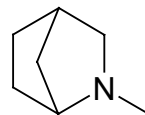


**Ausgabe: Januar 2006**

Stand: März 2005

**2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan  
(CAS-Nr.: 4524-95-2)**20 mg/m<sup>3</sup>5 ml/m<sup>3</sup>**Stoffcharakterisierung**

Synonyme: 2-Methyl-2-aza-norbornan  
Texacat EPS 7303  
Thancat AN 10  
EPS 7303



Strukturformel:  
Summenformel: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N  
Molekulargewicht: 111,19 g/Mol  
CAS-Nr.: 4524-95-2  
Schmelzpunkt: < -72 °C  
Siedepunkt: 134 C (977 hPa)  
Dampfdruck: 1080 Pa (20°C)  
Hydrolysegeschwindigkeit: nicht hydrolyseempfindlich  
Wasserlöslichkeit: vollständig mischbar  
Fettlöslichkeit: vollständig mischbar (37°C)  
Verteilungskoeffizient: 1,09 (150 mg/l, 25°C)  
(log P<sub>OW</sub>) 0,48 (60 mg/l, 25°C)

**Allgemeiner Wirkcharakter**

Die Wirkung von 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan wird durch seinen alkalischen Charakter maßgeblich bestimmt. In der akuten oralen, dermalen und inhalativen Studie, im Hautreiztest sowie im 2-, 4- und 13-Wochen-Inhalationsversuch wurden dosisabhängig in ihrem Schweregrad zunehmende, z. T. massive Veränderungen der direkt belasteten Gewebe beschrieben. Die gute Wasserlöslichkeit des 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan erklärt die bei Inhalation beobachtete vorrangige Wirkung im oberen Atemtrakt.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen kein sensibilisierendes und kein mutagenes Potential des Stoffes.

## **Erfahrungen am Menschen**

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

## **Tierexperimentelle Befunde**

### **Akute Toxizität**

#### **Orale Aufnahme**

In einer akut oralen Studie mit 14-tägiger Nachbeobachtung wurden 0,1; 0,3 & 1 ml/kg KGW (entspricht 89; 267 & 890 mg/kg KGW) der unverdünnten Substanz mittels Schlundsonde einmalig an männliche und weibliche Wistar-Ratten verabreicht. Die niedrigste Dosierung wurde von allen Tieren beiderlei Geschlecht überlebt. Während die Gabe von 267 mg/kg KGW von allen Männchen überlebt wurde, starb 1 weibliches Tier bereits zwei Stunden nach Applikation; ein weiteres Weibchen verstarb nach einem Tag. In der höchsten Dosierung überlebte kein Tier den ersten Tag; die Mehrzahl der Tiere war bereits eine Stunde nach Gabe des Stoffes verstorben. Bei allen verstorbenen Tieren wurden vor dem Exitus Streckkrämpfe beobachtet. Die Sektion zeigte eine blutige Durchtränkung der Magenschleimhaut. Die LD<sub>50</sub>-Werte gibt Tabelle 1 wieder (Hapke & Kietzmann 1987a).

#### **Dermale Aufnahme**

In einer dermalen akuten Studie wurde je 5 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten 0,5; 1,0 (nur ♂); 1,1 (nur ♀); 2,2; 3,3 & 4,4 (nur ♂) ml/kg KGW unverdünnte Substanz (entspricht 445; 890 (nur ♂); 980 (nur ♀); 1960; 2940 & 3920 (nur ♂) mg/kg Körpergewicht) einmalig auf die geschorene Rückenhaut aufgetragen. Ein Ablecken der Substanz wurde durch Haltung der Tiere in kleinen Käfigen verhindert, ohne sie vollständig zu immobilisieren. Die niedrigste Dosierung wurde von beiden Geschlechtern ohne Todesfälle vertragen. Die Applikation von 890 mg/kg KGW wurde von den männlichen Tieren ebenfalls vertragen, während zwei weibliche Tiere durch eine Dosis von 980 mg/kg KGW verstarben (2 bzw. 6 Stunden nach Applikation). Bei den männlichen Tieren traten erste Todesfälle bei 1960 mg/kg KGW ein. Sie steigerte sich dosisabhängig bei beiden Geschlechtern bis zur vollständigen Mortalität in der jeweils höchsten Dosierung und traten innerhalb der ersten sechs Stunden nach Applikation auf. Für alle Tiere wurden vor dem Exitus Streckkrämpfe beschrieben. In der 14-tägigen Beobachtungsphase zeigten alle Tiere Nekrosen im behandelten Bereich der Rückenhaut. Das Ausmaß der Nekrosen war dosisabhängig; bei den überlebenden Tieren der oberen Dosierungen kam es zu einer vollständigen Abstoßung der mit der Testsubstanz behandelten Hautfläche während der Nachbeobachtung. Die LD<sub>50</sub>-Werte sind in Tabelle 1 wiedergegeben (Hapke & Kietzmann 1987b).

## Inhalative Aufnahme

Leuschner et al. (1990a) exponierten zur Bestimmung der akuten inhalativen Toxizität je 5 männliche & weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Kopf-Nasen-Exposition) über 4 Stunden einmalig gegen 6190 und 7590 mg/m<sup>3</sup> 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan als Aerosol. Als MMAD wurde ein Wert von 1,13 µm bestimmt. Mit Ausnahme von blutverschmierten Nasenöffnungen direkt im Anschluss an die Exposition (3 bis 6 Stunden) wurden bei der Sektion der Tiere keinerlei Befunde erhoben; in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit starb kein Versuchstier. Angaben zur LC<sub>50</sub> finden sich in Tabelle 1.

In einem 2-wöchigen Vorversuch zur subchronischen Inhalationsstudie wurden je 5 Sprague-Dawley Ratten gegen 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan Dampf in einer Konzentration von 970 und 4410 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Alle Tiere der höheren Dosisgruppe verstarben nach der ersten Exposition. Die niedrige Konzentration wurde ohne akute Todesfälle vertragen (Coombs et al., 1995a). Die Sektion der hoch exponierten Tiere zeigte Blutungen in der Nasenhöhle (9/10) und nekrotische Veränderungen in Nase, Larynx und Lunge (10/10).

## Intraperitoneale und intravenöse Gabe

Zur Bestimmung der Dosierungen im Mikronukleustest (Korn et al., 1989) wurde je 2 NMRI Mäusen pro Geschlecht und Dosierung 50; 100; 250 und 500 mg/kg intraperitoneal verabreicht. Die beiden oberen Dosierungen führten zu Todesfällen. Angaben zur Häufigkeit der Todesfälle finden sich im Prüfbericht nicht. Die unteren Dosierungen wurden ohne Todesfälle vertragen. Die Tiere der 100 mg/kg Gruppe reagierten 45 Minuten nach Injektion mit red. Aktivität und Ataxie. In der 50 mg/kg Gruppe traten red. Aktivität und Ataxie ebenfalls auf, die Effekte waren nur leicht ausgeprägt und reversibel innerhalb von 30 Minuten nach Injektion.

In der Datenbank RTECS (2002) wird ein Versuch der US Army mit intravenöser Applikation von 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan dokumentiert. Mit Ausnahme der LD<sub>50</sub> von 56 mg/kg werden keine weiteren Details gegeben. Es wird allerdings ausgeführt, dass das zugrundeliegende Dokument keine Angaben zu Vergiftungserscheinungen wiedergibt.

**Tabelle 1:** Angaben zur akuten Letalität von 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan

Aufnahmeweg		Spezies	Stamm	Geschlecht	LD <sub>50</sub> bzw. LC <sub>50</sub>	Literatur	
oral		Ratte	Wistar	♂	280	mg/kg	Hapke & Kietzmann, 1987a
				♀	350	mg/kg	
dermal		Ratte	Wistar	♂	2140	mg/kg	Hapke & Kietzmann, 1987b
				♀	1510	mg/kg	
inhalativ	Aerosol	Ratte	Sprague-Dawley	♂ / ♀	> 7590	mg/m <sup>3</sup> (4h)	Leuschner et al., 1990a
	Dampf			♂ / ♀	> 970 < 4410	mg/m <sup>3</sup> (6h)	Coombs et al., 1995a
intraperitoneal		Maus	NMRI	♂ / ♀	>100 <250	mg/kg mg/kg	Korn et al., 1989
intravenös		Maus	k. A.	♂ / ♀	56	mg/kg	RTECS, 1992

## Subakute und subchronische Toxizität

### Inhalative Aufnahme

Folgende Inhalationsstudien mit wiederholter Verabreichung liegen für 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan vor:

Tabelle 2: Übersicht über die Luftkonzentrationen und die Zielorgane der Inhalationsstudien.

Studien-dauer	NOAEL	Luftkonzentrationen und Zielorgane		
14 Tage (Dampf)	46 mg/m <sup>3</sup>	170 mg/m <sup>3</sup>	979 mg/m <sup>3</sup>	4410 mg/m <sup>3</sup>
		Nasenpassage, Larynx	Nasenpassage, Larynx, Trachea	Nasenpassage, Larynx, Trachea, Lunge
28 Tage (Aerosol)		1500 mg/m <sup>3</sup>	3200 mg/m <sup>3</sup>	7600 mg/m <sup>3</sup>
		Nasenpassage, Lunge	Nasenpassage, Lunge	Nasenpassage, Lunge
90 Tage (Dampf)	20 mg/m <sup>3</sup>	96 mg/m <sup>3</sup>	380 mg/m <sup>3</sup>	
		Nasenpassage, Trachea, Lunge, Hoden	Nasenpassage, Trachea, Pankreas, Hoden, Ovarien	

In einem 2-Wochen-Inhalationstest (Vorstudie) wurde 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan als Dampf (Kopf-Nasen-Exposition) je 5 Sprague-Dawley-Ratten pro Konzentration und Geschlecht an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche in Konzentrationen von 46; 170; 970 und 4410 mg/m<sup>3</sup> verabreicht (Coombs et al, 1995a). Alle Tiere der 4410 mg/m<sup>3</sup> Gruppe starben bereits am 1. Versuchstag. Diese Konzentration bleibt daher im Folgenden unberücksichtigt. Als Ergebnis der Sektion dieser Tiere werden schwere nekrotische Veränderungen in Lunge und Trachea beschrieben. Auf die Konzentration 970 mg/m<sup>3</sup> reagierten die Ratten während der Exposition mit Salivation, halbgeschlossenen Augen, Keuchen, Rötung der Schnauze. Außerhalb der Expositionsintervalle zeigten die Tiere Tremor, verstärkte, laute Atmung, Lethargie und Salivation. Diese Effekte werden in den beiden unteren Konzentrationen (46 & 170 mg/m<sup>3</sup>) und der Kontrolle nicht beschrieben. Die Tiere der höchsten Konzentration verloren während des Versuches Gewicht. Mikroskopisch wurden in dieser Konzentration nekrotische Veränderungen der Nase und des Larynx, in der mittleren Konzentration lediglich der Nase beobachtet. Betroffen waren jeweils alle Versuchstiere; der Schweregrad der Veränderungen zeigte allerdings eine direkte Dosisabhängigkeit. Die niedrigste Konzentration (46 mg/m<sup>3</sup>) stellt den NOAEL dieser Studie dar. Detaillierte Angaben zur Wirkung des Stoffes in dieser Studie finden sich in den Tabellen 3a (♂) und 3b (♀).

2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan wurde in einem subakuten Inhalationsversuch (28 Tage) als Aerosol an Sprague-Dawley-Ratten getestet (Leuschner et al, 1990b). Neben Luft als Kontrolle wurden die Versuchstiere (5 ♀ & 5 ♂ pro Gruppe) gegen 1500; 3200 und 7600 mg/m<sup>3</sup> 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan exponiert. In der höchsten Dosierung wurden zusätzlich 5 ♂ und 5 ♀ Ratten für eine 2-wöchige Nachbeobachtung exponiert. Die Exposition erfolgte an 6 Stunden pro Tag, 7 Tage pro Woche als Nasenexposition. Für das generierte Aerosol wurde ein mittlerer aerodynamischer Durchmesser von ca. 1 µm ermittelt.

Innerhalb der ersten 14 Tage der Exposition starb die Hälfte der Versuchstiere der höchsten Konzentration sowie ein weibliches Tier der mittleren Gruppe am Tag 25. Als Todesursache werden innere Blutungen in Lunge, Hoden, Nebenhoden, Gastrointestinaltrakt und Hirn beschrieben. Die Exposition der Hochdosisgruppe wurde aufgrund der hohen Mortalität nach 14 Tagen abgebrochen. Futterverbrauch und Körpergewichtsentwicklung der Tiere waren dosisabhängig reduziert. Die Organgewichte waren gegenüber den Kontrollen nicht beeinflusst. Bei der makroskopischen Untersuchung waren die überlebenden Tiere unauffällig. Mikroskopisch zeigten 19/20 Tiere der hohen und 10/10 Tiere der mittleren Konzentration Nekrosen in der Schleimhaut der Nasen. Diese waren in der niedrigen Konzentration noch bei 3/5 männlichen Ratten, nicht aber bei den weiblichen Tieren zu beobachten. Die vorderen Bereiche der Nase waren deutlicher betroffen. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 4.

Ein NOAEL lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten. Eine Benchmark-Dosis kann aus diesem Versuch ebenfalls nicht abgeschätzt werden. Da die oberen beiden Konzentrationen bei allen Tieren zu Nekrosen in der Nasenschleimhaut führte, ginge als einzig relevanter Messpunkt die untere Konzentration in diese Berechnungen ein.

Die Untersuchung von 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan in einer subchronischen Inhalationsstudie erfolgte, aufbauend auf den 2-wöchigen Vorversuch, an Sprague-Dawley-Ratten (Coombs et al., 1995b). Die Exposition erfolgte über 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche als Dampf. Neben Luftkontrollen wurden Konzentrationen von 20; 96 und 380 mg/m<sup>3</sup> eingesetzt. Pro Dosis und Geschlecht wurden 10 Tiere exponiert. Die Tiere der Hochdosisgruppe zeigten während der Exposition typische Reaktionen auf die Belastung mit einem reizenden Stoff (Lecken des Maules, Reiben des Fells). Außerhalb der Expositionen kam es in dieser Gruppe zu Verfärbung des Fells, generalisiertem Haarverlust, lauter Atmung, aggressivem Verhalten. Körpergewicht und Futteraufnahme war im Vergleich zur Kontrolle reduziert. Die Tiere der anderen Gruppen waren unauffällig.

In einer ophthalmologischen Untersuchung am Ende des Versuches war die Cornea aller Tiere der hohen Konzentration und einer Ratte der mittleren Gruppe getrübt.

Histologisch wurden bei allen Tieren der oberen Konzentrationen Entzündungen und Nekrosen in der vorderen Nasenhöhle, Hyperplasie und Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels sowie hyperplastische und degenerative Veränderungen im olfaktorischen Epithel am Nasengang festgestellt. Die Schweregrade waren dosisabhängig und in der mittleren Konzentration weniger schwer ausgeprägt. Detaillierte Angaben können den Tabellen 5 a (♂) & b (♀) entnommen werden.

Die in der niedrigsten Konzentration (20 mg/m<sup>3</sup>) beschriebenen Effekte an Nase und Trachea unterscheiden sich in Inzidenz und Schweregrad nicht von den in der Kontrollgruppe beobachteten Effekte. Sie werden daher nicht als substanzbedingt bewertet. Die an Larynx (Plattenepithelmetaplasie, ♀), Nebennieren (Hyperplasie, ♂) und Lunge (Pneumonitis, ♀) beobachteten Veränderungen wurden in den Kontrollgruppen nicht beschrieben. Für sie wird dagegen keine Dosisabhängigkeit bzw. im Falle der Plattenepithelmetaplasie im Larynx eine „negative Dosisabhängigkeit“ beobachtet (vgl. Tabelle 5 a & b). Auch diese Effekte werden daher nicht als substanzbedingt bewertet. Die niedrige Konzentration (20 mg/m<sup>3</sup>) wird somit als NOAEL betrachtet.

Tabelle 3a: Ergebnisse der 14-Tage-Inhalationsstudien (Dampf) an männlichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
0 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Plattenepithelmetaplasie des Übergangsepithels (1/5, minimal)
46 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Larynx: Plattenepithelhyperplasie (1/5, minimal)
170 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithel mit Entzündung (2/5, minimal - ausgeprägt), Hyperplasie des respiratorischen Epithels im Nasenseptum (1/5, minimal) und Nasenhöhle (2/5) Larynx: Plattenepithelhyperplasie (1/5, minimal)
970 mg/m <sup>3</sup>	Salivation, halbgeschlossene Augen, rote Verfärbung um die Schnauze, abgeriebenes Kinn am Käfiggitter, Tremor, schnelle, übertrieben laute Atmung, Körpergewichtsverlust	Nasenpassage: Nekrotische Läsionen (5/5, ausgeprägt - schwer), Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithel mit Entzündung (5/5, ausgeprägt), Hyperplasie des respiratorischen Epithel mit Entzündung (5/5, moderat) Larynx: Nekrose und Mineralisation (1/5, ausgeprägt), Plattenepithelhyperplasie (4/5, minimal - ausgeprägt), Entzündung (3/5, minimal - ausgeprägt), Plattenepithelmetaplasie (2/5, minimal - moderat) und -hyperplasie (1/5, moderat) Trachea: epitheliale Hyperplasie (2/5) und Desquamation (2/5)
4410 mg/m <sup>3</sup>	alle Tiere während der ersten Exposition verstorben Salivation, halbgeschlossene Augen, rote Verfärbung um die Schnauze, abgeriebenes Kinn am Käfiggitter, schwere Atmung, gebeugte Körperhaltung, Krämpfe	Nasenpassage: Nekrose des Plattenepithels, des respiratorischen Epithels und des Übergangsepithel mit Kongestion (5/5, schwer) Larynx: Nekrose (5/5, ausgeprägt - schwer) Trachea: epitheliale Desquamation (5/5, minimal - ausgeprägt) Lunge: Kongestion (5/5), Nekrose / Desquamation des bronchialen Epithel (5/5, minimal - ausgeprägt)

Tabelle 3b: Ergebnisse der 14-Tage-Inhalationsstudien (Dampf) an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
0 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	ohne Befund
46 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	ohne Befund
170 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels (3/5, minimal)/ Übergangsepithels (1/5, minimal), Becherzellhyperplasie (1/5, minimal), Hyperplasie im Übergangsepithel (1/5, minimal)  Larynx: Plattenepithelhyperplasie (1/5, minimal)
970 mg/m <sup>3</sup>	Salivation, halbgeschlossene Augen, rote Verfärbung um die Schnauze, abgeriebenes Kinn am Käfiggitter, Tremor, schnelle, übertrieben laute Atmung, Körpergewichtsverlust	Nasenpassage: Nekrotische Läsionen (5/5, ausgeprägt - schwer), Plattenepithelmetaplasie im respiratorischen Epithel und im Übergangsepithel (1/5, moderat; 4/5, ausgeprägt), Hyperplasie des respiratorischen Epithels mit Entzündung und (4/5, moderat; 1/5, ausgeprägt), Becherzellhyperplasie (1/5, moderat), Degeneration und Entzündung des respiratorischen Epithels (1/5, ausgeprägt)  Larynx: Plattenepithelhyperplasie (1/5, minimal; 3/5, ausgeprägt), Entzündung (2/5, minimal)
4410 mg/m <sup>3</sup>	alle Tiere während der ersten Exposition verstorben  Salivation, halbgeschlossene Augen, rote Verfärbung um die Schnauze, abgeriebenes Kinn am Käfiggitter, schwere Atmung, gebeugte Körperhaltung, Krämpfe	Nasenpassage: Nekrose des Plattenepithels, des respiratorischen Epithel und des Übergangsepithel mit Kongestion (1/5, ausgeprägt; 4/5, schwer)  Larynx: Nekrose (5/5, minimal - ausgeprägt) Trachea: epitheliale Desquamation (5/5, minimal - moderat) Lunge: Kongestion (5/5), Nekrose / Desquamation des bronchialen Epithel (5/5, minimal)

Tabelle 4: Ergebnisse der 28-Tage-Inhalationsstudien (Aerosol) an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten

	Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
	0 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	ohne Befund
♂	1500 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: ulzeröse mukosale Nekrose (3/5, minimal)
	3200 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: ulzeröse mukosale Nekrose (4/5, minimal – mäßig)
	7600 mg/m <sup>3</sup>	4/10 Tieren nach 11-12 Tagen verstorben, Dosierung daher nach 14 Tagen beendet Verstorbene: Blutungen in Lunge, Magen, Gehirn, Darm, Hoden und Nebenhoden, einige Tieren zeigten einen aufgeblähten Magen-Darm-Trakt	Nasenpassage: ulzeröse mukosale Nekrose (7/10, mäßig; 3/10, ausgeprägt) Lunge: vaskuläre Kongestion (4/10, minimal)
♀	0 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	ohne Befund
	1500 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: entzündliche Infiltrate (2/5, minimal) Lunge: interstitielle entzündliche Infiltrate (2/5, minimal)
	3200 mg/m <sup>3</sup>	1/5 Tieren am 25. Tag verstorben: aufgeblähter, transparenter Magen-Darm-Trakt	Nasenpassage: ulzeröse mukosale Nekrose (5/5, minimal - mäßig), entzündliche Infiltrate (1/5, minimal) Lunge: interstitielle entzündliche Infiltrate (2/5, minimal), vaskuläre Kongestion(1/5, minimal)
	7600 mg/m <sup>3</sup>	6/10 Tieren nach 3-13 Tagen verstorben, Dosierung daher nach 14 Tagen beendet Verstorbene: Blutungen in Lunge, Magen, Gehirn, Darm, einige Tiere zeigten einen aufgeblähten Magen-Darm-Trakt	Nasenpassage: ulzeröse mukosale Nekrose (9/10, minimal - mäßig) Lunge: vaskuläre Kongestion (1/10, minimal)



Tabelle 5a: Ergebnisse der 90-Tage-Inhalationsstudien (Dampf) an männlichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
0 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (4/10, Spur) Trachea: eosinophile Einschlüsse im Epithel (2/10, minimal)
0 mg/m <sup>3</sup> Recovery	ohne Befund	Nasenpassage: Hyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (3/10, minimal), Eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (3/10, Spur), Hyperplasie im olfaktorischen Epithel (1/10, minimal), Becherzellhyperplasie in respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (1/10, minimal)
20mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Hyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (2/10, minimal), Mineralisation in der Lamina propria in der olfaktorischen Schleimhaut (1/10, minimal), Hyperplasie des olfaktorischen Epithels (2/10, minimal), Einzelzellnekrose (1/10, Spur) und eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (3/10, Spur) NOAEL Larynx: Plattenepithelhyperplasie (3/10, minimal) und Keratinisierung des Plattenepithels (2/10, Spur - minimal) Nebenniere: Kortikale Hyperplasie (2/10) und ausgeprägte Zona glomerulosa (1/10)
96 mg/m <sup>3</sup>	Hoden: vergrößert (1/10) Nebenhoden: Abszess (1/10)	Nasenpassage: Hyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (4/10, minimal - moderat), Hyperplasie im olfaktorischen Epithels mit fokaler Entzündung (1/10, minimal), Mineralisation in der Lamina propria unterhalb der olfaktorischen Mukosa (1/10, minimal), Becherzellhyperplasie in respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (2/10, minimal), Einzelzellnekrose (1/10, Spur), Atrophie/Disorganisation (1/10, moderat) und eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (2/10, minimal) Larynx: Plattenepithelhyperplasie (1/10, minimal) Trachea: Eosinophile Einschlüsse im Epithel (1/10, minimal) Lunge: Pleurale Fibrose (1/10, moderat), Pneumonitis (1/10, minimal) Nebenniere: ausgeprägte Zona glomerulosa (1/10) Nebenhoden: Samenbruch <sup>1</sup> (1/10) Hoden: Dilatation der Tubuli seminiferi (1/10, minimal)

<sup>1</sup> Samenbruch (Spermatozele) bezeichnet nach Pschyrembel (255. Auflage) die „infolge Trauma oder Entzündung Ausbildung einer intra- oder extravaginalen Samenretentionszyste meist am oberen Hodenpol mit eiweißreicher, mitunter Spermien enthaltender Flüssigkeit“

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
380 mg/m <sup>3</sup>	<p>Lecken an der Innenseite des Mundes, Reiben des Kinns an den Käfigstangen, Kratzen am Käfigboden, nasses Kinn, braune Verfärbung um die Schnauze, forcierte Atmung, geschlossene Augen, reduzierte Futtermittelaufnahme, reduziertes Körpergewicht                      Lymphknoten: Kongestion (2/10)</p>	<p>Nasenpassage: Entzündung mit Exsudatbildung (5/10, minimal), Nekrose (4/10, moderat), Hyperplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithels (10/10, moderat), Plattenepithelmetaplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (9/10, moderat), Becherzellhyperplasie in respiratorischen Epithel (6/10, moderat) / Übergangsepithel (6/10, minimal), Entzündung in der Lamina propria unterhalb des respiratorischen / Übergangsepithel (8/10, minimal), Thrombose in den Gefäßen der Lamina propria (1/10, minimal), Eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (7/10, minimal), Atrophie/Desorganisation des olfaktorischen Epithels (6/10, minimal), Hyperplasie im olfaktorischen Epithel (3/10, moderat) mit Entzündung (1/10), Einzelzellnekrose im olfaktorischen Epithel (5/10, Spur)</p> <p>Trachea: Eosinophile Einschlüsse im Epithel (4/10, minimal - moderat), Entzündung der Submukosa (1/10, minimal), Epitheliale Hyperplasie im Bereich der Bifurkation (1/10, minimal)</p> <p>Larynx: Plattenepithelhyperplasie (2/10, minimal), Keratinisierung des Plattenepithels (2/10, Spur - minimal)</p> <p>Pankreas: Pankreatitis (1/10, minimal) und Interstitielle Entzündung (1/10, minimal)</p> <p>Hoden: Atrophie der Tubuli seminiferi (1/10, Spur)</p>
380 mg/m <sup>3</sup> Recovery	ohne Befund	<p>Nasenpassage: Entzündung mit Exsudatbildung (5/10, minimal), Nekrose (1/10, moderat), Hyperplasie (10/10, minimal - ausgeprägt), Plattenepithelmetaplasie (4/10, minimal) und Becherzellhyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (3/10, minimal), Eosinophile Einschlüsse im respiratorischen (1/10, Spur) und olfaktorischen Epithel (1/10, Spur), Hyperplasie im olfaktorischen Epithel (3/10), Entzündung (6/10, moderat) und Fibrose (1/10, minimal) in der Lamina propria unterhalb des respiratorischen Epithel / Übergangsepithel, Einzelzellnekrose im olfaktorischen Epithel (1/10, Spur), Abflachung des respiratorischen Epithels (1/10, minimal), Atrophie/Desorganisation des olfaktorischen Epithels (1/10, minimal)</p> <p>Nebenniere: Hyperplasie der Nebennierenrinde (1/10)</p>

Tabelle 5b: Ergebnisse der 90-Tage-Inhalationsstudien (Dampf) an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen	
0 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (4/10, Spur) Trachea: Entzündung der Submukosa (1/10, minimal) Lymphknoten: Haemosiderose (1/10, minimal)	
0 mg/m <sup>3</sup> Recovery	ohne Befund	Nasenpassage: Entzündung mit Exsudatbildung (1/10, minimal), Eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (2/10, Spur), Atrophie / Disorganisation des olfaktorischen Epithels (1/10, minimal), Einzelzellnekrose im olfaktorischen Epithel (1/10, minimal), Becherzellhyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (1/10, minimal)	
20 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Hyperplasie des olfaktorischen Epithels (1/10, minimal), Atrophie / Disorganisation im olfaktorischen Epithel (1/10, minimal), Einzelzellnekrose in olfaktorischen Epithel (1/10, minimal), Eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel (4/10, Spur) Trachea: Eosinophile Einschlüsse im Epithel (1/10, minimal) Larynx: Plattenepithelhyperplasie (3/10, Spur) Lunge: Pneumonitis (1/10, Spur)	NOAEL
96 mg/m <sup>3</sup>	ohne Befund	Nasenpassage: Hyperplasie im olfaktorischen Epithel (1/10, minimal), Hyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (1/10, minimal) Larynx: Plattenepithelhyperplasie (2/10, Spur) Lunge: Pneumonitis (1/10, Spur) Trachea: ausgeprägte eosinophile Einschlüsse im Epithel (1/10, minimal)	
380 mg/m <sup>3</sup>	Lecken an der Innenseite des Mundes, Reiben des Kinns an den Käfigstangen, Kratzen am Käfigboden, nasses Kinn, braune Verfärbung um die Schnauze, erschwerte Atmung, geschlossene Augen, aggressives Verhalten reduziertes Körpergewicht, reduzierte Futteraufnahme	Nasenpassage: Entzündung mit Exsudatbildung (5/10, minimal), Nekrose (3/10, moderat), Hyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (9/10, moderat), Plattenepithelmetaplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithel (7/10, minimal), Becherzellhyperplasie des respiratorischen Epithels / Übergangsepithel (5/10, minimal - moderat), Eosinophile Einschlüsse im respiratorischen (1/10, minimal) und olfaktorischen Epithel (3/10, Spur), Hyperplasie im olfaktorischen Epithel (2/10, Spur), Entzündung in Lamina propria unterhalb des respiratorischen Epithels / Übergangsepithels	

Konzentration	Klinische und makroskopische Beobachtungen	Mikroskopische Veränderungen
		<p>(9/10, minimal),                      Einzelzellnekrose in olfaktorischen Epithel (5/10, Spur),                      Atrophie/Disorganisation des olfaktorischen Epithel (5/10, moderat)</p> <p>Larynx: Keratinisation des Plattenepithels (2/10, Spur - minimal),                      Plattenepithelhyperplasie (1/10, Spur)</p> <p>Trachea: Epitheliale Hyperplasie im Bereich der Bifurkation (1/10, Spur)</p> <p>Ovarien: Zyste (1/10),                      Luteale Zyste (1/10)</p> <p>Pankreas: Acinarzellatrophie (2/10, minimal),                      Interstitielle Entzündung (1/10, minimal)</p>
380 mg/m <sup>3</sup> Recovery	ohne Befund	<p>Nasenpassage: Entzündung mit Exsudatbildung (2/10, minimal),                      Hyperplasie des respiratorischen / Übergangsepithels (9/10, minimal - moderat),                      Plattenepithelmetaplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (1/10, minimal),                      Becherzellhyperplasie im respiratorischen Epithel / Übergangsepithel (2/10, minimal),                      Eosinophile Einschlüsse im respiratorischen (1/10, minimal) und olfaktorischen Epithel (1/10, Spur),                      Hyperplasie im olfaktorischen Epithel) (5/10, minimal),                      Entzündung in der Lamina propria unterhalb des respiratorischen Epithels /                      Übergangsepithels (5/10, minimal),                      Einzelzellnekrose in olfaktorischen Epithel (3/10, Spur)</p>

## **Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

In einem Hautreiztest an drei Kaninchen (White New Zealand) führte 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan zur Zerstörung des Gewebes (Lindena und Oetjens, 1990a). Auch die dermale akute Toxizitätsstudie (s. Seite 2) führte bei Wistar-Ratten zu deutlichen Zerstörungen des Hautgewebes. Auf die Durchführung eines Augenreiztest ist wegen des stark alkalischen Charakters des 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan verzichtet worden.

## **Allergene Wirkung**

In einem Sensibilisierungstest nach Magnusson und Kligman wurde keine sensibilisierende Eigenschaft beobachtet (Lindena und Oetjens, 1990b).

## **Reproduktionstoxizität**

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

## **Mutagenität**

### **in vitro**

In einem Platteninkubationstest mit den Stämmen TA 100, TA 1538, TA 98 und TA 1537 wurde 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan sowohl mit als auch ohne Zugabe eines metabolisierenden Systems getestet. Es konnten keine Hinweise auf ein mutagenes Potential aufgezeigt werden (Grötsch & Leimbeck, 1988).

### **in vivo**

Korn et al. (1989) injizierten je 5 männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen einmalig 50 mg/kg 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan intraperitoneal. Als Vehikel wurde Maisöl eingesetzt. Die Untersuchung des Knochenmarks der Tiere 24, 48 und 72 Stunden nach der Injektion zeigte keine erhöhten Mikrokernraten. Darüber hinaus war auch das Verhältnis der polychromatischen und normochromatischen Erythrozyten nicht beeinflusst.

## Kanzerogenität

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

## Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Untersuchungen zur akuten, subakuten und subchronischen Inhalationstoxizität zu dem strukturverwandten Stoff 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan zeigen ebenfalls überwiegend lokale Effekte auf Nasenpassage, Nasopharynx, Larynx, Trachea und, in geringerem Maße, Lunge. Gleichzeitig ist aus den subakuten oralen Studien (7 Tage) mit Schlundsondenapplikation und Gabe über das Futter zu diesem strukturverwandten Stoff ableitbar, dass Ratten auf eine Schlundsondenapplikation empfindlicher reagieren als auf Futterbeimischungen der Substanz. Analoge Ergebnisse sind auch für die Methyl-Verbindung zu erwarten.

## 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 den 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-Methyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan zeigt nach inhalativer Gabe überwiegend und im niedrigen Konzentrationsbereich ausschließlich lokale Effekte. Insgesamt liegen drei Inhalationsstudien mit wiederholter Verabreichung vor. Der NOAEL der subchronischen Untersuchung liegt bei  $20 \text{ mg/m}^3$ ; bei der nächst höheren Konzentration ( $96 \text{ mg/m}^3$ ) wurden geringgradige Befunde beschrieben. Der Vergleich dieser Studie mit der 14-Tage-Untersuchung, die einen vergleichbaren Konzentrationsbereich abdeckt, zeigt ein vergleichbares Dosis-Wirkungs-Profil, was dafür spricht, dass sich der NOAEL mit der Verlängerung der Studiendauer nicht verschiebt. Auch für die strukturverwandte 2-(Hydroxy-ethoxy-ethyl)-Verbindung wurde keine Verschiebung des NOAEL mit der Expositionsdauer ermittelt. In der Konsequenz wird daher für die Ableitung des ARW eine Zeitextrapolation des NOAEL für nicht erforderlich angesehen. Als Ausgangspunkt für die ARW-Ableitung wird der NOAEL der subakuten Untersuchung ( $46 \text{ mg/m}^3$ ) herangezogen. Für den Stoff liegen drei, in sich widerspruchsfreie Inhalationsstudien vor. Da für die beobachtete lokale Wirkung eine metabolische Aktivierung des Stoffes nicht erforderlich scheint, kann für die Inter- und Intraspeziesvariabilität ein reduzierter Extrapolationsfaktor angesetzt werden. Auf der Grundlage dieser Überlegungen sowie des ARW-Konzeptes (Anon, 1998) kann damit, ausgehend vom ermittelten NOAEL von  $46 \text{ mg/m}^3$  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

Angehts fehlender stoffspezifischer Daten für die Extrapolationsschritte ergibt sich unter Verwendung der genannten Faktoren ein Arbeitsplatzrichtwert von 23 mg/m<sup>3</sup>. Dem „preferred value approach“ folgend ergibt sich ein ARW von 20 mg/m<sup>3</sup>.

**Literatur**

- [1] Anon (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt 10/98, 74-76
- [2] Coombs, DW; Kenny, TJ; Hardy, CJ; Gopinath,C (1995a) Thancat AN 10 – 2 Week Repeated Dose Range-Finding Inhalation Toxicity Study in Rats unveröffentlichter Bericht des Huntingdon Research Centre Ltd., Report No.: RDA 1/943294
- [3] Coombs, DW; Shepherd, CK; Bannermann, M; Hardy, CJ; Crook, D; Healey, GF; Buist, DP; Gopinath,C (1995b) Thancat AN 10 – 13 Week Inhalation Toxicity Study in Rats unveröffentlichter Bericht des Huntingdon Research Centre Ltd., Report No.: RDA 3/951172
- [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 Methylazanorbornan im Ames Salmonella/Mikrosomen Platteninkubationstest unveröffentlichter Bericht der Gesellschaft für Mikrobiologie und biologische Qualitätsprüfung, Labor L + S GmbH, Projektnummer 21232 (IBR-Projekt 0-0-78-88)
- [6] Hapke, HJ; Kietzmann, M (1987a) Bericht über Versuche zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis bei Ratten nach einmaliger oraler Verabreichung eines Azanorbornans (2-Methyl-2-aza-bizyco-[2.2.1]-heptan) unveröffentlichter Bericht des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover vom 30. 3. 1987
- [7] Hapke, HJ; Kietzmann, M (1987b) Bericht über Versuche zur Ermittlung der mittleren tödlichen Dosis bei Ratten nach einmaliger dermalen Verabreichung eines Azanorbornans (2-Methyl-2-aza-bizyco-[2.2.1]-heptan) 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] Korn, WD; Creutziger, R; Kock, M (1989) In vivo Micronucleus Test in Mice with „EPS 7303“ (CAS-Nr.: 4524-95-1) (2-Methyl-2-azanorbornan) unveröffentlichter Bericht der IBR Forschungs GmbH, Project No.: 6-1-149-89
- [10] Leuschner, J; Leuschner, F; Stehr, G (1990a) Thancat AN 10 – Acute Inhalation Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats unveröffentlichter Bericht des LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Project-No.: 5791/89
- [11] Leuschner, J; Leuschner, F; Stehr, G; Otto, H; Mitterer, KE; Möller, E; Neumann, BW (1990b) Thancat AN 10 (2-Methyl-2-azanorbornan). 4-Week Subacute Inhalation Toxicity Study in Sprague Dawley Rats according to the OECD Guideline for Testing of Chemicals 412 unveröffentlichter Bericht des LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology Project No.: 5792/89
- [12] Lindena, J; Oetjen, M (1990a) Acute Dermal Irritation /Corrosion Test of „EPS 7303“ in Rabbits unveröffentlichter Bericht der IBR Forschungs GmbH, Project No.: 10-03-0146-89
- [13] Lindena, J; Oetjen, M (1990b) Guinea Pig Maximization Test of Skin Sensitization with „EPS 7303“ unveröffentlichter Bericht der IBR Forschungs GmbH Project No.: 2-05-0148-89
- [14] RTECS (2002) CLK5446400 2-Azabicyclo(2.2.1)heptane, 2-methyl