

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin, polymer

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin, polymer; Lebergewicht; MAK-Wert; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Hautresorption; Sensibilisierung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin, polymer. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jan;3(1):178-196]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb2678096d0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2678096d0064>

Manuskript abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 24 Jan 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethyl-quinoline, polymer

[1,2-Dihydro-2,2,4-trimethyl-chinolin, polymer]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb2678096d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline, polymer [26780-96-1], an UVCB substance ("Unknown, of variable composition, or of biological origin"), considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

Critical effect is the liver toxicity observed in rats after 13-week inhalative exposure resulting in a LOAEC of 15 mg/m³ and 2-year oral exposure with a NOAEL of 3.1 mg/kg body weight and day. In studies with rabbits the polymer does not irritate the eyes or skin. No maximum concentration at the workplace (MAK value) can be derived, as the compositions of the polymers used in the studies are unknown.

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylquinoline, polymer, is neither mutagenic in vitro nor carcinogenic. Genotoxicity studies in vivo are not available. 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylquinoline, polymer, shows developmental toxicity in rats at an oral dose of 300 mg/kg body weight and day which is toxic to the dams.

Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Limited data show no sensitization.

Keywords

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin, polymer; Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin); 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydrochinolin, polymer; Poly(2,2,4-trimethyl-1H-chinolin); Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethyl- chinolin, polymer

MAK-Wert nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste

Hautresorption –

Sensibilisierende Wirkung –

Krebserzeugende Wirkung –

Fruchtschädigende Wirkung –

Keimzellmutagene Wirkung –

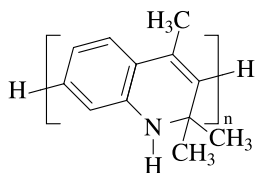
BAT-Wert –

Synonyma Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin)
2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydrochinolin, polymer

Chemische Bezeichnung Poly(2,2,4-trimethyl-1 H-chinolin)

CAS-Nr. 26780-96-1

Formel



$n=2-8$

$(C_{12}H_{15}N)_n$

Molmasse 173,25 g/mol $\times n$

Schmelzpunkt 48 °C (ECHA 2016); 44,76 bis 147,41 °C (ber. für das Monomer; ECHA 2015)

Siedepunkt kein Siedepunkt bis 280 °C, Zersetzung bei 280 °C (ECHA 2016)

Dampfdruck bei 25 °C $<4,8 \times 10^{-6}$ hPa (ECHA 2016); $2,05 \times 10^{-2}$ bis $3,67 \times 10^{-2}$ hPa (ber. für das Monomer; ECHA 2015)

log K _{OW}	1,2 bis 7,7 (im Durchschnitt 5,8) bei pH 6,3 und 25 °C (ECHA 2016); 3,3 (ber. für das Monomer; ECHA 2015)
Löslichkeit	<1 mg/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2016); 89,71 bis 117,24 mg/l bei 20 °C (ber. für das Monomer; ECHA 2015)
Stabilität	k. A.
Herstellung	k. A.
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	hauptsächlich in der Gummiindustrie als Alterungsschutzmittel, Hitzeschutzmittel und Stabilisator (GisChem 2015)

Die Begründung basiert in großen Teilen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2015, 2016).

Das unter der CAS-Nummer 26780-96-1 registrierte Poly(1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin) ist die polymerisierte Form von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin (CAS 147-47-7). Es enthält 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin als Monomer, Dimer, Trimer, Tetramer bis hin zum Octamer (ECHA 2015). Es handelt sich um einen UVCB-Stoff ("Unknown, of variable composition, or of biological origin"), das heißt, ein Gemisch, dessen qualitative oder quantitative Zusammensetzung unbekannt oder variabel ist (ECHA 2016). Das Chromatogramm einer der Testsubstanzen zeigt 45 Komponenten. Das Dimer 2,2,4-Trimethyl-6-(2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)-1,2-dihydrochinolin wird mit 10 bis 25 % als Hauptanteil des UVCB-Stoffs beschrieben. Für eine weitere Testsubstanz wird ein Anteil von 19,9 % Dimer genannt. Ein im Rahmen von REACH registriertes Produkt beinhaltet wenigstens vier Komponenten (ECHA 2016). Für ein weiteres registriertes Produkt werden 15 Inhaltsstoffe genannt (ECHA 2015).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die akute orale und dermale Toxizität von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer ist gering. Nach wiederholter inhalativer, oraler Exposition von Ratten oder dermalen Gabe an Mäuse ist die Leber das primäre Zielorgan. In einer Zwei-Jahre-Fütterungsstudie an Ratten treten ab 15,3 mg/kg KG und Tag Sinus-Dilatationen in der Leber auf. Nach vierwöchiger inhalativer Exposition wird bei Ratten ab 90 mg/m³ und nach 13 Wochen ab 15 mg/m³ ein um etwa 20 % erhöhtes relatives Lebergewicht ohne histologisches Korrelat beobachtet. Zudem treten nach 13 Wochen bei dieser

Konzentration roter Nasenausfluss, eine verringerte Bilirubinkonzentration und bei höheren Konzentrationen weitere klinisch-chemische und hämatologische Befunde, Nieren- und Lungengewichtsveränderungen sowie Trübungen und Vakuolisierungen des Leberzell-Zytoplasmas auf.

Beim Kaninchen ist 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer weder haut- noch augenreizend.

Es liegen keine eindeutigen Befunde beim Menschen und keine Befunde am Tier vor, die auf eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer hinweisen.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit oraler Gabe tritt bei 300 mg/kg KG und Tag eine signifikant erhöhte Anzahl an Würfen mit Missbildungen und Variationen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf.

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer wirkt in zahlreichen In-vitro-Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen. In-vivo-Studien zur genotoxischen Wirkung liegen nicht vor.

In einer Zwei-Jahre-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten ist bei den männlichen Tieren in der hohen Dosisgruppe von 48 mg/kg KG und Tag eine leicht erhöhte Inzidenz von Hyperplasien sowie von Adenomen bzw. Zystadenomen der Schilddrüsenfollikel zu beobachten. Letztere sind bei den weiblichen Tieren in der hohen Dosisgruppe von 63 mg/kg KG und Tag signifikant erhöht. Karzinome treten nicht auf.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Trotz der schlechten Wasserlöslichkeit werden nach oraler Gabe systemische Effekte beobachtet, so dass von einer oralen Resorption auszugehen ist. Möglicherweise erfolgt im sauren Magensaft eine Protonierung des Stickstoffatoms im Ring, und die Löslichkeit verbessert sich.

Experimentelle Daten zur dermalen Resorption von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer liegen nicht vor. Aufgrund der variablen qualitativen bzw. quantitativen Zusammensetzung von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Oligomergemischen kann mit Modellrechnungen bestenfalls eine grobe Abschätzung zur dermalen Resorption vorgenommen werden. Setzt man hierfür die Molmasse des Dimers als Hauptbestandteil der Gemische (346 g/mol) sowie einen Durchschnittswert für $\log K_{ow}$ von 5,8 und eine Wasserlöslichkeit von 1 mg/l an, so ergeben sich nach den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) dermale Fluxes von 25,4; 0,186 und 0,0491 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter Standardbedingungen (gesättigte wässrige Lösung, 2000 cm^2 exponierte Hautfläche, Expositionsdauer eine Stunde) wären demnach Aufnahmemengen von

50,8; 0,372 bzw. 0,098 mg zu erwarten. Die errechneten Aufnahmemengen hängen allerdings sehr stark von den für $\log K_{OW}$ und die Wasserlöslichkeit verwendeten Werten ab. Beide Parameter sind für das Dimer nicht bekannt. Bereits eine Verringerung des Wertes für $\log K_{OW}$ von 5,8 auf 5,0 führt zu Aufnahmemengen, die mit 8,04; 0,101 und 0,042 je nach Modell um einen Faktor von 6,3; 3,7 bzw. 2,3 niedriger liegen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zur einmaligen Gabe, Wirkung auf Haut und Schleimhäute und Reproduktionstoxizität liegen keine Erfahrungen beim Menschen vor.

Wiederholte Exposition

In einer Krebsmortalitätsstudie an insgesamt 2160 Beschäftigten, die von 1955 bis 1986 in der Produktion von Chemikalien für die Gummi-Industrie gearbeitet hatten, war bei Beschäftigten ($n=213$), die gegen 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer exponiert waren, die Mortalität im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung dieser Region nicht erhöht (Sorahan und Pope 1993).

Allergene Wirkung

Ein Beschäftigter, der drei Jahre lang gegen 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer bei der Herstellung von Kabeln exponiert war, entwickelte eine Dermatitis an Oberkörper, Armen und Beinen. Bei einer Testung reagierte er auf eine 1%ige und eine 10%ige (w/w) Lösung der Substanz in Aceton, aber nicht auf eine 0,1%ige Zubereitung. Bei 40 Kontrollpersonen trat bei der Testung mit der 10%igen Zubereitung keine Reaktion auf. Der Patient reagierte nicht auf Chinolin, 2-Chlorchinolin (jeweils 1 % in Ethanol) sowie nicht auf 1 % Ethoxyquin in Aceton. Angaben zum Polymerisationsgrad und zur Reinheit des Polymers fehlen (Björkner und Niklasson 1986).

Genotoxizität

Eine Untersuchung auf mutagene Effekte des Urins von 72 Beschäftigten aus der Gummi-Industrie, die gegen 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer exponiert waren, war negativ. Jedoch korrelierte eine erhöhte mutagene Potenz des Urins mit dem Rauchverhalten der untersuchten Personen. Die Mutagenitätstests wurden mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100 und TA 1535 durchgeführt (Crebelli et al. 1985).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung aus den 1970er Jahren erhielten jeweils fünf männliche und weibliche Ratten pro Dosisgruppe 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (k. A. zur Reinheit) einmalig mit der Schlundsonde. Die Tiere wurden 14 Tage lang beobachtet, klinische Symptome befundet und der LD₅₀-Wert berechnet. Dieser betrug 3190 mg/kg KG. Klinische Symptome waren Trägheit in den ersten 48 Stunden. Mortalität trat zwischen dem zweiten und vierten Tag auf. Die makroskopischen Untersuchungen zeigten weiße, nekrotische Flecken auf den Nieren einiger Tiere. Die Untersuchung wurde von den Registranden als valide bewertet (ECHA 2016).

Zwei ältere, unzureichend dokumentierte Studien aus den 1950er und 1960er Jahren an Ratten mit 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (k. A. zur Reinheit) erbrachten LD₅₀-Werte von 5500 bzw. 2000 mg/kg KG (ECHA 2016).

Zwei ebenso alte und unzureichend berichtete Untersuchungen an Mäusen resultierten in LD₅₀-Werten von 2000 und 1450 mg/kg KG (ECHA 2016).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Studie aus den 1970er Jahren wurden einem weiblichen Neuseeländer-Kaninchen 5100 mg 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer/kg KG sowie einem männlichen und einem weiblichen Tier eine Dosis von 7940 mg/kg KG 24 Stunden lang auf die Haut (vermutlich okklusiv) appliziert. Die hohe Dosis wirkte für das weibliche Tier am vierten Tag letal. Die makroskopische Untersuchung zeigte blutgefüllte Bereiche in der Lunge, Verfärbungen der Leber, eine vergrößerte Gallenblase, leichte Verfärbungen von Milz und Nieren sowie gastrointestinale Entzündungen. Die anderen beiden Tiere wiesen ausschließlich zwei bis vier Tage lang reduzierten Appetit und verminderte Aktivität auf. Nach 14-tägiger Nachbeobachtungszeit war die makroskopische Untersuchung ohne auffälligen Befund. Die Untersuchung wurde von den Registranden als valide bewertet. Es wird angenommen, dass der LD₅₀-Wert größer als 5100 mg/kg KG ist (ECHA 2016).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Von einer Inhalationsstudie mit 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer an männlichen und weiblichen CD-Ratten mit vierwöchiger Ganzkörper-Exposition, an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen 0, 15, 40, 90 oder

150 mg/m³ (medianer massenbezogener aerodynamischer Durchmesser MMAD = 2,7–7,6 µm, geometrische Standardabweichung GSD 1,8–3,3) wird ein statistisch signifikant und konzentrationsabhängig erhöhtes relatives Lebergewicht der Tiere der beiden höchsten Konzentrationsgruppen berichtet. Bei den weiblichen Tieren war es im Vergleich zu den Kontrolltieren um 21 und 30 % erhöht, bei den männlichen um 18 bzw. 19 %. Histopathologisch traten keine Veränderungen auf (Monsanto Co 1984). Da in der nachfolgend beschriebenen 13-Wochenstudie bei 148 mg/m³ auch histopathologische Veränderungen an der Leber beobachtet wurden, sind die hier beobachteten Lebergewichtserhöhungen trotz ihres geringen Ausmaßes und auch ohne begleitende histopathologische Befunde als substanzbedingt anzusehen.

Eine 13-wöchige Ganzkörper-Inhalationsstudie mit 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer an CD-Ratten an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen 0, 15, 49 oder 148 mg/m³ (MMAD = 3,8–6,0 µm, GSD 1,8–2,7), führte bei allen exponierten Tieren zu rotem Nasenausfluss, getrocknetem Material im Gesichtsbereich, Haarausfall, stumpfem Fell und braunen Verfärbungen am Schwanz. Die Effektstärken stiegen größtenteils mit der Expositionskonzentration an. Veränderte Parameter waren signifikant reduzierte Bilirubinkonzentrationen ab der niedrigsten Konzentration, sowie ab 49 mg/m³ signifikant erniedrigte Harnsäure-Werte, erhöhte Proteinkonzentrationen bei beiden Geschlechtern, erhöhte Globulinkonzentrationen bei den männlichen Tieren und erhöhte Albuminkonzentrationen bei den weiblichen Tieren. Das absolute und relative Lungengewicht war in der höchsten Konzentrationsgruppe signifikant erhöht. Nur bei den männlichen Tieren war das absolute Nierengewicht ab 49 mg/m³, das relative bei 148 mg/m³ erhöht. Zudem trat bei allen exponierten Tieren ein dosisabhängiger Anstieg des absoluten (weibliche Tiere 11, 27 bzw. 34 % im Vergleich zur Kontrolle, männliche Tiere 7, 19 bzw. 15 %) und relativen Lebergewichtes (weibliche Tiere 12, 24 bzw. 42 % und männliche Tiere 8, 17 bzw. 18 % im Vergleich zur Kontrolle) auf. Bei der höchsten Konzentration wurden histologische Veränderungen wie Trübungen und Vakuolierungen des Leberzell-Zytoplasmas beobachtet (Monsanto Co 1986). Die LOAEC dieser Untersuchung liegt bei 15 mg/m³.

Aus den 1960er Jahren liegt eine unzureichend dokumentierte Studie mit 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer vor. Ratten wurden 20 Wochen lang, vier Stunden täglich gegen 0, 2500 oder 12 500 mg/m³ exponiert. In der niedrigen Konzentrationsgruppe war das Körpergewicht leicht vermindert und die antioxidative Funktion der Leber beeinträchtigt. In der hohen Konzentrationsgruppe wurden zudem eine verminderte Albuminkonzentration, ein Anstieg von Gamma-Globulin sowie eine Reduktion in der Intensität des Gasaustausches beobachtet. Alle Befunde waren in der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit reversibel. Die Originalpublikation liegt nur in russischer Sprache vor (ECHA 2016).

5.2.2 Orale Aufnahme

Eine mit der OECD-Prüfrichtlinie 453 konforme Zwei-Jahre-Fütterungsstudie aus den 1990er Jahren wurde mit jeweils 60 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe durchgeführt. Den Tieren wurde 0, 50, 250 oder

1000 mg 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer/kg (Reinheit 100 %) mit dem Futter verabreicht (0; 2,3; 11,8; 48 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren; 0; 3,1; 15,3; 63 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Tieren). Zielorgane der toxischen Wirkung waren Leber und Nebennieren. Die Überlebensrate der hohen Dosisgruppe war verglichen mit der Kontrolle erhöht (61 % bzw. 40 % bei den männlichen, 59 % bzw. 48 % bei den weiblichen Tieren). Auffällige klinische Symptome wurden nicht beobachtet, das Körpergewicht der weiblichen Tiere der Hochdosisgruppe war von der 11. bis zur 77. Woche verglichen mit den Kontrolltieren signifikant erniedrigt. Die Futterraufnahme war nur in der ersten Studienwoche signifikant vermindert. Die ophthalmologische Untersuchung sowie die Urinanalyse zeigten keinen auffälligen Befund. In der hohen Dosisgruppe war bei beiden Geschlechtern das absolute Lebergewicht erhöht. Die Inzidenzen substanzbedingter Befunde sind in Tabelle 1 dargestellt. Histopathologisch wies die Leber in der hohen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern zentrilobuläre Hypertrophie auf. Bei den männlichen Tieren waren bei dieser Dosis Proliferation der Gallenkanäle/Cholangiofibrose sowie Foci zellulärer Veränderungen sichtbar, bei den weiblichen Tieren waren die Inzidenzen zentrilobulärer Leberzell-Vakuolisierung und ab 15,3 mg/kg KG und Tag die Inzidenzen von Sinus-Dilatationen in der Leber erhöht. Die Nebennieren der männlichen Tiere wiesen in der höchsten Dosisgruppe erhöhte Inzidenzen zystischer Degenerationen des Cortex und sinusoidaler Dilatationen/Zysten auf. Hyperplasien der Medulla traten in den beiden höchsten Dosisgruppen vermehrt auf, signifikant erhöht jedoch nur in der mittleren Dosisgruppe. Da dieser Befund häufig bei älteren Ratten auftritt und da eine Dosiswirkungsbeziehung fehlt, wird er als nicht substanzbedingt gewertet. Bei den männlichen Tieren trat zudem in der hohen Dosisgruppe eine leicht erhöhte Inzidenz von Hyperplasien sowie von Adenomen bzw. Zystadenomen der Schilddrüsenfollikel auf. Die Anzahl an Adenomen bzw. Zystadenomen der Schilddrüsenfollikel waren nur bei den weiblichen Tieren in der hohen Dosisgruppe signifikant erhöht (siehe Abschnitt 5.7). Der NOAEL beträgt 3,1 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten und 11,8 mg/kg KG und Tag für männliche Ratten (Monsanto Chemical Co 1992 a).

In einer unzureichend berichteten Zwei-Jahre-Studie erhielten jeweils 35 männliche und weibliche Wistar-Ratten 0,01; 0,1 oder 1,5 % 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethyl-Homopolymer (Reinheit k. A.) im Futter (ca. 5, 50, 750 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,05 nach EFSA 2012). Die auffälligsten Effekte traten in der hohen Dosisgruppe in Form von vergrößerter Leber, atypischen Gallengangshyperplasien und Lebernoduli auf (Panner und Packert 1961). Da keine weitere Ergebnisdokumentation vorliegt, kann die Studie nicht zur Ableitung eines NOAEL herangezogen werden.

In derselben Publikation wird ebenso unzureichend von einer vierwöchigen Fütterungsstudie mit jeweils 20 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten berichtet. Die Dosierungen betrugen 0; 1,5 und 3 % (ca. 1800 bzw. 3600 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,12 nach EFSA 2012). Die Tiere in der hohen Dosisgruppe überlebten die 3. Woche nicht. Die Tiere der niedrigen Dosisgruppe zeigten leichte Wachstumsverzögerungen, einen Anstieg des Lebergewichtes sowie erhöhte Fettablagerungen in der Leber (Panner und Packert 1961). Da keine weitere Ergebnisdokumentation vorliegt, kann die Studie nicht zur Ableitung eines NOAEL herangezogen werden.

Tab. 1 Inzidenzen (%) der histopathologischen Befunde in der Zwei-Jahre-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten (Monsanto Chemical Co 1992 a)

Befund	Geschlecht ^{a)}	Dosis in mg/kg KG und Tag (♂/♀)			
		0	2,3/3,1	11,8/15,3	48/63
Leber					
zentrilobuläre Hyper- trophien	♂	1/60 (2 ^{b)})	0/60 (0)	0/60 (0)	13/60** (22)
	♀	0/60 (0)	0/59 (0)	0/59 (0)	11/60** (18)
Proliferation der Gallenkanäle/Cholangio- fibrose	♂	31/60 (52)	33/60 (55)	30/60 (50)	43/60* (72)
Foci zellulärer Verände- rungen	♂	17/60 (28)	12/60 (20)	22/60 (37)	30/60* (50)
zentrilobuläre Leberzell- Vakuolisierungen	♀	1/60 (0)	3/59 (5)	2/59 (3)	16/60** (27)
Sinusoiden-Dilatationen	♀	2/60 (3)	3/59 (5)	10/59* (17)	17/60** (28)
Nebennieren					
zystische Degeneratio- nen des Cortex	♂	2/60 (3)	4/60 (7)	4/60 (7)	9/60* (15)
sinusoidale Dilatio- nen/Zysten	♂	0/60 (0)	3/60 (5)	3/60 (5)	6/60* (10)
Hyperplasien der Medulla	♂	12/60 (20)	11/60 (18)	22/60* (37)	19/60 (32)
Schilddrüse					
follikuläre (zystische) Hyperplasien	♂	1/60 (2)	2/60 (3)	2/60 (3)	5/60 (8)
follikuläre Adenome/ Zystadenome	♂	5/60 (8)	2/60 (7)	4/60 (7)	10/60 (17) ^{c)}
	♀	1/60 (2)	3/58 (5)	0/60 (0)	9/59** (15)

*: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$ (Fisher's Exact Test)^{a)} nur Geschlecht mit Befunden aufgeführt^{b)} Anzahl betroffener Tiere/Gesamttierzahl (%-Angabe)^{c)} nicht signifikant im Trend-Test (Peto)

Zusammengefasst beträgt der NOAEL aus der einzigen validen Zwei-Jahre-Fütterungsstudie an Ratten 3,1 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten und 11,8 mg/kg KG und Tag für männliche Ratten (Monsanto Chemical Co 1992 a).

5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer nur als Zusammenfassung vorliegenden Studie, in der männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen (k. A. zur Anzahl) 14 Tage lang 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer in Dosierungen von 0; 1,5; 15; 150; 750 oder 1500 mg/kg KG und Tag auf die Haut gepinselt wurde, wird keine Letalität berichtet.

In der hohen Dosisgruppe trat bei beiden Geschlechtern ein Anstieg des Lebergewichtes (k. w. A.) um 50 bis 60 % auf. Ab 750 mg/kg KG und Tag war das Körpergewicht der weiblichen Tiere erniedrigt, bei beiden Geschlechtern die Leber vergrößert und histopathologisch verändert (Zytomegalie, Hepatozyten, k. w. A.) sowie die Haut an den Behandlungsstellen schuppig. Ab 15 mg/kg KG und Tag wies die Haut an den Behandlungsstellen histopathologische Veränderungen auf (k. w. A.; ECHA 2016). Der NOAEL für lokale Effekte beträgt somit 1,5 mg/kg KG und Tag, der für systemische Effekte 150 mg/kg KG und Tag.

Eine weitere Untersuchung mit Hautpinselung an F344-Ratten ist ebenfalls nur als Zusammenfassung beschrieben. Männliche und weibliche Tiere (k. A. zur Anzahl) wurden 14 Tage lang mit 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer in Dosierungen von 0, 2, 20, 200, 1000 oder 2000 mg/kg KG und Tag behandelt. Es trat keine Mortalität auf. Das Körpergewicht war ab 20 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen, ab 200 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren reduziert. Bei beiden Geschlechtern trat ab 2 mg/kg KG und Tag schuppige Haut an den behandelten Stellen auf, ab 20 mg/kg KG und Tag ergaben sich histopathologische Veränderungen an der behandelten Haut und ab 200 mg/kg KG und Tag trat eine Hyperplasie der Follikelzellen der Schilddrüse auf (k. w. A.; ECHA 2016). Der LOAEL für lokale Effekte beträgt somit 2 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für systemische Effekte liegt bei 2 mg/kg KG.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer als valide bewerteten Untersuchung aus den 1970er Jahren zur hautreizenden Wirkung wurden jeweils 500 mg 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (k. A. zur Reinheit), in Wasser angeteigt, bei sechs Neuseeländer-Kaninchen 24 Stunden lang auf die Haut gegeben. Die Auftragung der Substanz erfolgte vermutlich semi-okklusiv, da der Test als „ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404“ (k. w. A.) beschrieben ist. Die Hautreaktion wurde nach 4, 24, 48, 72 und 168 Stunden abgelesen. Der Reizwert für Erytheme und Ödeme betrug jeweils 0 von maximal 4, und die Substanz wurde als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2016).

5.3.2 Auge

In einer als valide bewerteten Untersuchung aus den 1970er Jahren zur augenreizenden Wirkung wurden jeweils 100 mg 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (k. A. zur Reinheit) bei sechs Neuseeländer-Kaninchen in den Bindehautsack jeweils eines Auges appliziert. Es ist eine Applikationsdauer von 24 Stunden angegeben, jedoch wurde von keinem Auswaschen berichtet. Die Reaktion wurde nach einer Stunde sowie 24, 48, 72, 120 und 168 Stunden nach Applikation abgelesen. Der Reizwert für Cornea und Iris betrug zu allen Zeitpunkten 0 von maximal 80 (Cornea) bzw. 20 (Iris). Für die Konjunktiven betrug der Reizwert nach einer Stunde 5 von maximal 20 (mäßiger Ausfluss; k. w. A.), nach 24 Stunden 4 von

max. 20 (leichte Reizung; k. w. A.). Nach 48 Stunden waren die Befunde vollständig reversibel. Die Substanz wurde als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2016).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an zehn weiblichen Meerschweinchen führte 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer nach intradermaler (5 % in Polyethylenglycol (PEG)) und epikutaner (50 % in PEG) Induktion bei der anschließenden Provokation (12 % in PEG, epikutan, semi-okklusiv) zu keiner Hautreaktion. Die Reaktionen wurden nach 48 und 72 Stunden abgelesen (ECHA 2016).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer unzureichend beschriebenen Studie aus den 1960er Jahren wird nach 22-tägiger Fütterung von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer in einer Dosis von etwa 56,8 mg/kg KG und Tag (250 mg/Tier) an weibliche Ratten (Stamm: Walter Reed-Carworth Farms) keine Toxizität und kein Effekt auf die Resorptionsrate berichtet (k. w. A.; ECHA 2016).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Jeweils 25 weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten in einer Entwicklungstoxizitätsstudie aus den 1990er Jahren mit der Schlundsonde 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer in Dosierungen von 0, 20, 120 oder 300 mg/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag. Am 20. Trächtigkeitstag wurden die Tiere untersucht. Ab 120 mg/kg KG und Tag zeigten die Tiere eine signifikant verminderte Futteraufnahme, ein signifikant erhöhtes relatives Lebergewicht (k. w. A.), Speichelfluss nach der Substanzgabe sowie dunkles „Material“ um die Nase. In der höchsten Dosis waren die Inzidenzen von blutigem vaginalen Ausfluss, weichen/verfärbten Faeces, verfärbtem Urin, dunkles „Material“ um die Augen, Reiben des Kinns am Käfigboden und getrocknetem roten Material um die Schnauze erhöht. In dieser Dosisgruppe war das Körpergewicht verglichen mit dem der Kontrolltiere statistisch signifikant reduziert und zusätzlich zum relativen Lebergewicht war auch das absolute Lebergewicht erhöht. Die Nekropsie der Muttertiere war unauffällig. Die signifikant erhöhte Anzahl von Würfen mit Missbildungen in der hohen Dosisgruppe (7/23 zu 1/24 in der Kontrolle) beinhaltete Feten mit geknickten Schwänzen (4/23 zu 0/24

Würfen in der Kontrolle, nicht signifikant), Rippen- (2/23 zu 0/24 Würfen in der Kontrolle, nicht signifikant) und Wirbelanomalien mit oder ohne Assoziation zu Rippenanomalien (4/23 zu 0/23 Würfen in der Kontrolle, signifikant). Zudem nahm die Zahl an Feten bzw. Würfen mit Variationen (fehlverbundene Sternebrae, 14. rudimentäre Rippe, 7. zervikale Rippe und 27 präsakrale Wirbel) signifikant zu. Statistisch nicht signifikant, aber vermehrt vorhanden, waren zudem erweiterte Harnleiter und nicht entwickelte Nierenpapillen sowie vollständige 14. Rippen. Es ergibt sich ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 120 mg/kg KG und Tag, maternaltoxische Effekte traten ab 120 mg/kg KG und Tag auf. Der NOAEL für maternale Toxizität betrug 20 mg/kg KG und Tag (Monsanto Chemical Co 1992 b, 1993).

Jeweils 12 bis 15 Ratten (Stamm: Imp:DAK) pro Gruppe wurde vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer in Dosierungen von 0, 170, 340 oder 670 mg/kg KG und Tag (was nach Angaben der Autoren 6, 13 bzw. 25 % des LD₅₀-Wertes entsprach) mit der Schlundsonde verabreicht. Am 20. Trächtigkeitstag wurden die Tiere untersucht. In der hohen Dosisgruppe starb eines der 15 Tiere. Es wurden erhöhte relative Organgewichte von Leber, Nebennieren, Ovar und Milz festgestellt, und die Körpergewichtszunahme war reduziert. In der mittleren Dosisgruppe betrug die Mortalität 25 % (4 von 16 Tieren), die Tiere hatten ein erhöhtes relatives Lebergewicht. Bei 340 mg/kg KG und Tag war die Zahl der Feten mit verzögerter Ossifikation und Variationen der Rippen erhöht. Bei 670 mg/kg KG und Tag traten folgende Effekte auf: Die Postimplantationsverluste waren erhöht, das Körpergewicht und die Scheitel-Steiß-Länge der Feten vermindert und die Anzahl von Feten mit Veränderungen des Schädels und der Wirbel, Gaumenspalten (3 von 65, nicht signifikant) sowie einseitig erweitertem Nierenbecken erhöht. Die Autoren schlossen, dass embryo- und fetotoxische Wirkungen auch bei marginal maternaltoxischen Dosierungen auftreten. Der NOAEL für maternale Toxizität lag bei 170 mg/kg KG und Tag. Dies entsprach auch dem NOAEL für entwicklungstoxische Wirkungen (Sitarek et al. 1994, 1996). Die Autoren des Registrierungs dossiers der ECHA-Datenbank merken an, dass die Studie in der Durchführung und Dokumentation limitiert ist. Der verwendete Rattenstamm ist eine In-House-Zucht, zu dem keine historischen Kontrolldaten vorliegen, so dass die Effekte nicht bewertet werden können. Die Anzahl der Tiere ist geringer als nach aktuellen Prüfrichtlinien gefordert wird. In der Studie wurde zudem die statistische Auswertung auf Basis der Feten, anstelle der Würfe durchgeführt. Die maximal tolerierbare Dosis ist deutlich überschritten, aber die Mortalität nicht dosisabhängig (ECHA 2016). Die Studie wird trotzdem zur Bewertung herangezogen, da die beobachteten Effekte ähnlich den Befunden der Studie von Monsanto Chemical Co (1992 b, 1993) sind.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im Mutagenitätstest an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 und TA1535 war das 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer in Konzentrationen von 0, 100, 333 oder 1000 µg/Platte mit oder ohne Zusatz von 10 bis 30 %

Ratten- oder Hamster-S9-Mix nicht mutagen. Bei höheren Konzentrationen trat eine Präzipitation der Testsubstanz auf (NIH 1989). In einem als valide bewerteten Mutagenitätstest aus den 1970er Jahren an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie am Stamm *Saccharomyces cerevisiae* D4 wirkten Konzentrationen von 0; 0,5; 5,0; 50 oder 250 µg/Platte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen. Zytotoxische Konzentrationen wurden dabei nicht erreicht. Auch in einem weiteren Test mit den gleichen Teststämmen, ebenfalls aus den 1970er Jahren, aber einem Konzentrationsbereich von 0,001 bis 5 µl/Platte führte die Substanz mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht vermehrt zu Mutationen. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet (ECHA 2016).

Bei einem als valide bewerteten Mutagenitätstest aus den 1980er Jahren an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98 und TA100 erwies sich 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer bis zu Konzentrationen von bis zu 3000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen. Höhere Konzentrationen waren nicht mehr löslich (ECHA 2016). In weiteren Mutagenitätstests aus den 1980er Jahren an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 war das 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (Reinheit: technisch, k. w. A.) in nicht toxischen Konzentrationen bis zu 1000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen. Die Studien sind aufgrund unzureichender Dokumentation, fehlender Angaben zu Reinheit und Zytotoxizität sowie zu niedrigen Testkonzentrationen in ihrer Aussagekraft limitiert (Crebelli et al. 1985; ECHA 2016).

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an V79-Zellen induzierte das 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Oligomer (Reinheit >98 %) in Konzentrationen von 0; 5,7; 11,5; 23,0; 45,9; 91,9; 183,8; 367,5; 735 oder 1470 µg/ml mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems keine strukturellen Chromosomenaberrationen. Bei den eingesetzten Testkonzentrationen traten sowohl Zytotoxizität (50 % ab 11,5 µg/ml) als auch Präzipitation der Testsubstanz (ab 45,9 µg/ml) auf. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an. In einem weiteren als valide bewerteten Chromosomenaberrationstest aus den 1980er Jahren wurden CHO („Chinese hamster ovary“)-Zellen fünf Stunden lang mit der Testsubstanz in Konzentrationen von 0, 50, 100 oder 200 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems inkubiert und die Zellen nach 11 oder 15 Stunden untersucht. Sie zeigten zu keinem Zeitpunkt einen Anstieg von Chromosomenaberrationen (ECHA 2016).

Im HPRT-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 476 an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters war das 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Oligomer (Reinheit >98 %) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht genotoxisch. Die eingesetzten Konzentrationen waren ohne Zugabe von S9-Mix: 0; 0,8; 1,5; 3,1; 6,1; 12,3 µg/ml; mit Zugabe von S9-Mix: 0; 6,1; 12,3; 24,5; 36,8; 49,0; 73,5 µg/ml. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an. Auch ein zweiter HPRT-Test an CHO-Zellen aus den 1980er Jahren mit Konzentrationen von 0, 10, 30, 100, 200 oder 300 µg/ml mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungs-

systems hatte ein negatives Ergebnis zur Folge. Die Substanz wurde bis zur Löslichkeitsgrenze im Testsystem eingesetzt. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2016).

1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer war negativ im TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen. In der als valide bewerteten Untersuchung aus den 1970er Jahren wurden Konzentrationen von 62 bis 750 µg/ml ohne und 250 bis 3000 µg/ml mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems eingesetzt. Bei 3000 µg/ml betrug das relative Wachstum 14,4 %. Auch in einem zweiten als valide bewerteten TK^{+/-}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen, durchgeführt am Ende der 1970er Jahre mit dem 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer (Pulver bzw. Flocken), führte zu einem negativen Ergebnis. Es wurden Konzentrationen von bis zu 500 µg/ml mit und von bis zu 250 µg/ml ohne Zusatz metabolischer Aktivierung eingesetzt (ECHA 2016). Angaben zur Zytotoxizität liegen nicht vor.

In einem validen UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten aus den 1980er Jahren induzierte das 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer in Konzentrationen von 0,1 bis 100 µg/ml keine DNA-Reparatursynthese. Die Testsubstanz wirkte nicht zytotoxisch auf die aus männlichen F344-Ratten gewonnen Leberzellen. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2016).

Zusammengefasst wirkt das 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer weder mutagen in Bakterien und Säugetierzellen noch klastogen in Säugetierzellen.

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.7 Kanzerogenität

Ratte (oral). Eine mit der OECD-Prüfrichtlinie 453 konforme Zwei-Jahre-Fütterungsstudie aus den 1990er Jahren wurde mit jeweils 60 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe durchgeführt. Den Tieren wurde 0, 50, 250 oder 1000 mg/kg 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (Reinheit 100 %), mit dem Futter verabreicht (0; 2,3; 11,8; 48 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren, 0; 3,1; 15,3; 63 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren) (siehe Abschnitt 5.1.2). Die Überlebensrate der Tiere der hohen Dosisgruppe war verglichen mit der der Kontrolltiere erhöht (61 % bzw. 40 % bei den männlichen, 59 % bzw. 48 % bei den weiblichen Tieren).

Bei den männlichen Tieren trat in der hohen Dosisgruppe mit 48 mg/kg KG und Tag eine leicht erhöhte Inzidenz von Hyperplasien sowie von Adenomen bzw. Zystadenomen der Schilddrüsenfollikel auf (siehe Tabelle 2). Letztere waren nur bei den weiblichen Tieren in der hohen Dosisgruppe signifikant erhöht und könnten ein direktes Resultat der Substanzgabe sein, aber auch sekundär durch kompensatorische Mechanismen aufgrund der Effekte an der Leber (siehe Abschnitt 5.2.2) (k. w. A.; Monsanto Chemical Co 1992 a).

Tab. 2 Inzidenzen (%) der neoplastischen Befunde in der Zwei-Jahre-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten (Monsanto Chemical Co 1992 a)

Befund	Geschlecht	Dosis in mg/kg KG und Tag (♂/♀)			
		0	2,3/3,1	11,8/15,3	48/63
Schilddrüse					
follikuläre (zystische) Hyperplasien	♂	1/60 (2) ^{a)}	2/60 (3)	2/60 (3)	5/60 (8)
follikuläre Adenome/ Zystadenome	♂	5/60 (8)	2/60 (7)	4/60 (7)	10/60 (17) ^{b)}
	♀	1/60 (2)	3/58 (5)	0/60 (0)	9/59* (15)

*: $p \leq 0,01$ (Fisher's Exact Test)

a) Anzahl betroffener Tiere/Gesamttierzahl (%-Angabe)

b) nicht signifikant im Trend-Test (Peto) und im Fisher's Exact Test

In einer Untersuchung aus den 1970er Jahren an 30 männlichen und 20 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (Kontrolle jeweils 35 Tiere pro Geschlecht) erhielten die Tiere zwei Jahre lang 0,01; 0,1; 0,5 oder 1,5 % der Testsubstanz mit dem Futter (ca. 5, 50, 250, 750 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,05 nach EFSA 2012). Die Tiere überlebten die höchste Dosis nur zehn Wochen lang. Bei 0,5 % im Futter trat eine verminderte Körpergewichtszunahme (12 bis 30 %) auf. Es wurden keine substanzbedingten Tumoren beobachtet (BF Goodrich Co 1993).

In einer unzureichend berichteten Zwei-Jahre-Studie erhielten jeweils 35 männliche und weibliche Wistar-Ratten 0,01; 0,1 oder 1,5 % 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer (Reinheit k. A.) mit dem Futter (ca. 5, 50, 750 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,05 nach EFSA 2012). Die auffälligsten Effekte traten in der hohen Dosisgruppe in Form einer vergrößerten Leber, atypischen Gallengangshyperplasien und Lebernoduli auf. In einer weiteren, ebenso unzureichend beschriebenen Studie aus den 1960er Jahren wird nach zweijähriger Fütterung an männliche und weibliche Ratten über einen dosisabhängigen Anstieg an Lymphomen berichtet. Die Tiere erhielten 0,01; 0,1 oder 1,5 % Testsubstanz im Futter (ca. 5, 50, 750 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,05 nach EFSA 2012). Die Inzidenz der Lymphome betrug 1/9, 1/10, 3/15 und 8/8 bei 0, 5, 50 bzw. 750 mg/kg KG und Tag (Panner und Packert 1961). Ein Anstieg an Lymphomen konnte in den beiden anderen Kanzerogenitätsstudien nicht bestätigt werden. Aufgrund der unzureichenden Studienbeschreibung werden die Studien nicht zur Bewertung herangezogen.

Hund (oral). Auch in einer unzureichend beschriebenen Studie aus den 1960er Jahren mit einjähriger Fütterung an Hunde traten keine Tumoren auf. Die Substanzkonzentration im Futter betrug 0,008; 0,03 und 0,15 % (ca. 6; 22,5; 112,5 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,075 nach WHO (2000) (k. w. A.; Hodge et al. 1966). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation wird die Untersuchung nicht zur Bewertung herangezogen.

Maus (dermal). In einer Untersuchung wurde bei weiblichen Swiss-Mäusen nach 18-monatiger dermaler Exposition von keinen substanzbedingten Tumoren berichtet. Jeweils 60 Tieren pro Gruppe wurden zweimal pro Woche die 0,02 ml der Testsubstanz in Konzentrationen von 10 oder 50 % in Aceton oder unverdünnt auf die geschorene Haut zwischen den Schulterblättern aufgetragen. Es traten keine Effekte auf Überlebenszeit oder Körpergewicht auf (BF Goodrich Co 1993).

In einer zweiten unzureichend beschriebenen Studie aus den 1960er Jahren mit lebenslanger dermaler Exposition von männlichen und weiblichen C3H/Anf-Mäusen werden ebenfalls keine Tumoren berichtet. Den Tieren wurde einmal pro Woche 0,1 oder 10 mg 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer in Aceton auf die Haut appliziert (k.w.A.; Hodge et al. 1966). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation wird die Untersuchung nicht zur Bewertung herangezogen.

Goldhamster (intratracheal). Die intratracheale Gabe von 1,5 oder 3 mg/Tier an jeweils 30 männliche und weibliche Syrische Goldhamster, einmal pro Woche, 15 oder 30 Wochen lang führte zu keinen substanzbedingten Tumoren (BF Goodrich Co 1993).

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die toxische Wirkung auf die Leber von Ratten, die sowohl nach wiederholter inhalativer als auch oraler Exposition auftritt.

MAK-Wert. 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Homopolymer wirkt weder haut- noch augenreizend. Es liegen keine Studien am Menschen zur Ableitung eines MAK-Wertes vor. Aus der 13-Wochen-Inhalationsstudie mit 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer an Ratten resultiert eine LOAEC von 15 mg/m³. Bei dieser Konzentration traten ein leicht erhöhtes Lebergewicht und eine reduzierte Bilirubinkonzentration sowie roter Nasenausfluss auf.

Der NOAEL einer 2-Jahre-Fütterungsstudie an Ratten beträgt 3,1 mg/kg KG und Tag, der LOAEL ca. 15 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 7,6 mg/m³. Etwa in dieser Größenordnung ist auch die NOAEC der 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten anzunehmen. Da die Zusammensetzungen der in den Studien verwendeten Polymere nicht bekannt sind, kann jedoch kein MAK-Wert abgeleitet werden.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit oraler Gabe treten bei den Feten bei 300 mg/kg KG und Tag eine signifikant erhöhte Anzahl an Würfen mit Missbildungen und Variationen auf.

Gleichzeitig liegt Maternaltoxizität vor. Es ergibt sich ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 120 mg/kg KG und Tag. In einer weiteren, mit einigen Mängeln behafteten Entwicklungstoxizitätsstudie beträgt der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität 170 mg/kg KG und Tag.

Die in der Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley Ratten beobachtete erhöhte Gesamtzahl an Missbildungen tritt nur im maternaltoxischen Bereich auf, diese können aber nicht allein als ursächlich durch die Maternaltoxizität hervorgerufen angesehen werden. Auch wenn die Inzidenzen der einzelnen Missbildungen gering und als Einzelbefunde nicht statistisch signifikant sind, ist zumindest der Verdacht einer entwicklungstoxischen Wirkung der Substanz gegeben. Da kein MAK-Wert aufgestellt wird, entfällt eine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Ältere Kanzerogenitätsstudien mit dermalen Applikation bei der Maus und intratrachealer Gabe beim Hamster resultierten in keiner substanzbedingten Erhöhung der Tumorinzidenzen.

In einer Zwei-Jahre-Fütterungsstudie aus den 1990er Jahren an Sprague-Dawley-Ratten trat bei den männlichen Tieren bei 48 mg/kg KG und Tag eine leicht erhöhte Inzidenz von Hyperplasien sowie von Adenomen bzw. Zystadenomen der Schilddrüsenfollikel auf. Letztere waren bei 63 mg/kg KG und Tag nur bei den weiblichen Tieren signifikant erhöht und könnten ein direktes Resultat der Substanzgabe sein, aber auch sekundär durch kompensatorische Mechanismen aufgrund der Effekte an der Leber. Da keine Karzinome an der Schilddrüse auftraten, eine zweite ältere Kanzerogenitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten bis zur maximal tolerierbaren Dosis keine erhöhten Tumorinzidenzen aufzeigte und sich die Substanz als nicht genotoxisch erwiesen hat, wird keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene vorgenommen.

Keimzellmutagene Wirkung. 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer erwies sich in vitro als nicht genotoxisch. In-vivo-Studien zur genotoxischen Wirkung fehlen. Es erfolgt auf Basis der vorliegenden Daten keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Quantitative experimentelle Daten zur Aufnahme von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer liegen nicht vor. Mit einer anzunehmenden dermalen LD₅₀ von 5100 mg/kg KG zeigt die Substanz eine geringe akute dermale Toxizität. Bei wiederholter dermalen Auftragung zeigten sich im subakuten Tierversuch oberhalb von Dosen von 2 mg/kg KG systemische Effekte. Grundlage der Bewertung möglicher systemischer Effekte ist die oben genannte 2-Jahre-Fütterungsstudie an Ratten mit einem NOAEL von 3,1 mg/kg KG und Tag. Daraus ergibt sich nach Korrektur für die Expositionsfrequenz (7:5), Speziesunterschiede (1:4), die Herkunft der Daten aus einem Tierversuch (1:2) sowie unter Einbeziehung einer vollständigen oralen Resorption (100 %) und eines Körpergewichtes von 70 kg für den Menschen ein systemischer NOAEL von 38 mg/Tag. Aus Modellrechnungen lässt sich aufgrund der unzureichenden physikalisch-chemischen Charakterisierung von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Oligomeregemischen derzeit keine be-

lastbare Abschätzung treffen, in welchem Umfang dieser Wert durch Aufnahme über die Haut ausgeschöpft werden kann. Eine Markierung mit „H“ unterbleibt daher.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine aussagekräftigen Befunde beim Menschen zur haut- und keine Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung von 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer vor. Ein Maximierungstest am Meer-schweinchen verlief negativ. 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-Polymer wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- BF Goodrich Co (1993) Initial submission: Letter from BF Goodrich Company to USEPA submitting an enclosed summary report and a full report on 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline polymer with attachments. EPA/OTS; Doc #88-920005368, BF Goodrich Company, Akron, Ohio, USA
- Björkner B, Niklasson B (1986) Contact allergy to AgeRite resin D. Contact Dermatitis 14: 122–123
- Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, Carere A (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. Br J Ind Med 42: 481–487
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydroquinoline, oligomers (CAS Number 26780-96-1), individual submission, first publication 17.02.2011, last modification 24.12.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, oligomers (CAS Number 26780-96-1), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 18.03.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. EFSA J 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17: 617–635
- GisChem (2015) Datenblatt zu 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydrochinolin polymer (TMQ) (CAS-Nr.: 26780-96-1), http://www.gischem.de/download/01_0-026780-96-1-000000_1_1_1093.PDF
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am J Ind Med 23: 711–719
- Hodge HC, Maynard BA, Downs WL, Ashton JK, Salerno LL (1966) Tests on mice for evaluating carcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol 9: 583–596
- Monsanto Chemical Co (1992 a) Follow-up information: chronic study of Flectol pastilles antioxidant administered in feed to albino rats (volumes I-III) (final report) with cover letter dated 031292. EPA/OTS; Doc #89-920000162, Monsanto Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA

- Monsanto Chemical Co (1992 b) Initial submission: Letter from Monsanto Co to USEPA regarding a rat teratology study with 1,2-Dihydro-2,4-trimethylquinoline with cover letter dated 100892 and attachment. EPA/OTS; Doc #88-930000048, Monsanto Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA
- Monsanto Chemical Co (1993) Initial submission: Teratology study in rats with 1,2-Dihydro-2,4-trimethylquinoline pastilles with cover letter dated 021193. EPA/OTS; Doc #88-930000162, Monsanto Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA
- Monsanto Co (1984) A four week inhalation toxicity study of 1,2-Dihydro-2,4-trimethylquinoline antioxidant in the rat, Projektnummer 83-7679 (BD-83-313), 25. Oktober 1984, Monsanto Company, St. Louis, Missouri, USA, unveröffentlicht
- Monsanto Co (1986) A thirteen week inhalation toxicity study of 1,2-Dihydro-2,4-trimethylquinoline antioxidant in the rat, Projektnummer 84-7720 (BD-84-159), 5. Mai 1986, Monsanto Company, St. Louis, Missouri, USA, unveröffentlicht
- NIH (National Institutes of Environmental Health Sciences) (1989) Genetic toxicology – bacterial mutagenicity 1,2-Dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (polymer), CAS 26780-96-1, NTP Study ID: 256282,
<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?studyNumber=002-01051-0005-0000-4>
- Panner BJ, Packert JT (1961) Hepatic alterations in rats fed 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline, Flectol H. *Proc Soc Exp Biol Med* 106: 16–19
- Sitarek K, Barański B, Berlińska B (1994) Teratogenicity of Polnoks R given per os to female rats. *Teratology* 50: 39 A
- Sitarek K, Berlińska B, Baranski B (1996) Evaluation of Oral Exposure to Polnoks R for Female Rats in Developmental Toxicity Studies. *Teratog Carcinog Mutagen* 16: 75–80
- Sorahan T, Pope D (1993) Mortality study of workers employed at a plant manufacturing chemicals for the rubber industry: 1955-86. *Br J Ind Med* 50: 998–1002
- WHO (2000) Food additives - Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, December 2000
http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/en/tox_guidelines.pdf
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 22.03.17