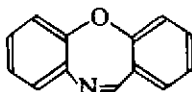


CR (Dibenzoxazepin)

Synonyma:

Dibenz(b,f)-1,4-oxazepin

Formel:**Beschaffenheit:**

Schmelzpunkt 72°C, Löslichkeit in Wasser 0,068 g/l, Löslichkeit in Alkohol und Aceton gut, Hydrolyse: stabil in 3n Säure oder Lauge für 2 Std., Dampfdruck 7,85 KN/m² = 58,8 mmHg, MG 195,2.

Verwendung:

1962 von Higginbottom und Suschitzky synthetisiert. Radiosynthese.

Verwendung u. a. als Nesselstoff gegen Gasmaskenträger. Wird es in einem Schaumstrahl versprüht, so ist der Betroffene gezwungen, wegen der Sichtbehinderung und der brennenden Wirkung unter der Maske seine Gasmaske auszuziehen, worauf das CR mit den Augen direkt in Verbindung kommt (Däniken, 1983).

Stoffwechselverhalten:

Wie CS wird auch CR durch die Lunge aufgenommen. Die CR-Konzentration im Blut steigt sehr schnell an, wenn Ratten einem CR-Aerosol ausgesetzt werden. Nach der Exposition fällt sie aber sehr rasch wieder ab.

Die Halbwertszeit im Blut beträgt etwa 5 Min. Werden Ratten während 4 Tagen je mit 100 mg/m³ für 5 Min exponiert, wird ca. 4–5 mal mehr CR in der Lunge zurückgehalten als in Ratten ohne Präexposition.

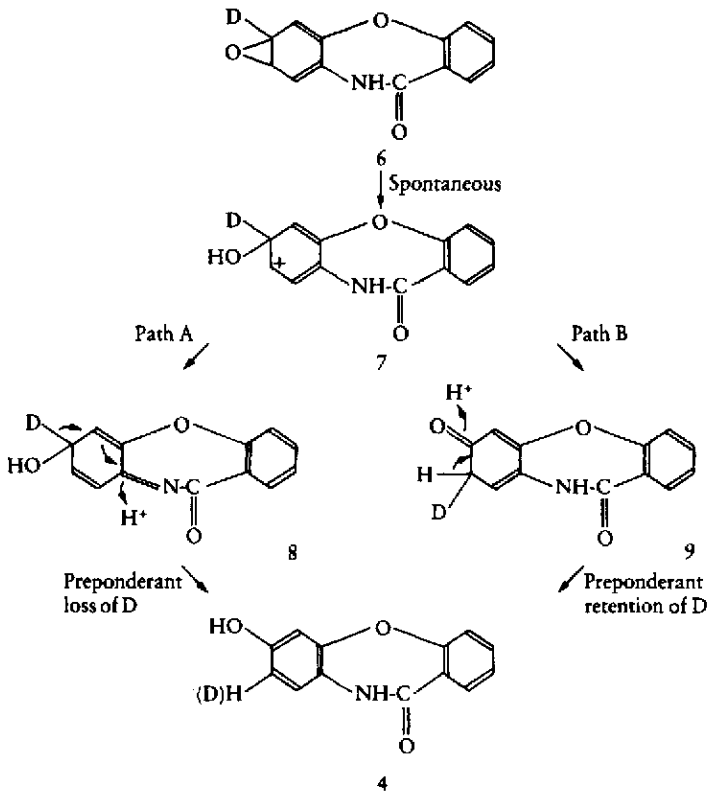
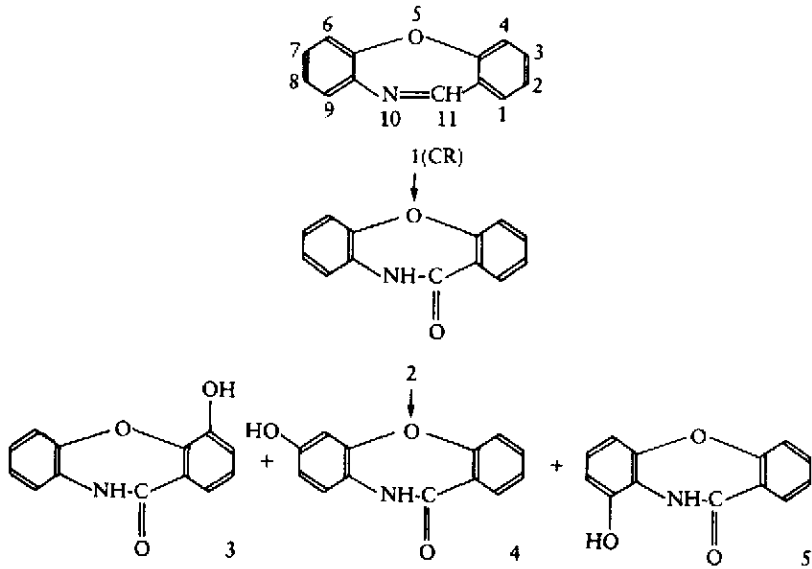
Es wurde auch die Aufnahme von CR in der Cornea von Meerschweinchen *in vitro* untersucht. In einem Inkubationsmedium stellt sich zwischen der CR-Konzentration in der herauspräparierten Cornea und dem Medium nach ca. 15 Min ein Gleichgewicht ein. Vorinkubation der Cornea mit CR für 15 Min läßt die Aufnahme in die Cornea ansteigen.

Aufnahme von CR durch die Haut konnte durch Permeabilitätsmessungen *in vitro* nachgewiesen werden (Creasey et al. 1978). Allerdings kann aus den vorliegenden Daten kaum eine Permeabilität *in vivo* abgeschätzt werden, geschweige denn die Aufnahme von CR durch die Haut bei Aerosol-Expositionen. Vermutlich dürfte diese aber neben der Aufnahme im Atmungstrakt kaum ins Gewicht fallen.

Der Metabolismus von CR in Ratten nach intravenöser oder oraler Verabreichung resultiert in einer Ausscheidung im Urin als monohydroxyliertes Derivat des Dibenzoxazepin-(1-OH)-one (Lactam). Die Hydroxylierung kann an Stellung 4, 7 oder 9 erfolgen. Etwa 9 % werden unkonjugiert und 78 % als Sulfatkonjugat ausgeschieden.

Es geschieht eine Ausscheidung in der Galle als Glucuronid-Konjugat. Auch in der Cornea wurde die Bildung des Lactams gezeigt und auf eine enzymatische Aktivität, die im Zytoplasma lokalisiert wird, zurückgeführt.

Bei der Hydroxylierung an der Position 7 konnte mittels Markierung des Protons an dieser Stelle mit Deuterium ein Epoxid als Zwischenprodukt postuliert werden.



Tab. 1: Wirkkonzentration von CR als Aerosol (v. Däniken, 1983)

Spezies, Geschl.	CR Konz. in Luft mg/m ³	Dauer der Expos. min	CT mg.min/m ³	Latenzzeit	Dauer der Wirkung	Art und Stärke der Wirkung	Autor
Mensch			0,7			IC ₅₀	Upshall 1977a
Mensch	0,002 1,1					TC ₅₀ IC ₇₅	Ballantyne 1977a
Mensch	0,004 0,002 0,7					TC ₅₀ Augenirritation TC ₅₀ Atmungsirritation IC ₅₀	Ballantyne 1977b
Mensch	0,004					TC ₅₀ Augenirritation	Ballantyne and Swanston 1974
Maus	46,0	1	46			RD ₁₀	Ballantyne et al. 1977

Tab. 2: Wirkkonzentration von CR, das als Lösung auf das Auge oder auf die Zunge direkt aufgetragen wurde (v. Däniken, 1983).

Spezies	CR Konz. µg/ml	Menge CR auf Auge ng/mm ²	Latenzzeit, sec	Dauer der Wirkung	Art und Stärke der	Autor
Meerschw.	6,83	2,27			Lidkrampf	Ballantyne and Swanston 1974
Kaninchen	13,4	1,93			Lidkrampf	
Mensch	0,17	0,0084			Lidkrampf	
Mensch	0,096	0,0048			Schwellenwert für Augenirritation	
Mensch	0,644	0,032	50 sec	2,5 min	Kampfunfähigkeit	
Mensch	1,56	0,078	50 sec	2,3 min	Kampfunfähigkeit	
Mensch	0,41		50 sec	4 min	Schwellenwert für Zungenirrit.	
Mensch	10		75 sec	4,5 min	starkes Brennen	
Katze	1,95				Lidkrampf	Green et al. 1979
Mensch	0,01-0,1 % (= 100-1000)		keine	15-30 min	Lidkrampf, Schmerz auf Auge und Haut	Ballantyne et al. 1973, Anon. 1973
Mensch	0,01-0,1 % (= 100-1000)		keine	15-20 min 30 min 2-6 h	Verlust koordinierter Tätigkeit Lidkrampf Rötung der Augen	Fischer 1977
Mensch	1 % in Schaum 0,25 % in Schaum			20"	Brechreiz, hilflos, Panik keine brauchbare Wirkung	Hübmann 1982

Bis jetzt wurden keine Studien veröffentlicht, die eine Bindung von CR mit biologischen Makromolekülen direkt nachweisen. Es gibt hingegen einige Hinweise dafür. So postuliert Balfour (1978) nichtenzymatische, intrazelluläre Bindungsstellen mit relativ kleiner Affinität für CR in der Cornea von Meerschweinchen. Möglicherweise sind diese Stellen bei der Irritation involviert. Eine Vergleichsstudie mit CR und an verschiedenen Stellen methylierten Dibenzoxazepinen zeigte, daß eine Methylierung an Position 11 die irritierende Wirkung praktisch völlig unterdrückt. Da 11-Me-CR keine Affinität an Bindungsstellen in der Cornea hat, kann gefolgert werden, daß der irritierende Effekt von CR auf seiner Bindungsaffinität beruht. Angaben über eine SN₂-Reaktivität in Modellsystemen liegen keine vor. Eine Interaktion mit dem Glutathion-S-Transferase System konnte nicht nachgewiesen werden (Wallace and Alarie 1978).

Toxizität:

Wirkkonzentration

● **Luftkonzentration:**

Die Luftkonzentration, die kampfunfähig machen soll, wird mit $0.7\text{--}1.1\text{ mg/m}^3$ angegeben. Bei der Maus beträgt die RD_{50} 46 mg/m^3 (Tabelle 6). Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß der Mensch empfindlicher reagiert als die Maus. Über Latenzzeiten bei der Anwendung als Aerosol standen keine Angaben zur Verfügung.

● **Menge pro Augenoberfläche:**

Die höhere Empfindlichkeit des menschlichen Auges ist auch beim Auftragen von CR als Lösung ersichtlich (Tabelle 7). Das menschliche Auge ist offenbar bis 100 mal empfindlicher als das Auge des Meerschweinchens oder Kaninchens (Ballantyne and Swanston 1974). Dieser Unterschied könnte allerdings auch meßtechnisch bedingt sein. Die kampfunfähig machende Konzentration wurde durch Extrapolation errechnet und mit $0.64\text{ }\mu\text{g/ml}$ angegeben. Es ist auf die sehr lange Latenzzeit hinzuweisen (50 Sek), die nicht wesentlich abnimmt, auch wenn die Konzentration verdoppelt wird (Ballantyne and Swanston 1974). In einer anderen Arbeit wurden die Augen von Freiwilligen mit Lösungen von $0.01\text{ }\% \text{--} 0.1\text{ }\%$ behandelt. Dies ist 100–1000mal höher als die oben vorgeschlagenen kampfunfähig machenden Konzentrationen ($0.01\text{ }\% = 100\text{ }\mu\text{g/ml}$) (Ballantyne et al. 1973). Bei diesen Konzentrationen wurde denn auch zwar eine sofortige Wirkung (Lidkrampf) festgestellt, die aber bis 20 Min andauerte. Rötungen der Augen wurden bis 6 Std. nach der Exposition beobachtet. Wenn eine sofortige Wirkung erzielt werden soll, müssen also Konzentrationen verwendet werden, die um Größenordnungen höher liegen als diejenigen, die allerdings etwas verzögert schon Lidkrampf hervorrufen können. Es fehlen leider Angaben über die aufgetragene Menge, so daß die Menge CR pro Augenoberfläche unbekannt bleibt. Wo genau im Bereich zwischen 1.56 und $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ die Latenzzeit abnimmt, ist unbekannt.

Angaben über die Verwendung von CR in Sprays und deren Konzentrationen sind keine publiziert.

Toxizität bei direkter Verabreichung

Über die akute Toxizität von CR ist lediglich eine Original-Arbeit von Ballantyne (1977a) publiziert, die mehrfach zitiert wird. CR scheint bei intravenöser Gabe am toxischsten zu sein, etwas weniger bei Gabe i.p. und fast 100 mal schwächer bei oraler Gabe. Durch percutane Gabe konnten Tiere nicht getötet werden. Bemerkenswert ist, daß das Meerschweinchen bei oraler Gabe 10mal empfindlicher reagiert als z. B. die Ratte. Geschlechtsspezifische Unterschiede waren nicht gravierend. Todesursache bei Gabe i.v. war vor allem Atemnot. Bei der Sektion wurden Stauungen in der Leber gefunden. Intraperitoneale Gabe verursachte Schwäche und unkoordinierte Muskelbewegungen. Stauungen wurden in der Leber, Niere, Darm und den Alveolen gefunden, ebenfalls Blutungen in den Alveolen. Bei dieser Administrationsart starben die Tiere zwischen 1. und 6. Tag. Orale Gabe verursachte Atemnot und Koma. Es wurden akute Nekrosen der Nierentubuli gefunden. Durch percutane Gabe konnten lediglich Erytheme erzeugt werden.

● **Inhalationstoxizität:**

Bei der Inhalationstoxizität wurden LC_{50} -Werte im Bereich von $140\ 000\text{--}200\ 000$ gefunden. Die Todesursachen waren ebenfalls Atemnot und Koma. Neben den toxischen Zeichen, die auch bei den anderen Applikationswegen auftraten, wurden Lungenödeme gefunden und bei Tieren, die zwischen dem 4. und 11. Tag starben, Bronchiolitis. Wie bei beiden anderen Tränengasen weist inhaliertes CR die größte Toxizität auf. Bei normaler Atmung würde eine Ratte bei einem Ct von $140\ 000 (= LC_{50})$ 90 mg/kg aufnehmen. Dies ist wesentlich weniger als die LD_{50} bei Gabe i.p. oder p.o., etwa ähnlich bei Gabe i.v.. Da durch CR die Atmungsrate vermindert wird (auf $50\text{ }\%$ bei 46 mg/kg , ist die aufgenommene Menge noch kleiner, was darauf hindeutet, daß die Toxizität bei der Aufnahme durch Inhalation am größten ist, was auch aufgrund der zusätzlichen toxischen Effekte auf die Lunge vermutet werden kann.

Tab. 3: Akute Toxizität von CR bei direkter Verabreichung

Spezies	Administrt. Art	Lösungsm.	LD ₅₀ mg/kg	Todesursache, Symptome	Zeit bis Tod	Autor
Säuger	p.o.	PG	600-7000	Atemnot, Stauung in Leber	4-10 min	Anonymous 1973 Ballantyne 1977b Ballantyne 1977a
Maus	i.v.		130			
Maus	i.v.		112			
Ratte	i.v.		68			
Ratte	i.v.		68			
Kaninchen	i.v.	47				
Ratte	i.p.		817	Schwäche, unkoordinierte Muskelbewegung, Stauung in Leber, Darm, Niere, Blutungen und Stauungen in Alveolen	2-5 min	
Ratte	i.p.		766			
Meerschw.	i.p.		463			
Maus	p.o.		<4000	Koma, Atemnot, Stauung in Magen	1-6 d	
Ratte	p.o.		7500			
Ratte	p.o.		5900	Akute Nekrosen der Nierentubuli		
Kaninchen	p.o.		1760			
Meerschw.	p.o.		629			
Kaninchen	p.c.	Kornöl Vaseline DMSO	<450	Erythem für 1-2 h		
Kaninchen	p.c.		<400			
Kaninchen	p.c.		<1500			

Tab. 4: Akute Toxizität von CR bei Verwendung als Aerosol

Spezies	Konz. in Luft mg/m ³	Dauer der Expos. min	LC ₅₀ mg-min/m ³	Todesursache	Zeit bis Tod	Autor
Ratte	4000	30	139'000	keuchende Atmung, Atemnot, Koma Blutstauung und Blutung in Alveolen Ödem in Lunge, Stauung in Leber, Niere, Milz, Nebenniere, Nekrosen der Nierentubuli, Bronchiolitis	1-11 d	Ballantyne 1977b
Kaninchen			160'000			
Meerschwein			169'000			
Maus			203'000			

Symptome:

Auge

In den beiden einzigen Originalarbeiten über mögliche, durch CR verursachte Augenschädigungen wurde dieses als weniger gefährlich als CN bezeichnet. Bei 1 % CR in PEG direkt auf das Kaninchenaug aufgetragen ($12.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) wurde Tränenreizung und Blutstauung während einem Tag beobachtet. Erst 5 % CR ($62.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) verursachten leichte Keratitis für 4 Tage. Bei 10 % CR ($125 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) blieb diese während 32 Tagen bestehen.

Bei dieser Konzentration wurde auch eine Corneaverdickung von 40 % beobachtet, die erst nach 17 Tagen wieder Normalwerte erreichte. 0.5 % CR verursachte eine schwache Hornhautverdickung, die nach 24 Std. völlig zurückging. 0.05 % CR hatte keinen solchen Effekt. Der Augeninnendruck stieg bei 5 % CR vorübergehend um 40 % an. Bei jungen Menschen wird dieser Effekt als irrelevant angesehen.

In einer anderen Arbeit wurden Kaninchenaugen mit 5 % CR ($25 \mu\text{l}$) in PEG ($15.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) während 4 Wochen täglich (5 mal pro Woche) behandelt. Nach 60 Tagen wurden die Augen mikroskopisch untersucht, wobei keine Abnormitäten gefunden wurden (Rengstorff et al. 1975).

Nach Auftragen von 1 % CR (0.2 ml) in PG oder PG/Wasser ($80/20$) ($25 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) auf Kaninchenaugen wurde keine Chemose, Iritis oder Konjunktivitis festgestellt (Biskup et al. 1975a). Auch wenn die CR-Lösung erwärmt wird (83.3°C) entstehen keine gravierenden Auswirkungen.

Lunge

Lungen von Ratten, die einer CR-Konzentration von $2000 \text{ mg}/\text{m}^3$ während 1 Std ausgesetzt waren (Ct: 115 000), wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Das Lipoprotein, das die Oberflächenspannung in den Alveolen erniedrigt und so unter normalen Umständen einen Kollaps verhindert, wird nicht verändert. Bis 15 Tage nach der Exposition wurden in den Zellen der Lunge sogenannte »mitochondrial lamellated bodies« (MLB) gefunden. Möglicherweise dienen diese als Energiequelle für die Lipoproteinbildung (Pattle et al. 1974).

Pathologische Untersuchungen wurden an Ratten ausgeführt, die CR-Aerosol exponiert waren, und zwar in einem nicht letalen Dosisbereich von $78\ 200\text{--}161\ 300 \text{ mg}/\text{min}/\text{m}^3$. Makroskopisch waren die Lungen normal, mikroskopisch zeigten sie nur Stauungen bis 2 Tage nach der Exposition, ein schwaches Emphysem oder Blutungen bis 6 Std. nach der Exposition. Eine klare Dosisabhängigkeit war nicht vorhanden. Elektronenmikroskopisch waren Veränderungen im Epithel und Endothel sichtbar und zwar bis 2 Tage nach der Exposition auch bei der kleinsten Dosierung. Diese Effekte scheinen aber vorübergehend zu sein und nur eine minimale Schädigung der Alveolen zu verursachen.

Werden Freiwillige einer CR-Konzentration von $0.25 \text{ mg}/\text{m}^3$ exponiert, so sinkt die Atmungsrate innert 20 Min um ca. 7 %.

Haut

Hautreaktionen scheinen bei CR etwa so stark zu sein, wie bei CN, also stärker als bei CS (Holland 1974). Schon 0.5 mg CR auf die Haut aufgetragen (1 Std) verursacht bei allen Individuen (Mensch) milde Irritation und Erythem. Bei 15–20 mg werden diese Effekte gravierend. Nach Entfernen des CR verschwinden sie innert 15–30 Min. Wird die Haut gewaschen, so kann die Irritation bis 24 Std. danach nochmals auftreten. Werden Individuen während 15 Sek mit Lösungen von 0.001–0.005 % CR besprüht, tritt ein stark brennender Schmerz auf, der nach 5–6 Min sein Maximum erreicht. Erst nach 10 Min nimmt er ab und verschwindet nach 20 Min. Dieser Effekt zeigte individuelle Schwankungen. Erytheme blieben 1–3 Std bestehen. Bei 0.01–0.1 % blieb der Schmerz 30 Min bestehen, die Erytheme ca. 3 Std. Durch Studien mit Nervenableitungen bei Katzen konnten für die Schmerzauslösung u. a. Mechanorezeptoren verantwortlich gemacht werden. CR zeigt dabei von den drei Tränengasen die stärkste Wirkung.

Herz-Kreislauf

Wie beim CS wird auch beim CR der Blutdruck kurzfristig erhöht. Beim Besprühen von Personen mit 0.0025 % stieg der systolische Blutdruck bis 220, der diastolische bis 130 mmHg an (Ballantyne et al. 1976).

Werden anästhesierte Katzen i.v. mit 50–400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ behandelt, steigt die Herzrate und der Blutdruck an. Eine Untersuchung mit verschiedenen Vorbehandlungen ließ den Schluß zu, daß die kardiovaskulären Effekte durch eine zentrale Stimulation des sympathischen Nervensystems hervorgerufen werden.

Carcinogenität

Über die Carzinogenität von CR sind lediglich zwei Experimente bekannt. Im Ames-Test wurde CR bis 300 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ in den gleichen Stämmen wie CN und CS getestet. Es wurde keine dosisabhängige Erhöhung der Revertanzahl beobachtet. Ein weiterer Mutagenitätstest, der die DNS-Synthes-Hemmung als Maß für die Karzinogenität nimmt (DSI-Test) zeigte sich ein Effekt, der aber auf die zytotoxische Wirkung von CR zurückgeführt wird. Diese Studien haben aber lediglich vorläufigen Charakter.

Teratogenität

Das Tränengas CR wurde auf die gleiche Art und Weise in den gleichen Dosisbereichen wie CS auf Teratogenität untersucht (Upshall 1974). Auch beim CR wurden weder bei der Ratte noch beim Kaninchen eine signifikante Erhöhung der fötalen Anomalien gefunden. Lediglich bei einer Injektion i.v. bei einer Dosis von $1/3$ der LD_{50} zeigten Ratten einen embryolethalen Effekt, der aber auf das Ausfallen von CR aus einer gesättigten Lösung nach der Injektion zurückgeführt wurde. Auch CR stellt somit kein typisches Teratogen dar.

Nachweis:

Gaschromatografie

Therapie:

Augen sofort mit Isogutt-Augenspülflasche spülen. Haut mit Roticlean oder 4 %iger Natriumbicarbonatlösung oder Wasser und Seife abspülen. Nach Einatmen in geschlossenen Räumen Auxiloson-Dosier-Aerosol (5 Hübe) zur Prophylaxe eines Lungenödems einatmen lassen.

Literatur:

- DÄNIKEN von A.: Literaturübersicht über die Toxikologie der Tränengase. Bern, 1983
DIMITRIEV, U. L.: Die schädigende Wirkung der von den amerikanischen Streitkräften in Indochina eingesetzten chemischen Stoffe. «Voenno-meditsinskij žurnal» 1, (38), 1974, 88–90
HELM, U., WEGER, N.: Grundzüge der Wehrtoxikologie. Wehrmedizin, Rebentisch, U.S.-Verlag, München 1980
HERSH, SEYMOUR, M.: Giftgas in Vietnam. The New York Review of Books, 1968
JACOBSEN, U.: Chemische Kampfstoffe. Geo-Verlag, Bonn 1969
SCHACKMAR, P.: Chemische Kampfstoffe, in: Einführung in die Endballistik. Bundesministerium der Verteidigung, Hochschule der BW, Hamburg
WALLENFELS, K., ERTEL, W.: Zivile Kampfstoffe, BMI-Schutzkommission, 1973, Bonn