

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

redaktionell überarbeitete Ausgabe 01/05

# $\gamma$ -Butyrolacton

Nr. 7

CAS-Nr. 96-48-0



**BG Chemie**

Berufsgenossenschaft der  
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie  
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg  
Telefon: 06221 523 (0) 400  
E-Mail: [praevention@bgchemie.de](mailto:praevention@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de](http://www.bgchemie.de)

# $\gamma$ -Butyrolacton

## $\gamma$ -Butyrolactone

### 1 Zusammenfassung und Bewertung

$\gamma$ -Butyrolacton wird in Versuchen an der Ratte nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; die Plasma-Spitzenkonzentrationen werden innerhalb weniger Minuten erreicht. Nach dermalen Applikation auf die Haut von Ratten sind Resorptionsraten von 7 bzw. 11 % ermittelt worden. Die Halbwertszeit für die Elimination aus dem Plasma beträgt bei der Ratte 0,3 Stunden. Katalysiert durch Laktonasen wird  $\gamma$ -Butyrolacton rasch zu  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure metabolisiert, die weiter zu Kohlendioxid abgebaut wird. Als Mechanismus für den Abbau der  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure zu  $\text{CO}_2$  werden sowohl der Zitronensäure-Zyklus als auch die  $\beta$ -Oxidation diskutiert. Nach intraperitonealer Applikation  $^{14}\text{C}$ -markierten  $\gamma$ -Butyrolactons sind innerhalb von 2½ Stunden von der Ratte ca. 60 % der verabreichten Radioaktivität als  $\text{CO}_2$  mit der Atemluft ausgeschieden worden.

Nach einmaliger oraler Gabe erweist sich  $\gamma$ -Butyrolacton mit  $\text{LD}_{50}$ -Werten für Ratte, Maus und Meerschweinchen zwischen 500 und 1800 mg/kg Körpergewicht als gesundheitsschädlich. Die akute Toxizität nach einmaliger dermalen bzw. inhalativer Applikation ist mit einem dermalen  $\text{LD}_{50}$ -Wert für Meerschweinchen von  $> 5640$  mg/kg Körpergewicht bzw. mit 4-Stunden- $\text{LC}_{50}$ -Werten für Ratten von  $> 2680$  und  $> 5100$  mg/m<sup>3</sup> gering. Nach intraperitonealer Applikation sind für Ratten  $\text{LD}_{50}$ -Werte von 200 bis 1580 mg/kg Körpergewicht und für Mäuse von 200 bis 1470 mg/kg Körpergewicht ermittelt worden. Nach intravenöser Gabe ist ein  $\text{LD}_{50}$ -Wert von 880 mg/kg Körpergewicht mitgeteilt worden. An Symptomen werden nach oraler und intraperitonealer Gabe u. a. Salivation, Bauch- und Seitenlage, Apathie, Atonie und Atemnot beobachtet und unabhängig vom Zufuhrweg eine narkotische Wirkung. Bei 5- oder 12maliger oraler Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton an Ratten sind ab einer Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht Todesfälle, sedative und narkotische Wirkungen sowie eine retardierte Körpergewichtsentwicklung festgestellt worden. Bei Mäusen hat die 12malige orale Verabreichung von bis zu 1400 mg/kg Körpergewicht in der hohen Dosis zu Todesfällen geführt. Ab einer Dosis von 350 mg/kg Körpergewicht

sind sedative Wirkungen und Atmungsstörungen beobachtet worden. In orientierenden Untersuchungen ist die 5malige Exposition gegenüber  $\gamma$ -Butyrolacton in einer Konzentration von ca. 2668 mg/m<sup>3</sup> von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen symptomlos vertragen worden, während bei Katzen hechelnde Atmung, Taumeln und Erbrechen und bei Mäusen Taumeln und Seitenlage aufgetreten sind.

$\gamma$ -Butyrolacton wirkt an der Kaninchenhaut nicht bis leicht reizend und am Kaninchenauge mäßig bis stark reizend.

Es ist berichtet worden, daß  $\gamma$ -Butyrolacton an der Meerschweinchenhaut keine sensibilisierende Wirkung gezeigt hat; es existieren allerdings keine weiteren Angaben über diesen Versuch.

Nach subchronischer oraler Verabreichung von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 56 bis 900 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 3 Monaten sind bei Ratten in den hohen Dosierungen vorübergehend sedative Effekte sowie erhöhte Mortalität beobachtet worden. Ab einer Dosis von 450 mg/kg Körpergewicht hat sich eine Körpergewichtsretardierung (männliche Tiere) gezeigt. Histopathologisch sind ab einer Dosis von 56 mg/kg Körpergewicht Entzündungen der Nasenschleimhaut festgestellt worden, die auf eine mögliche Aspiration der Testsubstanz zurückgeführt worden sind. Bei Mäusen sind bei 90tägiger oraler Applikation von Dosen von 65 bis 1050 mg/kg Körpergewicht ab 262 mg/kg Körpergewicht ebenfalls vorübergehende sedative Effekte und in der höchsten applizierten Dosis von 1050 mg/kg Körpergewicht erniedrigte Körpergewichte (männliche Tiere) sowie erhöhte Mortalität beobachtet worden. Die 90tägige orale Verabreichung von  $\gamma$ -Butyrolacton mit dem Futter in Dosen von 70 bis 280 mg/kg Körpergewicht ist von Hunden schädigungslos vertragen worden.

Das gentoxische Potential von  $\gamma$ -Butyrolacton ist in zahlreichen in vitro- und in vivo-Testsystemen umfassend untersucht worden. Es liegen u. a. Ergebnisse aus in vitro-Prüfungen hinsichtlich einer gentoxischen Wirkung in Salmonella/Mikrosomen-Testsystemen, an Escherichia coli, Schizosaccharomyces pombe und Saccharomyces cerevisiae sowie im HPRT-Test an V79-Zellen, hinsichtlich einer chromosomenschädigenden Wirkung in Chromosomenaberrationstesten an CHO- und RL1-Zellen, hinsichtlich einer DNA-schädigenden Wirkung in DNA-Repair-Testsystemen an Escherichia coli, Bacillus subtilis, Saccharomyces cerevisiae und CHO-Zellen, im

SCE-Test an CHO-Zellen und UDS-Test an HeLa-Zellen sowie hinsichtlich der Induktion von Rekombinationen und Genommutationen an *Saccharomyces cerevisiae* vor. In vivo ist die gentoxische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton in Mikronukleustesten an der B6C3F1- und der CD1-Maus, im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test und im Augen-Mosaik-Test an *Drosophila melanogaster* sowie hinsichtlich der Induktion diploider Spermien an der NMRI-Maus geprüft worden. Es haben sich keine Hinweise auf eine relevante gentoxische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton ergeben.

Im chronischen Versuch über 2 Jahre haben sich nach oraler Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von bis zu 450 mg/kg Körpergewicht (Ratten) bzw. 525 mg/kg Körpergewicht (Mäuse) für männliche und weibliche Ratten und weibliche Mäuse keine Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton ergeben. Bei männlichen Mäusen hat sich im Nebennierenmark eine marginal erhöhte Inzidenz an Phäochromozytomen gezeigt, die auch über den historischen Kontrollwerten gelegen hat. In weiteren Kanzerogenitätsstudien an Mäusen mit oraler Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton per Schlundsonde bzw. mit dem Futter haben sich keine erhöhten Tumorinzidenzen ergeben. Nach chronischer dermalen Applikation sind bei Mäusen ebenfalls keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet worden. In einem in vitro-Zelltransformationstest an BHK-Zellen ist ein positives Ergebnis berichtet worden. Aufgrund der Ergebnisse der Langzeitstudien scheint  $\gamma$ -Butyrolacton kein relevantes kanzerogenes Potential zu besitzen.

$\gamma$ -Butyrolacton zeigt bei Ratten nach oraler Gabe von Dosen bis zu 500 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen nach inhalativer Applikation bis zur höchsten geprüften Konzentration von 5000 mg/m<sup>3</sup> keine maternaltoxische, keine embryo- oder fetotoxische und keine teratogene Wirkung. Die wiederholte Verabreichung von  $\gamma$ -Butyrolacton im Trinkwasser (1 bzw. 2 %) hat bei noch nicht geschlechtsreifen männlichen Ratten zu erniedrigten Testesgewichten geführt. Die 5malige intraperitoneale Injektion von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen bis zu 1128  $\mu$ g/kg Körpergewicht hat bei männlichen Mäusen keine Spermienkopfanomalien bewirkt.

$\gamma$ -Butyrolacton wird zu den neuroaktiven Substanzen gerechnet, die auf die Katecholamin-Rezeptoren des Gehirns wirken. Seine in hohen Dosen sedative bzw. narkotische Wirkung, die in einer Vielzahl von neuropharmakologischen Studien untersucht worden ist, wird auf den Metaboliten  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure zurückgeführt.

Zusätzlich haben sich in weiteren Untersuchungen analgetische, antikonvulsive, reizleitungshemmende und motilitätsreduzierende Effekte sowie Wirkungen auf das dopaminerge System gezeigt.

Nach oraler Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton wird beim Menschen im Harn vermehrt S-3,4-Dihydroxybutyrat,  $\gamma$ -Hydroxybutyrat und Glykolsäure ausgeschieden. Beim Menschen, insbesondere bei Kindern, ist mehrfach über akzidentelle Vergiftungsfälle durch  $\gamma$ -Butyrolacton-haltige Publikumsprodukte berichtet worden. An Symptomen werden Bewußtlosigkeit und Koma beschrieben, die jedoch keine bleibenden Schäden hinterlassen haben.  $\gamma$ -Butyrolacton bewirkt bei gesunden freiwilligen Versuchspersonen Schlaf. Beim Menschen besitzt  $\gamma$ -Butyrolacton an der Haut keine reizende oder sensibilisierende Wirkung.

## Summary and assessment

*In rat studies,  $\gamma$ -butyrolactone is absorbed rapidly and completely from the gastrointestinal tract upon oral administration, with peak plasma levels being reached within a few minutes. Following dermal application to the skin of rats, absorption rates of 7 and 11% have been ascertained, depending on the source of information. The elimination half-life from plasma is 0.3 hours in the rat. Catalysed by lactonases,  $\gamma$ -butyrolactone is rapidly metabolised to  $\gamma$ -hydroxybutyric acid, which is further catabolised to carbon dioxide. The citric acid cycle and  $\beta$ -oxidation are suggested as mechanisms of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid catabolism to  $\text{CO}_2$ . Following intraperitoneal administration of  $^{14}\text{C}$ -labelled  $\gamma$ -butyrolactone, rats were found to eliminate approx. 60% of the administered radioactivity as  $\text{CO}_2$  in the exhaled air within 2,5 hours.*

*On single oral administration,  $\gamma$ -butyrolactone has proved harmful in the rat, mouse and guinea pig, with  $\text{LD}_{50}$  values being in the range from 500 to 1800 mg/kg body weight. Acute toxicity is low following single dermal application and inhalation exposure, the dermal  $\text{LD}_{50}$  for guinea pigs being > 5640 mg/kg body weight and the  $\text{LC}_{50}$  values found in rats after 4-hours' inhalation being > 2680 and > 5100 mg/m<sup>3</sup>, depending on the source of information. On intraperitoneal administration,  $\text{LD}_{50}$  values determined in rats were 200 to 1580 mg/kg body weight, while in mice they were 200 to 1470 mg/kg body weight. Following intravenous injection, an  $\text{LD}_{50}$  value of 880 mg/kg body weight was reported. The clinical signs of toxicity seen after oral and intraperitoneal administration include, inter alia, salivation, lying on the abdomen or side, apathy, atonia and dyspnoea, and independently of the route of administration, a narcotic effect is observed. When rats received 5 or 12 oral doses of  $\gamma$ -butyrolactone, observations at and above a dose of 600 mg/kg body weight included deaths, sedative and narcotic effects as well as retarded body weight development. In mice, 12 oral administrations of up to 1400 mg/kg body weight resulted in death at the high dose level. Starting at a dose level of 350 mg/kg body weight, sedative effects and breathing difficulties were noted. In exploratory studies, 5 exposures to  $\gamma$ -butyrolactone at a concentration level of approx. 2668 mg/m<sup>3</sup> were tolerated without signs of toxicity by rats, rabbits and guinea pigs, whereas cats exhibited panting respiration, reeling and vomiting, and mice showed reeling and lying on the side.*



*$\gamma$ -Butyrolactone causes no or only mild irritation to the skin of the rabbit but is moderately to severely irritating to the rabbit eye.*

*It has been reported that  $\gamma$ -butyrolactone has no sensitising effect on guinea pig skin; however, there are no further details of the study.*

*Following subchronic oral administration of  $\gamma$ -butyrolactone at dose levels of 56 to 900 mg/kg body weight for a period of 3 months, rats showed transient sedative effects and increased mortality at the high doses. From 450 mg/kg body weight, body weight retardation was noted (in the males). Histopathologically, dose levels of and above 56 mg/kg body weight were observed to be associated with inflammation of the nasal mucosa, a finding which was attributed to possible aspiration of the test substance. In mice, 90-day oral administration of doses in the range from 65 to 1050 mg/kg body weight was also found to cause transient sedative effects from 262 mg/kg body weight, and at the highest dose of 1050 mg/kg body weight, decreased body weights (males) as well as increased mortality were observed. Dogs tolerated 90-day oral administration of  $\gamma$ -butyrolactone doses of 70 to 280 mg/kg body weight in their food without harm.*

*The genotoxic potential of  $\gamma$ -butyrolactone has been comprehensively studied in numerous in-vitro and in-vivo test systems. Results are available from, inter alia, in-vitro studies of the chemical with regard to genotoxicity in Salmonella/microsome assay systems, in Escherichia coli, Schizosaccharomyces pombe and Saccharomyces cerevisiae as well as in the HPRT test in V79 cells; with respect to the chemical's clastogenic potential in chromosome aberration tests in CHO and RL1 cells; regarding its DNA-damaging effects in DNA repair test systems in Escherichia coli, Bacillus subtilis, Saccharomyces cerevisiae and CHO cells, in the SCE test in CHO cells and the UDS test in HeLa cells as well as with regard to the induction of recombinations and genomic mutations in Saccharomyces cerevisiae. In vivo, the genotoxic effects of  $\gamma$ -butyrolactone have been investigated in micronucleus tests conducted in B6C3F1 and CD1 mice, in the sex-linked recessive lethal test and the eye mosaic assay in Drosophila melanogaster as well as with regard to induction of diploid spermatozoa in the NMRI mouse. No findings have been reported which would indicate that  $\gamma$ -butyrolactone has a relevant genotoxic potential.*

*In a 2-year chronic toxicity study with oral administration of  $\gamma$ -butyrolactone at dose levels of up to 450 mg/kg body weight (rats) and 525 mg/kg body*

weight (mice), there were no indications in male and female rats or in female mice that the chemical had a carcinogenic potential. The male mice were found to have, in the adrenal medulla, a marginally increased incidence of pheochromocytoma, which was also higher than the frequency seen in the historical controls. Further carcinogenicity studies in which mice were treated with oral doses of  $\gamma$ -butyrolactone by gavage or in the feed revealed no increase in the incidence of tumours. Similarly, no increased tumour frequencies were observed in mice after chronic dermal application. An *in-vitro* cell transformation test using BHK cells is reported to have given a positive result. From the data of the long-term studies, it appears that  $\gamma$ -butyrolactone has no relevant carcinogenic potential.

In rats and rabbits, oral  $\gamma$ -butyrolactone doses of up to 500 mg/kg body weight and inhalation exposure up to the highest test concentration of 5000 mg/m<sup>3</sup>, respectively, caused no maternal toxicity, embryotoxicity, fetotoxicity or teratogenicity. Repeated administration of  $\gamma$ -butyrolactone in the drinking water (1 and 2%) to sexually immature male rats resulted in decreased testicular weights. In male mice, 5 intraperitoneal injections of  $\gamma$ -butyrolactone at dose levels of up to 1128  $\mu$ g/kg body weight did not produce morphologically abnormal sperm heads.

$\gamma$ -Butyrolactone is classed with the neuroactive substances which act on the catecholamine receptors in the brain. The chemical's sedative and narcotic actions, which are seen at high doses and have been investigated in numerous neuropharmacological studies, is attributed to its metabolite,  $\gamma$ -hydroxybutyric acid.

In addition, further studies have demonstrated analgesic, anticonvulsive and motility-reducing effects, inhibition of the transmission of nerve impulses as well as actions on the dopaminergic system.

Upon oral administration of  $\gamma$ -butyrolactone to humans, urinary excretion of S-3,4-dihydroxybutyrate,  $\gamma$ -hydroxybutyrate and glycolic acid is increased. Cases of accidental poisoning in humans, particularly children, have repeatedly been reported in connection with consumer products which contained  $\gamma$ -butyrolactone. The signs of intoxication have been reported to include unconsciousness and coma, which did not, however, result in permanent damage.  $\gamma$ -Butyrolactone induces sleep in healthy volunteers. In humans,  $\gamma$ -butyrolactone causes no skin irritation or sensitisation.

## 2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	$\gamma$ -Butyrolacton
2.2	IUPAC-Name	Dihydro-2(3H)-furanon
2.3	CAS-Nr.	96-48-0
2.4	EINECS-Nr.	202-509-5

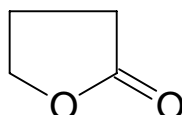
## 3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Agrisynth BLO  
gamma-BL  
 $\gamma$ -BL  
BLO  
BLON  
4-Butanolid  
1,4-Butanolide  
Butyric acid, 4-hydroxy-, gamma-lactone  
Butyric acid lactone  
Butyrolactone  
gamma-Butyrolactone  
 $\gamma$ -Butyrolactone  
4-Butyrolactone  
 $\gamma$ -Butyryl lactone  
Butyryl lactone  
4-Deoxytetronic acid  
2(3H)-Furanone, dihydro-  
GBL  
4-Hydroxybutanoic acid gamma lactone  
4-Hydroxybutanoic acid lactone  
4-Hydroxybuttersäurelacton  
gamma-Hydroxybutyric acid cyclic ester  
4-Hydroxybutyric acid, gamma lactone  
gamma-Hydroxybutyric acid lactone  
3-Hydroxybutyric acid lactone  
4-Hydroxybutyric acid, gamma-lactone  
gamma-Hydroxybutyrolactone

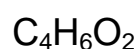
gamma-Lactone, 4-hydroxy-butanoic acid  
 2-Oxolanone  
 1-Oxacyclopentan-2-one  
 Tetrahydro-2-furanon  
 Tetrahydro-2-furanone

## 4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



## 5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	86,09	
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 44	(Falbe und Regitz, 1996; Hort und Taylor, 1991)
		- 43,53	(Mercker und Kieczka, 1985)
		- 43,5	(EC, 1996)
		- 43,3	(Lide und Frederikse, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	206	(Falbe und Regitz, 1996; Mercker und Kieczka, 1985)
		204	(Hort und Taylor, 1991; Lide und Frederikse, 1996)
		204 bis 206	(EC, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,42 (bei 20 °C)	(BASF, ohne Datum)
		0,344 (bei 20 °C)	(EC, 1996)
		1 (bei 35 °C)	(EC, 1996)
		3,0 (bei 50 °C)	
		300 (bei 160 °C)	(BASF, ohne Datum)
5.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	1,129 (bei 20 °C)	(Falbe und Regitz, 1996; Hort und Taylor, 1991)
		1,128	(EC, 1996)
		1,1284 (bei 16 °C)	(Lide und Frederikse, 1996)

5.6	Löslichkeit in Wasser	in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar, mit Wasserdampf flüchtig (Falbe und Regitz, 1996; Mercker und Kieczka, 1985) mit Wasser mischbar (EC, 1996)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol, Ether, Aceton, Benzol, Methanol, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Propylenglykol, Polyethylenglykol 400 (GAF, 1971; Windholz et al., 1983) gut löslich in Aceton, Benzol, Diethylether und Ethanol (Lide und Frederikse, 1996) nur wenig löslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen (Hort und Taylor, 1991; Mercker und Kieczka, 1985)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	4,5 (10prozentige wäßrige Lösung) (GAF, 1971) 4 (bei 100 g/l und 20 °C) (EC, 1996)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 3,51 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,28 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

## 6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

### 6.1 Herstellung

Dehydrierung von 1,4-Butandiol an Kupferkatalysatoren (Mercker und Kieczka, 1985; Falbe und Regitz, 1996; Hort und Taylor, 1991); Reduktion von Maleinsäureanhydrid (Mercker und Kieczka, 1985; Falbe und Regitz, 1996; NTP, 1992); aus Acetylen und Formaldehyd, aus Ethylenchlorhydrin, Glutarsäure,  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure-Lösungen, Tetrahydrofuran oder Vinyl-essigsäure (Windholz et al., 1983).

### 6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

## 6.3 Verwendung

Lösungsmittel für Polyacrylnitril, Zelluloseacetat, Polystyrol, Schellack und Harze, Zusatz zu Bohrölen, Abbeizmitteln und Textilhilfsmitteln; in der organischen Synthese Reagenz für Acylierungs-, Kondensations-, Friedel-Crafts- und Wittig-Reaktionen; Ausgangsmaterial zur Herstellung von Pyrrolidon, N-Methyl- und Polyvinylpyrrolidon, Weichmachern, Kunstharzen, Piperidin und Methionin (Mercker und Kieczka, 1985; IARC, 1976; Falbe und Regitz, 1996). Zwischenprodukt zur Herstellung des Herbizids  $\gamma$ -2-Methyl-4-(chlorphenoxy)buttersäure und von  $\alpha$ -Acetobuttersäurelacton (Vorprodukt für Vitamin B1; Mercker und Kieczka, 1985); in Dauerwellenmitteln und Sonnenlotionen sowie in Pharmazeutika und als Nematizid, in Drucktinten, als Extraktionsmittel in der Petroleumindustrie, als Stabilisator für Chlorkohlenwasserstoffe und für Phosphor-basierte Pestizide (Mercker und Kieczka, 1985).

Selektives Lösungsmittel für Erdölkomponenten (Acetylen), andere landwirtschaftliche Chemikalien; Ausgangsmaterial für Synthesen von 2-Amino-4-(methylthio)-buttersäure, DL-Homoserin, 2-Amino-4-hydroxybuttersäure, Glutamin, Glutaminsäure und diversen Vitaminen; Fotografie, Farbstoffe und Pigmente, Detergenzien u. a. (GAF, 1971).

## 7 Experimentelle Befunde

### 7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

#### ***Resorption und Verteilung***

$\gamma$ -Butyrolacton wurde in den nachfolgend beschriebenen Versuchen an der Ratte rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dermal appliziertes  $\gamma$ -Butyrolacton wurde in Abhängigkeit der Vorbehandlung der Rattenhaut (mechanische Enthaarung bzw. mechanische und anschließende chemische Enthaarung) mit einer Resorptionsrate von 7 bzw. 11 % resorbiert (Fung et al., 1979; Guidotti und Ballotti, 1970; Lettieri und Fung, 1978 a, b):

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (200 bis 250 g, 6 Tiere/Versuchsansatz) erhielten einmal 500 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht entweder

oral, intraperitoneal oder intravenös. Die Autoren analysierten über 60 Minuten nach der Applikation in Blut und Gehirn  $\gamma$ -Butyrolacton und  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure, den primären Metaboliten der Verbindung. Im Blut lag nach oraler Applikation zeitunabhängig die  $\gamma$ -Butyrolacton-Konzentration bei 3 bzw. 5/6 Tieren unter der Nachweisgrenze von 18  $\mu\text{g/ml}$ ; bei den restlichen Tieren wurden zeitunabhängig Werte zwischen 22,5 und 82,5  $\mu\text{g/ml}$  analysiert. Die Werte für den primären Metaboliten  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure erreichten nach 15 Minuten ihr Maximum von 611  $\mu\text{g/ml}$  und betrugen nach 60 Minuten noch 466  $\mu\text{g/ml}$ . Nach intraperitonealer bzw. intravenöser Applikation zeigte sich ebenfalls ein sehr rascher Abbau des  $\gamma$ -Butyrolactons in  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure. Die  $\gamma$ -Butyrolacton-Konzentration im Blut betrug 5 Minuten nach der intraperitonealen Applikation 63  $\mu\text{g/ml}$  und nach 60 Minuten 22,5  $\mu\text{g/ml}$ , wobei nach 60 Minuten nur noch bei 2/6 Tieren die Werte über der Nachweisgrenze lagen. Nach intravenöser Applikation betrug der 5-Minuten-Wert 85  $\mu\text{g/ml}$  und nach 15 Minuten war kein  $\gamma$ -Butyrolacton mehr nachweisbar. Die  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure-Konzentrationen fielen nach der intraperitonealen Applikation von maximal 694  $\mu\text{g/ml}$  (5-Minuten-Wert) auf 521  $\mu\text{g/ml}$  nach 60 Minuten und bei intravenöser Applikation von maximal 550  $\mu\text{g/ml}$  (15-Minuten-Wert) auf 430  $\mu\text{g/ml}$  nach 60 Minuten. Im Gehirn waren nach oraler Applikation maximal 37  $\mu\text{g}$   $\gamma$ -Butyrolacton/g nach 30 Minuten und maximal 98,9  $\mu\text{g}$   $\gamma$ -Hydroxybuttersäure/g nach 60 Minuten nachweisbar. Nach intraperitonealer Applikation wurden im Gehirn 170  $\mu\text{g}$   $\gamma$ -Butyrolacton/g nach 3 Minuten und zeitunabhängig 14,8 bis 29,1  $\mu\text{g}$   $\gamma$ -Butyrolacton/g nach 15 bis 60 Minuten analysiert; die  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure-Konzentration erreichte nach 30 Minuten ihren Maximalwert von 191,6  $\mu\text{g/g}$  und war nach 60 Minuten auf 129,1  $\mu\text{g/g}$  abgefallen (keine Messung im Gehirn nach intravenöser Applikation; Guidotti und Ballotti, 1970). Aus den Daten kann auf eine sehr rasche und wohl vollständige Resorption von  $\gamma$ -Butyrolacton aus dem Gastrointestinaltrakt und sehr rasche Metabolisierung in  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure geschlossen werden.

Weitere Versuche zur Resorption von  $\gamma$ -Butyrolacton wurden an mindestens 3, meist 4 männlichen Sprague-Dawley-Ratten (260 bis 340 g; keine genauen Angaben zur eingesetzten Tierzahl)/Dosis und Behandlungsart durchgeführt. Die Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton (keine Angabe zur Reinheit) erfolgte oral per Schlundsonde in Dosen von 1,58 und 6,34 mmol (ca. 136 und 546 mg)  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht, intrakardial in einer Dosis von 1,58 mmol und intravenös in einer Dosis von 6,34 mmol  $\gamma$ -Butyro-

lacton/kg Körpergewicht. Beginnend unmittelbar nach der Applikation über einen Gesamtzeitraum von 3 bis 8 Stunden wurde der  $\gamma$ -Butyrolacton-Gehalt im Plasma analysiert. Dabei wurde analytisch nicht zwischen  $\gamma$ -Butyrolacton und  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure, dem primären Metaboliten von  $\gamma$ -Butyrolacton, unterschieden, da in früheren Versuchen der Autoren nach Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton im Rattenblut ausschließlich  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure nachweisbar gewesen war. Nach intrakardialer Gabe von 136 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht betrug der Plasmaspiegel unmittelbar nach der Applikation 500  $\mu\text{g/ml}$ , nach 30 Minuten etwa 400  $\mu\text{g/ml}$ , nach 2 Stunden etwas über 100  $\mu\text{g/ml}$  und war nach 2½ Stunden auf unter 50  $\mu\text{g/ml}$  abgefallen. Nach oraler Verabreichung von 136 mg/kg Körpergewicht erreichte der Plasmaspiegel seinen Maximalwert von ca. 350  $\mu\text{g/ml}$  nach 15 bis 30 Minuten und fiel mit einer Eliminationshalbwertszeit von 0,3 Stunden innerhalb von 3 Stunden auf ca. 25  $\mu\text{g/ml}$  ab. Über ca. 3 Stunden nach der oralen Verabreichung von 546 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht lagen die Plasmaspiegel, wie auch nach intravenöser Applikation der entsprechenden Dosis, bei Werten  $\geq 1000 \mu\text{g/ml}$ . 4 Stunden nach der oralen Applikation betrug die Plasmakonzentration etwa 800  $\mu\text{g/ml}$ , nach 6 Stunden ca. 450  $\mu\text{g/ml}$  und nach 8 Stunden etwas über 100  $\mu\text{g/ml}$ . Nach intravenöser Injektion fielen die Plasmawerte etwas schneller ab und lagen nach 8 Stunden bei ca. 55  $\mu\text{g/ml}$  (genauere Ablesungen der graphischen Darstellung nicht möglich). In Versuchen zur dermalen Resorption wurden männlichen Sprague-Dawley-Ratten (275 bis 525 g) 6,34 mmol (ca. 546 mg)  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht unverdünnt auf die mechanisch bzw. mechanisch und chemisch enthaarte Haut für 4 Stunden appliziert. Die perkutane Aufnahme war in ihrem zeitlichen Verlauf abhängig von der Vorbehandlung der Rattenhaut. Wurde die Haut nur rasiert, stieg der Plasmaspiegel langsam an und erreichte sein Maximum von ca. 150  $\mu\text{g/ml}$  nach 1,5 bis 2 Stunden, wurde die Haut jedoch nach dem Rasieren mit einem kommerziellen Haarentfernungsmittel (Thioglykolsäure-Formulierung) behandelt, war bereits ca. 10 Minuten nach dem Auftragen von  $\gamma$ -Butyrolacton der maximale Plasmagehalt von ca. 175  $\mu\text{g/ml}$  erreicht. Aufgrund der Flächen unter den Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC-Werte) ergaben sich, bezogen auf den Wert nach intravenöser Applikation, Resorptionsraten von 85 und 98 % nach oraler Applikation und von 7 bzw. 11 % nach dermalen Applikation auf die mechanisch bzw. mechanisch und chemisch enthaarte Haut (Fung et al., 1979; Lettieri und Fung, 1978 a, b).



Auch in einer weiteren Studie wurde nach Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton im Blut die Summe aus  $\gamma$ -Butyrolacton und  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure analysiert. Bei den 5 eingesetzten männlichen Ratten fiel nach intravenöser Applikation von 500 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht die Blutkonzentration von 13  $\mu\text{mol}$  (ca. 1119  $\mu\text{g}$ )/ml (1-Minuten-Wert) auf ca. 6,5  $\mu\text{mol}$  (ca. 560  $\mu\text{g}$ )/ml nach 45 Minuten und betrug nach 3 Stunden nur noch ca. 1  $\mu\text{mol}$  (ca. 86  $\mu\text{g}$ )/ml. Die Konzentrationen im Muskelgewebe lagen deutlich über denen im Fettgewebe (genauere Angaben aufgrund unklarer Dimensionsangabe nicht möglich; Roth und Giarmann, 1966).

Im Gehirn von unbehandelten Ratten konnte für  $\gamma$ -Butyrolacton und  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure zusammen eine Konzentration von etwa 1 bis 2 mmol (ca. 86 bis 172 mg bezogen auf  $\gamma$ -Butyrolacton)/kg nachgewiesen werden. Im Gehirngewebe eines verstorbenen Patienten (multiple Myelome, Nierenversagen und Pneumonie) wurden 3 Stunden nach Todeseintritt 0,2 bis 0,3 mmol (ca. 17 bis 26 mg bezogen auf  $\gamma$ -Butyrolacton)/kg analysiert (Fishbein und Bessman, 1964).

In vitro wurde die Resorption von  $\gamma$ -Butyrolacton an isolierten und evertierten Dünndarmproben von Sprague-Dawley-Ratten geprüft. Bei 37 °C wurden 12 cm lange Darmstücke mit der Mucosa nach außen Konzentrationen von 0,4, 0,8 und 1,2 M (ca. 34, 69 bzw. 103 mg/ml) ausgesetzt und der Transport der Verbindung von der mucosen Seite auf die seröse Seite der Darmproben über einen Zeitraum von 25 Minuten gemessen. Die Flußraten betragen ca. 30, 60 bzw. 70  $\mu\text{mol}$  (ca. 2,6, 5,2 bzw. 6 mg)  $\gamma$ -Butyrolacton/Minute. Bei der Konzentration von 0,4 M wurden mit konstanten Flußraten innerhalb von 25 Minuten ca. 780  $\mu\text{mol}$  (ca. 67 mg) auf der serösen Seite analysiert (Arena und Fung, 1980).

Anlässlich plastischer Brustoperationen angefallene Humanhautstücke gesunder weiblicher Patientinnen wurden in einer Franz-Diffusionszelle auf ihre Permeabilität für verschiedene Lösungsmittel untersucht. Bei einer Nachweisgrenze von 0,2 ppm betrug die Permeabilitätsrate der Hautproben für  $\gamma$ -Butyrolacton  $1,1 \pm 0,1 \text{ g/m}^2 \times \text{Stunde}$  (Ursin et al., 1995).

### ***Biotransformation und Ausscheidung***

$\gamma$ -Butyrolacton wird durch Laktonasen rasch und quantitativ in  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure umgesetzt. Laktonasen wurden im Humanblut und bei Ratten

in Blut und Leber, nicht aber in Gehirn, Milz, Niere, Herz, Zwerchfell, Lunge, Skelettmuskel und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen. Das aus Humanplasma gewonnene Enzym war deutlich aktiver als das aus Rattenlebermikrosomen isolierte Enzym. Auch die Umsetzung im Humanserum war mit einem  $K_m$ -Wert von  $2,7 \times 10^{-2}$  M effektiver als im Rattenserum ( $K_m$ -Wert  $1,6 \times 10^{-2}$  M; Fishbein und Bessman, 1966 a, b; Roth und Giarman, 1965, 1966). In vitro in Versuchen mit Rattenblut betrug die Halbwertszeit für die Umsetzung von  $\gamma$ -Butyrolacton in  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure weniger als eine Minute. Die Hydrolyse erfolgte im Serum und im Plasma, nicht im Erythrozytenhämolysat. Im Rattenplasma waren nach 15 Minuten 92 % und nach 30 Minuten 100 %, im Erythrozytenhämolysat nach 30 Minuten nur 3 % hydrolysiert. Die Hydrolyserate im Rattenleberhomogenat betrug nach 15 Minuten 87 % und nach 60 Minuten 94 %. In Katzenblut wurde  $\gamma$ -Butyrolacton langsamer als in Rattenblut hydrolysiert. Auch in Serumproben von Kaninchen und Meerschweinchen erfolgte eine Hydrolyse von  $\gamma$ -Butyrolacton (keine genaueren Angaben). Die einzelnen Medien wurden mit  $1,3 \times 10^{-2}$  M  $\gamma$ -Butyrolacton bei 37 °C inkubiert (Roth und Giarman, 1965, 1966).

Nach oraler Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde festgestellt, daß  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure im Intestinaltrakt auch nicht enzymatisch durch Hydrolyse entstehen kann (keine weiteren Angaben; NTP, 1992).

Die Ergebnisse einiger Studien aus den 60er Jahren, in denen eine Umwandlung von  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure in  $\gamma$ -Butyrolacton und/oder selektiv  $\gamma$ -Butyrolacton im Blut und Hirngewebe analysiert wurde (z. B. Bessman und Skolnik, 1964; Giarman und Roth, 1964), sind nach Überprüfung der Analysenverfahren durch eine andere Arbeitsgruppe als nicht relevant zu betrachten, da nachgewiesen wurde, daß die angewandten Analysenverfahren fehlerhaft waren (Lettieri und Fung, 1978 c).

Es wurde postuliert, daß die  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure nach einer Oxidation zu Butandisäure (auch als Bernsteinsäure oder Succinat bezeichnet) im Zitronensäure-Zyklus zu  $\text{CO}_2$  und/oder über eine  $\beta$ -Oxidation zu  $\text{CO}_2$  abgebaut wird (Fishbein und Bessman, 1964; Roth und Giarman, 1966).

In vivo wurden  $^{14}\text{C}$ -markiertes  $\gamma$ -Butyrolacton und  $^{14}\text{C}$ -markierte  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure schnell zu  $^{14}\text{CO}_2$  metabolisiert. Nach einer einmaligen intravenösen Applikation einer Dosis von 2  $\mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ - $\gamma$ -Hydroxybuttersäure (spezifische Aktivität 5,478 mCi/mmol) waren bei Ratten die ersten  $^{14}\text{CO}_2$ -Spuren

bereits nach weniger als 4 Minuten in der Atemluft nachweisbar. Das Maximum der  $^{14}\text{CO}_2$ -Ausscheidung wurde nach 15 Minuten erreicht. 60 % der gesamten  $^{14}\text{C}$ -Radioaktivität wurden innerhalb von 2½ Stunden als  $^{14}\text{CO}_2$  mit der Atemluft ausgeschieden. Nach Applikation der gleichen Dosis von  $^{14}\text{C}$ - $\gamma$ -Butyrolacton (2  $\mu\text{Ci}$ ) trat das Maximum der  $^{14}\text{C}$ -Konzentration in der Atemluft nach knapp 20 Minuten auf. Die Expiration von  $^{14}\text{CO}_2$  verlief in ähnlicher Weise wie bei  $^{14}\text{C}$ - $\gamma$ -Hydroxybuttersäure. Die Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten der  $^{14}\text{CO}_2$ -Maxima nach der  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure- und der  $\gamma$ -Butyrolacton-Applikation war nach Diskussion der Autoren vermutlich in der Zeitdauer begründet, die für die Metabolisierung von  $\gamma$ -Butyrolacton zu  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure vom Organismus benötigt wurde. Angaben zu einer  $^{14}\text{C}$ -Ausscheidung mit dem Urin und/oder den Faeces und der Restaktivität im Körper fehlen (Roth und Giarman, 1965, 1966).

## 7.2 Akute und subakute Toxizität

### ***Akute Toxizität***

Die Daten zur akuten Toxizität von  $\gamma$ -Butyrolacton sind in Tabelle 1 dargestellt. Nach einmaliger oraler Gabe erwies sich die Substanz mit  $\text{LD}_{50}$ -Werten für Ratte, Maus und Meerschweinchen zwischen 500 und 1800 mg/kg Körpergewicht als gesundheitsschädlich. Die akute Toxizität nach einmaliger dermalen bzw. inhalativer Applikation ist mit einem dermalen  $\text{LD}_{50}$ -Wert für Meerschweinchen von > 5640 mg/kg Körpergewicht (Fassett, 1967) bzw. mit 4-Stunden- $\text{LC}_{50}$ -Werten für Ratten von > 2680 mg/m<sup>3</sup> (HRC, 1991) und > 5100 mg/m<sup>3</sup> (Monsanto, 1986) gering. Nach intraperitonealer Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton wurden für Ratten  $\text{LD}_{50}$ -Werte von 200 bis 1580 mg/kg Körpergewicht und für Mäuse von 200 bis 1470 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Nach intravenöser Gabe wurde ein  $\text{LD}_{50}$ -Wert von 880 mg/kg Körpergewicht mitgeteilt (Hampel und Hapke, 1968). An Symptomen wurden nach oraler und intraperitonealer Gabe u. a. Salivation, Bauch- und Seitenlage, Apathie, Atonie und Atemnot (BASF, 1960, 1961) und unabhängig vom Zufuhrweg eine narkotische Wirkung beschrieben. Bei Ratten war die Sektion nach oraler, inhalativer und intraperitonealer Applikation ohne Befund (BASF, 1960, 1961; HRC, 1991).

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von $\gamma$ -Butyrolacton					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Applikationsart	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	ca. 1580	approximative LD <sub>50</sub> ; Taumeln, Bauch- und Seitenlage, Narkose; Sektion ohne Befund	7 Tage	BASF, 1960
Ratte	oral	1540	LD <sub>50</sub>	k.A.	RTECS, 1997
Ratte	oral	1800	LD <sub>50</sub>	k.A.	Kvasov, 1974
Ratte	oral	ca. 1690	LD <sub>50</sub>	k.A.	ITL, 1952
Ratte	oral	800 - 1600	LD <sub>50</sub>	k.A.	Fassett, 1967
Maus, NMRI/Han	oral	1260	LD <sub>50</sub>	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Maus	oral	1720	LD <sub>50</sub>	k.A.	RTECS, 1997
Maus	oral	800 - 1600	LD <sub>50</sub>	k.A.	Fassett, 1967
Meerschweinchen	oral	ca. 1690	LD <sub>50</sub>	k.A.	ITL, 1952
Meerschweinchen	oral	500 - 700	LD <sub>50</sub>	k.A.	Freifeld und Hort, 1967
Kaninchen	oral	ca. 1800  ca. 900  ca. 450	eingesetztes Tier nach 6 Tagen gestorben; Bauch- und Seitenlage, Apathie, Atonie, Krämpfe, Atemnot, Salivation; Sektion: geringgradiges Lungenödem von 2 eingesetzten Tieren überlebt; Apathie, Atonie, Seitenlage und Narkose, nach 24 Stunden reversibel von 2 eingesetzten Tieren symptomlos vertragen	k.A.	BASF, 1960
Katze	oral	ca. 900  ca. 450	eingesetztes Tier nach einem Tag gestorben; Apathie, Atonie, Bauchlage, erschwerte Atmung, Salivation und Narkose; Sektion: emphysematöse Blähung der Lunge, Verfettung von Leber und Nieren, Harnblasendilatation von 2 eingesetzten Tieren überlebt; Taumeln, Apathie, Atonie, Seitenlage, Salivation und Narkose, nach 24 Stunden reversibel	k.A.	BASF, 1960
Meerschweinchen	dermal	5640	LD <sub>50</sub>	k.A.	Fassett, 1967
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	inhalativ (4 Stunden)	> 2680	LC <sub>50</sub> ; herabgesetzte Aktivität und Exophthalmus, vorübergehend verminderte Futteraufnahme bei den männlichen Tieren; Sektion ohne Befund	14 Tage	HRC, 1991
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	inhalativ (4 Stunden)	> 5100	LC <sub>50</sub> ; unmittelbar nach der Exposition flache Atmung, Hypoaktivität, Prostration, Nasenausfluß; Sektion ohne Befund	14 Tage	Monsanto, 1986

**Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von  $\gamma$ -Butyrolacton**

Spezies, Stamm, Geschlecht*	Applikationsart	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	inhalativ (8 Stunden)	bei 20 °C gesättigte Atmosphäre	Inhalations-Risiko-Test; von 6 eingesetzten Tieren symptomlos vertragen	7 Tage	BASF, 1960
Ratte, Sprague-Dawley, Holtzmann, männlich	intraperitoneal	800	LD <sub>50</sub>	14 Tage	Benda und Perlès, 1960; Sprince et al., 1966
Ratte	intraperitoneal	ca. 1580	approximative LD <sub>50</sub> ; tiefe Narkose; Sektion der überlebenden Tiere ohne Befund	8 Tage	BASF, 1961
Ratte, Wistar, männlich	intraperitoneal	1000	LD <sub>50</sub> ; nach 400 oder 500 mg/kg Körpergewicht tiefer Schlaf, Verlust von Aufricht- und Schmerzreflexen	k.A.	Sieroslawska, 1965
Ratte	intraperitoneal	200 - 400	LD <sub>50</sub> ; Spättodesfälle nach 2 Wochen	k.A.	Fassett, 1967
Ratte, Albino, männlich	intraperitoneal	200 400 700 - 800	herabgesetzte Spontanaktivität für 87 Minuten, Abfall der Körpertemperatur um 0,7 °C Herabsetzen der Spontanaktivität für 3 Stunden, Abfall der Körpertemperatur um 0,5 °C unmittelbar nach der Injektion, danach Hyperthermie Herabsetzen der Spontanaktivität für 5 bis 8 Stunden, Abfall der Körpertemperatur, danach Hyperthermie	k.A.	Borbély und Huston, 1972
Ratte	intraperitoneal	350 - 700	innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion Schlaf mit Reflexverlust	k.A.	Benda und Perlès, 1960
Ratte, Wistar, männlich	intraperitoneal	200 300 400 500	kein Effekt nach 11 Minuten Koordinationsverlust nach 10,5 Minuten Seitenlage nach 7,3 Minuten Seitenlage	k.A.	Jouany et al., 1960
Maus	intraperitoneal	ca. 1470	approximative LD <sub>50</sub> ; Taumeln, Bauch- bzw. Seitenlage und Atemnot; Sektion ohne Befund	7 Tage	BASF, 1960
Maus, R3, männlich	intraperitoneal	1100	LD <sub>50</sub> ; nach 400 oder 500 mg/kg Körpergewicht Verlust des Aufrichtreflexes und Verminderung von Schmerzreflexen; > 800 mg/kg Körpergewicht Atemlähmung	k.A.	Sieroslawska, 1965
Maus, NMRI/Han	intraperitoneal	880	LD <sub>50</sub>	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Maus	intraperitoneal	200 - 400	LD <sub>50</sub> ; Spättodesfälle nach 2 Wochen	k.A.	Fassett, 1967
Maus, B6C3F1, männlich	intraperitoneal	ca. 990	LD <sub>50</sub>	7 Tage	Salamone, 1981

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von $\gamma$ -Butyrolacton					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Applikationsart	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Maus, NMRI/Han	intraperitoneal	100 und 200  500	Sedierung 5 bis 8 Minuten nach der Injektion, 1 bis 1½ Stunden andauernd Tachypnoe, Bauchlage, klonische Krämpfe, nach 4 Stunden erholt	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Meerschweinchen	intraperitoneal	300  500  700 und 1000	Seitenlage mit mangelhafter Toleranz gegenüber Schmerzeinflüssen beginnend 10 Minuten nach der Injektion vollständige Toleranz gegenüber Schmerzeinflüssen, 3 Stunden andauernd vollständige Toleranz gegenüber Schmerzeinflüssen, Wirkungs-dauer 7 bzw. > 10 Stunden	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Katze	intraperitoneal	500  700  1000	tiefer Schlaf, der 15 Minuten nach der Injektion einsetzte; Erbrechen, Cornealreflex gelöscht, Pupillenreflex erhalten Seitenlage, 5 Minuten nach der Injektion zunehmende Atemdepression, Exitus nach einer Stunde Atemdepression, Bradykardie, Exitus nach 30 Minuten	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Ratte	intrazerebral	4 - 64 mg/Tier	kein Effekt	k.A.	Gessa et al., 1967
Maus, NMRI/Han	intravenös	880	LD <sub>50</sub>	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Maus, NMRI/Han	intravenös	100  300	Sedation 3 bis 5 Minuten nach der Injektion, eine Stunde andauernd absolute Bewegungslosigkeit, Bauchlage, Atemstörungen	k.A.	Hampel und Hapke, 1968
Kaninchen	intravenös	500	minimale letale Dosis	k.A.	Sieroslawska, 1965
Kaninchen	intravenös	500	einige Minuten nach der Injektion Schlaf	k.A.	Benda und Perlès, 1960
Hund	intravenös, subkutan oder intramuskulär	100 300  500  700	ohne Effekt Ataxie, leichte Sedation, Schlafneigung, Erbrechen, Salivation, Kotabsatz 3 bis 5 Minuten nach der Injektion Seitenlage, starke Salivation, Kotabsatz, Vokalisation, nach 15 Minuten tiefer Schlaf, keine Toleranz gegenüber Schmerzreizen Kotabsatz, Würgebewegungen, starke Vokalisation, nach 15 Minuten Toleranz gegenüber Schmerzreizen	k.A.	Hampel und Hapke, 1968

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von $\gamma$ -Butyrolacton					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Applikationsart	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Maus	subkutan	2500	letal; Sektion: Hyperämie in den Lungen, Blutungen im subkutanen Gewebe an der Injektionsstelle	k.A.	I.G. Farbenindustrie, 1940
		1000	1/3 Tieren gestorben; Bauchlage, erschwerte Atmung; Sektion: kleine Blutungen in der Lunge		
		500	überlebt; Taumeln, Bauchlage, erschwerte Atmung		
		100	vertragen		
* soweit angegeben k.A. keine Angaben					

Ende Tabelle 1

Je eine Katze, ein Kaninchen, ein Meerschweinchen und eine Ratte wurden einmal 3 Stunden lang gegenüber einer  $\gamma$ -Butyrolacton-Konzentration von 2000 bzw. 2100 mg/m<sup>3</sup> exponiert und nach 12 Tagen nochmals 8 Stunden lang (dynamischer Versuch). Es ließ sich keine Veränderung im Befinden der Tiere feststellen (keine weiteren Angaben; I.G. Farbenindustrie, 1940).

### **Subakute Toxizität**

Je 5 bis 10 Ratten erhielten dreimal bzw. zweimal wöchentlich innerhalb von 14 Tagen 452, 904 bzw. 1130 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht insgesamt 5mal oral verabreicht. Nach Gabe von 1130 mg/kg Körpergewicht verendeten innerhalb von 14 Tagen 2 von 10 Ratten. In den beiden niedrigeren Dosisgruppen traten keine Todesfälle auf. An klinischen Symptomen wurde ab einer Dosis von 904 mg/kg Körpergewicht ca. 20 Minuten nach der Applikation Narkose beobachtet, die meist 5 Stunden anhielt (keine weiteren Angaben; BASF, 1961).

In einem Vorversuch für eine 90-Tage-Studie erhielten Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Ratten (F344/N) an 5 Tagen/Woche insgesamt 12mal  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad > 97 %) in Maiskeimöl mit der Schlundsonde in Dosen von 0 (Kontrollen), 75, 150, 300, 600 oder 1200 mg/kg Körpergewicht. Alle männlichen und weiblichen Tiere der hohen Dosisgruppe starben innerhalb der ersten 3 Tage sowie ein männliches Tier

der 600 mg/kg-Gruppe an Tag 3. Die mittlere Körpergewichtszunahme der weiblichen Ratten der 600 mg/kg-Gruppe lag signifikant unter der der Kontrolltiere. Die Ratten zeigten kurz nach der Gabe von 600 oder 1200 mg/kg Körpergewicht eine liegende Haltung oder waren inaktiv mit unregelmäßiger und erschwelter Atmung. Bis in den letalen Dosisbereich bewirkte  $\gamma$ -Butyrolacton keine wesentlichen makroskopischen Veränderungen (keine weiteren Angaben; SRI, 1981; NTP, 1992).

Je 5 männliche und 5 weibliche B6C3F1-Mäuse erhielten in einem Vorversuch für eine 90-Tage-Studie  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad > 97 %; Lösungsmittel Maiskeimöl) per Schlundsonde in Dosen von 0 (Kontrollen), 87, 175, 350, 700 oder 1400 mg/kg Körpergewicht an 5 Tagen/Woche insgesamt 12mal verabreicht. Nach Gabe von 1400 mg/kg Körpergewicht starben bis zum Versuchsende alle männlichen und 4 der 5 weiblichen Tiere. Der durchschnittliche Körpergewichtszuwachs glich in allen Dosisgruppen dem der Kontrolltiere. Ab einer Dosis von 350 mg/kg Körpergewicht traten an klinischen Symptomen kurz nach der Applikation Liegen oder Inaktivität sowie unregelmäßige Atmung oder Dyspnoe auf. Bis in den letalen Dosisbereich bewirkte  $\gamma$ -Butyrolacton keine wesentlichen makroskopischen Veränderungen (keine weiteren Angaben; SRI, 1981; NTP, 1992).

Die Toxizität von  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad ca. 99,5 %) nach wiederholter Inhalation wurde orientierend an 2 Katzen, 2 Kaninchen, 2 Meerschweinchen, 4 Ratten und 10 Mäusen geprüft. Die Tiere wurden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 6 Stunden lang gegenüber einer Nominalkonzentration von ca. 760 ppm (entsprechend ca. 2668 mg/m<sup>3</sup>) exponiert. Eine der beiden Katzen zeigte am zweiten Versuchstag hechelnde Atmung, Taumeln und Erbrechen. Die beiden erstgenannten Symptome wurden auch am 3. und 5. Versuchstag beobachtet. Die Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten vertrugen die Exposition symptomlos. 760 ppm  $\gamma$ -Butyrolacton bewirkten bei einem Teil der Mäuse Taumeln und vorübergehende Seitenlage. 2 der Mäuse starben nach 4 bis 5 Expositionen, 2 weitere Mäuse innerhalb der 14tägigen Nachbeobachtungszeit. Da in einer unbehandelten Kontrollgruppe die Mortalität ebenfalls 4/10 Mäusen betrug, waren die Todesfälle durch  $\gamma$ -Butyrolacton nach dem Autor nicht mit Sicherheit auf die Substanz zurückzuführen. Die Sektion der verendeten Mäuse war ohne Befund (keine weiteren Angaben; BASF, 1960).



Je 10 bis 15 Ratten erhielten  $\gamma$ -Butyrolacton 3mal wöchentlich insgesamt 5mal intraperitoneal in Dosen von 452, 904 bzw. 1130 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Bis zum 14. Versuchstag starben in der oberen Dosisgruppe 2/10 und in der mittleren 2/15 Tieren. An klinischen Symptomen trat ca. 20 Minuten nach jeder Applikation eine meist 5 Stunden anhaltende Narkose auf (keine weiteren Angaben; BASF, 1961).

### 7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Hautreizwirkung von unverdünntem  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad ca. 99,5 %) wurde an der Rückenhaut von weißen Kaninchen geprüft. Die Einwirkungszeiten betragen 1, 5 und 15 Minuten sowie 20 Stunden (semiokklusiv). Auf das Kaninchenohr wurde die Substanz für 20 Stunden appliziert.  $\gamma$ -Butyrolacton erwies sich in diesen Versuchen selbst bei 20stündiger Applikationszeit als nicht reizend (BASF, 1960).

Weiterhin wurde die Hautverträglichkeit von 1 ml  $\gamma$ -Butyrolacton im Patch-Test an 6 Albino-Kaninchen geprüft. Die Bewertung an der rasierten Haut erfolgte nach 24 bis 72 Stunden. Es traten ein sehr leichtes, kaum wahrnehmbares und ein mittelschweres Erythem sowie ein sehr leichtes, kaum wahrnehmbares Ödem auf (keine weiteren Angaben, insbesondere zur Reversibilität der Befunde; Szirmai et al., 1989).  $\gamma$ -Butyrolacton erwies sich somit in dieser Studie als leicht reizend an der Haut.

4 Kaninchen wurden je 0,5 ml unverdünntes technisches  $\gamma$ -Butyrolacton auf die Haut appliziert. Nach 72 Stunden zeigten 3 der Tiere mäßige bis starke Erytheme mit Ödemen und ein Tier ein klar umschriebenes Erythem ohne Ödembildung. Aufgrund der Befunde wurde die Substanz als mäßig bis stark reizend an der Haut bewertet (keine weiteren Angaben, insbesondere zur Reversibilität der Befunde; Bio/dynamics, 1987).

Unverdünntes  $\gamma$ -Butyrolacton bewirkte nach 24stündiger Einwirkung an der Haut des Kaninchenohres keine Reizerscheinungen (keine weiteren Angaben; I.G. Farbenindustrie, 1940).

Zur Prüfung der Augenreizwirkung von unverdünntem  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad ca. 99,5 %) wurden weißen Kaninchen 50  $\mu$ l in den Konjunktivalsack eines Auges instilliert. Dabei kam es zu entzündlichen Reizungen und leichten Hornhauttrübungen, die nach 8 Tagen noch nicht wie-

der abgeklungen waren (BASF, 1960).  $\gamma$ -Butyrolacton erwies sich also in diesem Versuch als reizend am Auge.

Eine andere Untersuchung zur Augenreizwirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton erfolgte gemäß dem Code of Federal Regulations, 1500.42 (USA) an 6 Albinokaninchen. Nach der Instillation wurden die Augen nicht ausgewaschen. Nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 7 Tagen wurden die Befunde erhoben. Bei allen 6 Kaninchen kam es zu Reizungen der Konjunktiven, der Iris und der Cornea. Innerhalb der 7tägigen Nachbeobachtungsperiode waren die Befunde bei 5 Tieren abgeklungen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde unverdünntes  $\gamma$ -Butyrolacton als stark augenreizend bewertet (FDRL, 1977; GAF, 1985).

In einer Prüfung der Augenreizwirkung gemäß EEC Directive 67/548 wurden die Augen von 3 Kaninchen bis zu 14 Tage nach der Instillation von unverdünntem  $\gamma$ -Butyrolacton befundet. Es ergab sich ein durchschnittlicher maximaler Score von 39,3, aufgrund dessen  $\gamma$ -Butyrolacton von den Autoren als mäßig reizend am Auge bewertet wurde (keine weiteren Angaben; Gautheron et al., 1994 a).

Je 0,1 ml unverdünntes technisches  $\gamma$ -Butyrolacton wurde 4 Kaninchen in ein Auge instilliert. 24 Stunden nach der Instillation zeigten alle Tiere starke Reizungen der Konjunktiven (Rötung, Chemosis, Ausfluß und Nekrose), Veränderungen oder Schäden an der Iris, Hornhauttrübung und Ulzeration. Die Reizeffekte, einschließlich Pannus (Gefäßneubildung an der Corneaoberfläche) bei 3 Tieren, hielten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit nach 7 Tagen an. Aufgrund der Befunde wurde die Substanz als ätzend am Auge beurteilt (Bio/dynamics, 1987).

Auch in einem in vitro-Test zur Reizwirkung am Auge wurde  $\gamma$ -Butyrolacton als reizend bewertet. Für diesen Test wurden Corneae von Rindern in spezielle zweikammerige Halterungen eingespannt und für eine Stunde bei 32 °C inkubiert. Die Epithelseite der Cornea wurde anschließend gegenüber 0,5 ml  $\gamma$ -Butyrolacton in Konzentrationen von 20, 40, 60, 80 oder 100 % exponiert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert (6 Corneae/Konzentration). Danach wurde die Epithelseite gewaschen und weitere 2 Stunden inkubiert. Nach einer Recovery-Periode wurde die Opazität der Corneae gemessen. Sie betrug für eine Konzentration von 20 % 16,3, von 40 % 46,0, von 60 % 48,4, von 80 % 39,2 und von 100 % 35,8. Von

den Autoren wurden 0 bis 20 Opazitätseinheiten als leicht reizend, 21 bis 40 als leicht bis mäßig reizend, 41 bis 70 als mäßig reizend und ab 71 als stark reizend bezeichnet (Gautheron et al., 1992).

In weiteren in vitro-Studien mit der oben beschriebenen Versuchsanordnung, die parallel in 12 verschiedenen Laboratorien durchgeführt wurden, wurde unverdünntes  $\gamma$ -Butyrolacton mit einem durchschnittlichen Opazitätswert von 45,6 als mäßig reizend am Auge bewertet. Die Streubreite des Opazitätswertes von Labor zu Labor reichte von 30 bis 80. Pro Experiment wurden 12 Corneae mit der Testsubstanz behandelt, jeweils 3 Corneae dienten als Kontrolle (Gautheron et al., 1994 a).

#### **7.4 Sensibilisierende Wirkung**

Es wurde berichtet, daß  $\gamma$ -Butyrolacton an der Meerschweinchenhaut nicht sensibilisierend wirkte (keine weiteren Angaben; Fassett, 1967; GAF, 1986).

#### **7.5 Subchronische und chronische Toxizität**

Je 20 männliche und 20 weibliche Ratten (Food and Drug Research Laboratories-Stamm, 28 bis 30 Tage alt) erhielten 90 Tage lang  $\gamma$ -Butyrolacton im Futter in Dosen von 0 (Kontrollen), 100, 200 oder 400 mg/kg Körpergewicht/Tag. Todesfälle traten nicht auf. Die Behandlung wurde ohne klinische Symptome, ohne Veränderungen der hämatologischen, klinisch-chemischen oder Urinparameter (jeweils 5 Tiere/Gruppe befundet) und ohne substanzbedingte Organgewichtsveränderungen oder histopathologische Befunde vertragen (FDRL, 1970).

In einem Versuch zur subchronischen Toxizität von  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad > 97 %) wurden je 10 männlichen und 10 weiblichen F344/N-Ratten (Alter 51 Tage) 13 Wochen lang 0 (Kontrollen), 56, 112, 225, 450 bzw. 900 mg/kg Körpergewicht (Lösungsmittel Maiskeimöl) 5mal wöchentlich mittels Schlundsonde verabreicht. In der 900 mg/kg-Gruppe verendeten alle männlichen und eine weibliche Ratte bis zur 8. Versuchswoche. Die Dosis von 450 mg/kg Körpergewicht bewirkte bei den männlichen Tieren eine signifikante Retardierung der Körpergewichtsentwicklung. Bei den männlichen Tieren der niedrigeren Dosisgruppen und bei allen weiblichen Tieren

unterschied sich die Körpergewichtsentwicklung nicht von der der Kontrollen. Die Tiere der höchsten Dosisgruppe zeigten an klinischen Symptomen innerhalb einiger Minuten nach der Applikation Seitenlage, waren jedoch einige Stunden später äußerlich wieder normal. Bei den Ratten der 225 und 450 mg/kg-Gruppen trat nach der Dosierung Inaktivität auf. Nach 2 bis 3 Wochen hatten sich die Tiere sichtbar an die sedative Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton gewöhnt. In keiner Dosisgruppe unterschieden sich die Organgewichte von Gehirn, Herz, Niere, Leber, Lunge und Thymus von denen der Kontrolltiere. Makroskopisch wurden keine Veränderungen festgestellt. Nach umfassender histopathologischer Befundung wurden in allen Dosisgruppen bei den meisten Ratten Entzündungen der Nasenschleimhaut beobachtet. Diese Veränderungen waren fokal oder multifokal und bestanden aus kleinen Ansammlungen von Neutrophilen oder Makrophagen im Lumen oder in der Mucosa. Nach den Autoren sind ähnliche Veränderungen auch in anderen Schlundsondenversuchen beobachtet worden und möglicherweise auf den Rückfluß der sondierten Lösung in den Nasopharynx zurückzuführen. Weitere histopathologische Veränderungen ergaben sich nicht. Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt (SRI, 1981; NTP, 1992).

Unter den gleichen Versuchsbedingungen wurden je 10 männliche und 10 weibliche B6C3F1-Mäuse mit 0 (Kontrollen), 65, 131, 262, 525 bzw. 1050 mg  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad > 97 %)/kg Körpergewicht behandelt. In dieser Studie starben 3 männliche und eine weibliche Maus in der 1050 mg/kg-Gruppe. Das Körpergewicht der männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe lag bei Versuchsende ca. 11 % unter dem der Kontrolltiere, das der anderen Dosisgruppen war nicht beeinträchtigt. Die Gabe von 1050 und 525 mg/kg Körpergewicht bewirkte einige Minuten nach der Applikation Seitenlage, die nach einigen Stunden reversibel war. Nach Verabreichung von 262 mg/kg Körpergewicht wurde eine verminderte Aktivität beobachtet. Nach Dosen von 525 mg/kg Körpergewicht oder weniger verringerten sich diese Symptome nach 3 bis 4 Wochen. Die Organgewichte gleichen in allen Dosisgruppen denen der Kontrollen. Die makroskopische und histopathologische Untersuchung ergab keine substanzbedingten Befunde. Hämatologische und klinisch-chemische Parameter wurden nicht untersucht (SRI, 1981; NTP, 1992).

Je 3 männliche und 3 weibliche Beagle-Hunde erhielten  $\gamma$ -Butyrolacton in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,2, 0,4 oder 0,8 % für eine Stun-

de/Tag an 6 Tagen/Woche über 90 Tage mit dem Futter. Bei einem durchschnittlichen Futtermittelverbrauch von ca. 370 g/Tag und einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 11 kg entsprach dies Dosen von 0, ca. 70, 140 bzw. 280 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Körpergewichtsentwicklung war nicht beeinträchtigt. Die Bestimmung der Organgewichte, der hämatologischen, klinisch-chemischen und Urinparameter sowie die makroskopischen und umfassenden histopathologischen Untersuchungen am Versuchsende waren ohne Befund (FDRL, 1970).

Die Studien zur chronischen Toxizität von  $\gamma$ -Butyrolacton sind in Kapitel 7.7 dargestellt.

## **7.6 Gentoxizität**

Die zahlreichen Befunde zur gentoxischen Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton in vitro und in vivo sind in den folgenden Tabellen 2 bis 5 (in vitro-Gentoxizitätsteste mit  $\gamma$ -Butyrolacton an Bakterien, Pilzen und Säugerzellen sowie in vivo-Gentoxizitätsteste mit  $\gamma$ -Butyrolacton) zusammengefaßt. Nach dem Gesamtergebnis der vorliegenden Gentoxizitätsuntersuchungen in vitro und in vivo kann davon ausgegangen werden, daß  $\gamma$ -Butyrolacton keine relevante gentoxische Wirkung besitzt.

### **7.6.1 In vitro**

#### ***Genmutagene Wirkung***

Mit durchweg negativem Ergebnis wurde die genmutagene Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton in zahlreichen Salmonella/Mikrosomen-Testen, durchgeführt mit und ohne metabolische Aktivierung als Standard-Platteninkorporationstest, Präinkubationstest oder als Fluktuationstest, untersucht. Zur metabolischen Aktivierung wurde S9-Mix aus Aroclor 1254- bzw. Kanechlor 500- oder Phenobarbital-induzierter Ratten- bzw. Hamsterleber, aus uninduzierter Rattenleber oder uninduzierten Rattenhepatozyten verwendet. In einem Präinkubationstest wurde zusätzlich zu S9-Mix aus Kanechlor 500-induzierter Rattenleber auch Norharman verwendet (Nagao und Takahashi, 1981). Es liegen Befunde für die Salmonella typhimurium Stämme TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 vor (siehe Tabelle 2). Weitere negative Befunde hinsichtlich einer genmutagenen Wirkung von

$\gamma$ -Butyrolacton wurden mit und ohne metabolische Aktivierung im 8-Azaguanin-Resistenztest an *Salmonella typhimurium* TM677, in mehreren Testen hinsichtlich einer Tryptophanreversion an *Escherichia coli* WP2-Stämmen, im Vorwärtsmutationstest an *Schizosaccharomyces pombe* P1 und im HPRT-Test an Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters (V79-Zellen) erhoben (siehe Tabelle 2; Loprieno, 1981; Knaap et al., 1981). Im Reversionstest an *Saccharomyces cerevisiae* XV185-14C war der Befund ohne metabolische Aktivierung negativ. Mit metabolischer Aktivierung wurde das Ergebnis von den Autoren als fraglich bewertet, da eine geringgradige Erhöhung der Reversionsrate in der unteren geprüften Konzentration festgestellt wurde (Mehta und von Borstel, 1981).

### ***Chromosomenschädigende Wirkung***

Eine chromosomenschädigende Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) nur bei Prüfung sehr hoher Konzentrationen  $\geq 2580$   $\mu\text{g/ml}$  festgestellt (siehe auch NTP, 1992). Ohne metabolische Aktivierung war der Test negativ (Loveday et al., 1989). Ein Chromosomenaberrationstest an metabolisch kompetenten Rattenleberepithelzellen (RL1) war negativ (Dean, 1981).

### ***DNA-schädigende Wirkung***

$\gamma$ -Butyrolacton zeigte in der Mehrzahl der an Polymerase- (*polA*) und/oder rekombinationsprofizienten/-defizienten (*recA*) *Escherichia coli*-Stämmen durchgeführten DNA-Repair-Teste, in den Studien an *Escherichia coli*, in denen die Induktion einer SOS-Antwort als Parameter für eine DNA-schädigende Wirkung diente (Prophage  $\lambda$  Induktionstest an den Stämmen 58-161 *envA* und C600 sowie SOS-Chromo-Test am Stamm PQ37), sowie in den Studien an reparaturprofizienten/-defizienten *Saccharomyces cerevisiae*-Stämmen weder mit noch ohne metabolische Aktivierung ein DNA-schädigendes Potential (siehe Tabellen 2 und 3). Das Ergebnis eines als Suspensionstest nur ohne metabolische Aktivierung durchgeführten DNA-Repair-Testes an *Escherichia coli* wurde als fraglich bewertet, da es zwar zu einer stärkeren Inhibierung des *polA*-Stammes im Vergleich zu den

polA<sup>+</sup>-Stämmen kam, aber nicht in dem Ausmaß, das von den Autoren als eindeutig positiver Befund gewertet wurde (Rosenkranz et al., 1981). Ein DNA-Repair-Test an *Bacillus subtilis* rec-Stämmen war sowohl ohne metabolische Aktivierung als auch bei metabolischer Aktivierung mit dem ungeläufigen Metabolisierungssystem S9-Mix aus Japanischen Muscheln negativ und ergab mit dem ebenfalls ungeläufigen Metabolisierungssystem S9-Mix aus Gelbschwanzfischleber einen positiven Befund (Kada, 1981). Die an Säugerzellen durchgeführten Studien ergaben ebenfalls keinen relevanten Hinweis auf ein DNA-schädigendes Potential von  $\gamma$ -Butyrolacton. Ein UDS-Test an HeLa S3-Zellen und ein DNA-Repair-Test an reparaturprofizienten/-defizienten Ovarzellen des Chinesischen Hamsters waren sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Phenobarbital- bzw. Methylcholanthren-induzierter Rattenleber bzw. Aroclor 1254-induzierter Hamsterleber) negativ. Eine an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) durchgeführte Prüfung zur Induktion von Schwester-Chromatid-Austauschen (SCE-Test) war ohne metabolische Aktivierung negativ und mit metabolischer Aktivierung erst in den ungewöhnlich hohen geprüften Konzentrationen von  $\geq 3010 \mu\text{g/ml}$  positiv (Martin und McDermid, 1981; Hoy et al., 1984; Loveday et al., 1989; siehe auch NTP, 1992). In einem Testsystem, durchgeführt an einer aus Humanamnionflüssigkeit isolierten Permanentzelllinie (FL-Zellen), in dem aus einer Erhöhung der Aktivität der Adenosindiphosphatribosyltransferase (ADPRT) und der damit verbundenen Senkung des Gehaltes an Nicotinamidadenindinucleotid (NAD) auf eine DNA-schädigende Wirkung geschlossen wird, war  $\gamma$ -Butyrolacton negativ (Fang et al., 1990; Yu et al., 1990).

### **Sonstiges**

$\gamma$ -Butyrolacton induzierte weder mit noch ohne metabolische Aktivierung in Humanlungenfibroblasten (HSC 172) eine Resistenz gegen Diphtherietoxin noch bei *Saccharomyces cerevisiae* D6 eine mitotische Aneuploidie (Gupta und Goldstein, 1981; Parry und Sharp, 1981).

Ferner wurde *in vitro* die Reaktivität von  $\beta$ -Propiolacton,  $\beta$ -Butyrolacton und  $\gamma$ -Butyrolacton mit Guanosin, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, denaturierter Desoxyribonukleinsäure und 4-(p-Nitrobenzyl)pyridin untersucht. Die Inkubation erfolgte über 3 Stunden bei 37 °C in einem Reaktionsvolumen von 2 ml, das 50 mM der Laktone enthielt.  $\beta$ -Propiolacton er-

wies sich gegenüber den oben genannten Stoffen 50- bis 100mal aktiver als  $\beta$ -Butyrolacton, während  $\gamma$ -Butyrolacton vollkommen unwirksam war. Der Autor diskutierte, daß dies mit der kanzerogenen Wirkung der Laktone korrelierte (Hemminki, 1981).

Anfang Tabelle 2

<b>Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit <math>\gamma</math>-Butyrolacton an Bakterien</b>					
Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich ( $\mu$ g/Platte)	Metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
<b>1. Genmutationen</b>					
<b>1.1 Salmonella/Mikrosomen-Testsysteme</b>					
<b>1.1.1 Salmonella/Mikrosomen-Test als Standard-Platteninkorporationstest</b>					
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	bis 1000 in DMSO, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Baker und Bonin, 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	vermutlich bis 500 in DMSO	S9-Mix aus Phenobarbital- und 3-Methylcholanthren-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Garner et al., 1981; Bridges et al., 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1537	2 - 5000 in DMSO, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	MacDonald, 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100	bis in den toxischen Konzentrationsbereich, in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Ichinotsubo et al., 1981 a; Bridges et al., 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	10 - 10000 in DMSO, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ <sup>1)</sup>	negativ <sup>1)</sup>	Richold und Jones, 1981; Bridges et al., 1981
<sup>1)</sup> positive Befunde in einem ersten Experiment konnten in zwei unabhängigen Wiederholungsprüfungen nicht reproduziert werden					
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0,1 - 2000 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Rowland und Severn, 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	bis in den toxischen Konzentrationsbereich, in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Simmon und Shepherd, 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	4 - 2500 vermutlich in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Trueman, 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100	0,5 - 500 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Venitt und Crofton-Sleigh, 1981



**Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit  $\gamma$ -Butyrolacton an Bakterien**

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich ( $\mu\text{g}/\text{Platte}$ )	Metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535	8,6 - 4305 (0,1 - 50 $\mu\text{mol}$ ) in DMSO oder Ethanol	S9-Mix aus Phenobarbital-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Loquet et al., 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1537	keine Angaben, in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Martire et al., 1981
<b>1.1.2 Salmonella/Mikrosomen-Test als Präinkubationstest</b>					
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	100 - 10000 in destilliertem Wasser	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Ratten- und Hamsterleber	negativ	negativ	Haworth et al., 1983
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1537	keine genauen Angaben, 7 Konzentrationen in DMSO	S9-Mix aus KC 500 <sup>1)</sup> -induzierter Rattenleber, $\pm$ Norharman	negativ	negativ	Nagao und Takahashi, 1981
<sup>1)</sup> Kanechlor 500, Aroclor 1254-vergleichbare PCB-Mischung					
Salmonella typhimurium TA 92, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0,2 - 2000 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Brooks und Dean, 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 102	1,12 - 111917 (13 nmol - 1,3 mmol) in Methanol, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Aeschbacher et al., 1989
Es wurde ein für flüchtige Stoffe modifizierter Test durchgeführt.					
<b>1.1.3 Salmonella/Mikrosomen-Test als Fluktuationstest</b>					
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100	1 - 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in DMSO, Toxizität geprüft	S9-Mix aus uninduzierter Rattenleber bzw. uninduzierten Rattenhepatozyten	negativ	negativ	Hubbard et al., 1981
Salmonella typhimurium TA 98, TA 1535, TA 1537	10 - 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Gatehouse, 1981
Der Test wurde als Microtiter-Fluktuationstest mit Präinkubation durchgeführt.					
<b>1.2 Weitere Genmutagenitätsteste an Bakterien</b>					
Salmonella typhimurium TM677, 8-Azaguanin-Resistenztest mit Präinkubation	bis 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Löslichkeitsgrenze) in DMSO	S9-Mix aus Phenobarbital- bzw. Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	nicht geprüft	Skopek et al., 1981
Escherichia coli WP2uvrA, Tryptophan-Reversionstest	10 - 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Gatehouse, 1981
Der Test wurde als Microtiter-Fluktuationstest mit Präinkubation durchgeführt.					
Escherichia coli WP2uvrA, WP2uvrA/pKm101, Tryptophan-Reversionstest mit Präinkubation	keine Angaben, in DMSO	S9-Mix aus KC 500 <sup>1)</sup> -induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Matsushima et al., 1981
<sup>1)</sup> Kanechlor 500, Aroclor 1254-vergleichbare PCB-Mischung					

**Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit  $\gamma$ -Butyrolacton an Bakterien**

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich ( $\mu\text{g}/\text{Platte}$ )	Metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Escherichia coli WP2, WP2 B/r, Tryptophan-Reversionstest als Platteninkorporationstest	bis 3000	-	nicht geprüft	negativ	Kuroda et al., 1986
Escherichia coli WP2(p), WP2uvrA(p), Tryptophan-Reversionstest als Platteninkorporationstest	0,5 - 500 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Venitt und Crofton-Sleigh, 1981
<b>2. DNA-Schäden</b>					
<b>2.1 DNA-Repair-Testsysteme</b>					
Escherichia coli WP2, WP67(uvrA polA), CM871 (uvrA recA lexA), DNA-Repair-Test als Präinkubationsspottest	vermutlich bis 2500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Green, 1981
Escherichia coli recA <sup>-</sup> -Stämme JC 2921, JC 9239, JC 8471, JC 5519, JC 7623, JC 7689, DNA-Repair-Test als Zylinder-Plattendiffusionsspottest	bis in den toxischen Konzentrationsbereich, in DMSO	S9-Mix (keine weiteren Angaben)	negativ	negativ	Ichinotsubo et al., 1981 b
Escherichia coli WP2, WP67 (uvrA polA), CM871 (uvrA lexA recA), DNA-Repair-Test als Präinkubationsspottest	bis 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Tweats, 1981
Escherichia coli WP3110 (polA <sup>+</sup> ), P3478 (polA1 <sup>-</sup> ), DNA-Repair-Test als Suspensionstest	250 $\mu\text{g}/\text{Test}$ in DMSO	-	nicht geprüft	fraglich <sup>1)</sup>	Rosenkranz et al., 1981
<sup>1)</sup> es wurde eine stärkere Inhibierung des polA <sup>-</sup> -Stammes im Vergleich zum polA <sup>+</sup> -Stamm festgestellt, aber nicht in dem Ausmaß, das von den Autoren als eindeutig positiver Befund gewertet wurde					
Bacillus subtilis Sporen H17 (rec <sup>+</sup> ), M45 (rec <sup>-</sup> ), DNA-Repair-Test als Disc-Plattendiffusionstest	20 $\mu\text{l}/\text{Disc}$	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber, Gelbschwanzfischleber bzw. Japanischen Muscheln	toxisch ohne DNA-Schädigung (Rattenleber), positiv (Gelbschwanzfischleber), negativ (Japanische Muschel)	negativ	Kada, 1981
<b>2.2 Teste zur Prüfung der Induktion einer SOS-Antwort</b>					
Escherichia coli 58-161 envA lambda, C600 Prophage lambda Induktionstest	5000 und 12500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Thomson, 1981
Escherichia coli PQ37, SOS-Chromo-Test	keine Angaben, in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Quillardet et al., 1985

Ende Tabelle 2

**Tabelle 3. In vitro-Gentoxizitätsteste mit  $\gamma$ -Butyrolacton an Pilzen**

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich ( $\mu\text{g/ml}$ )	Metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
<b>1. Genmutationen</b>					
Schizosaccharomyces pombe P1, Vorwärtsmutationstest	5 - 20, Zellüberlebensrate 100 - 69 %	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Loprieno, 1981
Saccharomyces cerevisiae XV185-14C, Reversionstest	22,2 und 222 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	fraglich <sup>1)</sup>	negativ	Mehta und von Borstel, 1981
<sup>1)</sup> konzentrationsunabhängige Erhöhung aber keine Verdoppelung der Reversionsraten in der unteren geprüften Konzentration					
<b>2. DNA-Schäden</b>					
Saccharomyces cerevisiae 197/2d(wt), rad3, rad18, rad52, trp2, DNA-Repair-Test	100 - 750 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Sharp und Parry, 1981 b
Dieser Test an reparaturprofizienten und -defizienten Saccharomyces cerevisiae-Stämmen wird von den Autoren in Analogie zum rec-Assay an Bakterien gesehen, wobei der Test nach Angabe der Autoren noch nicht ausreichend validiert ist.					
Saccharomyces cerevisiae T4, T5, rep-Assay	keine Angaben, in DMSO	-	nicht geprüft	negativ	Kassinova et al., 1981
Der Test wird von den Autoren in Analogie zum rec-Assay an Bacillus subtilis gesehen.					
<b>3. Rekombinationen</b>					
Saccharomyces cerevisiae D4, mitotische Genkonversion, Präinkubationstest	0,33 - 333,33 $\mu\text{g/Platte}$ in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Jagannath et al., 1981
Saccharomyces cerevisiae D7, mitotische Genkonversion	bis 2, Zellüberlebensrate 100 %	S9-Mix (keine weiteren Angaben)	negativ	negativ	Zimmermann und Scheel, 1981
Saccharomyces cerevisiae JD1, mitotische Genkonversion	bis 750 in Ethanol bzw. DMSO, Zellüberlebensrate 100 - 43,5 %	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ <sup>1)</sup>	negativ <sup>1)</sup>	Sharp und Parry, 1981 a
<sup>1)</sup> negativ bei Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel; wurde DMSO verwendet, wurde ein von den Autoren als falsch positiv gewerteter Befund erhoben (keine Angabe, ob mit und/oder ohne S9-Mix)					
Saccharomyces cerevisiae T1, T2, mitotisches Crossing-over	1000 in DMSO, Zellüberlebensrate - S9 38,9 - 107,5 %, + S9 42,4 - 121,8 %	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Kassinova et al., 1981
<b>4. Genommutationen</b>					
Saccharomyces cerevisiae D6, Induktion von mitotischer Aneuploidie	bis 1000 $\mu\text{g/ml}$	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Parry und Sharp, 1981

**Tabelle 4. In vitro-Gentoxizitätsteste mit  $\gamma$ -Butyrolacton an Säugerzellen**

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich ( $\mu\text{g/ml}$ )	Metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
<b>1. Genmutationen</b>					
Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters (V79), HPRT-Test	0,5 und 1,25 <sup>1)</sup> + S9, 0,5 - 2,5 <sup>1)</sup> - S9 in DMSO	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Knaap et al., 1981
<sup>1)</sup> relative Zellüberlebensrate in der höchsten geprüften Konzentration + S9 83 %, - S9 113 %					
<b>2. Chromosomenschäden</b>					
Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), Chromosomenaberrationstest	500 - 4990 - S9, 400 - 3990 + S9 in Wasser, Zytotoxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	positiv (ab 2580 $\mu\text{g/ml}$ <sup>1)</sup> )	negativ	Loveday et al., 1989
<sup>1)</sup> keine Angaben, inwieweit diese Konzentrationen zytotoxisch waren					
Rattenleberepithelzellen (RL1), Chromosomenaberrationstest	62,5 - 250 in DMSO, Zytotoxizität geprüft	es wurden metabolisch aktive Hepatozyten geprüft	negativ	nicht geprüft	Dean, 1981
<b>3. DNA-Schäden</b>					
Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), Schwester-Chromatid-Austauschtest	148 - 1480 - S9, 494 - 5010 + S9 in Wasser, Zytotoxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	positiv (ab 3010 $\mu\text{g/ml}$ <sup>1)</sup> )	negativ	Loveday et al., 1989
<sup>1)</sup> keine Angaben, inwieweit diese Konzentrationen zytotoxisch waren					
HeLa S3-Zellen, UDS-Test	0,1 - 100 in DMSO	S9-Mix aus Phenobarbital- bzw. Methylcholanthren-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Martin und McDerimid, 1981
Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (AA8, EM9, UV4, UV5), DNA-Repair-Test <sup>1)</sup>	bis 4 x 10 <sup>3</sup>	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Hamsterleber	negativ	negativ	Hoy et al., 1984
<sup>1)</sup> Test an reparaturprofizienten Wildtypzellen (AA8) und reparaturdefizienten Zellen (EM9, UV5, UV4). Ein geringeres Wachstum (höhere Zytotoxizität) der reparaturdefizienten Stämme im Vergleich zum reparaturprofizienten Stamm wurde als Hinweis auf die Induktion von reparaturfähigen DNA-Schäden gewertet.					
Aus Humanamnionflüssigkeit isolierte Permantzellinie (FL), ADPRT-Test <sup>1)</sup>	ca. 0,09 - 86,09 (1 - 1000 $\mu\text{mol/l}$ ), keine Angabe zur Zytotoxizität	-	nicht geprüft	negativ	Fang et al., 1990; Yu et al., 1990
<sup>1)</sup> Die Autoren schlossen aus einer Erhöhung der Aktivität der Adenosindiphosphatribosyltransferase (ADPRT) und der damit verbundenen Senkung des Gehaltes an Nicotinamidadenindinucleotid (NAD) in den Zellen auf eine DNA-schädigende Wirkung. Die Prüfung von $\gamma$ -Butyrolacton war Teil einer Reihenuntersuchung, die zur Validierung des Testsystems durchgeführt wurde und in der die Befunde des ADPRT-Testes mit den Befunden im UDS-Test verglichen wurden; 15/16 Verbindungen hatten in beiden Testsystemen übereinstimmende Ergebnisse.					
<b>4. Sonstiges</b>					
Humanlungenfibroblasten (HSC 172), Induktion einer Diphtherietoxinresistenz	100 und 500, relative Zellüberlebensrate 100 %	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Gupta und Goldstein, 1981
Nach Diskussion der Autoren ist das Testsystem noch in der Entwicklung befindlich und noch nicht ausreichend validiert.					

## 7.6.2 In vivo

In keiner in vivo-Untersuchung zeigte  $\gamma$ -Butyrolacton ein gentoxisches Potential. Es wurde in Mikronukleustesten an der B6C3F1- bzw. CD1-Maus mit einmaliger und wiederholter intraperitonealer Applikation maximal verträglicher Dosen, im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test und im Augen-Mosaik-Test an *Drosophila melanogaster* sowie hinsichtlich der Induktion diploider Spermien an der NMRI-Maus geprüft (siehe Tabelle 5).

Anfang Tabelle 5

Tabelle 5. In vivo-Gentoxizitätsteste mit $\gamma$ -Butyrolacton				
Testsystem	Dosis/Behandlungsschema	Toxizität	Ergebnis	Literatur
<b>Teste an Säugern</b>				
Mikronukleustest, Maus (B6C3F1), 5 Tiere/Untersuchungszeitpunkt, 500 polychromatische Erythrozyten (Knochenmark)/Tier untersucht	2mal 80 % der LD <sub>50</sub> in DMSO i.p. im Abstand von 24 Stunden, Befundung 48, 72 bzw. 96 Stunden nach der letzten Applikation	80 % der LD <sub>50</sub> (Nachbeobachtung 7 Tage) geprüft (zweimalig appliziert)	negativ	Salamone et al., 1981; Katz et al., 1981
Mikronukleustest, Maus (B6C3F1), 4 bis 5 Tiere/Dosis und Untersuchungszeitpunkt, 500 polychromatische Erythrozyten (Knochenmark)/Tier untersucht	100 bzw. 50 % der LD <sub>50</sub> in DMSO i.p., Befundung 36 <sup>1)</sup> , 48 bzw. 72 Stunden nach der Applikation	100 bzw. 50 % der LD <sub>50</sub> (Nachbeobachtung 7 Tage) geprüft	negativ	Salamone et al., 1981; Katz et al., 1981
<sup>1)</sup> Angabe entsprechend der detaillierten Beschreibung bei Salamone et al., 1981; bei Katz et al., 1981, werden 30 Stunden angegeben				
Mikronukleustest, Maus (CD1), 2 männliche und 2 weibliche Tiere/Dosis, 1500 polychromatische Erythrozyten (Knochenmark)/Tier untersucht	2mal 0,11, 0,22 bzw. 0,44 ml/kg KGW (124, 248 bzw. 496 mg/kg KGW) in DMSO i.p. im Abstand von 24 Stunden, Befundung 6 Stunden nach der letzten Applikation	12,5, 25 bzw. 50 % der LD <sub>50</sub> (Nachbeobachtung 7 Tage) geprüft (zweimalig appliziert)	negativ	Tsuchimoto und Matter, 1981
Zytogenetik an Spermien von NMRI-Mäusen, Prüfung auf Diploidie	100, 200 bzw. 400 mg/kg KGW einmalig intraperitoneal, nach 14 Tagen Messung der diploiden Spermien mittels Durchflußzytometrie	keine Angaben	negativ	Otto und Oldiges, 1986
<b>Teste an <i>Drosophila melanogaster</i></b>				
<i>Drosophila melanogaster</i> , geschlechtsgebundener rezessiver Letaltest	0,1 und 0,2 % in 5%iger Saccharoselösung, Fütterung von adulten Männchen über 3 Tage, dann Verpaarung mit virginalen Weibchen über 48 bzw. 72 Stunden	keine Angaben	negativ	Vogel et al., 1981

Tabelle 5. In vivo-Gentoxizitätsteste mit $\gamma$ -Butyrolacton				
Testsystem	Dosis/Behandlungsschema	Toxizität	Ergebnis	Literatur
Drosophila melanogaster, geschlechtsgebundener rezessiver Letaltest	20000 und 28000 ppm in 5%iger Saccharoselösung, Fütterung von adulten Männchen über 72 Stunden, dann Verpaarung mit jeweils 3 virginalen Weibchen/Männchen alle 2 bis 3 Tage bis zum Erhalt von 3 Bruten	Mortalität 20 bzw. 38 % am Ende der Exposition	negativ	Foureman et al., 1994
Drosophila melanogaster, geschlechtsgebundener rezessiver Letaltest	Injektion von 15000 ppm in 0,75%iger NaCl-Lösung in adulte Männchen, nach 24 Stunden Verpaarung mit jeweils 3 virginalen Weibchen/Männchen alle 2 bis 3 Tage bis zum Erhalt von 3 Bruten	Mortalität 26 % 72 Stunden nach der Applikation	negativ	Foureman et al., 1994
Drosophila melanogaster, Augen-Mosaik-Test, somatische interchromosomale mitotische Rekombination	4300 und 8600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (50 und 100 mM) in 15%iger Saccharoselösung, Fütterung von 58 bis 72 Stunden alten Larven über 30 Minuten	keine Angaben	negativ	Vogel und Nivard, 1993

KGW Körpergewicht

Ende Tabelle 5

## 7.7 Kanzerogenität

Je 50 männliche und 50 weibliche F344/N-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht ca. 190 bzw. 140 g) erhielten 5mal wöchentlich  $\gamma$ -Butyrolacton (> 97prozentig) als Lösung in Maiskeimöl mittels Schlundsonde über einen Zeitraum von 2 Jahren. Die aufgrund der Ergebnisse eines Vorversuches festgelegten Dosierungen (siehe Kapitel 7.5; NTP, 1992) betragen für männliche Ratten 0 (Kontrollen), 112 bzw. 225 mg/kg Körpergewicht und für weibliche Ratten 0 (Kontrollen), 225 bzw. 450 mg/kg Körpergewicht. Bei Versuchsende lagen die mittleren Überlebenszeiten der männlichen Ratten in der Kontrollgruppe bei 662 Tagen, in der unteren Dosisgruppe bei 668 und in der oberen Dosisgruppe bei 688 Tagen. Die entsprechenden Werte für die weiblichen Ratten waren 678, 669 bzw. 644 Tage. Die Körpergewichtsentwicklung unterschied sich bei den männlichen Ratten nicht von der der Kontrolltiere, war aber bei den weiblichen Tieren der oberen Dosisgruppe verzögert. Bei Versuchsende lagen die Körpergewichte 20 % unter denen der Kontrollgruppe. Behandlungsbedingte klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Die makroskopische und umfangreiche histopathologische Untersuchung ergab weder substanzbedingte nicht-neoplastische Veränderungen noch erhöhte Inzidenzen an Neoplasmen. Daher wurde  $\gamma$ -Butyrolacton kein kanzerogenes Potential für Ratten zugeschrieben („no evidence of carcinogenic activity“; NTP, 1992).

Insgesamt 10 männliche Ratten (zu Versuchsbeginn 45 bis 60 g schwer, keine Angaben zum Stamm) erhielten  $\gamma$ -Butyrolacton 3- bis 6mal über einen Zeitraum von 7,5 Monaten in wechselnden Dosierungen (100 bis 600 mg/kg Körpergewicht) mittels Schlundsonde (Gesamtdosen 450 bis 1700 mg/kg Körpergewicht). Nur 6 Ratten überlebten die letzte Applikation um mehr als ein Jahr. 5 dieser Tiere hatten Tumoren (2 Hypophysentumoren, 2 Plattenepithelzellkarzinome des Kiefers, 1 Zwischenzelltumor im Hoden, 1 Lungenadenom). Ein weiteres Tier wies degenerative Veränderungen und Verkalkungen am Herzen auf. Eine Kontrollgruppe wurde nicht mitgeführt. Einige Tiere zeigten entzündliche Lungenschädigungen und zwei eine interstitielle Zellhyperplasie im Hoden. Der Autor konstatierte, daß ähnliche Lungenveränderungen und Hypophysentumoren sowie seltener auch interstitielle Hodentumoren und Kiefertumoren bei alten Ratten spontan vorkämen (keine weiteren Angaben; Schoental, 1968). Wegen der geringen Tierzahl, fehlender Kontrollen und der Tatsache, daß  $\gamma$ -Butyrolacton durch Destillation aus einem Gemisch mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan gewonnen und der Reinheitsgrad lediglich durch den Siedepunkt dokumentiert wurde, ist diese Studie für eine Beurteilung des kanzerogenen Potentials der Substanz nicht geeignet.

Je 50 männliche und 50 weibliche B6C3F1-Mäuse (mittleres Ausgangsgewicht ca. 25 g) erhielten 5mal wöchentlich 0 (Kontrollen), 262 bzw. 525 mg  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad > 97 %)/kg Körpergewicht als Lösung in Maiskeimöl mittels Schlundsonde über einen Zeitraum von 2 Jahren. Die Körpergewichtsentwicklung der männlichen Mäuse beider Dosisgruppen war anfänglich retardiert. Am Versuchsende lagen die Körpergewichte um 6 % unter denen der Kontrollen. Ähnlich verhielt sich die Körpergewichtsentwicklung der weiblichen Mäuse beider Dosisgruppen. Die Körpergewichte lagen am Versuchsende in der hohen Dosisgruppe um 14 % und in der unteren Dosisgruppe um 17 % unter denen der Kontrollen. In der oberen Dosisgruppe zeigten die Tiere beider Geschlechter kurz nach der Sondierung teilweise Sedation oder Lethargie und Inaktivität. Die Überlebenszeit der männlichen Mäuse war in der hohen Dosisgruppe erniedrigt (Kontrollen 674 Tage, 525 mg/kg Körpergewicht 481 Tage). Am Versuchsende hatten von den männlichen Mäusen in der Kontrollgruppe 70 %, in der unteren Dosisgruppe 60 % und in der oberen Dosisgruppe 25 % überlebt. Die entsprechenden Werte betragen bei den weiblichen Tieren 76, 68 bzw. 76 %. Die geringe Überlebensrate bei den männlichen Mäusen der oberen

Dosisgruppe wurde auf Kämpfe und Bißverletzungen während des ersten Studienjahres zurückgeführt. Danach wurden die Tiere einzeln gehalten. Die makroskopische und umfangreiche histopathologische Untersuchung ergab bei den weiblichen Mäusen keine substanzbedingten Veränderungen. Bei den männlichen Mäusen kam es in der niedrigen Dosisgruppe im Nebennierenmark zu einer marginal erhöhten Inzidenz an benignen oder malignen Phäochromozytomen, die jedoch über der Inzidenz bei den historischen Kontrollen lag (3,1 %, Streubreite 0 bis 6 %), und zu einer statistisch signifikant erhöhten Inzidenz an fokaler Hyperplasie (siehe Tabelle 6).

<b>Tabelle 6. Veränderungen im Nebennierenmark bei männlichen B6C3F1-Mäusen nach chronischer Applikation von <math>\gamma</math>-Butyrolacton</b>			
	Kontrollen	262 mg/kg Körpergewicht	525 mg/kg Körpergewicht
Hyperplasie	2/48 (4 %)	9/50 (18 %)*	4/50 (8 %)
Benigne Phäochromozytome	1/48 (2 %)	5/50 (10 %)	1/50 (2 %)
erstes Erscheinen (Tage)	582	729	640
Maligne Phäochromozytome	1/48 (2 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)
Benigne oder maligne Phäochromozytome gesamt	2/48 (2 %)	6/50 (12 %)	1/50 (2 %)
* signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen			

Die fehlende Dosisabhängigkeit führten die Autoren auf die erniedrigte Überlebensrate in der hohen Dosisgruppe zurück. Für weibliche Mäuse ergaben sich somit keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von  $\gamma$ -Butyrolacton. Die bei den männlichen Mäusen aufgetretenen Befunde wurden mit „equivocal evidence of carcinogenic activity“ bewertet (NTP, 1992).

95 männliche, 8 Wochen alte NMRI-Mäuse erhielten 18 Monate lang einmal wöchentlich insgesamt 78mal 750 mg  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad  $\geq 99,5$  %)/kg Körpergewicht in Sojabohnenöl oral mittels Schlundsonde. Eine Kontrollgruppe bestand aus 45 männlichen Mäusen. Nach 26 Wochen wurden 17 Tiere der Testsubstanzgruppe und 10 Kontrolltiere und nach 52 Wochen 14 Tiere der Testsubstanzgruppe und 10 Kontrolltiere getötet und histopathologisch untersucht. Die restlichen Tiere wurden bis zur 123. Woche beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung der Mäuse, die  $\gamma$ -Butyrolacton erhielten, glich bis zur 48. Versuchswoche der der Kontrolltiere. Danach wurden erniedrigte durchschnittliche Körpergewichte beobachtet. Die Überlebensrate war nicht beeinträchtigt. Bei der histopathologischen Unter-



suchung fanden sich im Vergleich zu den Kontrolltieren keine erhöhten Tumorzinzenzen (Holmberg et al., 1983).

Einer Gruppe von 36 männlichen und weiblichen XVII/G-Mäusen - ein Mäusestamm mit einer spontanen Tumorraten für Lungentumoren von 50 % - wurden zweimal wöchentlich 2 mg  $\gamma$ -Butyrolacton in 0,1 ml Wasser/Tier mittels Schlundsonde über die gesamte Lebensdauer appliziert. Eine Kontrollgruppe, die Wasser erhielt, bestand aus 33 Tieren. Bei 20 der 36 behandelten Mäuse entwickelten sich Lungentumoren (55,5 %) und die mittlere Überlebenszeit betrug 571 Tage. In der Kontrollgruppe betrug die Inzidenz der Lungentumoren 23 von 33 (63,6 %) und die mittlere Überlebenszeit 542 Tage. Die Tumorraten für Lungentumoren wurde durch die Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton nicht erhöht. Erhöhte Tumorzinzenzen in anderen Organen wurden nicht beobachtet (keine weiteren Angaben; Rudali et al., 1976).

Je 30 männliche und 30 weibliche C3H-Mäuse - ein Mäusestamm mit spontanen Tumorraten für Mamma- bzw. Lebertumoren von 60 bzw. 15 % - erhielten vom 24. Lebenstag an über die gesamte Lebenszeit 1000 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Futter (1000 ppm, entsprechend ca. 143 mg/kg Körpergewicht). 54 männliche und 61 weibliche Mäuse wurden als Kontrolltiere mitgeführt. Bei 19 von 30 behandelten weiblichen Mäusen entwickelten sich Mammatumoren (63,3 %) und bei 43 von 61 unbehandelten Kontrolltieren (70,5 %). Die mittlere Latenzzeit für die Tumorentstehung betrug bei den behandelten Mäusen  $315 \pm 63$  Tage und bei den Kontrollen  $327 \pm 59$  Tage. Bei 5 von 30 behandelten männlichen Mäusen wurden Hepatome beobachtet (16,6 %) und bei 6 von 54 Mäusen in der Kontrollgruppe (10,9 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Spontanumorraten wurden durch Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton somit nicht erhöht (Rudali et al., 1976).

Einer Gruppe von 30 XXVII/G-Mäusen (keine Angaben zum Geschlecht) wurde über die gesamte Lebenszeit zweimal wöchentlich ein Tropfen einer 1prozentigen  $\gamma$ -Butyrolacton-Lösung in Aceton auf die Nackenhaut appliziert. 17 Kontrolltiere erhielten das Lösungsmittel. Bei einer mittleren Überlebenszeit von 601 Tagen hatten 21 von 30 behandelten Mäusen Lungentumoren entwickelt (70 %) und in der Kontrollgruppe (Aceton) bei einer mittleren Überlebenszeit von 499 Tagen 9 von 17 Mäusen (52,9 %). Erhöhte Tumorzinzenzen in anderen Organen wurden nicht festgestellt (Rudali et al., 1976).

30 männliche, ca. 8 Wochen alte Swiss-Millerton-Mäuse erhielten dreimal wöchentlich über die gesamte Lebenszeit 100 mg einer 10prozentigen  $\gamma$ -Butyrolacton-Lösung in Benzol auf die geschorene Rückenhaut (10 mg/Tier). Bei 2 Tieren (ca. 7 %) entwickelten sich Hauttumoren, darunter ein Karzinom. 11 von 150 mit Benzol behandelte Kontrolltiere wiesen Hauttumoren auf (ca. 7 %) sowie 13 von 267 unbehandelten Kontrolltieren (ca. 5 %), darunter jeweils ein Karzinom (van Duuren et al., 1963).

Weiterhin wurden 30 weiblichen Swiss-Millerton-Mäuse dreimal wöchentlich 100 mg einer 10prozentigen Lösung von  $\gamma$ -Butyrolacton in Aceton auf die geschorene Rückenhaut gepinselt. Bei einer mittleren Überlebenszeit von 495 Tagen fanden sich keine Hauttumoren und keine lokalen Reizungen. Die mittlere Überlebenszeit der mit Aceton behandelten Kontrolltiere (60 Tiere) betrug 447 Tage. Hauttumoren traten bei den Kontrollen nicht auf (van Duuren et al., 1965).

5 männlichen, 8 Wochen alten Wistar-Ratten wurden zweimal wöchentlich 2 mg  $\gamma$ -Butyrolacton als ölige Lösung 61 Wochen lang subkutan injiziert. Nach insgesamt 100 Wochen Beobachtungszeit wurden keine Tumoren beobachtet (Dickens und Jones, 1961).

34 XXVII/G-Mäusen (keine Angaben zum Geschlecht) wurde 1  $\mu$ g  $\gamma$ -Butyrolacton am 1., 4. und 8. Lebenstag subkutan injiziert. Bei einer mittleren Überlebenszeit von 590 Tagen waren bei 18 von 34 Mäusen (52,9 %) Lungentumoren aufgetreten. Unbehandelte Kontrolltiere wiesen bei einer mittleren Überlebenszeit von 595 Tagen eine Lungentumorratenrate von 61,3 % auf (Rudali et al., 1976).

16 weibliche Swiss-Webster-Mäuse wurden 4 Wochen lang dreimal wöchentlich 0,005 mg  $\gamma$ -Butyrolacton in 0,1 ml Tricaprylin subkutan injiziert (12 Injektionen). 11 Mäuse überlebten 18 Monate. Es wurden keine lokalen oder andere Tumoren festgestellt (Swern et al., 1970).

$\gamma$ -Butyrolacton wurde in vitro im Zelltransformationstest an BHK-Zellen mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix, keine weiteren Angaben) geprüft. Die Konzentrationen betragen 0,025, 0,25, 2,5, 25 bzw. 250  $\mu$ g/ml. Ab 25  $\mu$ g/ml kam es zu einer Erhöhung der Transformationsrate/ $10^6$  überlebender Zellen, die konzentrationsabhängig war.  $\gamma$ -Butyrolacton wurde in diesem Test als positiv bewertet (Styles, 1981).

## 7.8 Reproduktionstoxizität

Je 10 weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 10, 50, 125, 250 oder 500 mg/kg Körpergewicht oral per Schlundsonde (Spermiennachweis Tag 0). 9 mit dem Lösungsmittel behandelte Tiere dienten als Kontrollen. Als Lösungsmittel wurde Sojabohnenöl verwendet, wobei die Löslichkeit von  $\gamma$ -Butyrolacton bei 500 mg/kg Körpergewicht ungenügend war, so daß höhere Dosen nicht geprüft wurden. Bei den Muttertieren waren Körpergewichtsentwicklung sowie Futter- und Wasseraufnahme gegenüber den Kontrollen nicht verändert. In der 125 und 500 mg/kg-Gruppe starb jeweils ein Tier. Bei der Sektion wurde in den Lungen Ödem, Hyperämie und Emphysem festgestellt (wahrscheinlich Fehlsondierungen). Die Schnittentbindung der Feten erfolgte am Tag 21 der Trächtigkeit. Das Plazentagewicht war in allen Dosisgruppen nicht dosisabhängig erniedrigt. Keine Unterschiede zu den Kontrollen zeigten sich bei der Anzahl der Corpora lutea, der Gesamtimplantationen, der lebenden und toten Feten, der Resorptionen sowie der Prä- und Postimplantationsverluste. Das durchschnittliche Fetengewicht war in den Dosisgruppen 50, 125 und 250 mg/kg Körpergewicht signifikant erhöht. Substanzbedingte Weichteil- oder Skelettmißbildungen wurden nicht festgestellt (Kronevi et al., 1988).

In einer Dosisfindungsstudie für eine Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie wurden je 5 trächtige Russen-Kaninchen (2 bis 3,5 kg schwer) gegenüber  $\gamma$ -Butyrolacton (Reinheitsgrad 99,7 %) in analytischen Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 510, 1410 bzw. 5030 mg/m<sup>3</sup> von Tag 7 bis 19 nach der Insemination täglich 6 Stunden lang exponiert (Kopf-Nasen-Exposition). Die hohe Konzentration erhielt einen beträchtlichen Anteil an Aerosol (mittlerer aerodynamischer Teilchendurchmesser 3,4  $\mu$ m). Klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung der gegenüber der Testsubstanz exponierten Gruppen glich der der Kontrolltiere. Die Untersuchung der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter war ohne Befund. Das Uterusgewicht war in allen drei Konzentrationsgruppen nicht verändert. Auch die weiteren untersuchten Parameter (Anzahl der Corpora lutea, Implantationen, Prä- und Postimplantationsverluste, Resorptionen und lebenden Feten) glich denen der Kontrollen. Das niedrigere durchschnittliche Plazentagewicht und die marginal erniedrigten Fetengewichte in der hohen Konzentrationsgruppe waren möglicherweise testsubstanzbedingt. Die äußere Untersuchung der Feten ergab keine Befunde (BASF, 1993).

In der anschließenden Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 414 wurden je 15 Himalaja-Kaninchen (mittleres Ausgangsgewicht 2,36 kg) vom 7. bis 19. Tag nach der Insemination (Insemination Tag 0) täglich 6 Stunden lang gegenüber 0 (Kontrollen), 500, 1400 bzw. 5000 mg  $\gamma$ -Butyrolacton (99,7prozentig)/m<sup>3</sup> als Dampf bzw. Dampf-/Aerosol-Mischung exponiert (Kopf-Nasen-Exposition). Der mittlere aerodynamische Teilchendurchmesser betrug 2,4  $\mu$ m mit einer geometrischen Standardabweichung von 3,3 und die respirable Fraktion 92 %. Bis zur höchsten geprüften Konzentration von 5000 mg/m<sup>3</sup> traten bei den Muttertieren keine klinischen Symptome, keine Effekte auf Körpergewichte und Körpergewichtsentwicklung, auf Uterusgewichte und makroskopische Befunde auf. Gegenüber den Kontrollen wurden keine biologisch relevanten Unterschiede bei der Konzeptionsrate, der Anzahl der Corpora lutea, der Gesamtimplantationen, der Resorptionen und lebenden Feten, der Geschlechtsverteilung sowie der Anzahl der Prä- und Postimplantationsverluste festgestellt. Es wurden bei den exponierten Tieren keine Unterschiede in Plazenta- und Fetengewichten gegenüber den Kontrollen ermittelt. Substanzbedingte externe, Weichteil- oder Skelettmißbildungen wurden bei den Feten nicht beobachtet.  $\gamma$ -Butyrolacton wirkte in dieser Studie bis zur höchsten geprüften Konzentration von 5000 mg/m<sup>3</sup> weder maternal, embryo- oder fetotoxisch noch teratogen (BASF, 1993).

Die ovulationshemmende Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde an adulten weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (225 bis 250 g schwer) untersucht. 5 bis 11 Tiere/Gruppe erhielten die Testsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung in Dosen von 0 (Kontrollen), 62,5, 125, 250, 500 oder 750 mg/kg Körpergewicht im Proöstrus einmalig intraperitoneal appliziert. Für die Bestimmung der Spiegel an luteinisierendem und an follikelstimulierendem Hormon wurde nach der Injektion Blut für 4 Stunden stündlich entnommen. Am Morgen des erwarteten Östrus wurden die Tiere getötet und der Grad der Ovulation untersucht. Ab einer Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht wurden dosisabhängig eine Hemmung der Ovulation (um 63 bis 100 %) und erhöhte Uterusgewichte zusammen mit einer erhöhten Inzidenz an geschwollenen Uteri festgestellt. Die Gewichte der Ovarien waren nicht verändert. Die Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton bewirkte ab einer Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht einen signifikanten, dosisabhängigen Abfall des luteinisierenden Hormons im Serum über den gesamten 4stündigen Untersuchungszeitraum. 3 Stunden nach der intraperitonealen Injektion waren

auch die Spiegel des follikelstimulierenden Hormons ab einer verabreichten Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht signifikant erniedrigt. Nach den Autoren könnte die Beeinflussung der untersuchten Hormone auf Effekten von  $\gamma$ -Butyrolacton auf den zentralen dopaminergen Impulsfluß beruhen (siehe auch Kapitel 7.11; Beattie et al., 1976).

Die wiederholte orale Verabreichung von  $\gamma$ -Butyrolacton (keine Angabe, über welchen Zeitraum) in Konzentrationen von 1 bzw. 2 % im Trinkwasser führte bei noch nicht geschlechtsreifen, 21 Tage alten männlichen Ratten (10 bis 14 Tiere/Gruppe) zu gegenüber von Kontrolltieren erniedrigten Körper- und Testesgewichten. Der Serumprolactin-Spiegel der behandelten Tiere unterschied sich nicht von dem der Kontrolltiere. Da in dieser Studie eine signifikante Körpergewichtsretardierung aufgetreten war, wurde der Versuch wiederholt, wobei eine genauere Kontrolle des Futterverbrauchs erfolgte. In der Wiederholungsstudie glichen die Körpergewichte denen der mitgeführten Kontrollgruppe, die Testesgewichte waren jedoch auch hier erniedrigt. Die Gewichte der Samenbläschen und der Prolactin-Spiegel im Serum unterschieden sich nicht von denen der Kontrollen (keine weiteren Angaben; Debeljuk et al., 1983).

Je 5 männliche (CBAxBALB/c)F1-Mäuse erhielten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 0,1, 0,25, 0,5 bzw. 1,0 ml  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht (entsprechend ca. 113, 282, 564 bzw. 1128  $\mu$ g/kg Körpergewicht) in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. 5 Wochen nach der letzten Dosis wurden die Spermien der Cauda epididymis auf Spermienkopfanomalien (250 Spermien/Maus) untersucht. Nach der höchsten Dosis verendete ein Teil der Tiere (keine weiteren Angaben). Spermienkopfanomalien wurden nicht beobachtet (Topham, 1981).

## **7.9 Wirkungen auf das Immunsystem**

Keine Information vorhanden.

## **7.10 Neurotoxizität**

$\gamma$ -Butyrolacton wird zu den neuroaktiven Substanzen gerechnet, die auf die Katecholamin-Rezeptoren des Gehirns wirken. Seine in hohen Dosen sedative bzw. narkotische Wirkung, die in einer Vielzahl von neuropharmakologischen

Studien untersucht worden ist, wird auf den Metaboliten  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure zurückgeführt. Die Studien sind ausführlich in Kapitel 7.11 dargestellt.

## 7.11 Sonstige Wirkungen

$\gamma$ -Butyrolacton wird, katalysiert durch Laktonasen, rasch zu  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure metabolisiert, auf die die narkotische Wirkung zurückgeführt wird (Roth et al., 1966; siehe auch Kapitel 7.1).

### ***Sedative/narkotische und analgetische Wirkungen***

Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 480 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht betrug die mittlere Schlafinduktionszeit bei Ratten  $10 \pm 2$  Minuten und die mittlere Schlafzeit  $202 \pm 32$  Minuten. Dabei kam es im Elektroenzephalogramm (EEG) zu entsprechenden Veränderungen. Im Vergleich hierzu waren die Schlafinduktionszeit durch äquimolare Dosen von  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure mit  $17 \pm 4$  Minuten länger und die Schlafdauer mit  $133 \pm 32$  Minuten kürzer (Sprince et al., 1966).

In einer ähnlichen Untersuchung an männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde die Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton mit der von  $\gamma$ -Hydroxybutyrat mittels EEG-Ableitungen verglichen. Bei Verabreichung äquimolarer Dosen (4,8 bis 6,8 m-equiv./kg Körpergewicht intraperitoneal) war auch hier die Induktionszeit für den Schlaf bei  $\gamma$ -Butyrolacton etwas kürzer als bei  $\gamma$ -Hydroxybutyrat, während bei der Wirkungsdauer keine Unterschiede bestanden. Die intraperitoneale Injektion niedrigerer Dosen (0,8 bis 1,8 m-equiv./kg Körpergewicht) hatte keine Wirkung auf orthodoxen oder paradoxen Schlaf (Marcus et al., 1967).

Die Effekte von  $\gamma$ -Butyrolacton auf orthodoxen und paradoxen Schlaf wurden auch bei Katzen untersucht. Bei normalen Tieren verursachte die intraperitoneale Injektion von 200 bis 500 mg/kg Körpergewicht nach einer Latenzzeit von 2 bis 6 Minuten tiefe Narkose mit den entsprechenden Mustern im Elektroenzephalogramm. Bei Katzen, die aufgrund von implantierten Elektroden keinen orthodoxen Schlaf aufwiesen, bewirkte die einmalige intraperitoneale Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht für ca. 10 Minuten, eine zweite für ca. 15 Minuten und eine dritte für ca. 20 Minuten paradoxen Schlaf, aber keine Narkose. Bei Katzen ohne paradoxen Schlaf (Koagulation des Nucleus reticularis pontis caudalis) verursachten 50 mg  $\gamma$ -Butyro-

lacton/kg Körpergewicht Narkose mit kortikalem Muster und Hypertonie. Paradoxe Schlaf trat nicht auf. 15 Tage später wurden nach einer Dosis von 50 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht wieder Muster von paradoxem Schlaf aufgenommen (Jouvet et al., 1961).

Die Beeinflussung der Hexobarbital-Schlafzeit (Hexobarbital-Na 60 mg/kg Körpergewicht intravenös) wurde 30, 60, 120 und 240 Minuten nach Vorbehandlung mit  $\gamma$ -Butyrolacton (100 bis 400 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) geprüft. Die Schlafzeit wurde dosisabhängig verlängert (Kontrollen 6,3 Minuten, 400 mg/kg 50,8 Minuten 30 Minuten nach der Vorbehandlung; Hampel und Hapke, 1968).

Intraperitoneal verabreichtes  $\gamma$ -Butyrolacton potenzierte in einer Dosis von 55 mg/kg Körpergewicht bei Mäusen den Effekt einer nicht narkotischen Dosis von Pentothal (25 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal). Der Aufrichtreflex verschwand in 6/10 untersuchten Tieren. Bei 9/10 mit 25 mg Pentothal/kg Körpergewicht behandelten Tieren bewirkten 110 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht Schlaf. In der Kontrollgruppe (50 Tiere) war der Aufrichtreflex durch 25 mg Pentothal/kg Körpergewicht nicht beeinträchtigt. Bereits in einer Dosis von 5,5 mg/kg Körpergewicht verlängerte intraperitoneal verabreichtes  $\gamma$ -Butyrolacton die Pentothal-Schlafzeit um 100 % und in einer Dosis von 55 mg/kg Körpergewicht um 240 %. Eine  $\gamma$ -Butyrolacton-Dosis von 110 mg/kg Körpergewicht verlängerte die durch Evipan (70 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) bewirkte Schlafzeit um 90 %, eine Dosis von 55 mg/kg Körpergewicht um 34 %. Dosen unter 55 mg/kg Körpergewicht waren ohne Effekt. Die durch Chloralhydrat (250 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) verursachte Schlafzeit wurde durch 55 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht um 140 % und durch 110 mg/kg Körpergewicht um 300 % verlängert. Auch eine durch Ethanol hervorgerufene Narkose (3,2 mg/kg Körpergewicht) wurde durch  $\gamma$ -Butyrolacton verlängert. Die niedrigste wirksame Dosis betrug 55 mg/kg Körpergewicht (Sieroslawska, 1965).

Eine sedative-narkotische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde durch Motilitätsmessungen an Mäusen im Fotografieverfahren, das relative Aktivitätswerte zwischen Kontrollen und behandelten Gruppen erstellt, bzw. im Lichtkontaktkasten erfaßt. Bei der fotografischen Motilitätsmessung waren die mit  $\gamma$ -Butyrolacton (200 und 400 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) behandelten Tiere hinsichtlich Intensität und Dauer dosisabhängig sediert. Auch die Motilitätsmessungen im Lichtkasten zeigten eine im Bezug auf In-

tensität und Dauer dosisabhängige Sedation (geprüfte Dosen 100, 200 bzw. 400 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal; Hampel und Hapke, 1968).

Es wurde der Einfluß von  $\gamma$ -Butyrolacton auf unkonditionierte und konditionierte Vermeidungs- und Fluchtreaktionen männlicher Wistar-Ratten (160 bis 200 g schwer, 5 Tiere/Gruppe) untersucht. Nach intraperitonealer Verabreichung von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 50 und 100 mg/kg Körpergewicht zeigten sich keine Effekte auf das Verhalten der Tiere. 200 mg/kg Körpergewicht verminderten die Anzahl konditionierter Reaktionen um 25 %, 250 mg/kg Körpergewicht hemmten nach 60 und 120 Minuten konditionierte und unkonditionierte Reaktionen und 500 mg/kg Körpergewicht erwiesen sich als narkotisch und hoben konditionierte und unkonditionierte Reaktionen völlig auf (Sieroslawska, 1965).

An nicht narkotisierten Katzen bewirkte intrazerebral verabreichtes  $\gamma$ -Butyrolacton (7 bis 9  $\mu$ g) im Elektroenzephalogramm (EEG) Veränderungen, die dem Muster einer psychomotorischen Epilepsie glichen. Trotzdem war das Verhalten der Tiere ruhig oder weniger häufig auch schläfrig. Akustische Stimuli zeigten ein starkes Erregungssyndrom im EEG. Nach 60 Minuten waren die Muster wieder normal (Sieroslawska, 1965).

Leicht mit Ether narkotisierte Ratten (305 bis 400 g schwer) erhielten zur Gewinnung von Zerebrospinalflüssigkeit eine Kanüle in die Cisterna magna. Die intrazerebrale Verabreichung von 115 bis 230  $\mu$ mol  $\gamma$ -Butyrolacton unterdrückte die Aktivität des Zentralnervensystems nicht, während die Gabe des Hydrolyseproduktes  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure in einer starken und anhaltenden Unterdrückung des Zentralnervensystems resultierte. Nach Gabe der höchsten  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure-Dosis (230  $\mu$ mol) starben einige Tiere an Atemlähmung. Die Unwirksamkeit von  $\gamma$ -Butyrolacton erklärten die Autoren damit, daß weder im Gehirn noch in der Zerebrospinalflüssigkeit größere Mengen an Laktonasen vorhanden sind, so daß kaum eine Hydrolyse von  $\gamma$ -Butyrolacton zu dem pharmakologisch wirksamen Hydrolyseprodukt  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure möglich ist (Roth et al., 1966).

Die mittels einer permanent implantierten Mikrokanüle direkte Infusion von  $\gamma$ -Butyrolacton in das Gehirn (Thalamus) von 2 nicht narkotisierten Affen (*Macaca mulatta*) bewirkte 1, 15 und 60 Minuten nach der Infusion keine Veränderungen im Elektroenzephalogramm (Roth et al., 1966).



An 3 Wochen lang einzeln gehaltenen männlichen Mäusen wurde die Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton (100 bis 400 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) auf die Angriffslust der Tiere im Kampftest geprüft. Die Angriffslust der Mäuse war dosisabhängig herabgesetzt (Hampel und Hapke, 1968).

Im Writhing-Test an Mäusen beiderlei Geschlechts zeigte  $\gamma$ -Butyrolacton in einer Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht keine schmerzstillende Wirkung (mittlere Zahl der Kontorsionen  $14,5 \pm 3$ , Kontrollen  $14,2 \pm 2$ ). In Dosen von 800 bis 1000 mg/kg Körpergewicht wurde im Carrageenin-Test an Ratten keine entzündungshemmende Wirkung festgestellt (Szirmai et al., 1989).

Die analgetische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde durch elektrische Reizung bzw. durch Einwirkung eines Hitzestrahls auf die Mäuseschnauze geprüft. Das Ausbleiben einer Lautäußerung nach spätestens 4 Einzelreizen bzw. die Verlängerung der Reaktionszeit bis zum Wegzucken wurde als analgetische Wirkung gewertet. Bei der elektrischen Reizung am Mäuseschwanz verhinderte  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 200 und 400 mg/kg Körpergewicht das Auftreten von Lautäußerungen. Die Wirkungsdauer war dosisabhängig. 100 und 200 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht verlängerten die Reaktionszeit nach Hitzestrahlapplikation signifikant. 50 mg/kg Körpergewicht waren unwirksam (Hampel und Hapke, 1968).

$\gamma$ -Butyrolacton potenzierte in Dosen von 20 bis 100 mg/kg Körpergewicht bei Albino-Kaninchen den Effekt einer nicht schmerzlindernden Dosis von Dolantin (0,8 mg/kg Körpergewicht intravenös) leicht. Untersucht wurde der durch elektrische Reizung an der Zahnpulpa verursachte Schmerzreiz (keine weiteren Angaben; Sieroslawska, 1965).

Die lokalanästhetische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde durch mechanische Reizung der Quaddel bis 90 Minuten nach intrakutaner Injektion an der geschorenen Meerschweinchenhaut untersucht. Geprüft wurden 0,5- bis 2prozentige Lösungen (0,05 ml).  $\gamma$ -Butyrolacton zeigte dosisabhängig positive Effekte (Hampel und Hapke, 1968).

Die leitungsanästhetische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde am Meerschweinchen durch das Auftreten und die Dauer der Hinterhandlähmung nach epiduraler Injektion im Bereich des letzten Lendenwirbels geprüft. 0,05 ml einer 1prozentigen  $\gamma$ -Butyrolacton-Lösung zeigten keine Wirkung. Als 2prozentige Lösung ergab sich eine mittlere Wirkungsdauer von 3 Minuten und als 4prozentige Lösung von 5,7 Minuten. Eine anhaltende Lei-

tungsanästhesie war mit  $\gamma$ -Butyrolacton nicht zu erreichen (Hampel und Hapke, 1968).

### ***Wirkungen auf das dopaminerge System***

Bei männlichen Long-Evans-Ratten kam es 2 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 250 bzw. 500 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht zu einem Anstieg des Dopamin-Spiegels im Gehirn, der auf äquimolarer Basis etwa gleich dem durch  $\gamma$ -Hydroxybutyrat war (keine weiteren Angaben; Gessa et al., 1966).

Männlichen Sprague-Dawley-Ratten (ca. 100 g schwer) wurden einmal 750 bzw. 1000 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert. 1½ Stunden später wurden die Tiere getötet und der Gehalt an Dopamin, Norepinephrin, Homovanillinsäure, einem Metaboliten des Dopamins, und 5-Hydroxytryptamin im Gehirn bestimmt. Der Dopamin-Gehalt war von 664 (Kontrolltiere) auf 1354 ng/g signifikant angestiegen, während der Norepinephrin-Gehalt unverändert blieb (329 ng/g, Kontrolltiere 323 ng/g). Der Anstieg des Dopamin-Spiegels ging mit einer Abnahme des Homovanillinsäure-Gehaltes auf 0,199  $\mu$ g/g (Kontrollen 0,370  $\mu$ g/g) einher. Ein signifikanter Anstieg des 5-Hydroxytryptamins wurde nicht beobachtet. Es wurde auch die Synthese von Dopamin und Norepinephrin aus  $^{14}$ C-Tyrosin untersucht. Ratten erhielten 750 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht und 10 Minuten später 25  $\mu$ Ci  $^{14}$ C-Tyrosin intravenös. Nach einer Stunde wurde im Gehirn der Einbau von  $^{14}$ C-Tyrosin in Dopamin und Norepinephrin untersucht. Neben einer Erhöhung des Dopamin-Gehaltes im Gehirn um 94 % wurde auch ein 90prozentiger Anstieg der spezifischen Aktivität des Dopamins festgestellt, während die spezifische Aktivität des Norepinephrins nur leicht erhöht war. Versuche mit  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosinmethylester, einem Inhibitor der Katecholaminbiosynthese, zeigten eine antagonistische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton, während sich wenig oder keine Effekte auf die Norepinephrindepletion zeigten. Die durch  $\gamma$ -Butyrolacton in einer Dosis von 350 mg/kg Körpergewicht induzierte Schlafzeit bei Ratten wurde durch gleichzeitige Gabe von p-Chlorphenylalanin, das die Depletion von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn bewirkt, nicht verändert, während gleichzeitig verabreichtes  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosin eine Verlängerung der Schlafzeit um ca. 100 % bewirkte. Eine Vorbehandlung mit Dihydroxyphenylalanin, dem unmittelbaren Vorläufer von Dopamin, hatte keinen Einfluß

auf den  $\gamma$ -Butyrolacton-induzierten Schlaf. Die Behandlung mit D-Amphetamin, einer Substanz, die Dopamin freisetzt, wirkte jedoch teilweise antagonistisch. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuteten die Autoren, daß  $\gamma$ -Butyrolacton das Gehirn-Dopamin hauptsächlich durch selektive Blockade seiner Freisetzung aus den Dopamin-enthaltenden Neuronen erhöht (Roth und Suhr, 1970).

In differenzierteren Untersuchungen wurde die Akkumulation von Dopamin nach Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton in den verschiedenen Gehirnteilen von männlichen Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Nach intraperitonealer Injektion von 750 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht war 60 Minuten später der Dopamin-Gehalt im Corpus striatum, Nucleus accumbens, Bulbus olfactorius, in der limbischen Rinde, in der rostralen Rinde, in der Rinde des Corpus caudatum und im Hypothalamus gegenüber den Kontrollen signifikant um 50 bis 180 % erhöht. Der höchste Wert fand sich in der rostralen Rinde. Lediglich im Kleinhirn wurde keine Erhöhung des Dopamin-Gehaltes festgestellt. Durch gleichzeitige Gabe des selektiven Dopamin-Rezeptor-Antagonisten B-HT 920 (1 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) oder von B-HT 920 plus Haloperidol, einem Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (2 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal), wurde die Dopamin-Konzentration in den verschiedenen Gehirnregionen nicht vermindert. Die Autoren vermuteten daher, daß die Dopamin-Anhäufung durch  $\gamma$ -Butyrolacton eher durch verminderte Freisetzung als durch erhöhte Synthese erfolgt (Andén et al., 1983).

Die intraperitoneale Injektion von 750 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht bewirkte bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten eine vorübergehende Steigerung der Dopamin-Synthese im Corpus striatum, der eine für 2 bis 12 Stunden anhaltende Verminderung der Synthese auf 40 bis 50 % der Kontrollwerte folgte. Gemessen wurde die Dopamin-Synthese über die Dopamin-Akkumulation nach Hemmung der Decarboxylase. Die durch  $\gamma$ -Butyrolacton induzierte Hemmung der Dopamin-Synthese wurde durch Haloperidol (2 bis 5 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) aufgehoben. Nach den Autoren legten diese Ergebnisse nahe, daß die verzögerte Dopamin-Synthesehemmung nach Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton auf einer Stimulation von hypersensitiven Dopamin-Rezeptoren beruht (Argiolas et al., 1982).

Die erhöhte Dopamin-Konzentration wurde fluoreszenzhistochemisch sichtbar gemacht. Hierfür erhielten männliche Charles-River-Ratten  $\gamma$ -Butyrolacton in einer Dosis von 750 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht.

1½ Stunden nach der Injektion wurden die Tiere getötet und die Fluoreszenz von Dopamin in 2 µm dicken Schnitten des Gehirns im Fluoreszenzmikroskop untersucht. Im Gegensatz zu den Präparaten der Kontrolltiere, die nur eine diffuse Fluoreszenz aufwiesen, zeigten sich bei den mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten Tieren intensiv grün fluoreszierende Punkte mit einem Durchmesser von 0,5 bis 1,0 µm im Nucleus caudatus und accumbens sowie im Bulbus olfactorius. Andere Gehirnteile waren nicht betroffen. Biochemisch wurde parallel dazu ein Anstieg der Dopamin-Konzentration um 68 % gegenüber den Kontrollwerten festgestellt. Die Norepinephrin-Konzentration war nicht beeinträchtigt (Aghajanian und Roth, 1970).

An männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde die Dopamin-Konzentration und -Verteilung im Nucleus caudatus nach intraperitonealer Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton in einer Dosis von 750 mg/kg Körpergewicht untersucht. 20 Minuten nach der Injektion hatte sich die Dopamin-Konzentration gegenüber der der Kontrolltiere verdoppelt.  $\gamma$ -Butyrolacton hatte keinen Einfluß auf die Norepinephrin-Konzentration im Cortex. Die Gabe von  $\alpha$ -Methyl-p-tyrosin, einem Inhibitor der Tyrosinhydrolase, kurz nach der  $\gamma$ -Butyrolacton-Injektion verhinderte den Anstieg des Dopamin-Spiegels. In Fluoreszenzuntersuchungen in 4 µm dicken Schnitten des Gehirns von Tieren, die 1½ Stunden nach der  $\gamma$ -Butyrolacton-Verabreichung getötet wurden, zeigten sich helle Flecken im Nucleus caudatus, die nach den Autoren dopaminerge Nervenenden darstellten (Walters et al., 1973).

Männliche ICR-Mäuse erhielten einmal 40, 80 bzw. 160 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert. Es kam zu einer dosisabhängigen Verminderung der lokomotorischen Aktivität. Nach wiederholter, täglich 3maliger Injektion (1. Tag 160 mg/kg, 2. bis 5. Tag 320 mg/kg, 6. bis 9. Tag 480 mg/kg, 10. bis 13. Tag 640 mg/kg Körpergewicht) zeigte sich nach einer einmaligen subkutanen Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 40, 80 bzw. 160 mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach der letzten intraperitonealen Gabe eine schwächere lokomotorische Depression. Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 320 oder 640 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht erhöhte sich die Dopamin-Konzentration im Gehirn der Mäuse nach 30 bzw. 60 Minuten dosisabhängig. Wurden dieselben Dosen 24 Stunden nach Ende der wiederholten Applikation subkutan verabreicht, war die Steigerung der Dopamin-Konzentration vermindert. Die intraperitoneale Applikation von  $\alpha$ -Methyltyrosinmethylester (250 mg/kg Körpergewicht), einem Inhibitor der Dopamin-Synthese, 24 Stunden nach En-

de der wiederholten  $\gamma$ -Butyrolacton-Behandlung, senkte die Dopamin-Konzentration im Corpus striatum und Bulbus olfactorius. Die gleichzeitige Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton verminderte den Abfall der Dopamin-Konzentration in beiden Gehirnteilen, während die Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton bei mit  $\alpha$ -Methyltyrosinmethylester behandelten Kontrolltieren den Abfall der Dopamin-Konzentration völlig hemmte. Nach den Autoren war die Toleranzentwicklung hinsichtlich der Effekte auf Verhalten und neurochemische Parameter nicht das Ergebnis einer metabolischen Toleranz, sondern möglicherweise das von Veränderungen der Eigenschaften der Dopamin-Neuronen (Gianutsos und Moore, 1978).

Männlichen Charles-River-Ratten und Swiss-Mäusen wurden einmalig 725 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht. Zum Zeitpunkt der maximalen Depression des Zentralnervensystems (nach 15 bis 30 Minuten) wurden der Acetylcholin-, 5-Hydroxytryptamin- (Ratten) und  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Gehalt (Mäuse) im Gehirn bestimmt. Der Acetylcholin-Gehalt im Gehirn war bei Mäusen um 44 % erhöht, während der  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Gehalt unbeeinflusst blieb. Der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin war bei Ratten unverändert. Der erhöhte Acetylcholin-Gehalt war bei Ratten vor allem im Cortex und in den Gehirnteilen lokalisiert, die die Corpora quadrigemina enthalten (Giarman und Schmidt, 1963).

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (150 bis 200 g schwer) erhielten  $\gamma$ -Butyrolacton 4 Wochen lang im Trinkwasser, in der ersten Versuchswoche als 1prozentige Lösung, danach bis zum Applikationsende als 2prozentige Lösung, was einer täglichen aufgenommenen Dosis von 3000 mg/kg Körpergewicht entsprach. Am Ende der Behandlung wogen die mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten Tiere signifikant weniger als die Kontrolltiere. Die Tiere wurden verschiedenen neurochemischen und neurophysiologischen Untersuchungen unterzogen. Zum einen wurde der Einfluß der 4wöchigen  $\gamma$ -Butyrolacton-Applikation auf die durch akute Gaben von  $\gamma$ -Butyrolacton (350 oder 750 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) induzierte Schlafzeit untersucht. Gegenüber den Kontrolltieren war die Schlafzeit nach Applikation von 350 mg/kg Körpergewicht um 58 % und von 750 mg/kg Körpergewicht um 11 % verkürzt. Weiteren Tieren wurde 2 Tage lang normales Trinkwasser verabreicht. Danach wurden 0,25 mg Apomorphin/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht und die motorische Aktivität der Tiere eine Stunde lang gemessen. Die Tiere der  $\gamma$ -Butyrolacton-Gruppe waren während der ersten 45 Minuten aktiver als die Kontrolltiere, danach wurden keine Unter-

schiede mehr beobachtet. Bei der Bestimmung der Dopamin-Konzentration in den Corpora striata ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten und den Kontrolltieren. 30 Minuten nach Injektion eines Inhibitors der Dopa-Decarboxylase, Ro4-4602 (800 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal), unterschieden sich die Dopa-Spiegel in beiden Versuchsgruppen nicht. Weiterhin wurde die Konzentration der Dihydroxyphenyllessigsäure, einem Hauptmetaboliten des Dopamins, 45 Minuten nach Chloralhydrat-Injektion in den Corpora striata gemessen. Die Konzentration betrug in der  $\gamma$ -Butyrolacton-Gruppe nur 75 % der Kontrollwerte. Um festzustellen, ob die 4wöchige  $\gamma$ -Butyrolacton-Verabreichung eine andauernde Depression der dopaminergen neurophysiologischen Aktivität bewirkte, wurde bei mit Chloralhydrat narkotisierten Ratten mittels Elektroden das Feuermuster der Dopamin-Zellen in der Substantia nigra untersucht. Die Feuerraten der A9 Dopamin-Zellen lagen signifikant unter denen der Kontrollen. Der Einfluß von elektrischer Stimulation auf den nigrostriatalen Pfad wurde ebenfalls an mit Chloralhydrat narkotisierten Ratten untersucht. Nach 20minütiger elektrischer Stimulation wurde den Tieren Ro4-4602 injiziert und die Dopa-Konzentration in den Corpora striata als Index für eine poststimulatorische Aktivität der Tyrosinhydroxylase bestimmt. Es ergaben sich weder in den mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten noch in den Kontrolltieren Unterschiede zwischen stimulierten und nicht stimulierten Corpora striata. Untersucht wurde an anästhesierten Ratten auch der Einfluß einer elektrothermischen Schädigung des nigrastriatalen Bereichs. Nach Injektion von Ro4-4602 wurde bei beiden Gruppen kein Unterschied in der Dopa-Akkumulation festgestellt. Weiterhin wurde die präsynaptische Dopamin-Rezeptor-Aktivität durch Bestimmung des Effektes einer submaximal effektiven Dosis von Apomorphin auf die Tyrosinhydroxylase-Aktivität nach Ausschalten des Impulsflusses in den dopaminergen Axonen abgeschätzt. In den mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten Tieren bewirkte Apomorphin eine signifikant verstärkte Depression der durch Läsion bedingten Dopa-Akkumulation als bei den Kontrolltieren (Nowycky und Roth, 1979).

### ***Motilitätsstudien***

Weibliche Wistar-Ratten ( $200 \pm 10$  g) erhielten einmal 0 (Kontrollen), 50, 100, 200 oder 400 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht. Die lokomotorische Aktivität der Tiere wurde anschließend alle 10

Minuten über einen Zeitraum von 2 Stunden gemessen. 50 mg/kg Körpergewicht hatten keinen Einfluß auf die lokomotorische Aktivität, während 100 und 200 mg/kg Körpergewicht einen biphasischen Effekt bewirkten. Nach einer anfänglichen dosisabhängigen Verminderung der Aktivität kam es zu einer Phase der Hyperaktivität. 400 mg/kg Körpergewicht bewirkten eine verlängerte Inaktivitätsperiode. Weiterhin wurde der Einfluß einer Vorbehandlung der Tiere 90 Minuten vor der  $\gamma$ -Butyrolacton-Gabe (200 mg/kg Körpergewicht) mit  $\alpha$ -Flupenthixol, Atropin, Benztropin, Protriptylin und Clomipramin auf die beobachteten biphasischen Effekte untersucht.  $\alpha$ -Flupenthixol reduzierte die Hyperaktivität signifikant. Benztropin verlängerte die Inaktivitätsphase und potenzierte die Hyperaktivität signifikant. Atropin verlängerte die Inaktivitätsphase signifikant, hatte jedoch, wie auch Protriptylin und Clomipramin, keinen Einfluß auf die Hyperaktivität. Aus diesen Ergebnissen schloß der Autor, daß die Aktivitätserhöhung auf einer Freisetzung von Dopamin beruhen könnte (Davies, 1978).

Die Beeinflussung der spontanen Motilität von männlichen R3-Mäusen (ca. 20 g schwer) nach intraperitonealer Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 5,5 bis 220 mg/kg Körpergewicht wurde im aktographischen und im Klettertest geprüft. Im aktographischen Test wurden die Bewegungen der Mäuse in einem speziellen Käfig mit Impulszähler in Intervallen von 3mal 10 Minuten registriert und im Klettertest die Kletterfähigkeit in einem Drahtzylinder. Im aktographischen Test waren Dosen von 5,5 bis 55 mg/kg Körpergewicht ohne Effekt oder verminderten die spontane Motilität innerhalb der ersten Stunde nach Applikation nicht signifikant. 110 mg/kg Körpergewicht reduzierten die Motilität innerhalb der ersten Stunde nach der Applikation um 55 bzw. 67 %, 220 mg/kg Körpergewicht hemmten die Motilität für mehr als 2 Stunden vollständig. Im Klettertest waren Dosen von 5,5 und 11 mg/kg Körpergewicht unwirksam, 22, 55 oder 110 mg/kg Körpergewicht verlängerten die Kletterzeit um 37, 53 bzw. 130 % und 220 mg/kg Körpergewicht hemmten die Kletterfähigkeit völlig. In dieser Dosisgruppe wurden unkoordinierte Bewegungen und ausgeprägte Muskelschlaffheit festgestellt (Sieroslawska, 1965).

Das Koordinationsvermögen von Mäusen (Porton, ca. 20 g schwer, 10 bzw. 20 Tiere/Gruppe) nach intraperitonealer Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton wurde im Drehstabtest und im Drehkäfigtest geprüft. Im Drehstabtest mußten die Tiere ihre Position auf dem Drehstab für mindestens 120 Sekunden und im Drehkäfig, einem zylindrischen Drahtkäfig, der sich 10mal

pro Minute um die Längsachse drehte, für 3mal 30 Minuten innerhalb von 3 Stunden halten. Im Drehstabtest wurden bereits nach einer Dosis von 22 mg/kg Körpergewicht nach 15 Minuten Effekte beobachtet, da 3/10 Tieren vom Drehstab fielen. Die Effekte waren nach 30 Minuten reversibel. Nach Gabe von 110 mg/kg Körpergewicht konnten sich 3/20 Tieren und nach 220 mg/kg Körpergewicht 4 bis 7/10 Mäusen innerhalb der ersten Stunde nach der Injektion nicht mehr auf dem Stab halten. Aus dem Drehkäfig fielen die Mäuse bei einer Dosis von 55 mg/kg Körpergewicht um 76 % häufiger als in der Kontrollgruppe und bei einer solchen von 110 mg/kg Körpergewicht um 160 % (Sieroslawska, 1965).

Bei Mäusen (R3 oder Porton) wurde der Einfluß von  $\gamma$ -Butyrolacton auf die durch Koffein (20 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal), Amphetamin (5 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal), Iminodipropionitril (1500 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal an 4 bis 5 Tagen) oder Harmin-Rigidyl (8 mg/kg Körpergewicht subkutan bzw. 45 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) stimulierte Motilität untersucht. Dosen unter 55 mg/kg Körpergewicht hatten keinen Einfluß auf die durch Koffein oder Amphetamin stimulierte Motilität. 110 mg/kg Körpergewicht verminderten die durch Koffein oder Amphetamin stimulierte Motilität um 49 bzw. 36 %, 220 mg/kg um 32 bzw. 69 %. Ab 55 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht wurde die durch Iminodipropionitril hervorgerufene motorische Exzitation gehemmt. Bei der durch Harmin-Rigidyl verursachten psychomotorischen Stereotypie verhinderten  $\gamma$ -Butyrolacton-Dosen ab 110 mg/kg Körpergewicht Konvulsionen und hemmten Zuckbewegungen von Pfoten und Schnauzen (Sieroslawska, 1965).

### ***Wirkungen auf die Reizleitung***

An mit Ether narkotisierten Katzen beiderlei Geschlechts (ca. 2 kg schwer) wurden in situ Versuche an der Nickhaut und am rechten oberen Zervikalganglion durchgeführt. Nach intraarterieller Injektion von  $\gamma$ -Butyrolacton (1 bis 10 mg) wurde kein Einfluß einer submaximalen elektrischen Stimulation auf die Antwort der Nickhaut oder einer Acetylcholin-Gabe auf das Zervikalganglion festgestellt. Wurde eine anästhetische Dosis von 345 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intravenös verabreicht, so wurde die Reizleitung (submaximale elektrische Stimulation des Präganglionnervenstranges) zum Ganglion unterdrückt (Roth et al., 1966).



Die Effekte von  $\gamma$ -Butyrolacton auf die neuromuskuläre Reizleitung wurden am Gastrocnemiusmuskel von narkotisierten Katzen (1400 mg Urethan/kg Körpergewicht) in vivo und am isolierten Rattendaphragma in vitro untersucht. Den Katzen wurde  $\gamma$ -Butyrolacton in die kontralaterale Femurvene oder Iliakalarterie injiziert. 367 und 500 mg/kg Körpergewicht, eine Dosis, die Atemlähmung hervorrief, hatten keinen Einfluß auf die Amplitude der Gastrocnemiuskontraktion. In vitro wurde der Nervus phrenicus (4 Präparate/Konzentration) in Intervallen von 2 Minuten stimuliert.  $\gamma$ -Butyrolacton-Konzentrationen von  $2 \times 10^{-6}$  bis  $10^{-3}$  M bewirkten keine Veränderungen der Kontraktionen des Diaphragmas (Sieroslawska, 1965).

Zur Erfassung einer Interneuronenwirkung wurde der Linguomandibular-Reflex an der Ratte untersucht, wobei über eine Zungenelektrode jeweils im Abstand von 5 Minuten gereizt wurde. Die Reaktion auf den Reiz bestand in einem spontanen Öffnen der Schnauze. Es konnte dosisabhängig eine hemmende und blockierende Interneuronenwirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton festgestellt werden. Nach intraperitonealer Verabreichung von 100 mg/kg Körpergewicht und nach intravenöser Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht zeigte sich eine 50prozentige Hemmung der Reizreaktion für die Dauer von 50 bis 60 Minuten. Eine völlige Blockierung des Reizes für länger als eine Stunde wurde für beide Applikationsarten bei einer Dosis von 400 mg/kg Körpergewicht erzielt (Hampel und Hapke, 1968).

Bei mit Chloralose (80 mg/kg Körpergewicht subkutan) narkotisierten Katzen wurde die Wirkung von intravenös appliziertem  $\gamma$ -Butyrolacton auf Spinalreflexe, wie Flexorreflex und Patellarsehnenreflex, geprüft.  $\gamma$ -Butyrolacton hemmte bereits in einer Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht den Flexorreflex. Diese Dosis verminderte die Amplitude der Kontraktionen des Gastrocnemiusmuskels vorübergehend um 21 bis 45 %, hatte aber keinen Einfluß auf den Patellarsehnenreflex. 50 mg/kg Körpergewicht bewirkten bei allen Katzen einen raschen Abfall der Amplitude und ein völliges Verschwinden der Reaktionen auf elektrische Stimulation des kontralateralen Ischiasnervs für 2 Stunden, hatten aber keinen Einfluß auf den Patellarsehnenreflex oder erhöhten ihn sogar leicht. 100 mg/kg Körpergewicht hemmten den Flexorreflex, erhöhten anfänglich den Patellarsehnenreflex und verminderten ihn abschließend um 16 bis 27 % (Sieroslawska, 1965).

### ***Antikonvulsive Wirkungen***

30 Minuten nach intraperitonealer Vorbehandlung mit  $\gamma$ -Butyrolacton (100 bis 400 mg/kg Körpergewicht) wurde die Beeinflussung der Strychnin-Toxizität (1,1 mg/kg Körpergewicht subkutan) und der Nikotin-Toxizität (1 mg/kg Körpergewicht intravenös) geprüft. Eine Beeinflussung der akuten Strychnin-Toxizität konnte nicht nachgewiesen werden. Die akute Nikotin-Toxizität konnte dagegen dosisabhängig bis zur vollständigen Aufhebung beeinflusst werden (keine Angaben zur geprüften Spezies; Hampel und Hapke, 1968).

Weiterhin wurde 30, 60 und 120 Minuten nach der intraperitonealen Applikation von  $\gamma$ -Butyrolacton (100 bis 400 mg/kg Körpergewicht) die Wirkung auf die Amphetamin-Toxizität (9 mg/kg Körpergewicht subkutan) untersucht. Eine Beeinflussung konnte nicht nachgewiesen werden (keine Angaben zur geprüften Spezies; Hampel und Hapke, 1968).

In einer weiteren Studie zur Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton auf die Amphetamin-Toxizität erhielten je 10 R3-Mäuse 15 Minuten vor der intraperitonealen Applikation von Amphetamin (35 mg/kg Körpergewicht)  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 0 (Kontrollen), 11, 22 oder 110 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht. Nach 24 Stunden hatten in der Kontrollgruppe 3/10, in der 11 und 22 mg/kg-Gruppe 5/10 und in der 110 mg/kg-Gruppe 8/10 Tieren überlebt (Sieroslawska, 1965).

Die antikonvulsiven Wirkungen von  $\gamma$ -Butyrolacton (100 bis 400 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) bei Mäusen wurden unter Anwendung des maximalen Elektroschocks, wobei das Ausbleiben der tonischen Krampfphase als Kriterium galt, bzw. nach subkutaner Applikation von 50, 70 und 100 mg des krampfauslösenden Pentetrazol/kg Körpergewicht geprüft. Beim Elektroschock dämpfte  $\gamma$ -Butyrolacton die Entstehung des Streckkrampfes, wobei die Dauer und Intensität dosisabhängig waren. Im Pentetrazol-Krampf-Test dagegen ergaben sich keine Hinweise auf eine Schutzwirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton gegen das Auftreten der klonischen Krampfphase mit Verlust der Körperstellreflexe (Hampel und Hapke, 1968).

### ***Sonstige pharmakologische Wirkungen***

Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 100 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht kam es bei männlichen Ratten innerhalb von 10 Minuten im

Elektroenzephalogramm zu bilateralen und synchronen Spitzen- und Wellenentladungen, die 90 Minuten lang anhielten. Die Tiere waren unbeweglich und zeigten Klonus der Schnauzhaare und gelegentlich des Kopfes. Nach Applikation von 200 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht traten diese Entladungen bereits innerhalb von 5 Minuten auf, wurden für 60 Minuten fast fortlaufend und auch 120 Minuten nach der Injektion noch beobachtet. Die bilaterale Injektion in die Substantia nigra von 2 mg Muscimol, einem  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Agonisten, reduzierte die kumulative Dauer dieser Entladungen, ohne die Latenzzeit signifikant zu verändern (Depaulis et al., 1989).

Bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten bewirkte die intraperitoneale Injektion von  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von  $\leq 400$  mg/kg Körpergewicht Hypothermie, die mit bilateralen synchronen Spitzen- und Wellenentladungen im Elektroenzephalogramm einhergingen. Höhere Dosen führten dagegen zu einer Erhöhung der Körpertemperatur um maximal 2 °C für ca. 60 bis 90 Minuten, der eine Phase der Hypothermie folgte. In diesen Dosen trat im Elektroenzephalogramm eine Unterdrückung der Entladungen auf. Die Schwellendosen für diese Hypothermie und Spitzen- und Wellenentladungen waren die gleichen wie für  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure, doch traten die Temperaturveränderungen später auf und dauerten länger als die durch  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure erzeugten Veränderungen. Junge Ratten (weniger als 28 Tage alt) zeigten gegenüber vergleichbaren  $\gamma$ -Butyrolacton-Dosen eine geringere Hypothermie. Ethosuximid, ein Antiepileptikum, das die durch  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure bewirkten Spitzen- und Wellenentladungen abschwächt, hatte keinen Einfluß auf die durch  $\gamma$ -Butyrolacton-Dosen von  $\leq 400$  mg/kg Körpergewicht verursachte Hypothermie. Die Hypothermie wurde bei  $\gamma$ -Butyrolacton-Dosen von  $\leq 400$  mg/kg Körpergewicht durch Erhöhung der Umgebungstemperatur von 26 auf 32 °C unterbunden. Wurde die Umgebungstemperatur auf 35 °C erhöht, so ergaben sich ab einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht eine hyperthermische Antwort sowie vermehrt Todesfälle. Nach dem Autor legen die Ergebnisse nahe, daß die Spitzen- und Wellenentladungen und die Hypothermie durch unterschiedliche Mechanismen verursacht werden (Snead, 1990).

Die Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton auf die Glukoseverwertung in 29 Strukturelementen des Gehirns wurde an männlichen Sprague-Dawley-Ratten mittels der [ $^{14}$ C]-Desoxyglukose-Technik untersucht. Dosen von 0 (Kontrollen), 75, 150, 300 bzw. 600 mg/kg Körpergewicht wurden innerhalb von 30 Mi-

nuten fraktioniert intravenös verabreicht und 15 Minuten nach der letzten  $\gamma$ -Butyrolacton-Gabe 50  $\mu\text{Ci}$  [ $^{14}\text{C}$ ]-Desoxyglukose intravenös injiziert. 75 und 150 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht bewirkten keine Veränderungen im klinischen Verhalten, doch gab es deutliche Hinweise auf eine Verlangsamung im Elektroenzephalogramm. Nach 300 und 600 mg/kg Körpergewicht kam es klinisch zu Verlust der spontanen Aktivität, Bewußtlosigkeit und Hemmung der elektroenzephalographischen Aktivität. Dosisabhängig wurde eine Hemmung der zerebralen Glukoseverwertung festgestellt. Sie war in den grauen Strukturen größer als in den weißen Strukturen und betrug maximal 32 bzw. 56 % der Kontrollwerte. Hinweise auf eine Selektivität in den grauen Hirnbezirken fanden sich nicht. Alle untersuchten grauen Strukturen zeigten ähnliche Dosis-Wirkungsbeziehungen (Wolfson et al., 1977).

An männlichen Wistar-Ratten wurde der Einfluß von  $\gamma$ -Butyrolacton (300 mg/kg Körpergewicht intravenös) auf den Energiehaushalt im Gehirn unter normalen Sauerstoffbedingungen und unter Hypoxie untersucht. Unter normalen Sauerstoffbedingungen überlebten alle behandelten Tiere. Unter Hypoxie zeigten 45 % der Kontrolltiere und der Tiere, die 300 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht intravenös erhalten hatten, kardiovaskulären Kollaps und verendeten während der 30minütigen Nachbeobachtungszeit. Biochemische Untersuchungen in Blut, Zerebrospinalflüssigkeit und Gehirngewebe ergaben unter normalen Sauerstoffbedingungen bei den mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten Ratten gegenüber den Kontrolltieren eine starke Erhöhung des Glykogen- und Glukose-Gehaltes im Gehirn, ohne gleichzeitige Erhöhung des Serumglukose-Wertes und einen starken Abfall der Laktat- und Pyruvat-Konzentration. Die Konzentration an Adenylaten war nicht verändert, der Kreatinphosphat-Wert dagegen erhöht. Bei den hypoxischen Ratten, die mit  $\gamma$ -Butyrolacton behandelt wurden, zeigten sich gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe erhöhte Glykogen- und Glukose-Werte, eine erniedrigte Laktat-Konzentration, normale Adenylat-Werte und eine erhöhte Phosphokreatinin-Konzentration. Nach dem Autor zeigte  $\gamma$ -Butyrolacton unter normalen Sauerstoffbedingungen Veränderungen im Energiehaushalt des Gehirns, die ähnlich denen unter Barbituratnarkose waren. Unter Sauerstoffmangel hielt die Substanz den Energiestatus im Gehirn mit einer geringeren Laktat-Akkumulation im Gewebe aufrecht (MacMillan, 1978).

Weiterhin wurde der neuroleptische Effekt von  $\gamma$ -Butyrolacton auf die durch Chlorpromazin (3 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) hervorgerufene Ka-

tatonie bei R3-Mäusen untersucht. Wurde  $\gamma$ -Butyrolacton in Dosen von 55 und 110 mg/kg Körpergewicht gleichzeitig mit oder 15 Minuten nach Chlorpromazin verabreicht, so wurde ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der Katatoniesymptome beobachtet. Kleinere Dosen hatten keinen Effekt. Erfolgte die  $\gamma$ -Butyrolacton-Gabe 40 Minuten nach der von Chlorpromazin, erhöhten Dosen von 55 und 110 mg/kg Körpergewicht die Katatonie signifikant um 106 bzw. 104 % (Sieroslawska, 1965).

Die durch  $\gamma$ -Butyrolacton erzeugten Exzitationserscheinungen bei Hunden wurden durch Gabe von Atropin (1 mg/kg Körpergewicht intravenös) geringgradig, durch Chlorpromazin (2 mg/kg Körpergewicht intravenös) deutlich und durch Diazepam (2 mg/kg Körpergewicht intravenös) vollständig blockiert. Mit 2 mg Diazepam/kg Körpergewicht und 600 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht konnte eine vollständige Toleranz ohne Exzitation erzielt werden. Adrenerge Reaktionen waren in diesem Stadium gedämpft und die Rektaltemperatur gegenüber wachen Tieren unverändert (Hampel und Hapke, 1968).

Bei narkotisierten Hunden erzeugten intravenöse Injektionen von 100 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht Blutdrucksteigerungen, angeregte Atemtätigkeit sowie erhöhten Darmtonus. Die Pulsfrequenz und das Elektrokardiogramm blieben unverändert. Die Narkose wurde nicht vertieft. Bei narkotisierten Katzen blieb die intravenöse Applikation von 20 und 40 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht ohne Wirkung auf den Blutdruck, das Elektrokardiogramm und die Atemtätigkeit. 500 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht führten zu einer 3 Stunden anhaltenden Blutdrucksenkung. 5 Minuten nach der Applikation setzen Bradykardie und Atemstörungen ein (Hampel und Hapke, 1968).

220 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht erniedrigten bei Mäusen die Atemfrequenz. Die Amplitude war sehr leicht erniedrigt. Bei Kaninchen und Katzen, die mit Urethan (1400 mg/kg Körpergewicht) oder Chloralose (90 mg/kg Körpergewicht) narkotisiert wurden, beschleunigte und vertiefte  $\gamma$ -Butyrolacton die Atembewegungen nur, wenn der Blutdruck deutlich gesenkt wurde. Bei mit Urethan narkotisierten Ratten wurde trotz eines Abfalls des Blutdrucks die Atmung nicht stimuliert. Hohe Dosen hemmten die Atmung und verursachten Todesfälle durch Atemlähmung (keine weiteren Angaben; Sieroslawska, 1965).

Bei Ratten (5 Tiere/Gruppe) bewirkte die intraperitoneale Injektion von  $\gamma$ -Butyrolacton in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht nach 30 Minuten einen Abfall der Körpertemperatur um 0,7 °C und nach 2 Stunden um 0,9 °C. Bei einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht wurde nach 2 Stunden eine Erniedrigung der Körpertemperatur von bis zu 1,9 °C festgestellt (Sieroslawska, 1965).

Am isolierten Rattenileum wurde  $\gamma$ -Butyrolacton in Konzentrationen von 1 bis 100  $\mu$ g/ml auf cholinolytische sowie auf kontrahierende Eigenwirkung an Strukturen der glatten Muskulatur geprüft. Es konnten keine peripheren parasymphaticomimetischen oder -lytischen Wirkungen festgestellt werden (Hampel und Hapke, 1968).

In vitro erhöhte  $\gamma$ -Butyrolacton bei Madin-Darby-Hundenierenzellen (MDCK) die Permeabilität für Fluorescein in Konzentrationen von 94,8 mg/ml um 50 % und in solchen von 68,9 mg/ml um 20 % (Gautheron et al., 1994 b).

### ***Antineoplastische Wirkungen***

$\gamma$ -Butyrolacton wurde am Walker-Karzinom-Sarkom 256 der Ratte (10 Tiere/Gruppe) auf etwaige antineoplastische Wirkung geprüft. Nach 5maliger intraperitonealer Injektion von 452 und 904 mg/kg Körpergewicht oder 5maliger oraler Verabreichung von bis zu 1130 mg/kg Körpergewicht kam es zu keiner signifikanten Hemmung des Tumorwachstums (BASF, 1961).

$\gamma$ -Butyrolacton wurde hinsichtlich seines Einflusses auf die durch N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) bei Ratten erzeugten Magenkarzinome, die durch Baclofen, einem  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Agonisten, gehemmt werden, untersucht. 100 männlichen Wistar-Ratten wurden im Trinkwasser 50  $\mu$ g MNNG/ml über 25 Wochen verabreicht. Danach wurden sie in Gruppen zu je 25 Tieren aufgeteilt und erhielten normales Trinkwasser. Gruppe 1 wurde das Lösungsmittel Olivenöl, Gruppe 2 Baclofen (8 mg/kg Körpergewicht), Gruppe 3 Baclofen (8 mg/kg Körpergewicht) plus  $\gamma$ -Butyrolacton (200 mg/kg Körpergewicht) und Gruppe 4  $\gamma$ -Butyrolacton (200 mg/kg Körpergewicht) jeden zweiten Tag subkutan verabreicht. Nach 52 Wochen wurden die überlebenden Tiere histopathologisch untersucht. Die Inzidenzen an Magentumoren betragen bei den Olivenölkontrollen 16/20, bei den mit Baclofen behandelten Tieren 8/20, bei den mit Baclofen plus  $\gamma$ -Butyrolacton behandelten Tieren 8/19 und bei den mit  $\gamma$ -Butyrolacton allein be-

handelten Ratten 13/20.  $\gamma$ -Butyrolacton hatte also keinen Einfluß auf die Magentumoren bzw. die Hemmung der Magentumorentstehung durch Baclofen (Tatsuta et al., 1992).

## 8 Erfahrungen beim Menschen

4 gesunde Probanden (2 Männer, 2 Frauen) erhielten je 1 g  $\gamma$ -Butyrolacton (in Wasser gelöst) zu trinken (11:00 Uhr). Anschließend wurden stündlich 4 Stunden lang Urinproben analysiert. Es wurde eine vermehrte Ausscheidung von S-3,4-Dihydroxybutyrat sowie von Glykolsäure und  $\gamma$ -Hydroxybutyrat festgestellt. Ein weiterer Metabolit war vermutlich das Hydroxyepoxid-Tautomer von 4-Hydroxy-3-oxobutyrat. Nach dem Autor wiesen diese Ergebnisse darauf hin, daß 4-Hydroxybutyrat durch  $\beta$ -Oxidation metabolisiert wird (Lee, 1977).

Aus Skandinavien wurde verschiedentlich über akzidentelle Vergiftungsfälle durch  $\gamma$ -Butyrolacton bzw.  $\gamma$ -Butyrolacton-haltige Publikumsprodukte, wie Nagellackentferner, berichtet:

2 junge Männer (23 und 24 Jahre alt) tranken etwa 50 ml eines Nagellackentferners, der 50 %  $\gamma$ -Butyrolacton enthielt. Beide verfielen in ein tiefes Koma und hatten Bradykardie. Sie wurden auf einer Intensivstation mit Atropin behandelt und erholten sich nach einigen Stunden (Blomgren Andersen und Netterstrøm, 1992; ARCO, 1992).

Weiterhin wurden insgesamt 5 Vergiftungsfälle bei Kindern im Alter von 1½ bis 2½ Jahren bekannt. Fall 1: Ein 2½-jähriger Junge trank maximal 2 ml eines Leimentferners, der aus  $\gamma$ -Butyrolacton bestand. Nach etwa 15 Minuten wurde er sehr unruhig, schlief nach 30 Minuten und wurde auf dem Weg zum Krankenhaus zyanotisch. Bei Ankunft im Krankenhaus 45 Minuten nach der Ingestion war er komatös mit einer Pulsfrequenz von 60. Das Elektrokardiogramm zeigte Zeichen von Sinusarrhythmie. Blutgas-, Elektrolyt- und Harnwerte waren normal. Die Aktivität der Aspartataminotransferase war erhöht und der Kreatininwert erniedrigt. Das Koma bestand einige Stunden, nach 3 bis 4 Stunden wachte der Patient schrittweise auf und erholte sich kurze Zeit später wieder. Fall 2: Ein 2 Jahre altes Mädchen trank etwa 5 ml  $\gamma$ -Butyrolacton (Leimentferner) und spuckte einen Teil wieder aus, so daß die verschluckte Menge wahrscheinlich 3 bis 4 ml betragen hatte. Kurz darauf wurde das Kind bewußtlos und nach 5 bis 6 Minuten ko-

matös. Es erfolgte kurz darauf eine Sauerstoffbeatmung. Auf dem Weg zum Hospital trat eine Atemdepression auf. Es wurde intubiert und künstlich beatmet. Etwa 5 Stunden nach dem Verschlucken hatte sich die Atmung wieder gebessert, doch war das Kind nach 7 Stunden noch soporös mit Mydriasis, reagierte aber auf Reize. Nach Absetzen der künstlichen Beatmung 10 Stunden nach dem Verschlucken und normal durchschlafener Nacht schien es wieder erholt. Fall 3: Ein fast 2jähriges Mädchen entfernte die Kappe einer Flasche mit  $\gamma$ -Butyrolacton (Leimentferner) und trank nicht mehr als 2 ml. Nach etwa 10 Minuten war es komatös und wurde nach 45 Minuten ins Krankenhaus eingeliefert. Bei Ankunft war es noch immer komatös, reagierte leicht auf Schmerz, zeigte normale Atmung und eine Körpertemperatur von 34,4 °C. Das Elektrokardiogramm ergab Sinusrhythmus, das Elektroenzephalogramm und computertomographische Untersuchungen waren ohne Befund. Nach Behandlung mit Sauerstoff, 0,1 mg Atropin und intravenöser Flüssigkeitszufuhr wachte das Kind nach 3 Stunden wieder auf und erholte sich bald danach vollständig. Fall 4: Ein 1½ Jahre altes Mädchen trank eine unbekannte Menge eines Nagellackentferners, der etwa 30 %  $\gamma$ -Butyrolacton enthielt. Innerhalb einer halben Stunde wurde das Kind komatös und in eine Klinik eingeliefert. Nach Intubation und intravenöser Natriumbicarbonat-Infusion wachte das Kind nach wenigen Stunden auf. Röntgenaufnahmen zeigten Zeichen von Aspiration. Die Körpertemperatur war leicht erhöht. Nach einem Tag wurde das Mädchen nach Hause entlassen. Fall 5: Ein 2½jähriger Junge wurde mit einer leeren Leimlöseungsflasche aufgefunden, die ursprünglich 8 ml  $\gamma$ -Butyrolacton enthielt. Er erbrach und schlief innerhalb von 15 Minuten ein. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus war er erregt und schrie, fiel aber danach in einen Zustand der Depression des zentralen Nervensystems. Am nächsten Morgen war er voll bei Bewußtsein und wurde nach Hause entlassen. Blutgaswerte und Röntgenaufnahmen der Brust waren ohne Befund (Nordic Poison Centers, 1992).

Unverdünntes  $\gamma$ -Butyrolacton bewirkte an der Haut des Oberarmes beim Menschen nach 24stündiger Einwirkung keine Reizerscheinungen (I.G. Farbenindustrie, 1940).

An 100 männlichen und 100 weiblichen freiwilligen Testpersonen wurde eine mögliche hautsensibilisierende Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton in Patch-Testen geprüft. Ein mit unverdünntem  $\gamma$ -Butyrolacton getränktes Testläppchen wurde für 5 Tage okklusiv auf die Haut appliziert. Danach wurde die Haut auf Rötungen und Ödeme untersucht. 3 Wochen später wurde die



Applikation mit 48stündiger Expositionszeit wiederholt. Weder nach der ersten noch nach der zweiten Applikation fanden sich Hautreaktionen.  $\gamma$ -Butyrolacton zeigte in diesen Versuchen keine hautreizende Wirkung und kein hautsensibilisierendes Potential (ITL, 1950; GAF, 1985).

1 bis 2 ml einer 10prozentigen Lotion von  $\gamma$ -Butyrolacton in Ethanol/Wasser wurde täglich 4 Wochen lang auf Körperstellen (keine weiteren Angaben) von 5 Probanden aufgebracht. Die Lotion wurde gut vertragen. Es traten keine Rötungen und kein Juckreiz, keine allergischen Hautreaktionen und keine Überempfindlichkeitsreaktionen auf (Szirmai et al., 1989).

Wurde im Selbstversuch auf Schleimhautverträglichkeit 0,1 ml  $\gamma$ -Butyrolacton auf die Zunge gebracht, so trat keine Reizung auf, nur ein kurzes Brennen von 5 bis 10 Sekunden, dann ein intensiver bitterer Geschmack (keine weiteren Angaben; Szirmai et al., 1989).

5 gesunde freiwillige Versuchspersonen erhielten 2,5 g  $\gamma$ -Butyrolacton oral. Nach etwa 20 Minuten stellte sich Schlaf ein (Verhalten und Elektroenzephalogramm), der eine Stunde lang andauerte. Die Elektroenzephalogrammveränderungen ähnelten denen durch Pentobarbital, waren jedoch von kürzerer Dauer (keine weiteren Angaben; Jenney et al., 1962).

$\gamma$ -Butyrolacton wurde mehr als 50 Patienten intravenös (15 bis 20 mg/kg Körpergewicht), intramuskulär (20 bis 30 mg/kg Körpergewicht) oder oral (keine Angabe zur Dosis) verabreicht. An welchen Krankheiten die Patienten litten, wurde nicht mitgeteilt. An Nebenwirkungen traten vor allem nach intravenöser Injektion Übelkeit und Erbrechen auf. Die narkotische Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton dauerte eine halbe Stunde bis 3 Stunden an. Das Muster des Schlafes, das bei 25 Patienten untersucht wurde, unterschied sich im Elektroenzephalogramm vom physiologischen oder durch Barbiturate bewirkten Schlaf (Benda et al., 1960).

In einem Doppel-Blind-Versuch bewirkten 66 mg  $\gamma$ -Butyrolacton/kg Körpergewicht bei Kindern in 34 % der Fälle tiefen Schlaf verglichen mit 17 % bei den mit Chloralhydrat (44 mg/kg Körpergewicht) behandelten Kindern. Atemdepression und verlängerter postoperativer Schlaf waren selten (Root, 1965).

Die Wirkung einer 10prozentigen Lotion von  $\gamma$ -Butyrolacton in Ethanol/Wasser wurde bei Sportverletzungen (Distorsionen, Verstauchungen, Zerrungen und/oder Prellungen an den Extremitäten, der Wirbelsäule oder am Brust-

korb) an 6 Probanden (Alter 35 bis 67 Jahre) geprüft, indem sie täglich 2 bis 5 ml der Lotion in die Haut über den schmerzenden Stellen einrieben. Die Schmerzen ließen innerhalb von 10 bis 20 Minuten auffallend nach und verschwanden gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Stunden. Bei rheumatischen Leiden (Selbstversuche von 14 Probanden) wurden 2 bis 5 ml täglich 2- bis 3mal eingerieben. Eine Schmerzlinderung trat innerhalb von 1 bis 3 Stunden bei allen Probanden ein. Nach 5tägiger Behandlung waren Druck-, Bewegungs- und Ruheschmerzen sowie eingeschränkte Beweglichkeit deutlich geringer ausgeprägt als ohne Behandlung oder Verwendung von bekannten handelsüblichen Einreibemitteln. Bei Migräneschmerzen (4 Probanden) verschwanden die Schmerzen innerhalb von 40 Minuten und kehrten nicht wieder, wenn 3 bis 5 ml der Lotion innerhalb von 10 Minuten in Stirn und Schläfen eingerieben wurden. Bei den Probanden traten nach Einreibungen von 5 bis 10 ml täglich weder Müdigkeit oder Schläfrigkeit noch sonstige unangenehme Zustände auf (Szirmai et al., 1989).

Bei Arbeiten im Labor übergroß sich eine Person beim Kühlen eines Reaktionskolbens mit heißem  $\gamma$ -Butyrolacton. Im Gegensatz zu Wasser, das die Hand verbrüht hätte, geschah nichts dergleichen. Es bildeten sich keine Brandblasen, die Schmerzen waren nicht so stark wie erwartet und dauerten nur 1 bis 2 Stunden. Das Arbeiten mit der Hand wurde in keiner Weise eingeschränkt. Daraus wurde eine schmerzstillende Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton abgeleitet (Szirmai et al., 1989).

## **9 Einstufungen und Grenzwerte**

Keine Information vorhanden.

## **10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der narkotischen Wirkung.

## Literatur

Aeschbacher, H.U., Wolleb, U., Löliger, J., Spadone, J.C., Liardon, R.  
Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee  
Food Chem. Toxicol., 27, 227 - 232 (1989)

Aghajanian, G.K., Roth, R.H.  
 $\gamma$ -Hydroxybutyrate-induced increase in brain dopamine: localization by fluorescence microscopy  
J. Pharmacol. Exp. Ther., 175 (1), 131 - 138 (1970)

Andén, N.E., Grabowska-Andén, M., Liljenberg, B.  
Demonstration of autoreceptors on dopamine neurons in different brain regions of rats treated with gammabutyrolactone  
J. Neural Transmission, 58, 143 - 152 (1983)

ARCO Chemical Company, Pennsylvania  
Mitteilung an die U.S. Environmental Protection Agency (1992)  
NTIS/OTS 0538281

Arena, C., Fung, H.L.  
Absorption of sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate and its prodrug  $\gamma$ -butyrolactone: relationship between in vitro transport and in vivo absorption  
J. Pharm. Sci., 69, 356 - 358 (1980)

Argiolas, A., Fadda, F., Melis, M.R., Marcou, M., Porceddu, M.L., Gessa, G.L.  
Delayed inhibition of dopamine synthesis by  $\gamma$ -butyrolactone and baclofen: dopamine autoreceptor supersensitivity?  
Eur. J. Pharmacol., 85, 23 - 27 (1982)

Baker, R.S.U., Bonin, A.M.  
Study of 42 coded compounds with the Salmonella/mammalian microsome assay  
in: de Serres und Ashby, p. 249 - 260 (1981)

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut  
Bericht über die toxikologische Prüfung von  $\gamma$ -Butyrolacton  
unveröffentlichter Bericht Nr. X/90 (1960)

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut  
Bericht über die Prüfung von  $\gamma$ -Butyrolacton auf cytotoxische Wirkung  
unveröffentlichter Bericht Nr. X/446 (1961)

BASF AG, Department of Toxicology  
Prenatal toxicity of  $\gamma$ -butyrolactone as a vapor resp. vapor/aerosol mixture in rabbits after inhalation  
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 41R0468/91065 (1993)  
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG  
Zwischenprodukte - gamma-Butyrolacton (ohne Datum)

- Beattie, C.W., Gluckman, M.I., Corbin, A.  
A comparison of  $\gamma$ -butyrolactone and pimozide on serum gonadotrophins and ovulation in the rat  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 153, 147 - 150 (1976)
- Benda, P., Perlès, R.  
Étude expérimentale de l'abaissement de la vigilance par la  $\gamma$ -butyrolactone  
C.R. Acad. Sci., 251, 1312 - 1313 (1960)
- Benda, P., Deshaies, G., Perlès, R., Deshaies-Pellier, S., Rosenberger-Debiesse, J.  
Premier essai de la butyrolactone en clinique  
Ann. Med. Psychol., 118, 770 - 776 (1960)
- Bessman, S.P., Skolnik, S.J.  
Gamma hydroxybutyrate and gamma butyrolactone: concentration in the rat tissues during anesthesia  
Science, 143, 1045 - 1047 (1964)
- Bio/dynamics Inc.  
Acute irritation studies - C-1070  
Bericht, Project No. 6907-86 und 6908-86 (1987)  
im Auftrag der Hoechst-Celanese Corporation, New Jersey  
NTIS/OTS 0536954
- Blomgren Andersen, M., Netterstrøm, B.  
Loss of consciousness after ingestion of nail varnish remover  
Ugeskr. Laeger., 154, 3064 (1992)
- Borbély, A.A., Huston, J.P.  
 $\gamma$ -Butyrolactone: an anesthetic with hyperthermic action in the rat  
Experientia, 28, 1455 (1972)
- Bridges, B.A., MacGregor, D., Zeiger, E.  
Summary report on the performance of bacterial mutation assays  
in: de Serres und Ashby, p. 49 - 67 (1981)
- Brooks, T.M., Dean, B.J.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay with preincubation  
in: de Serres und Ashby, p. 261 - 270 (1981)
- Davies, J.A.  
The effect of gamma-butyrolactone on locomotor activity in the rat  
Psychopharmacology, 60, 67 - 72 (1978)
- Dean, B.J.  
Activity of 27 coded compounds in the RL<sub>1</sub> chromosome assay  
in: de Serres und Ashby, p. 570 - 579 (1981)
- Debeljuk, L., Diaz, M.D.C., Maines, V.M., Seilicovich, A.  
Prolonged treatment with  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-mimetic substances in prepubertal rats  
Arch. Androl., 10, 239 - 243 (1983)

- Depaulis, A., Snead III, O.C., Marescaux, C., Vergnes, M.  
Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents  
Brain Res., 498, 64 - 72 (1989)
- Dickens, F., Jones, H.E.H.  
Carcinogenic activity of a series of reactive lactones and related substances  
Br. J. Cancer, 15, 85 - 100 (1961)
- Duuren, van, B.L., Nelson, N., Orris, L., Palmes, E.D., Schmitt, F.L.  
Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds  
J. Natl. Cancer Inst., 31, 41 - 55 (1963)
- Duuren, van, B.L., Orris, L., Nelson, N.  
Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II  
J. Natl. Cancer Inst., 35, 707 - 717 (1965)
- EC (European Commission)  
European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien  
IUCLID Datensatz gamma-butyrolactone  
CD-ROM, ed. I (1996)
- Falbe, J., Regitz, M. (eds.)  
Römpp Lexikon Chemie  
10. Aufl., S. 560  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1996)
- Fang, M., Yu, Y.N., Chen, X.R.  
DNA damaging agents and the ADPRT mediated decrease of cellular NAD content  
Chin. J. Pharmacol. Toxicol., 4, 216 - 220 (1990)
- Fassett, D.W.  
 $\gamma$ -Butyrolactone  
in: Patty, F.A. (ed.)  
Industrial hygiene and toxicology  
2nd ed., vol. 2, p. 1824 - 1825  
Interscience Publishers, New York (1967)
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories, Inc.)  
Subacute feeding studies with butyrolactone in rats and dogs  
Bericht (1970)  
im Auftrag der GAF Corporation
- FDRL (Food and Drug Research Laboratories, Inc.)  
Rabbit eye irritation study  
Bericht (1977)  
im Auftrag der GAF Corporation
- Fishbein, W.N., Bessman, S.P.  
 $\gamma$ -Hydroxybutyrate in mammalian brain. Reversible oxidation by lactic dehydrogenase  
J. Biol. Chem., 239, 357 - 361 (1964)

- Fishbein, W.N., Bessman, S.P.  
Purification and properties of an enzyme in human blood and rat liver microsomes catalyzing the formation and hydrolysis of  $\gamma$ -lactones. I. Tissue localization, stoichiometry, specificity, distinction from esterase  
J. Biol. Chem., 241, 4835 - 4841 (1966 a)
- Fishbein, W.N., Bessman, S.P.  
Purification and properties of an enzyme in human blood and rat liver microsomes catalyzing the formation and hydrolysis of  $\gamma$ -lactones. II. Metal ion effects, kinetics, and equilibria  
J. Biol. Chem., 241, 4842 - 4847 (1966 b)
- Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R., Zimmering, S.  
Chemical mutagenesis testing in Drosophila. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program  
Environ. Mol. Mutagen., 23, 208 - 227 (1994)
- Freifeld, M., Hort, E.V.  
1,4-Butylene glycol and gamma-butyrolactone  
in: Kirk, R.E., Othmer, D.F. (eds.)  
Encyclopedia of chemical technology  
2nd ed., p. 667 - 676  
John Wiley & Sons, New York (1967)  
zitiert in: IARC (1976)
- Fung, H.L., Lettieri, J.T., Bochner, R.  
Percutaneous butyrolactone absorption in rats  
J. Pharm. Sci., 68, 1198 - 1200 (1979)
- GAF Corporation, Wayne, NJ, USA  
BLO, butyrolactone - solvent - intermediate (1971)
- GAF Corporation, Wayne, NJ, USA  
Butyrolactone - summary of toxicity screening tests  
unveröffentlichter Bericht (1985)
- GAF Corporation, Wayne, NJ, USA  
Material safety data sheet (1986)
- GAF Chemicals Corporation  
Toxicology summary  
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (1988)
- Garner, R.C., Welch, A., Pickering, C.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay  
in: de Serres und Ashby, p. 280 - 284 (1981)
- Gatehouse, D.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the „microtiter“ fluctuation test  
in: de Serres und Ashby, p. 376 - 386 (1981)
- Gautheron, P., Dukic, M., Alix, D., Sina, J.F.  
Bovine corneal opacity and permeability test: an in vitro assay of ocular irritancy  
Fundam. Appl. Toxicol., 18, 442 - 449 (1992)

Gautheron, P., Giroux, J., Cottin, M., Audegond, L., Morilla, A., Mayordomo-Blanco, L., Tortajada, A., Haynes, G., Vericat, J.A., Pirovano, R., Gillio Tos, E., Hagemann, C., Vanparys, P., Deknudt, G., Jacobs, G., Prinsen, M., Kalweit, S., Spielmann, H.  
Interlaboratory assessment of the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) assay  
*Toxicol. in Vitro*, 8 (3), 381 - 392 (1994 a)

Gautheron, P., Duprat, P., Hollander, C.F.  
Investigations of the MDCK permeability assay as an in vitro test of ocular irritancy  
*In Vitro Toxicol.*, 7 (1), 33 - 43 (1994 b)

Gessa, G.L., Vargiu, L., Crabai, F., Boero, G.C., Caboni, F., Camba, R.  
Selective increase of brain dopamine induced by gamma-hydroxybutyrate  
*Life Sci.*, 5, 1921 - 1930 (1966)

Gessa, G.L., Vargiu, L., Crabai, F., Adamo, F., Boero, G.C., Camba, R.  
Effetti dell'iniezione de  $\gamma$ -idrossibutirrato de Na e di  $\gamma$ -butirrolattone in differenti zone del cervello e nel sistema liquorale - I) Effetti comportamentali ed elettrocorticografici  
*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 43, 283 - 286 (1967)

Gianutsos, G., Moore, K.E.  
Tolerance to the effects of baclofen and  $\gamma$ -butyrolactone on locomotor activity and dopaminergic neurons in the mouse  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207, 859 - 869 (1978)

Giarman, N.J., Roth, R.H.  
Differential estimation of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid in rat blood and brain  
*Science*, 145, 583 - 584 (1964)

Giarman, N.J., Schmidt, K.F.  
Some neurochemical aspects of the depressant action of  $\gamma$ -butyrolactone on the central nervous system  
*Br. J. Pharmacol.*, 20, 563 - 568 (1963)

Green, M.H.L.  
A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*  
in: de Serres und Ashby, p. 183 - 194 (1981)

Guidotti, A., Ballotti, P.L.  
Relationship between pharmacological effects and blood and brain levels of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate  
*Biochem. Pharmacol.*, 19, 883 - 894 (1970)

Gupta, R.S., Goldstein, S.  
Mutagen testing in the human fibroblast diphtheria toxin resistance (HF Dip<sup>r</sup>) system  
in: de Serres und Ashby, p. 614 - 625 (1981)

Hampel, H., Hapke, H.J.  
Ein Beitrag zur Pharmakologie des gamma-Butyrolacton  
*Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 171, 306 - 322 (1968)

Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., Zeiger, E.  
Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals  
*Environ. Mutagen.*, Suppl. 1, 3 - 142 (1983)

Hemminki, K.

Reactions of  $\beta$ -propiolactone,  $\beta$ -butyrolactone and  $\gamma$ -butyrolactone with nucleic acids  
Chem. Biol. Interact., 34, 323 - 331 (1981)

Holmberg, B., Kronevi, T., Ackevi, S., Ekner, A.

The testing of carcinogenic activity in diphenylamine and gamma-butyrolactone by per-oral administration in male mice (englische Übersetzung aus dem Schwedischen)  
Arbete och Hälsa, 34, 1 - 35 (1983)

Hort, E.V., Taylor, P.

Acetylene-derived chemicals

in: Kroschwitz, J.I., Howe-Grant, M. (eds.)

in: Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology

4th ed., vol. 1, p. 195 - 231

John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1991)

Hoy, C.A., Salazar, E.P., Thompson, L.H.

Rapid detection of DNA-damaging agents using repair-deficient CHO cells  
Mutat. Res., 130, 321 - 332 (1984)

HRC (Huntingdon Research Centre Limited), England

gamma-Butyrolactone, BG No. 7, CAS No. 96-48-0, acute inhalation toxicity study in rats, 4 hour exposure

unveröffentlichter Bericht BGH 19/91325 (1991)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Hubbard, S.A., Green, M.H.L., Bridges, B.A., Wain, A.J., Bridges, J.W.

Fluctuation test with S9 and hepatocyte activation

in: de Serres und Ashby, p. 361 - 370 (1981)

IARC (International Agency for Research on Cancer)

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, vol. 11, p. 231 - 239 (1976)

Ichinotsubo, D., Mower, H., Mandel, M.

Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames Salmonella testing system

in: de Serres und Ashby, p. 298 - 301 (1981 a)

Ichinotsubo, D., Mower, H., Mandel, M.

Testing of a series of paired compounds (carcinogen and noncarcinogenic structural analog) by DNA repair-deficient E. coli strains

in: de Serres und Ashby, p. 195 - 198 (1981 b)

I.G. Farbenindustrie AG, Gewerbehygienisches I.G. Laboratorium, Wuppertal-Elberfeld

Bericht über eine toxikologische Prüfung von  $\gamma$ -Butyrolacton

unveröffentlichter Bericht (1940)

ITL (Industrial Toxicology Laboratories)

Human repeated insult patch test: gamma-butyrolactone (1950)

zitiert in: GAF (1988)

ITL (Industrial Toxicology Laboratories)

Acute oral toxicity in the rat and guinea pig: gamma-butyrolactone (1952)

zitiert in: GAF (1988)



- Jagannath, D.R., Vultaggio, D.M., Brusick, D.J.  
Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4  
in: de Serres und Ashby, p. 456 - 467 (1981)
- Jenney, E.H., Murphree, H.B., Goldstein, L., Pfeiffer, C.C.  
Behavioral and EEG effects of  $\gamma$ -butyrolactone and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in man  
*Pharmacologist*, 4, 166 (1962)
- Jouany, J.M., Gérard, J., Laborit, H., Carlo, P.  
Action de la butyrolactone en association avec des composés ammoniogénétiques  
*C.R. Soc. Biol.*, 154, 2039 - 1042 (1960)
- Jouvet, M., Cier, A., Mounier, D., Valatx, J.L.  
Effets du 4-butyrolactone et du 4-hydroxybutyrate de sodium sur l'E.E.G. et le comportement du chat  
*C.R. Soc. Biol.*, 155, 1313 - 1316 (1961)
- Kada, T.  
The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay  
in: de Serres und Ashby, p. 176 - 182 (1981)
- Kassinova, G.V., Kovaltsova, S.V., Marfin, S.V., Zakharov, I.A.  
Activity of 40 coded compounds in differential inhibition and mitotic crossing-over assays in yeast  
in: de Serres und Ashby, p. 434 - 455 (1981)
- Katz, M., Heddle, J.A., Salamone, M.F.  
Mutagenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons and other environmental pollutants  
*Chem. Anal. Biol. Fate: Polynucl. Aromat. Hydrocarbons, Int. Symp. 5th*, 519 - 528 (1981)
- Knaap, A.G.A.C., Goze, C., Simons, J.W.I.M.  
Mutagenic activity of seven coded samples in V79 Chinese hamster cells  
in: de Serres und Ashby, p. 608 - 613 (1981)
- Kronevi, T., Holmberg, B., Arvidsson, S.  
Teratogenicity test of  $\gamma$ -butyrolactone in the Sprague-Dawley rat  
*Short Commun. Pharmacol. Toxicol.*, 62, 57 - 58 (1988)
- Kuroda, M., Yoshida, D., Mizusaki, S.  
Bio-antimutagenic effect of lactones on chemical mutagenesis in *Escherichia coli*  
*Agric. Biol. Chem.*, 50, 243 - 245 (1986)
- Kvasov, A.R.  
Toxicological characteristics of  $\gamma$ -butyrolactone and 2-pyrrolidone as industrial poisons (englische Übersetzung aus dem Russischen)  
*Sb. Nauchn. Tr. Rostov.-na-Donu Gos. Med. Inst.*, 17, 84 - 87 (1974)
- Lee, C.R.  
Evidence for the  $\beta$ -oxidation of orally administered 4-hydroxybutyrate in humans  
*Biochem. Med.*, 17, 284 - 291 (1977)

- Lettieri, J., Fung, H.L.  
Improved pharmacological activity via pro-drug modification: comparative pharmacokinetics of sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate and  $\gamma$ -butyrolactone  
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 22, 107 - 118 (1978 a)
- Lettieri, J.T., Fung, H.L.  
Absorption kinetics of  $\gamma$ -hydroxybutyrate and its pro-drug  $\gamma$ -butyrolactone  
Abstract of Papers presented before the APHA Academy of Pharmaceutical Sciences, 8 (1), 134 (1978 b)
- Lettieri, J.T., Fung, H.L.  
Evaluation and development of gas chromatographic procedures for the determination of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid and  $\gamma$ -butyrolactone in plasma  
Biochem. Med., 20, 70 - 80 (1978 c)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)  
CRC Handbook of chemistry and physics  
77th ed., p. 3-170  
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Loprieno, N.  
Screening of coded carcinogenic/noncarcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the yeast *Schizosaccharomyces pombe*  
in: de Serres und Ashby, p. 424 - 433 (1981)
- Loquet, C., Toussaint, G., LeTalaer, J.Y.  
Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in western France, a high incidence area for oesophageal cancer  
Mutat. Res., 88, 155 - 164 (1981)
- Loveday, K.S., Lugo, M.H., Resnick, M.A., Anderson, B.E., Zeiger, E.  
Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro: II. Results with 20 chemicals  
Environ. Mol. Mutagen., 13, 60 - 94 (1989)
- MacDonald, D.J.  
Salmonella/microsome tests on 42 coded chemicals  
in: de Serres und Ashby, p. 285 - 297 (1981)
- MacMillan, V.  
The effects of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone upon the energy metabolism of the normoxic and hypoxic rat brain  
Brain Res., 146, 177 - 187 (1978)
- Marcus, R.J., Winters, W.D., Mori, K., Spooner, C.E.  
EEG and behavioral comparison of the effects of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and short chain fatty acids in the rat  
Int. J. Neuropharmacol., 6, 175 - 185 (1967)
- Martin, C.N., McDermid, A.C.  
Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells  
in: de Serres und Ashby, p. 533 - 537 (1981)

- Martire, G., Vricella, G., Perfumo, A.M., De Lorenzo, F.  
Evaluation of the mutagenic activity of coded compounds in the Salmonella test  
in: de Serres und Ashby, p. 271 - 279 (1981)
- Matsushima, T., Takamoto, Y., Shirai, A., Sawamura, M., Sugimura, T.  
Reserve mutation test on 42 coded compounds with the E. coli WP2 system  
in: de Serres und Ashby, p. 387 - 395 (1981)
- Mehta, R.D., von Borstel, R.C.  
Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay,  
strain XV185-14C  
in: de Serres und Ashby, p. 414 - 423 (1981)
- Mercker, H.J., Kieczka, H.  
Butyrolactone  
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry  
5th ed., vol. A4, p. 495 - 498  
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1985)
- Monsanto Company, Environmental Health Laboratory  
Acute toxicity of gamma-butyrolactone administered by inhalation to Sprague-Dawley  
male and female rats  
Bericht, Study Number 85061 (1986)  
NTIS/OTS 0534527
- Nagao, M., Takahashi, Y.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay  
in: de Serres und Ashby, p. 302 - 313 (1981)
- Nordic Poison Centers Copenhagen, Stockholm, Oslo  
Mitteilung der ARCO Chemical Company an die U.S. Environmental Protection Agency  
(1992)  
NTIS/OTS 0538281
- Nowycky, M.C., Roth, R.H.  
Chronic gamma-butyrolactone (GBL) treatment: a potential model of dopamine hypoac-  
tivity  
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 309, 247 - 254 (1979)
- NTP (National Toxicology Program)  
Toxicology and carcinogenesis studies of gamma-butyrolactone (CAS No. 96-48-0) in  
F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)  
NTP Technical Report 406, PB92-189323, U.S. Department of Health and Human Ser-  
vices (1992)
- Otto, F.J., Oldiges, H.  
Entwicklung einer durchflußcytophotometrischen Methode für Mutagenitätsprüfungen  
an Keimzellen der Maus  
Wissenschaft und Umwelt, 1, 15 - 30 (1986)
- Parry, J.M., Sharp, D.C.  
Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds  
in: de Serres und Ashby, p. 468 - 480 (1981)

- Quillardet, P., de Bellecombe, C., Hofnung, M.  
The SOS chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: validation study with 83 compounds  
Mutat. Res., 147, 79 - 95 (1985)
- Richold, M., Jones, E.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay  
in: de Serres und Ashby, p. 314 - 322 (1981)
- Root, B.  
Oral premedication of children with 4-hydroxybutyrate  
Anesthesiology, 26 (2), 259 - 260 (1965)
- Rosenkranz, H.S., Hyman, J., Leifer, Z.  
DNA polymerase deficient assay  
in: de Serres und Ashby, p. 210 - 218 (1981)
- Roth, R.H., Giarman, N.J.  
Preliminary report on the metabolism of  $\gamma$ -butyrolactone and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid  
Biochem. Pharmacol., 14, 177 - 178 (1965)
- Roth, R.H., Giarman, N.J.  
 $\gamma$ -Butyrolactone and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid - I. Distribution and metabolism  
Biochem. Pharmacol., 15, 1333 - 1348 (1966)
- Roth, R.H., Suhr, Y.  
Mechanism of the  $\gamma$ -hydroxybutyrate-induced increase in brain dopamine and its relationship to „sleep“  
Biochem. Pharmacol., 19, 3001 - 3012 (1970)
- Roth, R.H., Delgado, J.M.R., Giarman, N.J.  
 $\gamma$ -Butyrolactone and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid - II. The pharmacologically active form  
Int. J. Neuropharmacol., 5, 421 - 428 (1966)
- Rowland, I., Severn, B.  
Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the Salmonella/microsome test  
in: de Serres und Ashby, p. 323 - 332 (1981)
- RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)  
2(3H)-Furanone, dihydro-, RTECS Number LU3500000  
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1997)
- Rudali, G., Apiou, F., Boyland, E., Castegnaro, M.  
Carcinogenic activity of  $\gamma$ -butyrolactone in the mouse  
C. R. Acad. Sci. Paris, Série D, 282, 799 - 802 (1976)
- Salamone, M.F.  
Toxicity of 41 carcinogens and noncarcinogenic analogs  
in: de Serres und Ashby, p. 682 - 685 (1981)
- Salamone, M.F., Heddle, J.A., Katz, M.  
Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay  
in: de Serres und Ashby, p. 686 - 697 (1981)

- Schoental, R.  
Pathological lesions, including tumors, in rats after 4,4'-diaminodiphenylmethane and  $\gamma$ -butyrolactone  
Isr. J. Med. Sci., 4, 1146 - 1158 (1968)
- de Serres, F.J., Ashby, J. (eds.)  
Evaluation of short-term tests for carcinogen. Progress in mutation research, vol. I  
Elsevier/North Holland, New York, Amsterdam, Oxford (1981)
- Sharp, D.C., Parry, J.M.  
Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture JD1  
in: de Serres und Ashby, p. 491 - 501 (1981 a)
- Sharp, D.C., Parry, J.M.  
Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds  
in: de Serres und Ashby, p. 502 - 516 (1981 b)
- Sieroslawska, J.  
Pharmacologic properties of  $\gamma$ -aminobutyric acid and its derivatives  
Arch. Immun. Ther. Exp., 13, 70 - 126 (1965)
- Simmon, V.F., Shepherd, G.F.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay  
in: de Serres und Ashby, p. 333 - 342 (1981)
- Skopek, T.R., Andon, B.M., Kaden, D.A., Thilly, W.G.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in Salmonella typhimurium  
in: de Serres und Ashby, p. 371 - 375 (1981)
- Snead III, O.C.  
 $\gamma$ -Hydroxybutyric acid-induced seizures bear no relation to core temperature  
Epilepsia, 31 (3), 253 - 258 (1990)
- Sprince, H., Josephs, J.A., jr., Wilpizeski, C.R.  
Neuropharmacological effects of 1,4-butanediol and related congeners compared with those of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone  
Life Sci., 5, 2041 - 2052 (1966)
- SRI (Southern Research Institute)  
gamma-Butyrolactone C55878 - subchronic toxicity report in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice  
Bericht (1981)  
im Auftrag des NTP
- Styles, J.A.  
Activity of 42 coded compounds in the BKH-21 cell transformation test  
in: de Serres und Ashby, p. 638 - 646 (1981)
- Swern, D., Wieder, R., McDonough, M., Meranze, D.R., Shimkin, M.B.  
Investigation of fatty acids and derivatives for carcinogenic activity  
Cancer Res., 30, 1037 - 1046 (1970)

- Szirmai, E., Klosa, J., Gonsior, B., Srebro, Z., McGuigan, J.F.  
Über eine ungewöhnliche schmerzstillende Wirkung einer vielverwendeten Substanz  
( $\gamma$ -Butyrolacton)  
Pharmazie, 44 (8), 570 - 571 (1989)
- Tatsuta, M., Iishi, H., Baba, M., Nakaizumi, A., Uehara, H., Taniguchi, H.  
Effect of gamma-butyrolactone on baclofen inhibition of gastric carcinogenesis induced  
by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats  
Oncology, 49, 123 - 126 (1992)
- Thomson, J.A.  
Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay  
in: de Serres und Ashby, p. 224 - 235 (1981)
- Topham, J.C.  
Evaluation of some chemicals by the sperm morphology assay  
in: de Serres und Ashby, p. 718 - 720 (1981)
- Trueman, R.W.  
Activity of 42 coded compounds in the Salmonella reverse mutation test  
in: de Serres und Ashby, p. 343 - 350 (1981)
- Tsuchimoto, T., Matter, B.E.  
Activity of coded compounds in the micronucleus test  
in: de Serres und Ashby, p. 705 - 711 (1981)
- Tweats, D.J.  
Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using Escherichia coli strains  
WP2, WP67 (uvrA polA), and CM871 (uvrA lexA recA)  
in: de Serres und Ashby, p. 199 - 209 (1981)
- Ursin, C., Hansen, C.M., Van Dyk, J.W., Jensen, P.O., Christensen, I.J., Ebbelhoej, J.  
Permeability of commercial solvents through living human skin  
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 56, 651 - 660 (1995)
- VCI (Verband der chemischen Industrie)  
VCI-Altstoffliste  
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)
- Venitt, S., Crofton-Sleigh, C.  
Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using Escherichia coli and  
Salmonella typhimurium  
in: de Serres und Ashby, p. 351 - 360 (1981)
- Vogel, E.W., Nivard, M.J.M.  
Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchro-  
mosomal mitotic recombination  
Mutagenesis, 8 (1), 57 - 81 (1993)
- Vogel, E., Blijleven, W.G.H., Kortselius, M.J.H., Zijlstra, J.A.  
Mutagenic activity of 17 coded compounds in the sex-linked recessive lethal test in Dro-  
sophila melanogaster  
in: de Serres und Ashby, p. 660 - 665 (1981)

- Walters, J.R., Roth, R.H., Aghajanian, G.K.  
Dopaminergic neurons: similar biochemical and histochemical effects of  $\gamma$ -hydroxybutyrate and acute lesions of the nigro-neostriatal pathway  
J. Pharmacol. Exp. Ther., 186 (3), 630 - 639 (1973)
- Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F., Otterbein, E.S. (eds.)  
The Merck index  
10th ed., p. 220 - 221  
Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA (1983)
- Wolfson, L.I., Sakurada, O., Sokoloff, L.  
Effects of  $\gamma$ -butyrolactone on local cerebral glucose utilization in the rat  
J. Neurochem., 29, 777 - 783 (1977)
- Yu, Y., Dai, Y., Fang, M., Chen, X.  
ADPRT-mediated decrease of cellular NAD content and the detection of chemically induced DNA damage - development of a new short-term screening test for mutagens  
Proc. CAMS and PUMS, 5, 19 - 24 (1990)
- Zimmermann, F.K., Scheel, I.  
Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals  
in: de Serres und Ashby, p. 481 - 490 (1981)