

Ausgabe: Januar 2006

Stand: 21.03.2005

2-(2-(2-Hydroxyethoxy)-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan

(2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan)

(CAS-Nr.: 116230-20-7)

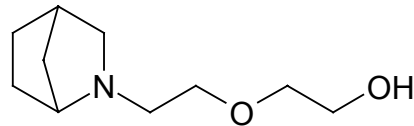
5 mg/m³

0,5 ml/m³

Stoffcharakterisierung

Synonyme:

Thancat AN 20
2-Hydroxyethoxyethyl-aza-norbornan
EPS-7305



Strukturformel:

Summenformel:

C₁₀H₁₉NO₂

Molekulargewicht:

185,30 g/Mol

CAS-Nr.:

116230-20-7

Schmelzpunkt:

-69,2 C

Siedepunkt:

104 C bei 0,05 kPa
149 C bei 2,1 kPa

Dampfdruck:

46 Pa (30°C)
101 Pa (50°C)

Hydrolysegeschwindigkeit:

nicht hydrolyseempfindlich

Wasserlöslichkeit:

1000 g/l (20°C)

Fettlöslichkeit

1000 mg/100g (37 C)

Verteilungskoeffizient:

2,0 (20 C)

(log P_{OW})

Allgemeiner Wirkcharakter

Die Wirkung von 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan wird durch seinen alkalischen Charakter maßgeblich bestimmt. In der akuten oralen, dermalen und inhalativen Studie, im Hautreiztest sowie im subakuten Fütterungsversuch und im 2- und 13-Wochen-Inhalationsversuch sind dosisabhängig in ihrem Schweregrad

zunehmende, z. T. massive Veränderungen der direkt belasteten Gewebe beschrieben worden. Bei Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt treten Todesfälle im akuten Versuch deutlich schneller nach Schlundsondenapplikation ein, als nach Gabe über das Futter. Die gute Wasserlöslichkeit des Stoffes führt bei inhalativer Aufnahme dazu, dass Veränderungen vorrangig im oberen Atemtrakt auftreten.

2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan hat keine hautsensibilisierenden oder mutagenen Eigenschaften gezeigt.

Erfahrungen am Menschen

Erfahrungen am Menschen liegen nach den bisher eingereichten Unterlagen nicht vor.

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Orale Aufnahme

Männlichen und weiblichen Wistar Ratten, je 5 Tiere pro Versuchsgruppe und Geschlecht wurde 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan unverdünnt in Dosierungen von 104; 312; 585 & 1040 mg/kg mittels Schlundsonde einmalig verabreicht (Hapke & Kietzmann, 1987a).

Erste Todesfälle traten bei 585 mg/kg auf. Die verstorbenen Tiere zeigten vor dem Exitus Streckkrämpfe; bei der anschließenden Sektion wurde eine lokal begrenzte blutige Durchtränkung der Magenschleimhaut beschrieben. Alle vorzeitigen Todesfälle traten innerhalb von 24 Stunden auf. Die LD₅₀ Angaben finden sich in Tabelle 1.

Ein weiterer Versuch zur akut oralen Toxizität wurde an je 3 Sprague-Dawley-Ratten pro Dosis und Geschlecht mit einmaligen Dosierungen von 105; 226; 332; 487 & 715 mg/kg KGW durchgeführt (Leuschner et al., 1990a). Zusätzlich wurden weibliche Tiere analog mit 1050 und 1544 mg/kg KGW behandelt. Die Applikation der Substanz erfolgte als Lösung in Wasser mittels Schlundsonde.

Dosierungen bis zu 226 mg/kg bei den männlichen Tieren und 487 mg/kg bei den weiblichen Tieren wurden ohne Todesfälle vertragen. Oberhalb dieser Dosierungen stieg die Mortalität dosisabhängig an. Die Todesfälle traten in allen Fällen während der ersten 24 Stunden nach Gabe der Substanz auf. In der höchsten Dosierung der Weibchen verstarben die Tiere bereits nach einer Stunde. Während der Beobachtungszeit reagierten die Versuchstiere mit reduzierter Bewegung, Ataxie, Dyspnoe, reduziertem Muskeltonus und Tremor. Die Angaben zur LD₅₀ finden sich in Tabelle 1.

Im Vorversuch zur subakuten oralen Untersuchung wurden je 2 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten täglich mit 1040; 5200 & 10400 mg/kg per Schlundsonde behandelt (Leuschner et al, 1991). Die Tiere der höchsten Dosierung verstarben 20 Minuten; die Tiere der mittleren Dosierungen 30 Minuten nach Gabe der ersten Dosis. Die Gabe von 1040 mg/kg wurde zunächst überlebt; diese Tiere starben nach der zweiten Dosierung.

Als Vorversuch zum Mikronukleustest an CD-1-Mäusen wurde 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan als wässrige Lösung mittels Schlundsonde an Gruppen von 3 Tieren pro Geschlecht in Dosierungen von 141; 202; 288; 412; 588; 840; 1200 & 1714 mg/kg Körpergewicht verabreicht (McEnaney, 1990); die Tiere wurden nach Substanzgabe lediglich 3 Tage beobachtet. Dosierungen bis zu 202 mg/kg bei den Weibchen und 412 mg/kg bei den Männchen wurden ohne Mortalität vertragen. Aus den Mortalitätsdaten kann die LD₅₀ zu ca. 330 mg/kg (♀) bzw. 580 mg/kg (♂) abgeschätzt werden (s. Tabelle 1). Vergiftungserscheinungen wurden von den Autoren nicht beschrieben.

Dermale Aufnahme

Ein dermaler akuter Toxizitätsversuch mit einmaligen Dosierungen von 520; 780; 880; 990 sowie 1040 mg/kg für männliche und 520; 1040 und 2080 mg/kg für weibliche Wistar-Ratten ergab die in Tabelle 1 dargestellten Letalitätsdaten. Die Substanz wurde unverdünnt unter nicht-okklusiven Bedingungen auf die geschorene Rückenhaut der Tiere aufgebracht; ein Ablecken der Prüfsubstanz wurde durch Haltung der Tiere in engen Käfigen verhindert. Erste Todesfälle traten bei den männlichen Tieren bei 880 mg/kg und bei den weiblichen Tieren bei 1040 mg/kg auf und nahmen mit steigender Dosierung streng dosisabhängig zu. Der Tod trat bei allen verstorbenen Tieren innerhalb der ersten 6 Stunden ein; alle Tiere zeigten vor dem Exitus Streckkrämpfe. Die nicht verstorbenen Tiere reagierten auf die Substanzgabe mit apathischem Verhalten während der ersten 24 Stunden. (Hapke & Kietzmann, 1987b).

Inhalative Aufnahme

In einem akuten Inhalationsversuch wurden je 3 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Dosierung (3500; 5600 & 6600 mg/m³) einmalig gegen 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan oro-nasal über 4 Stunden exponiert (Leuschner et al., 1990b). Das generierte Aerosol wies einen aerodynamischen Durchmesser von etwa 1,2 µm auf. Keines der exponierten Tiere verstarb während der Versuchsdurchführung; sie reagierten auf die Belastung mit reduzierter Bewegung, Ataxie, Dyspnoe, reduziertem Muskeltonus. Weibchen zeigten darüber hinaus reduzierte Körpergewichtsentwicklung, Tremor und Ptosis. Makroskopisch konnten nach einer 14-tägigen expositionsfreien Zeit keine Veränderungen festgestellt werden, so dass keine histopathologische Untersuchung durchgeführt wurde.

Tabelle 1: Angaben zur akuten Letalität von 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan

Aufnahmeweg	Spezies	Stamm	Geschlecht	LD ₅₀ / LC ₅₀		Literatur
Schlundsonde, in Trinkwasser	Ratte	Sprague-Dawley	♀	872	mg/kg	Leuschner et al., 1990a
			♂	452		
Schlundsonde, unverdünnt	Ratte	Wistar	♀	720	mg/kg	Hapke/Kietzman n, 1987a
			♂	950		
Schlundsonde, in Trinkwasser	Maus	CD-1	♀	ca. 330	mg/kg	McEnanay, 1990
			♂	ca. 580		
dermal, unverdünnt	Ratte	Wistar	♀	1140	mg/kg	Hapke/Kietzman n, 1987b
			♂	940		
inhalativ, Aerosol	Ratte	Sprague-Dawley	♀ / ♂	> 6600	mg/m ³ (4h)	Leuschner et al., 1990b

Subakute und subchronische Toxizität

Folgende Studien mit wiederholter Verabreichung liegen für 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan vor:

Tabelle 2: Übersicht über die Dosierungen / Konzentrationen und die Zielorgane der Studien.

Studiendauer / Applikationsweg		NOAEL	Dosierungen / Luftkonzentrationen und Zielorgane		
oral	7 Tage / Schlundsonde		1040mg/kg	5200 mg/kg	10400 mg/kg
			vollständige Mortalität innerhalb 1-2 Tagen		
	7 Tage / Fütterung	104 mg/kg	1040mg/kg	5200 mg/kg	10400 mg/kg
			Piloarrektion	vollst. Mortalität innerhalb 5-7 Tagen	
28 Tage / Fütterung	105 mg/kg, 315 mg/kg	945 mg/kg			
		Niere, Leber, Pankreas, Hoden, Harnleiter & Harnblase			
inhalativ	14 Tage / Dampf & Aerosol	11 mg/m ³	44 mg/m ³	191 mg/m ³	1019 mg/m ³ (4Tage)
			Nasenpassage	Nasenpassage, Trachea, Larynx, Lunge	Nasenpassage, Trachea, Larynx, Lunge
	90 Tage / Dampf & Aerosol	10 mg/m ³	60 mg/m ³	153 mg/m ³	
		Nasenpassa ge	Nasenpassage, Nasopharynx, Larynx, Trachea, Lunge	Nasenpassage, Nasopharynx, Larynx, Trachea, Lunge, Ovarien	

Orale Aufnahme

Im Vorversuch zur subakuten oralen Untersuchung wurden je 2 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten täglich mit 1040; 5200 und 10400 mg/kg per Schlundsonde behandelt (Leuschner et al, 1991). Die Tiere der höchsten und der mittleren Dosierung verstarben unmittelbar nach Gabe der ersten Dosis. Die Gabe von 1040 mg/kg wurde zunächst überlebt; diese Tiere starben nach der zweiten Dosierung.

In einem Parallelversuch mit Gabe der identischen Dosen (1040; 5200 und 10400 mg/kg Körpergewicht) über das Futter wurde je 2 Sprague-Dawley-Ratten pro Dosis und Geschlecht über 7 Tage sowie zusätzlich 2 männlichen und einem weiblichen Tier 104 mg/kg Körpergewicht über 14 Tage verabreicht. Die Gabe von 104 mg/kg wurde von allen Tieren über die gesamte Versuchsdauer ohne Beeinträchtigungen vertragen. Die Tiere der 1040 mg/kg Gruppe reagierten auf die Applikation mit geringfügig erhöhter Futteraufnahme, Körpergewichtszunahme und Piloarrektion. Kein Tier dieser Gruppe verstarb in der Behandlungszeit. Die Ratten der 5200 und 10400 mg/kg Gruppen zeigten reduzierte Futteraufnahme, reduzierte Körpergewichte und zerzaustes Fell; die Effekte waren in der höheren Dosierung ausgeprägter. Mit Ausnahme eines Weibchens der 10400 mg/kg Gruppe verstarben alle Tiere innerhalb von 5 bis 7 Tagen. Aus diesen Ergebnissen leiteten die Autoren ab, dass 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan bei Applikation im Futter besser vertragen wird als mittels Schlundsondenapplikation.

Aufgrund dieser Vorversuche erhielten je 5 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0; 105; 315 und 945 mg/kg Körpergewicht an 7 Tagen pro Woche über 4 Wochen im Futter verabreicht (Leuschner et al., 1991). Je 5 zusätzliche männliche und weibliche Tiere wurden analog mit 945 mg/kg dosiert und nach Ende der Belastung weitere 4 Wochen nachbeobachtet (Recoverygruppe).

Die beiden unteren Dosierungen wurden von allen Tieren symptomlos vertragen; der NOAEL dieser Studie ist daher 315 mg/kg. In der höchsten Dosis verstarb ein männliches Tier am 19. Tag. Alle Ratten der höchsten Dosisgruppe wurden ab der zweiten Versuchswoche als unruhig und schreckhaft beschrieben; sie zeigten zusätzlich Piloarrektion. Das Körpergewicht der männlichen Tiere war um 20 bis 40 % reduziert, das der weiblichen Tiere um 11 bis 20 %. Verbunden mit dieser Reduktion der Körpergewichte waren leicht, aber signifikant reduzierte absolute Organgewichte in Herz, Lunge, Milz und Thymus, bei den Weibchen im Uterus beschrieben. Histopathologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die weiteren Befunde sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der subakuten oralen Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten (Leuschner et al., 1991)

Geschlecht	Dosis [mg/kg]	Effekt	
♂	0	ohne Befund	
	105	keine substanzbedingten Effekte	
	315	NOAEL	
	945	Mortalität (1/5) am 19. Tag; Kongestion in Leber, Milz und Nieren sowie Tubulopathie Reduktion des Körpergewichtes um 20-40% Herz- (abs.), Lungen- (abs.), Milz- (abs.) und Thymusgewicht (abs. & rel.) erniedrigt. Nieren: makroskopisch: blass, vergrößert (1/5) mikroskopisch: Pyelektasie, Hydronephrose Leber: makroskopisch: gelb-braun verfärbt (1/5) Pankreas: makroskopisch: grau-weiß verfärbt, oedematös (1/5) mikroskopisch: interstitielle Oedema mit runden Zellinfiltrationen (1/5) Testes inkl. Epididymides makroskopisch: rechts verkleinert (1/5) mikroskopisch: beginnende Atrophie (Spermatogenese-stillstand mit einigen reifen Zellen und einigen Riesenzellen) (1/5) Harnleiter: makroskopisch: undurchgängig 1mm Ø (1/5) Blase: makroskopisch: vergrößert; Serosa: Läsionen (1/5)	
	945 Recovery	Nebennieren: mikroskopisch: kortikale Knötchen (1/5) Nieren: makroskopisch: grau-braun verfärbt mikroskopisch: runde Zellinfiltrationen (3/5), davon 1/5, kortikal basophile Tubuli	
	♀	0	ohne Befund
	105	keine substanzbedingten Effekte	
315	NOAEL		
945	keine Organeffekte, Reduktion des Körpergewichtes 11-20% abs. & rel. Ovariengewicht reduziert		
945 Recovery	Nieren: mikroskopisch: runde Zellinfiltration mit basophilen Tubuli (1/5)		

Inhalative Aufnahme

In einer zweiwöchigen Vorstudie (Coombs et al., 1995a) wurden 5 Sprague-Dawley-Ratten pro Konzentration und Geschlecht in einer Ganzkörperexposition an 6 Stunden pro Tag und 5 Tage die Woche gegen 11 (Dampf); 44 (Dampf); 191 (Aerosol) und 1019 (Aerosol) mg/m³ 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan exponiert. Der mittlere aerodynamische Durchmesser (MMAD) wurde zu 2,2 µm bestimmt. Die Exposition gegen die höchste Luftkonzentration musste nach 4 Tagen beendet werden.

Die Tiere der niedrigsten Konzentration zeigten keinerlei Veränderung, so dass diese Luftkonzentration (11 mg/m^3) den NOAEL darstellt.

In den oberen drei Konzentrationen reagierten die Tiere mit geschlossenen Augen, Speichelfluss, Niesen und Schnappen nach Luft. Die Tiere der höchsten Konzentration zeigten darüber hinaus deutliche Körpergewichtsverluste in Verbindung mit einer ausgeprägten Reduktionen in Wasser- und Futterverbrauch.

In der 44 mg/m^3 Gruppe zeigten die Tiere Hyperplasie des respiratorischen Epithels und des Übergangsepithels sowie Hyperplasie der Becherzellen in der Nase. Mit steigender Luftkonzentration steigerten sich die Befunde in der Nasenhöhle hinsichtlich Schweregrad und Inzidenz. Zusätzlich traten bei 191 und 1019 mg/m^3 Hyperplasien am Larynx (bei 1019 mg/m^3 zusätzlich Metaplasien am Larynx) sowie Entzündungen, Fibrosen und Becherzellhyperplasie in der Lunge auf. Die Befunde sind in Tabelle 4a (♂) und Tabelle 4b (♀) detailliert beschrieben.

Aufbauend auf die zweiwöchige Inhalationsstudie wurden je 10 Sprague-Dawley-Ratten pro Konzentration und Geschlecht über 13 Wochen, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche in Konzentrationen 10 (Dampf); 60 (Dampf) und 153 mg/m^3 (Dampf und Aerosole) in einer Ganzkörperexposition exponiert (Coombs et al., 1995b). In der Luftkontrolle sowie in der höchsten Konzentration (153 mg/m^3) wurden zusätzlich pro Geschlecht 10 Tiere in analoger Weise exponiert und nach Ende der Exposition in einer 4-wöchigen Periode nachbeobachtet (Recovery).

Während der Exposition zeigten die Tiere der höchsten Konzentration geschlossene Augen, Lecken des Maulinneren, forcierte Atmung und Reiben der Schnauze mit den Vorderpfoten. Außerhalb der Expositionsintervalle wurde bei diesen Tieren eine geräuschvolle Atmung beschrieben. Die Futteraufnahme und als Folge die Körpergewichtsentwicklung dieser Tiere war reduziert. Des Weiteren waren die tracheo-bronchealen Lymphknoten dieser Tiere sowie eines Tieres der mittleren Konzentration vergrößert. Die Lungengewichte der Tiere waren im Vergleich zu den Kontrollen sowohl nach Expositionsende als auch am Ende der Nachbeobachtungsphase bei Männchen und Weibchen erhöht.

Histopathologisch wurde für die höchste Konzentration Hyperplasien in der Nasenpassage, dem Nasopharynx, Larynx, der trachealen Bifurkation und den Lungen in Verbindung mit nekrotischen und entzündlichen Veränderungen in Nasopharynx, Larynx und Lunge beschrieben. Mit Ausnahme der nasalen Veränderungen sowie der Nekrosen am Larynx zeigten diese Veränderungen in der Nachbeobachtung eine Tendenz zur Reversibilität. Die Tiere der mittleren Konzentration zeigten die Veränderungen in geringerer Ausprägung.

Die Luftkonzentration von 10 mg/m^3 führte zu eosinophilen Einschlüssen in der Nasenpassage der Tiere, die in vergleichbarer Inzidenz und Schwere auch in den Kontrolltieren beschrieben wurden, deren Schweregrad mit steigender Luftkonzentration zunahm. Die für die männlichen Tiere beschriebenen Hyperplasien/Einzelzellnekrosen des olfaktorischen Epithels zeigen keine klare Dosisabhängigkeit und wurden in ihrer Bedeutung als fraglich eingeschätzt. Die Konzentration von 10 mg/m^3 wird daher als NOAEL betrachtet. Details zu den Veränderungen sind in den Tabellen 5a (♂) und 5b (♀) wiedergegeben.

Tabelle 4a: Ergebnisse der 14-Tage-Inhalationsstudien an männlichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen	
0 mg/m ³	ohne Befund	ohne Befund	
11 mg/m ³ (Dampf)	ohne Befund	ohne Befund	
44 mg/m ³ (Dampf)	halbgeschlossene Augen, Salivation, braune Verfärbung um die Schnauze, Niesen Lymphknoten: vergrößert (minimal) (1/5)	Nasenpassage:	Becherzellhyperplasie im Nasenseptum (1/5)
191 mg/m ³ (Aerosol)	halbgeschlossene Augen, Salivation, braune Verfärbung um die Schnauze, Niesen, geräuschvolle Atmung Lymphknoten: vergrößert (zervikal) (3/5), Körpergewicht reduziert, abs. Lungengewicht reduziert	Nasenpassage: Trachea: Larynx: Lunge:	hyperplastische und entzündliche Veränderungen im respiratorischen (2/5) Epithel, Becherzellhyperplasie im Nasenseptum (4/5) epitheliale Hyperplasie (1/5) Mineralisation im ventralen Knorpel (5/5), Plattenepithelhyperplasie (2/5) Becherzellhyperplasie (4/5), Entzündung und Fibrose (1/5)
1019 mg/m ³ (Aerosol) nach 4 Tagen abgebrochen	halbgeschlossene, geschlossene Augen., Salivation, braune Verfärbung um Schnauze und Augen; geräuschvolle Atmung, Lethargie, reduzierte Körpertemperatur, unsicherer Gang, Keuchen, gekrümmte Körperhaltung, Niesen, Körpergewicht reduziert Lymphknoten vergrößert (4/5) abs. Lungengewicht reduziert	Nasenpassage: Larynx: Trachea: Lunge:	Hyperplasie mit Entzündungen im respiratorischen Epithel (4/5), Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels (5/5), Hyperplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithels (4/5), Atrophie oder Nekrose des Plattenepithels- oder respiratorischen Epithels (3/5), Haemorrhagie in der Lamina propria (1/5) Plattenepithelmetaplasie und Mineralisation im ventralen Knorpel (5/5), Nekrose des ventralen Plattenepithels (5/5), Plattenepithelhyperplasie (3/5), Nekrose des ventromedialen Epithels (5/5), Hyperplasie (5/5) und Metaplasie (5/5) des Plattenepithels epitheliale Hyperplasie (2/5), epitheliale Atrophie mit Regeneration (1/5) epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (5/5), Entzündungen und Fibrose (5/5), auffallend größere Alveolarmakrophagen (4/5), bronchioläre Becherzellhyperplasie (5/5)

Tabelle 4b: Ergebnisse der 14-Tage-Inhalationsstudien an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen	
0 mg/m ³	ohne Befund	ohne Befund	
11 mg/m ³ (Dampf)	ohne Befund	ohne Befund	
44 mg/m ³ (Dampf)	halbgeschlossene Augen, Salivation, braune Verfärbung um die Schnauze, Niesen	Nasenpassage:	Hyperplasie mit Entzündungen im respiratorischen Epithels (2/5) und Übergangsepithel (1/5)
191 mg/m ³ (Aerosol)	halbgeschlossene Augen, Salivation, braune Verfärbung um die Schnauze, Niesen, geräuschvolle Atmung, Körpergewicht reduziert, abs. Lungengewicht reduziert	Nasenpassage : Larynx: Lunge:	Hyperplasie mit Entzündungen im respiratorischen Epithels (2/5) und Übergangsepithel (2/5), Becherzellhyperplasie im Nasenseptum (1/5), Haemorrhagie in der Lamina propria (1/5) Mineralisation im ventralen Knorpel (5/5) Becherzellhyperplasie (3/5)
1019 mg/m ³ (Aerosol) nach 4 Tagen abgebrochen	halbgeschlossene Augen. Salivation, braune Verfärbung um die Schnauze, Niesen, geräuschvolle Atmung, Lethargie, niedrige Körpertemperatur; unsicherer Gang Körpergewicht reduziert absolutes Lungengewicht reduziert	Nasenpassage: Larynx: Trachea: Lunge:	Hyperplasie mit Entzündungen im respiratorischen Epithel (4/5), Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithels (3/5), Ulzeration mit Reepithelisierung (1/5), Atrophie / Nekrose des Plattenepithels / respiratorischen Epithels (3/5), Haemorrhagie in der Lamina propria (2/5), entzündliche Exsudate (3/5), mukosale Nekrose (1/5) nekrotische epitheliale Läsionen (5/5) und Mineralisation im ventralen Knorpel (5/5), Plattenepithelhyperplasie (3/5) und -metaplasie (5/5), Nekrose (1/5) epitheliale Veränderungen (3/5), epitheliale Atrophie mit Regeneration (1/5) epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (5/5), Entzündungen und Fibrose (5/5), auffallend größere Alveolarmakrophagen (4/5), bronchioläre Becherzellhyperplasie (3/5), intra-alveolar Haematoidinkristalle (1/5)

Tabelle 5a: Ergebnisse der 90-Tage-Inhalationsstudie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen	
0 mg/m ³	ohne Befund	Nasenpassage:	eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (10/10, Spur) Nasopharynx, Larynx, Trachea und Lunge: ohne Befund
10 mg/m ³ (Dampf)	ohne Befund	Nasenpassage: Nasopharynx: Larynx, Trachea und Lunge:	olfaktorisches Epithel: Hyperplasie (2/10, Spur) / Einzelzellnekrose (2/10 Spur), eosinophile Einschlüsse (10/10, Spur) Becherzellhyperplasie (1/10), Entzündungen in der Lamina propria (1/10, Spur) ohne Befund
60 mg/m ³ (Dampf)	vergrößerte tracheobronchiale Lymphknoten (1/10)	Nasenpassage: Übergangsepithel respiratorischen Epithel Nasopharynx: Larynx: Trachea : Lunge:	Becherzellhyperplasie (10/10) und Hyperplasie im respiratorischen Epithel / (4/10, Spur; 1/10, minimal), olfaktorische epitheliale Hyperplasie (7/10, minimal) / Einzelzellnekrose (3/10, Spur), eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (10/10, moderat) und Becherzellhyperplasie (8/10) Plattenepithelhyperplasie (7/10) epitheliale Hyperplasie (3/10) bronchiale Becherzellhyperplasie (10/10), epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (8/10), perivaskuläre Entzündungszellen (3/10), Fibrose (2/10);

NOAEL

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen	
153 mg/m ³ (Dampf & Aerosol)	<p>halbgeschlossene Augen, Lecken im Maul, ausgeprägte Atmung, raue Schnauze, geräuschvolle Atmung und generalisierte braune Verfärbung</p> <p>geringeres Körpergewicht und reduzierte Futteraufnahme</p> <p>vergrößerte tracheobronchiale Lymphknoten (3/10)</p>	<p>Nasenpassage: Übergangsepithel</p> <p>sowie</p> <p>respiratorischen</p> <p>Nasopharynx:</p> <p>Larynx:</p> <p>Trachea:</p> <p>Lunge:</p>	<p>Becherzellhyperplasie (10/10) und Hyperplasie im respiratorischen Epithel / (2/10, Spur; 2/10, minimal), olfaktorische epitheliale Hyperplasie (1/10, minimal) / Einzelzellnekrose (1/10 Spur) Plattenepithelmetaplasie (1/10, Spur), eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen (10/10, moderat-ausgeprägt) und Epithel (10/10, minimal-moderat);</p> <p>Becherzellhyperplasie (7/10); Entzündungen in der Lamina propria (5/10, minimal)</p> <p>Plattenepithelhyperplasie (8/10), Entzündungen (5/10) und Mineralisation (10/10) in der Lamina propria, Nekrose mit fokaler Mineralisation (10/10)</p> <p>epitheliale Hyperplasie im Bereich der Bifurkation (4/10)</p> <p>bronchiale Becherzellhyperplasie (10/10), epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (10/10), perivaskuläre Entzündungszellen (8/10), Fibrose (10/10)</p>
153 mg/m ³ (Dampf & Aerosol) Recovery	abs. & rel. Lungengewicht erhöht	<p>Nasenpassage:</p> <p>respiratorischen</p> <p>Nasopharynx:</p> <p>Larynx:</p> <p>Trachea:</p> <p>Lunge:</p>	<p>Becherzellhyperplasie (8/10, minimal); Hyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (1/10, minimal), eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen (10/10, moderat-ausgeprägt) und Epithel (10/10, minimal), Hyperplasie im olfaktorischen Epithel (4/10, minimal)</p> <p>Becherzellhyperplasie (5/10)</p> <p>Plattenepithelhyperplasie (3/10, Spur), Mineralisation in der Lamina propria (4/10, Spur-minimal), Nekrose mit fokaler Mineralisation (10/10)</p> <p>ohne Befund</p> <p>bronchioläre Becherzellhyperplasie (4/10, Spur), perivaskuläre Entzündungszellen (1/10), Fibrose (5/10, Spur-minimal)</p>

Tabelle 5b: Ergebnisse der 90-Tage-Inhalationsstudie an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
0 mg/m ³	ohne Befund	Nasenpassage: eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (10/10, Spur) Nasopharynx: Entzündungen in der Lamina propria (1/10) Larynx, Trachea und Lunge: ohne Befund
10 mg/m ³ (Dampf)	ohne Befund	Nasenpassage: eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (10/10, Spur-minimal) Nasopharynx, Larynx, Trachea und Lunge: ohne Befund NOAEL
60 mg/m ³ (Dampf)	ohne Befund	Nasenpassage: Becherzellhyperplasie (10/10), Hyperplasie im respiratorischen Epithel/Übergangsepithel (1/10, Spur), eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen (10/10, moderat) und respiratorischen (10/10, minimal), Epithel: olfaktorische epitheliale Hyperplasie / Einzelzellnekrose (7/10) sowie Plattenepithelmetaplasie (3/10, minimal) Nasopharynx: Becherzellhyperplasie (9/10) Larynx: Plattenepithelhyperplasie (8/10) Trachea: Hyperplasie im Bereich der Bifurkation (4/10) Lunge: bronchiale Becherzellhyperplasie (7/10), epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (6/10)

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen	
153 mg/m ³ (Dampf & Aerosol)	halbgeschlossene Augen, Lecken im Maul, ausgeprägte, geräuschvolle Atmung, raue Schnauze, generalisierte braune Verfärbung geringeres Körpergewicht und reduzierte Futteraufnahme vergrößerte tracheobronchiale Lymphknoten Lungengewicht (abs. & rel.), Nebennierengewicht (abs.) und Milzgewicht (rel.) erhöht	Nasenpassage: Nasopharynx: Larynx: Trachea: Lunge: Ovarien:	Becherzellhyperplasie (10/10), Hyperplasie im respiratorischen Epithel/Übergangsepithel (1/10, Spur; 4/10, minimal), eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen (10/10, moderat-ausgeprägt) und respiratorischen Epithel (10/10, minimal - moderat), olfaktorische epitheliale Hyperplasie/Einzelzellnekrose (1/10) Becherzellhyperplasie (9/10), Entzündungen in der Lamina propria (3/10, Spur-minimal) Plattenepithelhyperplasie (8/10), Entzündung (4/10) und Mineralisation in der Lamina propria (10/10), Nekrose mit fokaler Mineralisation (9/10) epitheliale Hyperplasie im Bereich der Bifurkation (4/10) bronchiale Becherzellhyperplasie (10/10), epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (10/10), perivaskuläre Entzündungszellen (8/10), Fibrose (10/10) zystische Corpora lutea: (3/10)
153 mg/m ³ (Dampf & Aerosol) Recovery	Lungengewicht (abs.), Nebennierengewicht (abs.) und Ovariengewicht (abs.) erhöht	Nasenpassage: Nasopharynx: Larynx: Trachea: Lunge: Ovarien:	Becherzellhyperplasie (10/10, minimal), Hyperplasie im respiratorischen Epithel/Übergangsepithel(3/10, minimal; 1/10, moderat), eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen (10/10, moderat-ausgeprägt); und respiratorischen Epithel (10/10, minimal), olfaktorische epitheliale Hyperplasie/Einzelzellnekrose (7/10), Plattenepithelmetaplasie im respiratorischen Epithel (3/10, Spur – minimal) Becherzellhyperplasie (4/10), Entzündungen in der Lamina propria (2/10, Spur - minimal) Plattenepithelhyperplasie (3/10, Spur), Mineralisation in der Lamina propria (4/10, Spur), Nekrose mit fokaler Mineralisation (10/10) epitheliale Hyperplasie im Bereich der Bifurkation (2/10, Spur) epitheliale Hyperplasie und Hypertrophie (3/10, Spur), Fibrose (4/10, Spur - minimal) zystische Corpora lutea: (2/10)

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

In einem Hautreiztest führte 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan unverdünnt zu Erythemen und Ödemen (Mercier, 1991). Auf einen Augenreiztest wurde aufgrund der stark alkalischen Reaktion des Stoffes verzichtet.

Die akute, dermale Bestimmung der LD₅₀ resultierte während der 14-tägigen Beobachtungsphase in Nekrosen im Bereich der behandelten Areale der Rückenhaut, deren Ausmaß dosisabhängig zunahm. Bei Auftrag von mehr als 0,5 mg/kg unverdünnter Substanz kam es zur vollständigen Abstoßung der mit der Testsubstanz behandelten Hautfläche (Hapke & Kietzmann, 1987b).

Allergene Wirkung

Ein Maximierungstest nach Magnusson und Kligman ergab keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potential von 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan (Mercier, 1991).

Reproduktionstoxizität

Es liegen keine spezifischen Studien zu den Endpunkten Entwicklungsschädigung oder Fertilität vor. 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan zeigte in den vorliegenden subakuten und subchronischen Studien in Einzelfällen Wirkung auf die Ovarien und die Hoden. Es kann nicht zwingend ausgeschlossen werden, dass der Stoff oder ein Metabolit die Fortpflanzungsorgane erreicht hat. Der Schweregrad der beobachteten Effekte lässt jedoch eine Einstufung als „fortpflanzungsgefährdend“ auf der Grundlage des Leitfadens für die Einstufung (EU 1998) nicht zu. Die vorliegenden Hinweise sprechen daher nicht gegen die Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes.

Mutagenität

in vitro

Die Untersuchung des Stoffes in einem Platteninkubationstest zeigte sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung keine Hinweise auf ein mutagenes Potential (Grötsch & Leimbeck, 1988).

in vivo

2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan wurde in einem Mikronukleustest untersucht. Der Stoff wurde in Wasser gelöst in Dosierungen von 241,1 mg/kg (♀) bzw. 436,8 mg/kg (♂) oral an jeweils 5 CD-1-Mäuse verabreicht. Die Dosierungen wurden in einem Vorversuch zur akuten Toxizität ermittelt und entsprechen 50 – 80 % der LD₅₀-Werte. Ein Tier der niedrigen Dosis und 4/10 Tiere der Hochdosisgruppe verstarben während des Versuches; Mikrokerne wurden nicht induziert. Das Verhältnis der polychromatischen zu den normochromatischen

Erythrozyten war im Vergleich zu den Vehikelkontrollen nicht verändert (McEnaney, 1990).

Kanzerogenität

Es liegen keine Studien vor, die eine Bewertung des Endpunktes Kanzerogenität erlauben würden.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität sowie zu der subakuten und subchronischen Inhalation mit dem strukturverwandten Stoff 2-Methyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan zeigen ebenfalls überwiegend lokale Effekte auf Nasenpassage, Nasopharynx, Larynx, Trachea und, in geringerem Maße, Lunge.

Ableitung des ARW

Die vorliegenden Daten zur Mutagenität sprechen derzeit nicht gegen die Ableitung eines ARW-Wertes. Daten zur Kanzerogenität und zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor. Die in den Studien mit wiederholter Verabreichung beobachteten Veränderungen an den Hoden und Ovarien stellen kein Hindernis für die Ableitung eines ARW dar. Auch die chemische Struktur lässt keine Anhaltspunkte auf eine mutagene, kanzerogene oder reproduktionstoxische Wirkung erkennen.

2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan zeigt nach oraler und inhalativer Gabe fast ausschließlich lokale Effekte. Die 14-Tage-Inhalationsstudie zeigt den gleichen NOAEL wie die subchronische Inhalationsstudie; eine Zeitextrapolation des NOAEL ist daher bei der Ableitung des ARW nicht erforderlich. Da für die beobachtete lokale Wirkung einer metabolischen Umwandlung des Stoffes nicht erforderlich scheint, kann ein reduzierter Faktor für die Inter- und Intraspeziesextrapolation angewandt werden. Auf der Grundlage dieser Überlegungen sowie des ARW-Konzeptes (Anon 1998) kann damit, ausgehend vom ermittelten NOAEL von 10 mg/m³ (90 Tage) bzw. 11 mg/m³ (14 Tage) ein Grenzwert abgeleitet werden. Es sind folgende Extrapolationen zu berücksichtigen:

Extrapolationsschritt	Faktor
- Versuchstier Ratte ► exponierter Arbeitnehmer	1
- 90-Tage-Exposition ► chronische Belastung	1
- Inter- & Intraspeziesvariabilitäten	1/2

Angesichts fehlender stoffspezifischer Daten ergibt sich unter Verwendung der genannten Faktoren für 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan ein Arbeitsplatzrichtwert von 5 mg/m³ (0,5 ppm).

Literatur

- [1] Anon (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt 10/98, 74-76
- [2] Coombs, DW; Shepherd, CK; Bannerman, M; Gilkinson, IS; Hardy, CJ; Gopinath, C (1995a) Thancat AN 20 – 2-Week Repeat Dose Range-finding Inhalation Toxicity Study in Rats unveröffentlichter Bericht des Huntingdon Research Centre Ltd., Project No.: RDA 2/950602
- [3] Coombs, DW; Shepherd, CK; Bannerman, M; Hardy, CJ; Crook, D; Gopinath, C (1995b) Thancat AN 20 – 13 Inhalation Toxicity Study in Rats unveröffentlichter Bericht des Huntingdon Life Sciences Ltd., Project No.: RDA 4/951775
- [4] EU (1998) Richtlinie 67/548/EWG, Annex VI – Allgemeine Anforderungen für die Einstufung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe und Zubereitungen Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L225/263 Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt
- [5] Grötsch, W; Leimbeck, R (1988) Mutagenitätsprüfung von Hydroxiethoxyethylazanorbornan im Ames Salmonella/Mikrosomen Platteninkubationstest unveröffentlichter Bericht der Gesellschaft für Mikrobiologie und biologische Qualitätsprüfung Labor L+S GmbH, Project No.: 0-0-79-88
- [6] Hapke, HJ; Kietzmann; M (1987a) Bericht über Versuche zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis bei Ratten nach einmaliger oraler Verabreichung eines Azanorbornans (Substanz 3) unveröffentlichter Bericht des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover vom 30. 3. 1987
- [7] Hapke, K-H; Kietzmann, M (1987b) Bericht über Versuche zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis bei Ratten nach einmaliger dermalen Verabreichung eines Azanorbornans (Substanz 3) unveröffentlichter Bericht des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover vom 14. 4. 1987
- [8] Kalberlah, F; Schneider, K; Schuhmacher, US; Voss, JU; Ioannidis, I; Oltmanns, J (1999) Zeitextrapolation und Interspeziesextrapolation bei lokal wirksamen Stoffen mit begrenzter Datenlage Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschungsbericht Fb 862
- [9] Leuschner, J; Leuschner, F; Neumann, B-W; Stehr, G (1990a) Acute Toxicity Study of Thancat AN 20 by Oral Administration to Sprague-Dawley Rat unveröffentlichter Bericht der LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Project No.: 6046/90
- [10] Leuschner, J; Leuschner, F; Neumann, B-W; Stehr, G (1990b) Thancat AN 20 2-(2-Hydroxyethoxyethyl)-2-azanorbornane Acute Inhalation Toxicity Study in Sprague-Dawley Rat unveröffentlichter Bericht der LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Project No.: 6045/90

- [11] Leuschner, F; Leuschner, J; Stehr, G; Dontenwill, W; Mitterer, K-E; Möller, E; Neumann, B-W (1991) 4-Week Subchronic Toxicity Study of Thancat AN 20 in Sprague-Dawley Rats by Administration in the Diet unveröffentlichter Bericht der LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Project No.: 6480/90
- [12] McEnaney, S (1990) Study to Evaluate the Potential of Thancat AN 20 to Induce Micronuclei in the Polychromatic Erythrocytes of CD-1 Mice unveröffentlichter Bericht von Hazleton Microtest, Project No.: Haz 18/MNT 786/1
- [13] Mercier, O (1991) Test to Evaluate the Acute Primary Cutaneous Irritation and Corrosivity in the rabbit Test to Evaluate the Sensitizing Potential in the Guinea-Pig – Guinea-Pig Maximization Test unveröffentlichter Bericht von Hazleton France, Project No.: 11388