

Dicyclohexylnitrosamin (DCHNA)
(CAS-NR.: 947-92-2)

Mutagenität:

Dicyclohexylnitrosamin (DCHNA) zeigte im Ames-Test an *S. typhimurium* TA 98 und TA 100 sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9-Mix und von Norharman (1,2 µg/Platte) keine mutagene Wirkung (Dosisbereich: 0,25 und 0,5 µMole/Platte = 52,5 bzw. 105 µg/Platte) [Wakabayashi et al., 1981].

Dicyclohexylnitrosamin (DCHNA) erwies sich im Ames-Test an *S. typhimurium* TA 98; TA 100; TA 1535 und TA 1537 im Konzentrationsbereich von 8 – 2400 µg/Platte sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9-Mix als nicht mutagen. Ab 1000 µg/Platte bildeten sich Präzipitate; oberhalb von 40 µg/Platte war die Substanz bakterientoxisch [Bayer AG, 1991].

DCHNA wurde kürzlich in einem weiteren Ames-Test an den *S. typhimurium*-Stämmen TA 98; TA 100; TA 104 und TA 1535 untersucht; die höchste getestete Dosis war 2000 µg/Platte. DCHNA war sowohl mit als auch ohne Zusatz von S9-Mix inaktiv [Westphal et al., 2001].

DCHNA wurde auch im Mikrokerntest untersucht. Dazu erhielten je 5 NMRI-Mäuse pro Dosis, Aufarbeitungszeitpunkt und Geschlecht je eine einmalige Gabe von 1750 mg DCHNA/kg KGW i.p.. Nach 16, 24 bzw. 48 Std. wurden je 10 Tiere getötet und die Mikrokernrate im Knochenmark bestimmt. Nur zum Zeitpunkt 48 Std. nach Applikation war die Mikrokernrate erhöht. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten im Knochenmark war beim Aufarbeitungszeitpunkt von 24 Std. verschoben (erhöhter Anteil an normochromatischen Erythrozyten).

Im Wiederholungsexperiment wurde dieser Befund verifiziert. Dazu erhielten je 10 bzw. 20 Tiere eine einmalige i.p.-Applikation von 1500; 1750 bzw. 2000 mg/kg KGW und die Aufarbeitung des Knochenmarks erfolgte jeweils nur nach 48 Stunden. Ab der niedrigsten getesteten Dosis von 1500 mg/kg KGW wiesen die Tiere Vergiftungssymptome auf; 3/20 Tiere der 2000 mg/kg-Gruppe verendeten vorzeitig. Anzeichen für eine schwache clastogene Wirkung von DCHNA wurden in allen Dosisgruppen beim Aufarbeitungszeitpunkt von 48 Std. festgestellt; das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten im Knochenmark war normal [Bayer AG, 1992].

DCHNA wurde kürzlich in einem in vitro-Cytokinesis-Block Mikrokerntest an Humanlymphozyten von 3 verschiedenen Spendern untersucht. Die untersuchten Konzentrationen waren 5 – 100 µg/ml. In 4 von 6 Untersuchungsreihen (jeweils 2 unabhängige Testreihen pro Spender) wurde bei 15-20 µg/ml eine statistisch signifikant erhöhte Mikrokernrate festgestellt. Eine klare Dosisabhängigkeit ließ sich nicht durchgehend belegen [Westphal et al., 2001].

Kanzerogenität:

In einem in vitro-Testverfahren, dem tRNA-Akzeptanz-Test, wurde auch DCHNA in Konzentrationen von 10^{-5} , 10^{-7} bzw. 10^{-9} mg/ml untersucht in Gegenwart von S9-Mix. Das Ergebnis war negativ (nur 10 % Stimulierung der tRNA-Akzeptanz). Die im gleichen Versuch parallel getesteten erwiesenermaßen kanzerogenen Nitrosamine wie z.B. Dimethylnitrosamin und Di-n-propylnitrosamin wiesen demgegenüber ein positives Resultat auf mit Stimulierungen von 102 % bzw. 35 % [Hradec et al., 1988].

Im Rahmen einer älteren Kanzerogenesestudie an BD-Ratten wurden 65 verschiedene N-Nitrosoverbindungen getestet, darunter auch DCHNA. Dazu erhielten 20 Tiere tägliche orale Gaben von je 250 mg DCHNA/kg KGW an 7 Tagen/Woche über einen Zeitraum von 400 Tagen (Gesamtdosis: 100 g/kg KGW). Da bei Versuchsende keine Tumoren feststellbar waren, wurden die Tiere weiterbehandelt mit 500 mg/kg KGW/Tag an 7 Tagen/Woche über 200 Tage (Gesamtdosis: 100 g/kg KGW). Auch am Ende dieser Behandlung wurden keine Tumoren festgestellt. Demgegenüber führten die parallel untersuchten bekanntermaßen krebserzeugenden Nitrosamine wie z.B. Dimethyl- und Di-n-propylnitrosamin zu einer hohen Inzidenz maligner Tumoren [Druckrey et al., 1967].

Reproduktionstoxizität:

Zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor.

Fazit:

Mutagenität:

Angesichts des schwach positiven Resultats in zwei Mikrokerntesten (Maus in vivo und Humanlymphozyten in vitro) erscheint gemäß EG-Einstufungskriterien eine Einstufung als mutagen Kategorie 3 (M: 3) angemessen.

Kanzerogenität:

Aufgrund des negativen Resultats der älteren Kanzerogenesestudie an der Ratte kommt gemäß EG-Einstufungskriterien keine Einstufung in Betracht (C: -).

Reproduktionstoxizität:

Aufgrund des Fehlens von Daten ist keine Einstufung möglich ($R_{F,E}$: -).

Literatur:

- [1] Bayer-AG: KA OE 30, Salmonella/microsome test. Unveröffentlichter Bericht Nr. 20789 vom 04.11.1991
- [2] Bayer-AG: KA OE 30, Micronucleus test on the mouse. Unveröffentlichter Bericht Nr. 21279 vom 09.04.1992
- [3] Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., Schmähl, D., Afkham, J., Blum, G., Mennel, H.D., Müller, M., Petropoulos, P. & Schneider, H.: Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. Z. Krebsforsch. 69, 103-201 (1967)
- [4] Hradec, J., Spiegelhalder, B. & Preussmann, R.: The initiator tRNA acceptance assay as a short-term test for carcinogens. 3. Results with 69 N-nitroso compounds. Carcinogenesis 9, 847-851 (1988)
- [5] Wakabayashi, K., Nagao, M., Kawachi, T. & Sugimura, T.: Co-mutagenic effect of norharman with N-nitrosamine derivatives. Mutation Res. 80, 1-7 (1981)
- [6] Westphal, G.A., Müller, M.M., Herting, C., Bünger, J. & Hallier, E.: Genotoxic effects of N-nitrosodicyclohexylamine in isolated human lymphocytes. Arch. Toxicol. 75, 118-122 (2001).

Stand: November 2001