

Butanonoxim

MAK: bisher nicht festgelegt
Datum der letzten Festsetzung: —

Synonyma: Methyl-Äthyl-Ketoxim
 Äthyl-Methyl-Ketoxim
 Methyl ethyl ketoxime
 (= MEK-oxime)

Chemische Bezeichnung: 2-Butanonoxim

Formel: $\text{CH}_3\text{CNOHC}_2\text{H}_5$

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{NOH} \end{array}$$

Molekulargewicht: 87,12
Schmelzpunkt: keine Angabe
Siedepunkt: 152 °C (1013 mbar)
Dampfdruck bei 20 °C: 1,41 mbar

1 ppm = 3,62 mg/m³ **1 mg/m³ = 0,276 ppm**

Allgemeiner Wirkungscharakter

2-Butanonoxim (= MEK-Oxim), eine klare, farblose, schlecht wasserlösliche Flüssigkeit, besitzt hohe chemische Reaktivität, die toxische Eigenschaften an Haut und Schleimhäuten bedingt. Bei direktem Kontakt werden reversible Dermatitis bzw. Schleimhautreizungen beobachtet. Am Auge entsteht schwere Hyperämie der Lider und der Augenbindehaut, verbunden mit starken Augenschmerzen [1]. Inhalation von mit 2-Butanonoxim-Dampf gesättigter Luft oder Injektion hoher Dosen führen nach einer kurzen Phase der Unruhe zu Benommenheit, Schlaf, evtl. mit tödlichem Ausgang [1].

Die Symptome der akuten Vergiftung ähneln denen von Butanon (MEK), die Einführung des Oximrestes führt aber zu einer Steigerung der narkotischen Wirksamkeit [1, 2].

Längerfristige Aufnahme toxischer Dosen führt zu Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehalts, Leukozytenanstieg, Lymphopenie, Abnahme des Serumproteins, Hemmung der Cholinesterase-Aktivität, Wachstumshemmung,

2 Butanonoxim

Atrophie des lymphatischen Gewebes, Hypertrophie von parenchymatösen Organen (besonders betroffen die Milz), Neigung zu Hämorrhagie, partielle Atelektase der Lunge, Emphysem und Bronchopneumonie.

Ein Hinweis auf Milz-Tumorauslösung besteht; ein direkter Nachweis auf cancerogene Wirkung fehlt.

Ketoxime können zu Ketonen und Hydroxylamin hydrolysiert werden oder aber durch eine Oximase zu primären Aminen reduziert werden [3]. Welcher Weg für den Metabolismus von MEK-Oxim zutrifft, ist noch nicht bekannt. Die evtl. möglichen Metaboliten MEK und Hydroxylamin weisen beide sehr hohe Toxizität auf.

Erfahrungen beim Menschen

Es liegen keine Berichte über Expositionen am Arbeitsplatz oder in Experimenten vor.

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

MEK-Oxim ist bei einmaliger Zufuhr mäßig toxisch, die Symptome ähneln denen von MEK. In Tab. 1 sind die mittleren Letaldosen und als Maß für die narkotische Wirkung die mittleren Seitenlagendosen angegeben.

Tab. 1. LD₅₀-Werte und mittlere Seitenlagendosen (SL-D₅₀) für MEK-Oxim bei Ratten

Zufuhrart	LD ₅₀ in mg/kg	SL-D ₅₀ in mg/kg	Lit.
intraperitoneal	1050,0	366,7	[2]
subcutan	2701,5		[1]
subcutan	2761,6 3813,2		[1]
Zum Vergleich: Methyläthylketon:			
Ratte, intraperitoneal	1500,0	1200,0	[2]

Gegenüber Pentetrazol besteht ein ausgeprägter Antagonismus. Ratten können vor Pentetrazolkrämpfen und -tod durch MEK-Oxim-Gaben geschützt werden: Bei 100 mg/kg Pentetrazol beträgt die mittlere Schutzdosis 77,5 mg/kg MEK-Oxim intraperitoneal [2].

Cutane Toxizität: 0,4 ml MEK-Oxim (in Vaseline) wurden Ratten einmal täglich während fünf Wochen in der Nackenregion appliziert. Bei 2 von 3 Ratten stellt sich am 4. Tag ein nässendes Erythem ein, am 6.-7. Tag Bläschen und lokale

Erosion, ungefähr am 10. Tag ein feiner, schuppiger Schorf. Nach ungefähr 15 Tagen wird nur noch eine leichte Hypertrophie des Stratum corneum beobachtet [1].
 Schleimhautwirkung: Nach Einträufeln eines Tropfens MEK-Oxim in ein Auge (bei 3 Ratten) bildet sich eine starke Hyperämie in Lidern und Konjunktiva. Augenscheiden mit den Extremitäten und Kopfschütteln deuten auf starke Schmerzen. Nach einigen Minuten wird Sekretbildung in den Augen und Hyperämie auch im anderen Auge beobachtet. Diese Symptome verschwinden allmählich innerhalb von 6–9 Stunden [1].

Informatorische Inhalationsversuche an zwei Ratten mit gesättigtem MEK-Oxim-Dampf in Luft ergaben [1]:

Tab. 2.

Expositionszeit	Verhalten der Ratten
2 min	unruhig, unwohl
15 min	zusätzlich ab und zu Hin- und Herschlagen mit dem Kopfe
35 min	zusammengekauert und schläfrig
2 Tage	Dahindämmern (Augen verschwommen, Appetitmangel, Durchfall)
4 Tage	Tod der ersten Ratte
5 Tage	Tod der zweiten Ratte

Subchronische Toxizität

Ratten wird vier Wochen lang täglich subcutan dorsal MEK-Oxim in verschiedenen Dosierungen injiziert. Bei 0,5–1,0 ml/kg KG setzt 15 min nach Injektion Exzitation ein, gefolgt von dreistündiger bzw. einstündiger Betäubung bei 1,0 ml/kg bzw. 0,5 ml/kg. Der Zustand der Bewußtseinstrübung nimmt von Tag zu Tag zu, er dauert bis zu 10 h bei 1,0 ml/kg und bis zu 8 h bei 0,5 ml/kg zum Ende des Experiments. Alle Tiere mit 1,0 ml/kg und 3/6 mit 0,5 ml/kg schlafen bei Versuchsende fast den ganzen Tag. Bei 0,1 ml/kg sind kaum Symptome bemerkbar. Die Bewußtseinstrübung nimmt direkt proportional mit der Versuchsdauer zu. Dies läßt eine Akkumulation von MEK-Oxim im Körper vermuten [1].

Appetitmangel und Diarrhoe, begleitet von verminderter Gewichtszunahme im Vergleich zur Kontrollgruppe, werden bei allen Gruppen beobachtet. Weitere Ergebnisse sind aus Tab. 3 ersichtlich.

Die wichtigsten Organe, mit Ausnahme des Thymus, weisen eine Hypertrophie auf. Die stärksten Veränderungen machen Milz und Lunge durch: Die Milz nimmt bei Gruppe A und B (s. Tab. 3) ein glänzendes, dunkelbraunes Aussehen an. Es besteht Tendenz zur Hämorrhagie und Tumorbildung: Die weiße Pulpa wird fast völlig von der extrem vergrößerten roten Pulpa verdrängt, verbunden mit Lymphopenie und Anreicherung von Erythrozyten.

4 Butanonoxim

Tab. 3. Effekte von täglicher MEK-Oxim-Applikation s.c. in verschiedenen Dosen an Ratten bei vierwöchiger Versuchsdauer; Befunde nach 4 Wochen [1].

Gruppe: (je 6 Ratten)	A 1,0 ml/kg MEKox.	B 0,5 ml/kg MEKox.	C 0,1 ml/kg MEKox.	D Kontrolle 1,0 ml/kg Olivenöl
Gewichtszunahme	+23,8%	+19,8%	+17,8%	+36,4%
Verhältnis Organgew./KG				
Milz	319,5%	214,6%	169,7%	100%
Herz	128,9%	113,5%	105,8%	100%
Leber	128,0%	110,0%	101,6%	100%
Lunge	128,0%	105,9%	114,2%	100%
Nieren	125,8%	113,1%	105,5%	100%
Thymus	74,7%	92,7%	90,4%	100%
Erythrozyten- zahl	-15,2%*	-5,4%*	+7,2%	+17,4%
Hämoglobin- gehalt	-8,7%*	-0,8%*	+7,4%	+4,5%
Leukozyten- zahl	+41,3%**	+55,7%	-10,3%	-6,4%
(Neutrophile)	(+137,5%)	(+10,9%)	(-21,2%)	(-3,4%)
Lymphozyten	-22,7%	-2,4%	+6,8%	-1,4%
Serumprotein- konzentration	6,96 mg/dl	7,23 mg/dl	7,67 mg/dl	7,88 mg/dl

* Starke Abnahme bis zur zweiten Woche, dann wieder leichte Zunahme.

** Zunahme am dritten Tag und wieder nach drei Wochen.

In den Lungen der Tiergruppen A und B werden unzählige Petechien gefunden, starke Atelektasen und einige lokale Emphyseme, außerdem Anzeichen für akute und chronische Entzündung. Bemerkenswerte mikroskopische Leberveränderungen bestehen nicht, dagegen wird Verminderung des lymphatischen Gewebes, Nekrose von Lymphknoten und Schwellung einiger abdominaler Lymphknoten beobachtet. Hämorrhagieneigung, dosisabhängig, wird ebenfalls in Herzmuskelgewebe, Medulla der Nieren und im Nebennierencortex festgestellt.

Bei vier von sechs Ratten der Gruppe mit 1,0 ml/kg entstehen am Injektionsort subcutane Abszesse bis zu 1 cm ϕ , dabei auch Nekrose und Zellinfiltrationen. Sowohl die Cholinesteraseaktivität der Erythrozyten (spezifische Ch.) als auch die des Plasmas (unspezifische Ch.) werden durch MEK-Oxim (s.c. 1,5 ml/kg/Tag/4 Wochen) um ca. 15% gehemmt. Da sich Kapillar- und Erythrozyten-Resistenz bei MEK-Oxim-Applikation (s.c. 1,5 ml/kg/Tag/4 Wochen) nicht signifikant verändern, könnten Störungen in der Blutgerinnung die beobachtete Hämorrhagietendenz erklären [1].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter den Bedingungen dieses Versuches nach 1,0 und 0,5 ml/kg MEK-Oxim toxische Effekte auftreten, während 0,1 ml/kg fast wirkungsfrei bleiben [1].

Zur Frage eines MAK-Wertes

Erfahrungen beim Menschen mit 2-Butanonoxim sind nicht berichtet worden. Die vorliegenden Daten aus Tierversuchen beschränken sich auf akute und subakute Toxizitätsversuche. Sie erlauben nicht die Aufstellung eines MAK-Wertes. Sie gebieten aber erhöhte Vorsicht beim gewerblichen Umgang mit MEK-Oxim. Dringend erforderlich sind langfristige Inhalationsversuche an geeigneten Tierarten im Grenzkonzentrationsbereich und eingehende Felderfahrungen, ohne die ein MAK-Wert nicht aufgestellt werden kann.

B

Literatur

1. Kurita, H.: Nagoya J. med. Sci. 29, 393 (1967)
2. Hauschild, F.: Conferentia Hung. Therap. Invest. Pharmacol. 2, 37 Budapest 1962
3. Williams, R. T.: "Detoxication Mechanisms", sec. ed., Chapman & Hall Ltd., London 1959

abgeschlossen am 14. 5. 1979

