* 3, 260 (1964)

abgeschlossen am 14. 5. 1979