

Olaquinox
(CAS-Nr.: 23696-28-8)

Olaquinox wird nach oraler und nach inhalativer Applikation resorbiert; die dermale Resorption ist sehr gering [Greim 1994].

Genotoxizität:

Olaquinox war im Ames-Test und anderen bakteriellen Testsystemen sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9-Mix mutagen [Greim 1994]. Ebenfalls positiv ohne Zusatz von S9-Mix waren ein Genkonversionstest an Hefe, ein Schwesterchromatid-Austauschtest an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters [Greim 1994], ein Chromosomenaberrationstest an isolierten Humanlymphozyten [Tamura 1977] und ein UDS-Test in vitro an Rattenhepatozyten [Greim 1994].

In verschiedenen in vivo-Testsystemen (Mikronucleus-Test/Ratte, Maus u. Hamster [Greim 1994; Pokorna 1986], Chromosomenaberrationstest im Knochenmark von Mäusen [Sram et al. 1986 a], in Spermatogonien des Chinesischen Hamsters (ab 2 x 300 mg/kg KGW oral; NOEL: 2 x 100 mg/kg KGW) [Herbold 1983] und in Maus-Spermien (ab 20 ppm im Futter, ca. 3 mg/kg KGW/ Tag, 12 Wochen; Gesamtdosis: ca. 250 mg/kg KGW) [Sram 1986 c]) zeigte die Substanz ein clastogenes Potential. Ebenfalls positiv verlief ein Chromosomenaberrationstest an Ehrlich-Asci-testumorzellen in der Maus in vivo nach einmaliger i.p.-Applikation von 15 bzw. 37,5 mg/kg KGW; im Knochenmark traten bei dieser Dosierung jedoch keine Chromosomenaberrationen auf [Schöneich 1982]. Auch bei Ratten, die über einen Zeitraum von 90 Tagen Olaquinox mit der Schlundsonde in Dosierungen von 20 bzw. 100 mg/kg KGW/Tag (5 Tage/Woche) erhalten hatten, konnten keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark nachgewiesen werden [Schöneich 1983]. Ein weiterer in vivo-Chromosomenaberrationstest wurde an Schweine-Lymphozyten durchgeführt. Je 10 Tiere erhielten dazu über einen Zeitraum von 3 Monaten Futter mit folgenden Olaquinox-Gehalten: 0; 50; 100 (3 Wochen; danach 50 mg/kg für 9 Wochen); 500 mg/kg (nur 3 Tiere). Bereits bei der mit 50 mg/kg Futter niedrigsten getesteten Konzentration (ca. 2 mg/kg KGW/Tag) wurde eine leichte, statistisch jedoch noch nicht signifikante Zunahme der Aberrationen festgestellt. Bei 500 mg/kg Futter (ca. 20 mg/kg KGW/Tag) war die Aberrationsrate signifikant erhöht [Schwerin et al. 1984].

Während in Dominant-Letal-Testen an männlichen Mäusen keine genotoxischen Effekte auftraten (höchste Dosierung: 2 x 1000 mg/kg KGW oral bzw. 500 ppm im Futter für 12 Wochen), führte die 4-wöchige Verabreichung von Olaquinox mit dem Futter bei weiblichen ICR-Mäusen ab 200 mg/kg Futter (ca. 30 mg/kg KGW/Tag) zu einer erhöhten fetalen Letalität und zu vermehrten Präimplantationsverlusten [Greim 1994; Sram et al. 1986 b].

In einem anderen Dominant-Letal-Test an weiblichen NMRI-Mäusen in der Prä-Östrusphase hatte die einmalige orale Gabe von 1000 mg/kg KGW vermehrt Prä- und Postimplantationsverluste zur Folge bei gleichzeitig verminderter Befruchtungsrate [Greim 1994].

Bei Wistar-Ratten traten nach Verpaarung von mit Olaquinox vorbehandelten Weibchen (4 bzw. 10 mg/kg KGW/Tag oral für 3 Wochen) mit unbehandelten Männchen vermehrt Präimplantationsverluste auf. Die Verpaarung von unbehandelten Weibchen mit vorbehandelten Männchen (10 mg/ kg KGW/Tag oral für 8 Wochen) führte zu einer erhöhten Rate an Postimplantationsverlusten [Gandalovicova & Sykora 1986].

Kanzerogenität:

Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von Olaquinox liegen Studien an Ratten und Mäusen vor.

Bei Ratten (Stamm: BR 46) führte die lebenslängliche Olaquinox-Behandlung mit dem Trinkwasser (entsprechend 15 bzw. 75 mg/kg KGW/Tag) in beiden Dosisgruppen zu einer erhöhten Tumorzinzidenz in Thymus, Hypophyse und Brustdrüse sowie nur in der 75 mg/kg-Gruppe auch in der Nebennierenrinde, möglicherweise bedingt durch die erhöhte Überlebenszeit der Tiere im Vergleich zur Simultan-Kontrolle; historische Kontrolldaten liegen nicht vor (Tabelle 1) [Schmähl 1973].

Tabelle 1:

Tumorzinzidenzen bei BR 46-Ratten nach Applikation von Olaquinox im Trinkwasser [Schmähl 1973]

Tumorklassifikation/ Tumortyp	Zahl der Tiere mit Tumoren (%)			
	Kontrolle simultan	historisch	15 mg/kg KGW	75 mg/kg KGW
Thymus/benigne	3/40 (7,50)	k.A.	10/80 (12,50)	9/80 (11,25)
Brustdrüse/benigne	1/40 (2,50)	k.A.	4/80 (5,00)	8/80 (10,00)
Hypophyse/ben.	0	k.A.	4/80 (5,00)	2/80 (2,50)
Hypophyse/mal.	1/40 (2,50)	k.A.	3/80 (3,75)	1/80 (1,25)
NNR/benigne	0	k.A.	0	2/80 (2,50)
NNR/maligne	0	k.A.	0	2/80 (2,50)
NNR: Nebennierenrinde		K.A.: keine Angabe		

In einer Fütterungsstudie an Wistar-Ratten, beginnend mit der Verabreichung der Substanz an die Muttertiere vor der Paarung (maximal 27 mg/kg KGW/Tag, 152 Wochen), ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung; die Tumorzinzidenzen lagen im Bereich der Kontrollen [Steinhoff & Boehme 1978].

Es wurde auch eine orientierende Studie an je 20 männlichen und 20 weiblichen Wistar-Ratten mit Schlundsonden-Applikation von einmal wöchentlich je 50-150 mg Olaquinox/kg KGW (als Suspension in physiologischer Kochsalzlösung; Gesamtdosis nach 460 Versuchstagen: 4700 mg/ kg KGW) durchgeführt. Als Kontrolle dienten je 25 männliche und weibliche Wistar-Ratten, die NaCl-Lösung i.p. verabreicht bekommen hatten (0,5-1,0 ml/kg KGW/Tag; 658 ml/kg KGW innerhalb von 680 Tagen). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung [Steinhoff 1973].

Bei Mäusen (Stamm: NMRI) ergab sich aus einer Trinkwasserstudie (maximal 75 mg/kg KGW/ Tag, lebenslang) kein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung (Tabelle 2) [Schmähl 1973].

Tabelle 2:

Tumorinzidenzen bei NMRI-Mäusen nach Applikation von Olaquinox im Trinkwasser [Schmähl 1973]

Tumorlokalisation/- Tumortyp	Zahl der Tiere mit Tumoren (%)			
	Kontrolle	15 mg/kg KGW	75 mg/kg KGW	75 mg/kg KGW
	simultan	historisch*		
Thymus/benigne	0	1/591 (0,2) ¹	0	1/40 (2,5)
Thymus/maligne	0	0		1/40 (2,5)
Bronchien/ben.	0	28,7 % ²	1/40 (2,5)	0
Lunge/maligne	0	2/40 (5,0)	0	
Lymphknoten/ben.	1/40 (2,5)	28,2 % ³	0	0

*) Kontrolldaten aus Studien im Zeitraum 1974-1981 [Bomhard & Mohr 1989]

¹) Thymom (ohne Angaben zur Malignität)

²) Lungentumoren insgesamt

³) Tumoren des lymphoretikulären Systems

In einer Fütterungsstudie [Steinhoff & Gunselmann 1983] traten jedoch bei der mit ca. 54 mg/kg KGW/ Tag höchsten Dosis vermehrt gutartige Tumoren auf (Adenome der Nebennierenrinde, noduläre Hyperplasien und Adenome der Lunge; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3:

Tumorinzidenzen bei NMRI-Mäusen nach chronischer Gabe von Olaquinox im Futter [Steinhoff & Gunselmann 1983]

Tumorlokalisation/- Typ	Zahl der Tiere mit Tumoren in %									
	0/simult.		0/histor. ¹		40		120		360 ppm	
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
<u>Lunge:</u>										
-Adenom	15	11	29,8	17,8	23	4	19	9	33	15
-Adenokarzinom	4	4	6,0	3,5	3	1	4	1	5	3
-Tumoren insges.	16	12	33,1	20,6	26	8	23	12	39	16
<u>Nebenniere:</u>										
-Adenom	7	0	3,6	0,3	4	0	8	0	17	3
-Phäochromozytom	1	0	1,3	0,7	0	0	4	4	3	1
<u>Summe/Tiere mit:</u>										
-Primärtumoren	47	73	66	69	56	75	49	76	68	76
-benign.Tumoren	27	32	33	23	39	31	31	43	53*	49°
-malign.Tumoren	24	61	19	28	28	63	25	52	33	59

¹) Historische Kontrolldaten aus Studien im Zeitraum 1974-1981 [Bomhard u. Mohr 1989]

*) P < 0,03

°) P = 0,33

M: Männchen

W: Weibchen

Inzidenzbereiche für primäre Lungentumoren in 12 historischen Kontrollversuchen [Bomhard & Mohr 1989]:

	Männchen	Weibchen
Lungenadenome	16,7 - 56,0 %	5,0 - 30,6 %
Lungenadenokarzinome	0 - 14,0 %	0 - 10,7 %

Inzidenzbereiche für primäre Nebennierenrinden-Tumoren in 12 historischen Kontrollversuchen [Bomhard & Mohr 1989]

	Männchen	Weibchen
Nebennierenadenome	0 - 12,5 %	0 - 2,5 %
Nebennieren-Phäochromozytome	0 - 4,2 %	0 - 2,5 %

Reproduktionstoxizität:

Zur Frage der Reproduktionstoxizität liegen Studien an Mäusen, Ratten und Schweinen vor.

Bei Mäusen führte die im Embryotoxizitätsversuch mit Schlundsondenapplikation höchste getestete Dosis von 180 mg/kg KGW/Tag zu einer signifikanten Erniedrigung des Fetengewichts; die Zahl der missgebildeten Feten blieb jedoch unbeeinflusst. Bei dieser Dosis war die Gewichtszunahme der Muttertiere vermindert, was auf eine gleichzeitige maternale Toxizität hinweist [Greim 1994].

Im Dominant-Letal-Test an männlichen Mäusen kam es bei der symptomlos tolerierten oralen Dosis von 2 x 1000 mg/kg KGW zu einer verringerten Befruchtungsrate (durchschnittlich um 10 % niedriger) bei gleichzeitig erhöhter Rate an Präimplantationsverlusten, was auf eine toxische Wirkung der Substanz auf die Samenzellen hindeutet [Greim 1994]. Bei weiblichen Mäusen führte die einmalige Gabe von 1000 mg/kg KGW ebenfalls zu einer verringerten Befruchtungsrate sowie zu Prä- und Postimplantationsverlusten [Greim 1994].

Nach 4-wöchiger Verabreichung von ≥ 200 mg Olaquinox/kg Futter (ca. 30 mg/kg KGW/Tag) kam es bei weiblichen ICR-Mäusen zu einer erhöhten fetalen Letalität und zu vermehrten Präimplantationsverlusten; Anzeichen für eine maternale Toxizität traten nicht auf [Sram et al. 1986 b].

Bei Ratten führte die im Embryotoxizitätsversuch mit Schlundsondenapplikation höchste getestete Dosis von 180 mg/kg KGW/Tag zu einer signifikant geringeren Gewichtszunahme der Muttertiere und wirkte embryotoxisch und teratogen. Die mit 60 mg/kg KGW/Tag nächstniedrige Dosis stellt in dieser Studie den NOEL für Muttertiere und Feten dar [Greim 1994].

Im 3-Generationenversuch an Ratten hatte die mit 500 ppm im Futter (ca. 25 mg/kg KGW/Tag) höchste Dosis bei 3 von 6 Paarungen eine leichte Beeinträchtigung der Wurfgröße und beginnend nach 3 Paarungen (nur in der F_{3a}-Generation statistisch signifikant) eine verringerte 5-Tage-Überlebensquote zur Folge. Die Aufzuchtleistung war bei dieser Dosis geringer und die Trächtigkeitsrate lag am Rande der Norm. Diese marginalen Befunde traten nur bei der höchsten Dosis auf, die zudem auch bei den Elterntieren eine veränderte Stoffwechsellage (beschleunigte Körpergewichtsentwicklung) hervorrief. Bei dieser Dosis sind jedoch aufgrund der Ergebnisse aus subchronischen oralen Studien, bei denen Nebennierenbefunde bereits ab einer Dosis von 5 mg/kg KGW/Tag aufgetreten waren (erhöhtes Organgewicht bei männlichen Ratten), Olaquinox-bedingte Effekte an der Nebennierenrinde anzunehmen. Fetale Missbildungen traten nicht auf. Als NOEL wurden 100 mg/kg Futter (ca. 5 mg/kg KGW/Tag) festgestellt [Greim 1994].

Bei Wistar-Ratten führte die 3- bzw. 8-wöchige orale Gabe von 4 bzw. 10 mg/kg KGW/Tag zu erhöhten Prä- und Postimplantationsverlusten (siehe Seite 2; [Gandalovicova & Sykora 1986]).

Bei Schweinen hatte die Fütterung von Ebern während der Ferkel- und Läuferaufzuchtperiode mit 50 bzw. 75 mg Olaquinox/kg Futter keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung nach der Paarung mit unbehandelten Sauen [Schmidt 1985].

Insgesamt ergeben sich damit Hinweise auf eine Olaquinox-bedingte Beeinträchtigung der Fertilität von Ratte und Maus. Störungen der fetalen Entwicklung treten erst im Bereich maternaler bzw. parentaler Toxizität auf.

Abgesehen von der bei hohen Dosierungen beobachteten Nebennierentoxizität von Olaquinox (Atrophien/Degenerationen ab ca. 60 mg/kg KGW/Tag oral, Ratte/13 Wochen und Hund/4 Wochen) wurden in verschiedenen Studien mit wiederholter oraler Gabe Olaquinox-bedingte Effekte an der Nebenniere auch bereits bei niedrigeren Dosen nachgewiesen:

So ergaben sich nach 13-wöchiger oraler Gabe von 10 mg/kg KGW/Tag bei der Ratte bereits leichte histomorphologische Veränderungen (erhöhter Lipoidgehalt in der Nebennierenrinde) [Luckhaus 1973]. Nach 6-wöchiger Gabe von Olaquinox im Futter (ab ca. 200 ppm; ca. 8 mg/kg KGW/Tag) ergaben sich bei Schweinen Hinweise auf leichte Effekte an der Zona glomerulosa der Nebenniere [van der Molen et al. 1989]. Die 8-wöchige Fütterung mit 500 ppm im Futter (ca. 20 mg/kg KGW/Tag) hatte den völligen Verlust der Zona glomerulosa bei 8-Wochen-alten Absetzferkeln zur Folge [Newsholme et al. 1986]. Nach ca. 14-tägiger Verabreichung von 778 ppm im Futter (ca. 39 mg/kg KGW/Tag) wurden bei Mastschweinen eine hochgradige Degeneration bzw. Destruktion der Zona glomerulosa sowie ausgedehnte Parenchymläsionen in der Zona fasciculata und in der Zona reticularis festgestellt [Waldmann et al. 1989]. Bei Rhesusaffen wurde nach 19-wöchiger oraler Gabe von 40 mg/kg KGW/Tag eine braune Pigmentierung in den Zellen der Zona reticularis beobachtet [Heywood et al. 1972].

Die Tatsache, dass Olaquinox in der Nebennierenrinde nicht nur zu Effekten in der Zona glomerulosa, sondern auch in der Zona fasciculata und in der Zona reticularis führt, lässt eine Verringerung der Geschlechtshormonproduktion in der Nebennierenrinde vermuten mit der Folge von Rückkopplungseffekten seitens des Hypothalamus/Hypophysensystems und einer überstürzten kompensatorischen Mehrproduktion in den Hoden und Ovarien. Dies lässt den Schluss zu, dass die beobachteten leichten Fertilitätsstörungen primär auf die Nebennierentoxizität von Olaquinox zurückzuführen sind.

Zur weiteren experimentellen Bestätigung dieser Hypothese wurde eine Fütterungsstudie an weiblichen Wistar-Ratten durchgeführt. Dabei erhielten je 20 Weibchen für 13 Wochen Futter mit einem Olaquinox-Gehalt von 0; 100; 500 bzw. 2500/1000 ppm entsprechend einer täglichen Olaquinox-Aufnahme von 0; 8,1; 38,7 bzw. 109,3 mg/kg KGW. Aufgrund einer totalen Gewichtsretardierung wurde die höchste Dosis am 28. Versuchstag auf 1000 ppm abgesenkt. Anschließend traten bei den Tieren dieser Dosisgruppe klinische Vergiftungssymptome auf (gesträubtes Fell, verringerte Motilität und Reaktivität, spastische Körperhaltung und erschwerte Atmung). Ab dem 35. Versuchstag verendeten 13 Tiere und die restlichen 7 Tiere dieser Gruppe wurden am 62. Versuchstag in moribundem Zustand getötet.

Ab 100 ppm war die Trinkwasseraufnahme erhöht und ab 500 ppm der Futtermittelverbrauch und die Körpergewichtszunahme erniedrigt. Ebenfalls ab 500 ppm waren der Plasma-Glucose-Gehalt und der Thyroxinspiegel erhöht und der Triglyzerid- und Cholesterinspiegel erniedrigt. Weiterhin waren bei 500 ppm die Organgewichte von Leber, Ovar und Milz erhöht, von Nebennieren und Herz erniedrigt. Der Hormonspiegel von 17- β -Estradiol war bei den Tieren der 500 ppm-Gruppe nach 3 Wochen signifikant erniedrigt und der Progesteronspiegel nach 8 Wochen leicht erhöht. Bei der histopathologischen Untersuchung wurde bei den Tieren der 500 ppm-Gruppe degenerative Veränderungen in der inneren Nebennierenrinde festgestellt. Diese Veränderungen traten bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe vermehrt und verstärkt auf und umfassten die gesamte Nebennierenrinde. Der Zyklus war bei den Tieren der höchsten Dosis massiv gestört; einige Tiere blieben im Diöstrus bis zum Ende der Behandlungszeit. Gleichzeitig wurde bei den Tieren dieser Dosis eine mäßige bis massive Atrophie des Ovars festgestellt. Die Hormongehalte von 17- β -Estradiol und Progesteron wurden zu drei Zeitpunkten bestimmt (jeweils 1-2 Tage nach Feststellung

des Östrus): vor Versuchsbeginn sowie 3 bzw. 8 Wochen nach Versuchsbeginn; der Aldosteron Gehalt wurde nur am Ende des Versuchs gemessen. Der 17- β -Estradiolgehalt war in der höchsten Dosisgruppe bereits nach 3 Wochen und in der 500 ppm- Gruppe nach 8 Wochen signifikant erniedrigt; der Progesteron Gehalt war in der 500 ppm-Gruppe nach 8 Wochen leicht erhöht. Die Konzentration von 100 ppm hatte keinen Effekt auf die Hormonspiegel und führte zu keinen histopathologischen Veränderungen in Nebenniere und Ovar. Der Aldosteron Gehalt blieb bis zur höchsten ausgewerteten Dosisgruppe (500 ppm) unverändert, was gut zu den histopathologischen Befunden passt, wonach die äußeren Bereiche der Nebennierenrinde als Ort der Aldosteronbildung kaum degenerative Veränderungen nach OLAQUINDOX-Behandlung aufweisen. Die hämatologischen Untersuchungen waren ohne Befund.

Die Störungen der Ovarfunktion traten damit ab einer Dosis von 500 ppm auf, bei der bereits deutliche Anzeichen sowohl für eine organspezifische Toxizität (degenerative Veränderungen der inneren Nebennierenrinde) als auch für eine generelle systemische Toxizität (erhöhte Wasseraufnahme, verringerte Gewichtszunahme, Veränderungen klinisch-chemischer Parameter sowie Organgewichtsveränderungen) feststellbar waren. Die beobachteten Effekte von OLAQUINDOX auf die Nebennieren wurden auch in anderen Studien bereits beschrieben. Da auch Bereiche der Nebenniere betroffen sind, die neben den Ovarien an der Bildung von Sexualhormonen beteiligt sind, erscheint es durchaus plausibel, einen Kausalzusammenhang zwischen der Nebennierenschädigung, der Störung der hormonellen Balance und sekundären ovariellen Effekten (Zyklusstörungen; Fertilitätsstörungen) anzunehmen [Andrews et al. 1996].

Sensibilisierung:

Für OLAQUINDOX ergaben sich in Tierversuchen keine Hinweise auf ein hautallergenes oder photoallergenes Potential; phototoxische Effekte traten nach oraler Aufnahme von $\geq 7,5$ mg/kg KGW auf. Es liegen jedoch einige Fallberichte über Photosensibilisierungen bei Anwendern nach Hautkontakt mit OLAQUINDOX vor [Greim 1994].

Fazit:

Kanzerogenität:

Aufgrund der deutlichen Hinweise auf eine genotoxische Wirkung und wegen der insgesamt unklaren Ergebnisse aus Kanzerogenesestudien an Ratte und Maus wird OLAQUINDOX gemäß den EU-Einstufungskriterien als krebserzeugend Kategorie 3 (K:3) eingestuft.

Genotoxizität:

Die beobachteten genotoxischen Effekte in vivo, besonders die in den Spermatogonien vom Chinesischen Hamster nach Schlundsondenapplikation festgestellten Chromosomenaberrationen, begründen den Verdacht auf eine erbgutverändernde Wirkung der Substanz. Die negativen Dominant-Letal-Tests reichen nicht aus, um diesen Verdacht auszuräumen. Gemäß den EU-Einstufungskriterien wird Olaquinox daher als mutagen Kategorie 2 (M: 2) eingestuft.

Reproduktionstoxizität/Fertilität:

Die wiederholt beobachteten leichten Fertilitätsstörungen sind wahrscheinlich auf die Nebennieren-Toxizität von Olaquinox zurückzuführen. Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt eine Einstufung als fertilitätsmindernd Kategorie 3 (R_F: 3)

Reproduktionstoxizität/Entwicklung:

Eine Einstufung als entwicklungsschädigend kommt nicht in Betracht, da embryotoxische Effekte erst im Bereich maternaler Toxizität auftraten (R_E: -).

Sensibilisierung:

Aufgrund der Fallberichte über Photosensibilisierungen bei Anwendern wird Olaquinox gemäß den EU-Einstufungskriterien als hautsensibilisierend eingestuft (R 43).

Literatur:

- [1] Andrews, P., Bomann, W., Romeike, A.: Olaquinox. Special subchronic toxicity in rats (feeding study for up to 13 weeks). Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 25193 vom 20.06.1996
- [2] Bomhard, E., Karbe, E., Löser, E.: Spontaneous tumors of 2000 Wistar TNO/W.70 rats in two-year carcinogenicity studies. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 7, 35-52 (1986)
- [3] Bomhard, E., Mohr, U.: Spontaneous tumors in NMRI mice from carcinogenicity studies. Exp. Pathol. 36, 129-145 (1989)
- [4] Gandalovicova, D., Sykora, I.: Cyadox and Olachinox - A fertility test on rats. Biol. Chem. Vet. (Prag) 22, 47-51 (1986)
- [5] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-chinoxalincarboxamid-1,4-dioxid (Olaquinox). VCH, Weinheim (1994)

- [6] Herbold, B.: Zytogenetische Untersuchungen an den Spermatogonien des Chinesischen Hamsters zur Prüfung auf mutagene Effekte in vivo. Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 12179 (1983)
- [7] Heywood, R., Sortwell, R.J., Newman, A.J., Street, A.E.: FB a 9391, oral toxicity study in Rhesus monkeys (repeated dosage for nineteen weeks and recovery period). Huntingdon Research Centre, unveröffentlichter Bericht Nr. 4751/72/185 an Bayer AG (1972)
- [8] Luckhaus, G.: Histopathologische Untersuchungen am Endokrinium der Ratte während und nach einer 13 Wochen langen oralen Behandlung. Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 4282 (1973)
- [9] Newsholme, S.J., Walton, J.R., Elliott, G.: Poor growth, episodic paralysis and adrenocortical injury in swine after accidental olaquinox overdose. Vet. Rec. 119, 554-555 (1986)
- [10] Pokorna, D.: Zytogenetische Analyse der Knochenmarkszellen der chinesischen Hamster nach Verabreichung von Cyadox und Olachinox. Biol. Chem. Vet. (Praha) 22, 23-28 (1986)
- [11] Schmähl, D.: Cancerogenese-Versuch mit BAY Va 9391 bei oraler Gabe an Ratten und Mäusen. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, unveröffentlichter Bericht an die Bayer AG (1973)
- [12] Schmidt, P.: Unveröffentlichtes Protokoll der Beratung zum Produkt CKB 1424 Sp 10 (Bisergon Sp 10) am 18.12.1985
- [13] Schöneich, J.: Zentralinstitut für Genetik und Kulturpflanzenforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR Gatersleben, unveröffentlichter Bericht vom 12.08.1982 an VEB Chemiekombinat Bitterfeld (1982)
- [14] Schöneich, J.: Zentralinstitut für Genetik und Kulturpflanzenforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR Gatersleben, unveröffentlichter Bericht vom 03.03.1983 an VEB Chemiekombinat Bitterfeld (1983)
- [15] Schwerin, M.: Mutagenitätsprüfung des synthetischen Wachstumsförderers CKB 1424 in 2 Lymphozytentests beim Schwein unter Berücksichtigung verschiedener Wirkstoffkonzentrationen und Behandlungszeiten. Unveröffentlichter Bericht vom 30.04.1984
- [16] Sram, R.J., Fernandez, S.R., Kocisova, J.: Chromosomenartige Aberrationen in Knochenmark der Mäuse nach einer langfristigen Verabreichung von Cyadox und Olachinox. Biol. Chem. Vet. (Praha) 22, 17-21 (1986 a)
- [17] Sram, R.J., Fernandez, S.R., Kocisova, J.: Dominante letale Mutationen bei Mäuseweibchen nach der peroralen Applikation von Cyadox und Olachinox. Biol. Chem. Vet. (Praha) 22, 29-35 (1986 b)
- [18] Sram, R.J., Fernandez, S.R., Kocisova, J.: The effect of long-continued oral administration of cyadox and olaquinox on the frequency of dominant lethal mutations and abnormalities of spermatozoa in mice. Biol. Chem. Vet. (Praha) 22, 37-46 (1986 c)

- [19] Steinhoff, D.: Cancerogenese-Versuch mit BAY Va 9391 nach oraler Gabe an Ratten. Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 4048 vom 23.02.1973
- [20] Steinhoff, D., Boehme, K.: BAY VA 9391 - Cancerogeneseversuch mit oraler Gabe an Ratten (mit transplazentarer Vorbehandlung). Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 7387 (1978)
- [21] Steinhoff, D.; Gunselmann, W.: BAY Va 9391. Kanzerogenese-Versuch mit oraler Gabe an Mäusen. Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 12251 vom 28.11.1983
- [22] Tamura, S.: Effects of olaquinox on human lymphocyte chromosomes. Bayer AG, unveröffentlicher Bericht Nr. 78/9326 (1977)
- [23] Van der Molen, E.J., Baars, A.J., De Graaf, G.J., Jager, L.P.: Comparative study of the effect of carbadox, olaquinox and cyadox on aldosterone, sodium and potassium plasma levels in weaned pigs. Res. Veterin. Sci. 47, 11-16 (1989)
- [24] Waldmann, K.-H., Kikovic, D., Stockhofe, N.: Klinische und hämatologische Veränderungen nach Olaquinoxvergiftung bei Mastschweinen. J. Vet. Med. A 36, 676-686 (1989).

Stand: Mai 1997