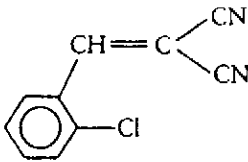


## CS

## Synonyma:

Orthochlorbenzalmalodinitril, o-Chlor-benzyl-Malonsäurenitril (o-Chlorbenzalmalodinitril), Phenylkarylaminchlorid, o-Chlorbenzyliden-malodinitril, CS

## Formel:



## Beschaffenheit:

besteht bei Normaltemperatur aus weißen Kristallen, die einen Geruch nach Pfeffer verbreiten. Siedepunkt: 315 °C; Schmelzpunkt: 96 °C; Flüchtigkeit: 0,31 mg/m<sup>3</sup> (20 °C) die Löslichkeit in Wasser ist gering, in organischen Lösungsmitteln sehr gut. Die Hydrolysebeständigkeit nimmt durch Alkalisierung ab. Hydrolyse: 1½ bei 30 °C: 95 min; 40 °C: 40 min in 95% Ethanol; 25 °C: 12 min in H<sub>2</sub>O. Oxidationsmittel und Chlorkalk zerstören die Verbindung. Molekulargewicht: 188,5 g/mol

## Verwendung:

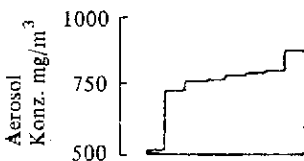
Wurde 1928 von den amerikanischen Chemikern Corson und Stoughton zuerst hergestellt, inzwischen weltweit bei Militär und Polizei im Einsatz. Wurde im Vietnamkrieg in verschiedenen Formen angewandt:

- Thermisch verdampft,
- in mikropulverisierter Form als sogen. CS<sub>1</sub>, um in die tieferen Lungenbereiche eindringen zu können,
- als silikonisiertes Pulver CS<sub>2</sub>, das eine höhere Wasserbeständigkeit aufweist.

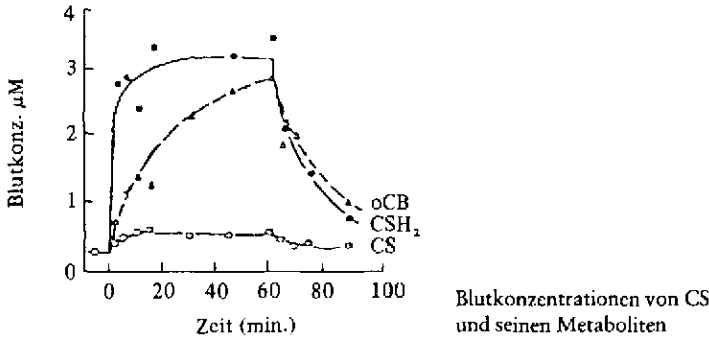
In Handgranaten, Mörsergeschossen, Bomben, Sprühtanks, Wasserwerfern, chemische Keule.

## Stoffwechselverhalten:

Bei der Verwendung des CS als Aerosol ist die Absorption aus dem Atmungsstrakt der wichtigste Aufnahmeweg. Leadbeater (1973) konnte zeigen, daß bei Katzen, die einem CS-Aerosol ausgesetzt wurden, die Blutkonzentration von CS und vor allem die seiner Metaboliten sehr schnell anstieg, nach Beendigung der Exposition aber auch schnell wieder abfiel:

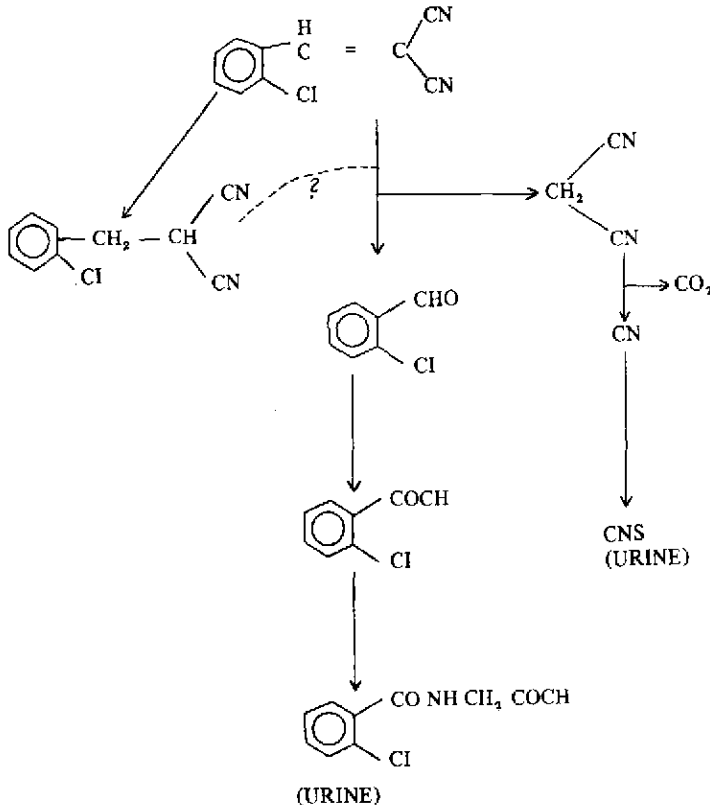


Blutkonzentrationen von CS  
und seinen Metaboliten



Werden Ratten während 4 Tagen je 5 Min einem CS-Aerosol ( $100 \text{ mg/m}^3$ ) ausgesetzt, verringert sich die Aufnahme von CS ins Blut um ca. die Hälfte (Leadbeater 1973a), was auf eine Reduktion der Permeabilität in der Lunge zurückgeführt werden könnte. Die Aufnahme von CS durch die Haut kann aufgrund seiner Lipophilie vermutet werden. Es ist aber anzunehmen, daß die Aufnahme über den Atmungsstrakt von größerer Bedeutung ist.

Das Gesamtbild des Abbaus von CS im Körper ergibt sich folgendes Schema



Metabolismus von CS in Ratten (Upshall 1977a)

Ein Metabolit, der im Blut nachgewiesen werden konnte ist o-Chlorbenzaldehyd (oCB), das Hydrolyseprodukt von Cs, das weiter zur Säure oxidiert und als o-Chlorhippursäure im Urin ausgeschieden wird (Upshall 1977a, Feinsilver et al. 1971). Als reduzierte Form von CS fand sich o-Chlorbenzyl Malononitril (CSH<sub>2</sub>), das ebenfalls im Blut nachgewiesen wurde (Leadbeater et al. 1973, Figur 2). Durch diesen Schritt wird CS in eine weniger toxische Form übergeführt. Diese an sich recht ungewöhnliche Form der biologischen Reduktion wird von NADPH-abhängigen Enzymen katalysiert. Zwei solche Enzyme konnten aus menschlichen Erythrozyten unter Verwendung von CS als Elektronenakzeptor isoliert und kristallisiert werden (Überschär et al. 1979). Die Reduktion von CS scheint auch eng im Zusammenhang mit seiner irritierenden Wirkung zu stehen (Wallenfels et al. 1975).

Der schnelle Abfall der CS-Konzentration und seiner Metaboliten CSH<sub>2</sub> und oCB im Blut nach einer Aerosolexposition deutet auf kurze Halbwertszeiten hin. Diese konnten im Blut *in vitro* bestimmt werden. Auch *in vivo* wurden die Halbwertszeiten von CS, CSH<sub>2</sub> und oCB bei verschiedenen Dosen untersucht (0,5–1,0 x LD<sub>50</sub>). Sie liegen für CS im Bereich von 0,31–0,41 Min. für CSH<sub>2</sub> 0,63–0,92 Min und für oCB 0,63–0,69 Min. Es konnte auch gezeigt werden, daß der größte Teil (75%) des CS zu oCB hydrolysiert und eine kleine Menge (15%) zu CSH<sub>2</sub> reduziert und detoxifiziert wird. Der Metabolismus spielt sich vor allem in der Leber ab (Paradowski 1979).

Bei der Hydrolyse von CS zu oCB muß auch Malononitril entstehen, das zu CO<sub>2</sub> und CN<sup>-</sup> weiter abgebaut wird. Die Entstehung des Cyanids konnte mittels Messung seiner Konzentration im Vollblut nachgewiesen werden (Frankenberg und Sörbo 1973). Die Konzentration von Thiocyanat, des Metaboliten von Cyanid, stieg im Blut von Hunden, die mit CS als Aerosol oder intravenös behandelt wurden, schnell an und fiel langsam wieder ab, was doch auf die Bildung von Cyanid hinweist (Cucinell et al. 1971). Ein weiterer Hinweis für die Entstehung biologisch relevanter Mengen von Cyanid bei intraperitonealer Gabe von hohen Dosen von CS bietet die Tatsache, daß Thiosulfat, das die Toxizität des Cyanids herabsetzt, ebenfalls die kurzzeitige Letalwirkung des CS vermindert (Jones and Israel 1970, Cucinell et al. 1971, Jones 1972, Frankenberg and Sörbo 1973).

#### Wirkungscharakter:

Analog zu CN ist auch CS ein SN<sub>2</sub>-alkylierendes Agens (Cucinell et al. 1971, Rosenblatt and Broome 1963). Dies wurde an Reaktionen mit verschiedenen Nucleophilen gezeigt. So wurden Reaktionen mit Glutathion, mit Liponsäure und mit Dithiothreitol gezeigt. Eine Bindung an Plasmaproteine wurde ebenfalls nachgewiesen (Cucinell et al. 1971). Die Interaktion von CS mit SH-haltigen Enzymen wurde am Beispiel der Lactatdehydrogenase demonstriert. CS vermag die Aktivität dieses Enzyms drastisch zu hemmen. Glutathion hebt diesen Effekt bis zu einem gewissen Maß wieder auf, was dafür spricht, daß CS auch mit Glutathion eine Verbindung eingeht (Cucinell et al. 1971). Die Hemmung anderer, z. T. auch nicht SH-abhängiger Enzyme durch CS konnte *in vivo* und *in vitro* gezeigt werden. Hemmeffekte wurden an Cytochromoxidase, Pyruvatdehydrogenase des Hirns *in vivo* und *in vitro*, an Succinat-, Lactat-, Malat- und Glutamatdehydrogenase je in Hirn und Leber *in vivo* gezeigt (Dube 1980). Spektrometrische Methoden zeigten, daß CS nicht als Substrat dient für Glutathion-S-Transferase, diese jedoch hemmt, wenn 1-Chlor-2,3-dinitrobenzol als Substrat verwendet wird (Wallace and Alarie 1978). CS wirkt auch als Inhibitor der Cytochrom P-450 abhängigen »Mixed function Oxidase«. Dieser Effekt wird auf die Metaboliten oCB und Cyanid zurückgeführt. Die Hemmung scheint irreversibel zu sein (Pawar et al. 1980).

Wegen der starken SN<sub>2</sub>-Aktivität kann CS auch mit stark basischen Aminogruppen, wie sie in Lysin vorkommen, reagieren (Jones 1972, Holmes 1962a). Auf einer solchen Reaktion beruht wahrscheinlich auch die stark reizende und somit schmerzzerregende Wirkung des CS, wenn es mit NH<sub>2</sub>-Gruppen der Nervenendigungen reagiert (Figur 3). Durch eine enzymatisch katalysierte Reaktion entsteht das Benzylamin (VIII) (Figur 3). Durch den Oxidationsschritt wird durch den Elektronenverlust ein Impuls im Axon der Nervenzelle ausgelöst. Die Regeneration des Proteins geschieht nach dem Schema in Figur 4. Solche Reaktionen wurden an der Nasenschleimhaut, sowie am Darm des Meerschweinchens untersucht (Holmes 1962b).

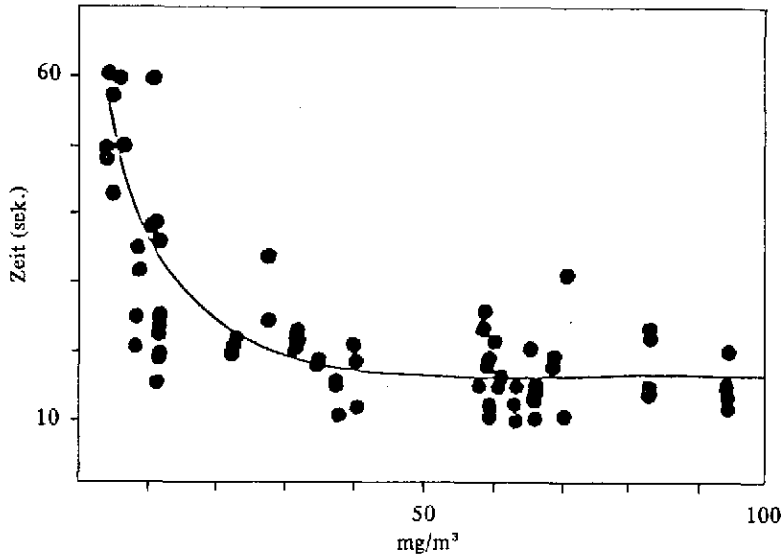
#### Toxizität:

##### – Luftkonzentration

Die Reizwirkung von CS wird durch Stimulation von Chemorezeptoren im nasalen Epithel und im oberen

Respirationstrakt hervorgerufen (Alarie 1973). Aus der Zusammenstellung (Tabelle 4) ergibt sich kein eindeutig klares Bild. In einigen Arbeiten wird eine volle Wirkung schon bei 1-5 mg/m<sup>3</sup> erwähnt (Sanford 1976, Swearingen, Upshall 1977a), wobei zu bemerken ist, daß dies alles Zahlen sind, die ohne Referenzangaben aufgeführt sind. Andererseits wird eine Konzentration bis 2,3 mg/m<sup>3</sup> als zwar unangenehm, aber tolerabel bezeichnet (Beswick et al. 1972). Es wurden auch Menschen einer Konzentration von 6 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt, die langsam aufgebaut wurde. Erst nach 40 Min verließen diese Personen den Raum. Eine Konzentration, die sicher wirksam ist, dürfte demnach bei 10 mg/m<sup>3</sup> liegen (Punte et al. 1963).

Die Zeit, die verstreicht, bis Personen bei einer CS-Exposition reagieren, kann vor allem im unteren Konzentrationsbereich individuell sehr verschieden sein (15-60 Sek bei 10 mg/m<sup>3</sup>). Bei höheren Konzentrationen (bis 95 mg/m<sup>3</sup>) reagieren Individuen im allgemeinen schneller, d. h. in 10-20 Sek (Punte et al. 1963) (Figur 8). Die relativ lange Latenzzeit (bis 1 Min) ist bei einem CS-Einsatz zu berücksichtigen. Vor allem wenn die Konzentrationen nur langsam aufgebaut werden (6 mg/m<sup>3</sup> in 10 min) konnten Testpersonen das CS viel länger ertragen (bis 40 min). Es wurde gezeigt, daß kleine Partikel (Durchmesser 10 µg) eher auf das Atmungssystem, große (Durchmesser 60 µm) Partikel eher auf die Augen wirken (Owens and Punte 1963). Bei mehrmaliger Exposition wurden keine Toleranzerscheinungen beobachtet (Punte et al. 1963).



Toleranzzeit bei CS Exposition (Punte et al. 1963)

- CS als Lösung direkt oder als Spray auf das Auge gebracht

Wesentlich wirksamer als CS als Festkörper oder Schwebestoff, zeigte sich CS als Lösung, direkt auf das Auge aufgetragen (Ballantyne et al. 1974). Die wirksame Konzentration von CS als Lösung, die auf das Auge direkt aufgetragenen Lidkrampf auslöst, wurde in verschiedenen Spezies, inklusive Mensch, bestimmt (Ballantyne and Swanston 1973). Die Resultate zeigen, daß das menschliche Auge sehr viel (Faktor  $\times 10$ ) empfindlicher ist als das Auge von Meerschweinchen und Kaninchen. Durch Extrapolationen wurde eine kampfunfähig machende Konzentration von 0.25 ng/mm<sup>2</sup> Augenoberfläche errechnet.

In einer andern Studie (Rengstorff and Mershon 1971a) wurde bis 313 ng/mm<sup>2</sup> auf das menschliche Auge aufgetragen, was denn auch starken Schmerz hervorrief. Die Latenzzeit war immer noch, wie bei den kleinsten Mengen in (Ballantyne and Swanston 1973) ca. 5 Sek, was bei der Anwendung von CS als Spray berücksichtigt werden muß, wenn dieser direkt auf das Auge gerichtet ist.

Eine Schwellenwert-Konzentration wurde durch Nervenableitungen am Katzenauge untersucht und mit 0.2-2 mg/ml (Menge unbekannt) bestimmt (Green and Tregear 1964).

In einer Feldstudie wurde versucht, die CS-Konzentration in Sprays zu ermitteln, die sofort kampfunfähig macht (Schlatte 1978). Schon bei einer Konzentration von 0.05% im Sprühmittel konnte bei einer Person

## Wirkkonzentration von CS als Aerosol (von Däniken, 1983).

Spezies, Geschl.	CS Konz. in Luft mg/m <sup>3</sup>	Dauer der Expos. min	Ct mg·min/m <sup>3</sup>	Latenzzeit	Dauer der Wirkung	Art und Stärke der Wirkung	Autor	Art der Arbeit
Mensch	1- 5 10-40			7-60 sec	1- 2 min	Handlungsunfähigkeit Augen- und Atmungsirritation	Sanford 1976	1)
Mensch	0.1-0.5 1.2-2			20-60 sec		Augenbrennen, Tränenfluß, Niesen, Hautreiz voller Effekt	Swearengen	1)
Mensch			10- 20			IC <sub>T50</sub>	EMD 1976	1)
Mensch	3.6 10					IC <sub>50</sub> IC <sub>75</sub>	Ballantyne 1977, Kralj et al. 1975	1)
Mensch			4			IC <sub>T50</sub>	Upshall 1977	1)
Mensch	0.004					TC <sub>50</sub> Augenreiz	Ballantyne and Swanston 1973	Original
Mensch	0.4-2.3	60 <sup>2)</sup>	60- 90		10-30 min	Lidkrampf, Tränenreiz Kopfweh, unangenehm, tolerierbar	Beswick et al. 1972	Original
Mensch	5-10 95 6 1.5		18-40 <sup>4)</sup> 78-210 135	15-60 10-20 sec	1-2 min 1-2 min ca. 5 min 2-5 min bis 24 h	nicht tolerierbar Reaktion auf Atmungssystem Atmungshemmung, Brustbrennen Niesen, Tränenreiz leichte Augen-, Nasenirrit. Kopfweh	Punte et al. 1963	Original
Maus Mensch	2 0.02-0.2	5	5	10		RD <sub>50</sub> MAK-Wert	Kane et al. 1979	Original
Maus	11.5	1	11.5	20 sec	1 min	RD <sub>50</sub>	Ballantyne et al. 1977	Original
Mensch	94 <sup>3)</sup> 85 <sup>4)</sup> 94 <sup>3)</sup> 85 <sup>4)</sup>			< 60 sec > 60 sec < 30 sec > 60 sec	1.5 min 4.5 min 1 min 0.15 min	Augenirritation Atmungsirritation	Owens and Punte 1963	Original
Mensch	11 <sup>5)</sup> 64 <sup>5)</sup> 400-700 <sup>6)</sup>	45 sec 13 sec 10-20 sec	8 14 200	0.2-1 0.2-0.5		nicht tolerierbar	Punte et al. 1960	Original
Mensch			22			IC <sub>T84</sub>	Egner and Campbell 1975	1)
Mensch	5.2-6.7					Lidkrampf	Rengstorff 1969	Original
Mensch	5-10 12-20			20-60 sec	5-10 min	Augenirritation Atmungsirritation	Harris et al. 1981	zitiert
Maus	8.6	3	25.8	20 sec		RD <sub>50</sub>	Alarie 1973	Original

Spezies, Geschl.	CS Konz. in Luft mg/m <sup>3</sup>	Dauer der Expos. min	Ct mg·min/m <sup>3</sup>	Latenz- zeit	Dauer der Wirkung	Art und Stärke der Wirkung	Autor	Art der Arbeit
Maus	9.2	1	9.2			RD <sub>50</sub>	Alarie 1966	Original
Mensch			5–80			Augen, Brust, Haut, Nasen- brennen, Konjunktivitis Tränenreiz, Husten		1)

- 1) Werte ohne Referenzangabe
- 2) Die Konzentrationen wurden langsam aufgebaut (Gewöhnungseffekt)
- 3) kleine Partikel (Durchmesser 0,9 µm)
- 4) große Partikel (Durchmesser 60 µm)
- 5) kleine Partikel (Durchmesser 0,4 µm)
- 6) große Partikel (Durchmesser 4,2 µm)

Kampfunfähigkeit erreicht werden. Die starken individuellen Schwankungen führten dazu, daß andere Personen bei 0.2% und 0.3% nur schwache Reaktionen zeigten. Konzentrationen über 0.35% riefen aber bei allen Probanden starke Reaktionen hervor. Wird aus der Sprühdauer, Abstand und Sprühkegeldurchmesser die Menge CS, die pro mm<sup>2</sup> Augenoberfläche auftrifft errechnet, so erhält man Werte, die 100fach höher liegen als diejenigen, die durch Auftragen von CS als Lösung ermittelt wurden. Dies erklärt sich zum Teil dadurch, daß nicht alle Substanz, die versprüht wird, am Wirkort auftrifft und durch raschen Lidschluß das Eindringen teilweise verhindert wird.

– direkte Verabreichung

Bei allen untersuchten Tierarten liegt die LD<sub>50</sub> nach Gabe i. v. oder i. p. im Bereich von 27–35 mg/kg. Die orale Toxizität ist geringer. Die LD<sub>50</sub> bei Ratten ist bei 1300 mg/kg, bei den anderen Tierarten 150–230 mg/kg. Die subkutane Toxizität liegt ebenfalls in diesem Bereich (Tabelle 10). Die Symptome der Vergiftungen sind z. T. ähnlich denen der Cyanid-Vergiftung (Frankenberg and Sörbo 1973, Jones and Israel 1970), wie Zuckungen, keuchende Atmung, Muskelkrämpfe und Atemnot. Im Kapitel IV wurde die Problematik der Cyanidbildung kurz diskutiert. Durch Gabe von Thiosulfat kann die Toxizität von Cyanid um einen Faktor 5.6 vermindert werden. Die Toxizität von CS wird durch Thiosulfat Vorbehandlung ebenfalls vermindert, aber nur um das 2.5fache. Es scheint auch, daß die toxischen Wirkungen später eintreten (bis 2 Tage nach der Applikation). Co<sub>2</sub>EDTA und Nitrit, die ebenfalls die Toxizität von Cyanid vermindern, hatten auf die CS-Toxizität praktisch keinen Einfluß. Diese Versuche zeigen, daß neben der Bildung von Cyanid noch andere Faktoren für die toxische Wirkung von CS verantwortlich sind (Jones and Israel 1970, Frankenberg and Sörbo 1973). Die gestorbenen Tiere zeigten venöse Blutstauungen, aber auch akute Nekrosen der Nierentubuli (Ballantyne and Swanston 1978).

– Inhalationstoxizität

Die Inhalationstoxizität wurde ebenfalls intensiv untersucht. Bei den untersuchten Tierarten liegen die LC<sub>50</sub>-Werte zwischen 8300 und 88 000 (bei der Katze als Einzelfall bei 450 000) (Tabelle 11). Es ist zu bemerken, daß CS, das pyrotechnisch aus Granaten freigesetzt wird, weniger toxisch ist als Aerosol aus reinem CS (Himsworth and Snowden 1971). Der Tod trat erst nach 1–2 Tagen ein. Die Symptome waren vor allem ein Lungenödem, Stauungen und Blutungen in der Lunge, Stauungen in Leber, Niere, Milz und Darm, aber auch Nekrosen in der Niere (Ballantyne and Callaway 1972). Die Schäden an Niere und Leber sind unspezifisch, und es scheint unwahrscheinlich, daß diese durch CS direkt verursacht sind, sondern indirekt auf das durch CS gestörte Kreislaufsystem zurückzuführen sind. Die Organschäden bilden sich aber zurück, falls sie nicht innerhalb der ersten Woche zum Tode führten oder sich in der zweiten Woche noch eine Bronchopneumonie entwickelte (Himsworth and Snowden 1971).

Wird die total aufgenommene Menge CS pro kg Körpergewicht aufgrund des Atemvolumens abgeschätzt, so erhält man für die Ratte einen Wert von 16.7 mg/kg. Wird zusätzlich berücksichtigt, daß die Atmungsrate unter Einfluß von CS abnimmt (auf 50% bei 11.5 mg/m<sup>3</sup>, Tabelle 4), ist die aufgenommene Menge CS noch kleiner. Sie liegt einiges unterhalb des LD<sub>50</sub> (i. v.), was darauf hinweist, daß bei der Inhalation von CS seine direkte Wirkung auf die Lunge für den toxischen Effekt verantwortlich ist. Eine Wirkung als Stoffwechsel-Gift ist sicher von geringerer Bedeutung. Die Menge an freigesetztem Cyanid dürfte so gering sein, daß seine Wirkung verglichen mit den Lungenschäden keine wesentliche Rolle spielt (Himsworth and Snowden 1971).

Zu bemerken ist noch, daß kleine Dosen während 12–26 Std. verabreicht, toxischer wirken als kurze Expositionen in hoher Konzentration (Ballantyne and Callaway 1972), allerdings nur um einen Faktor von ungefähr 2.

Der Verdacht, daß CS im akuten Dosisbereich Durchfall verursacht, wurde von Ballantyne experimentell widerlegt (Ballantyne and Beswick 1972).

#### Akute Toxizität bei direkter Verabreichung (von Däniken, 1983)

Spezies	Adminstr. Art	Lösungsm.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Todesursache, Symptome	Zeit bis Tod	Autor	Art der Arbeit
Kaninch. ♀	i.v.	PEG 300	27	Zuckungen, Kollaps,	1 min–24 h	Ballantyne and Swanston 1978	Original
Maus ♂	i.v.		48	Atmung			
Ratte ♂	i.v.		28				
Ratte ♀	i.p.		48	oberflächliches Atmen	1–18 h		
Meersch. ♀	i.p.		73	Muskelkrampf			
Ratte ♂	p.o.		1248	Zittern, keuchende	4 h –7 d		
Ratte ♀	p.o.		1366	Atmung			
Meersch. ♀	p.o.		212				
Kaninch. ♂	p.o.		231				
Kaninch. ♀	p.o.		143				
Kaninch.	i.v.		23–27			Ballantyne 1977a	zitiert
Ratte	i.v.		28–35				
Ratte	i.p.		48–66				
Ratte	p.o.		178–1366				
Kaninchen	p.o.		142– 401				
Kaninchen	i.v.		8	Krampf	schnell	Punte et al. 1962	Original
Maus	s.c.		200–800				
Maus	i.p.		35	Cyanidvergiftung, Atemnot		Jones and Israel 1970	Original
Maus	i.p.		60.1	Cyanidvergiftung		Frankenberg and Sörbo 1973	Original
Ratte	p.o.	TCE	260			Gaskins 1972	Original
		CMC	358				
		PG	178				
		Kornöl	264				
		DMSO	318				
		TOF	358				
Kaninchen	i.v.	DMSO	18.3			Paradowski 1979	Original

Akute Toxizität von CS bei Verwendung als Aerosol (von Däniken, 1983).

Spezies	Konz. in Luft mg/m <sup>3</sup>	Dauer der Expos. min	LC <sub>50</sub> mg · min/m <sup>3</sup>	Todesursache/ Bemerkungen	Zeit bis Tod	Autor	Art der Arbeit
–			25000			EMD 1976	1)
–	1000–3000					Swearingen	1)
Hund	2600	23	57000	Atemnot	48–70 h	Cucinelli et al. 1971	Original
Katze	15000	30	450000			Schrempf 1978,	zitiert
Affe	5000	25	125000			Striker et al. 1967	
Ratte			32500	Atemnot		Punte et al. 1962	Original
Maus			43500				
Meerschwein.			8300				
Kaninchen			17300				
Taube			36000				
Ratte	720	5	25 x 3600	(5 x 5 d/wk : 6/30) <sup>3)</sup>			
Meerschwein.	4000	8.8	35000	Lungenödem, Blutstauung		Ballantyne and Callaway 1972,	Original
Kaninchen		15.8	63000	Blutungen, Nekrosen in Niere und Leber		Upshall 1977a,	
Ratte		17.0	68000			Ballantyne 1977a	
Maus		19.0	76000				
Meerschwein.	30–40	23 h	49000	Wie oben			
Kaninchen		26 h	54000				
Ratte		12 h	26000				
Maus		17 h	36000				
Hamster	480	60	28000	Lungenödem, Blutungen	1– 2 d		
Ratte ♂	2000	45	88480	Ödem und Stauung der Lunge	bis 2 d	Ballantyne and Swanson 1978,	Original
Kanin. ♀	1800	30	54090	Sekret in Bronchien, Stauung in Leber, Niere, Milz und Darm,		Ballantyne 1977a	
Meerschw. ♂	2500	30	76200	Nierennekrosen			
Maus ♀	2500	20	50010				
Forelle	1280 <sup>2)</sup> 220	12 h 96 h				Abram and Wilson 1979	Original
Zahnkarpfen	3900 <sup>2)</sup>	120 h				Pearson and Renne 1975	Original
Mensch			3800	LC <sub>1</sub>		Egner and Campbell 1975	1)
Tier			5000	LC <sub>0,001</sub>		Himsworth and Snowden 1971	geschätzt

1) Zahlen ohne Referenzangabe

2) Konzentration im Wasser (mg/m<sup>3</sup>)

3) LC<sub>20</sub>: (bei ct 24500 2 Ratten, bei 39300 1 Ratte und bei 67700 3 Ratten gestorben)



Ein Arzt, der sich von 1965–1967 in Vietnam aufgehalten hatte (Dr. Vennema), berichtete von einigen Todesfällen, bei denen als Ursache CS-Gas angenommen werden muß. Es handelte sich um Personen, die in engen Unterständen Schutz vor Artilleriefeuer und Bomben suchten, in welche aber »Objekte, aus denen Gas und Rauch strömte«, also vermutlich Tränengaskörper, geworfen wurden. Die Patienten erschienen erst 6–18 Std. nach der Exposition im Spital. Bei der Einweisung hatten die Patienten oft Fieber, waren halb komatös, atmeten schwer, waren unruhig und gereizt und mußten sich oft übergeben. Bei der Untersuchung fand man Anzeichen für ein Lungenödem, manchmal verschlimmert durch eine Lungenentzündung. Einige dieser Patienten verstarben in den folgenden Stunden. Daher müssen wir annehmen, daß auch bei Menschen, die hohe CS-Konzentrationen einatmen, dies zu schweren Lungenschäden führen kann und diese einige Stunden oder Tage nach der Exposition zum Tode führen können (Himsworth and Snowden 1971, Neilands 1973).

### Chronische Toxizität:

Die subkutane Toxizität von CS wurde an Ratten durch orale Gabe von 10–29 mg/kg während 10 Tagen untersucht. Zytologische und zytochemische Veränderungen der Rinden- und Markregion der Nebenniere wurden beschrieben (Chowdhury et al. 1978a, 1979). Autopsie und mikroskopische Untersuchungen zeigten hypertrophe Veränderungen der Zellen. Zusätzlich waren sie mit hyaliniertem Zytoplasma gefüllt, die Kerne waren pyknotisch, die Kerne des Marks vesikulär und vergrößert, was auf die durch CS und Stress verursachte Hypersekretion von Katecholaminen und Glucocorticoiden zurückgeführt werden kann. Die Aktivitäten histochemischer Reaktionen stiegen signifikant an, wie Perjodsäure-Schiff im Mark, Sudanophilie im Mark und alkalische Phosphatase in der Zona fasciculata. Diese Aktivitäten sind ebenfalls auf stressbedingte Produktion der Katecholamine und Cortocosteroide zurückzuführen.

Unter den gleichen Bedingungen wurde die Schilddrüse der Ratte histologisch untersucht. In beiden Dosisgruppen wurden degenerative Veränderungen der Schilddrüsenfollikel gefunden. Dieser Effekt wird auf eine Hemmung der Sekretion aufgrund verminderter Ausschüttung von TSH (Thyroid stimulating Hormon) zurückgeführt. Diese Wirkung wird allgemein bei physischem Stress beobachtet und stellt somit nicht einen direkten toxischen Effekt dar (Chowdhury et al. 1978b).

Unter subakuten Bedingungen wurde die Unterdrückung des Immunsystems bei Mäusen untersucht. Diese wurden während 10 Tagen i.p. mit 8 und 16 mg/kg täglich behandelt. Das Gewicht des Thymus sinkt signifikant ab, was aber durch eine Erhöhung des Corticosteroid-Spiegels verursacht sein kann. Durch CS wird sowohl das thymusabhängige (T-Lymphozyten), sowie das thymusunabhängige (B-Lymphozyten) Immunsystem geschwächt. Dieser Effekt wird direkt durch CS verursacht und nicht, wie vermutet werden könnte, durch sekundäre Effekte wie verändertes Ernährungsverhalten (Nagarkatti et al. 1981). Auch eine Zunahme des Lebergewichts wurde registriert (Nagarkatti and Nagarkatti 1981).

Ein Fall wurde beschrieben, bei dem ein 18jähriger Mann nach 9 starken CS-Expositionen zusammen mit einer infektiösen Mononukleose (Virusinfektion) ein Goodpasture's Syndrom (Hämosiderose) entwickelte. Ein additiver Effekt der beiden möglichen Ursachen kann nicht ausgeschlossen werden (Almkvist 1978).

Die subchronische Toxizität von CS wurde auch bei Aerosolexpositionen untersucht (als CS2: CS, Carbo-sil und 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazane). Mäuse und Ratten wurden für 6 Std. pro Tag, 5 Tage pro Woche für 13 Wochen einem Aerosol von 0.4–6.0 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt. Die Körpergewichtszunahme wurde dosisabhängig verringert. Hoden und Nierengewicht waren bei >1.5 mg/m<sup>3</sup> erhöht, das Thymus zu Körpergewicht Verhältnis erniedrigt. Diverse Teile der Atemwege waren entzündet, vor allem bei den höheren Konzentrationen (Clarke et al. 1982)

### Symptome:

– Als Lösung direkt auf Auge gebracht

CS auf das Kaninchenauge aufgetragen bewirkt sofort schwere Konjunktivitis, die bei einer Dosierung von 50 µl, 10% CS (= 62,5 µg/mm<sup>2</sup> 30–60 Min andauerte. Ein Erythem des Lids verschwand 1–2 Tage nach der Applikation. Je größer die eingebrachte Menge CS auf das Auge ist, umso größer ist die Dauer und Stärke der Wirkung. Beim Auftragen von 100 µl 5%ige CS-Lösung (in PEG) (= 62.5 µg/mm<sup>2</sup>) wurde eine Keratitis zwischen dem 2. und 14. Tag ausgelöst, die sich abschwächte aber bis zum 45. Tag bestehen blieb (Ballantyne et al. 1974). 3 von 7 Tieren entwickelten eine Vaskularisation. Histologische Untersuchungen

zeigten teilweise Denudation des Corneaepithels, Verdickung der Cornea und neutrophile Infiltration. Schwache Keratitis, die während 3 Tagen bestehen blieb, erfolgte auf eine Behandlung mit 1%iger CS-Lösung ( $12.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ). (Ballantyne et al. 1974). Andererseits fanden Gaskins et al. (1972) bei 10% CS keine Corneatrübung oder Iritis und fanden die Augen normal nach 7 Tagen.

Auch bei repetierter Dosis von 1% CS in Wasser mit 0.5% Polysorbat 20 (5 Tage à 0.2 ml,  $25 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) wurden nach 6 Tagen einer milden Rötung der Konjunktiva und nach 9 Tagen eines mittleren Ödems keine bleibenden Schädigungen gefunden (Owens et al. 1969). 1% CS in Trioctylphosphat (TOF) ( $0.2 \text{ ml}$ ,  $25 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) verursachte ebenfalls nur milde, vorübergehende Ödeme und gesteigerte Durchblutung (Weimer et al. 1969).

CS als Festkörper aufgetragen bewirkt bei 5 mg ( $62.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) einen signifikanten Schaden, wie Keratitis oder Iritis. Schon bei 0.5 mg ( $6.25 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) hingegen hielten Wirkungen wie Tränenreiz, Lidrandentzündung und Blutstauung bis einen Tag an (Ballantyne et al. 1974).

Augenschädigungen wurden auch an »Freiwiligen« durch Auftragen von 25  $\mu\text{l}$  einer 0.1–0.25%igen CS-Lösung ( $0.125\text{--}0.313 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) untersucht. Eine Rötung der Konjunktiva verschwand nach 10–30 Min. Nach 1 Std. schienen die Augen normal zu sein. Eine kleine Verletzung des Epithels war nach 24 Std. verschwunden (Rengstorff and Mershon 1971b).

– Als Spray auf Auge gebracht

Mögliche Schädwirkungen aus Sprays wurden ebenfalls an Tier und Mensch studiert. Kaninchen wurden mit fixiertem Kopf während 10 Sek aus 1 m Entfernung mit einer 0.5–1%igen CS-Lösung besprüht. Dabei wurden die Augen vom Experimentator offen gehalten. War das Tier anästhesiert, wurde 3 Std. nach der Exposition eine Cornealäsion sichtbar, die sich nach 24 Std. vergrößerte, aber nach 2 Tagen wieder verschwand. Nach 7 Tagen zeigten sich keine zytopathologischen Veränderungen (Rengstorff et al. 1971). Ein Sprühstrahl aus 15 cm Entfernung während 1 Sek auf Kaninchenaugen verursachte starke Tränenreizung bis nach 3 Tagen, eine Keratitis entstand nach 1 Tag und blieb bis zum 21. Tag bestehen. Eine Vaskularisation der Cornea wurde vom 9.–18. Tag beobachtet (Ballantyne 1979). Ein Sprühstrahl aus 30 cm Entfernung mit 10 ml einer 1%igen CS-Lösung auf ein Kaninchenauge verursachte mittlere bis schwere Ödeme und verstärkte Durchblutung der Konjunktiva bis 7 Tage nach der Exposition (Weimer et al. 1969).

Menschen wurden mit 0.1–0.25% CS in Wasser (0.5% Polysorbat) oder 0.1–1.0% CS in Trioctylphosphat (TOF) aus 1.8 m Entfernung während 2 Sek. besprüht. Die Individuen reagierten ca. 5 Sek. nach dem Besprühen und öffneten ihre Augen erst wieder nach 60–85 Sek. In beiden Fällen wurde keine Schädigung der Cornea festgestellt (Rengstorff and Mershon 1971a, 1971b).

In Nordirland waren bis 1974 trotz Einsatz noch keine, durch CS verursachte Augenschädigungen bekannt geworden (Martin 1974, Himsworth and Snowden 1971).

Ein weiteres toxisches Symptom des CS ist das Ansteigen des Augeninnendruckes um 10% bei 0.1% CS oder 50% bei 5% CS 10 Min. nach der Exposition, der nach 1 Std. wieder auf Normalwerte absinkt (Ballantyne et al. 1974). Das Ansteigen kann verschiedene Gründe aufweisen, wie nervöse Stimulation oder mechanische Kräfte der umliegenden Muskeln. Ein hoher Augeninnendruck kann bei Personen, die dafür prädisponiert sind, ein Glaukom provozieren. Der Autor bezeichnet aber das Risiko als gering, da das Auge tagtäglich aus anderen Gründen solchen Druckschwankungen unterworfen ist (Rengstorff 1974, 1975).

Wie beim CN werden auch beim CS Augen permanent geschädigt, wenn es aus explosiven Tränengaswaffen (Tear gas pen gun) aus kurzen Distanzen verschossen wird (Ayers and Stahl 1972b). Eine solche Anwendung steht aber hier nicht zur Diskussion.

Lungenschädigungen wurden auch beim Affen untersucht, die Konzentrationen von 900–2500  $\text{mg}/\text{m}^3$  ausgesetzt wurden (Ct: 2700–80 000). Schon bei den kleinsten Dosen wurden Stauungen der Lunge, Bronchorrhoe, Emphysem und Atelektasien gefunden. Diese Symptome verschwanden nach 72 Std., traten aber nach 7–30 Tagen wieder auf. Bei höheren Dosen traten zusätzlich Pneumonie oder Bronchiolitis auf, die ebenfalls nach 30 Tagen noch vorhanden waren (Striker et al. 1967).

Auch wenn CS nicht über die Lunge appliziert wird, können dort histologische Veränderungen festgestellt werden. In einem Experiment wurde CS durch den rechten Herzventrikel direkt in die Blutbahn von Kaninchen appliziert ( $9.1 \text{ mg}/\text{kg} = 0.5 \times \text{I.D.}_{50}$ ). Nach 15 min. wurde die Lunge fixiert und untersucht. Atelektasien, Schwellungen der Lunge, starke Hyperämie, Blutungen und Schleimabsonderungen wurden makroskopisch festgestellt. Mikroskopische Untersuchungen zeigten, daß die Lumen der Vesikel mit

einem Exsudat gefüllt waren. Schädigungen der Zellmembranen wurden in Pneumozyten, sowie in Zellen des Lungenparenchyms gefunden (Kaczmarek and Gaszynski 1977).

Es ist ein Fall bekannt, bei dem ein 4 Monate altes Kind, das 2-3 Std. in einem Haus CS exponiert war, sofort hospitalisiert und überwacht werden mußte. Anfänglich zeigten sich Symptome wie Sekretion in Nase und Mund, Niesen und Husten. Das Röntgenogramm der Lunge zeigte keine Veränderung. Am 2. Tag trat eine Cyanose mit Atmungsschwierigkeiten ein. Am 7. Tag waren Infiltrationen in der Lunge sichtbar, die am 12. Tag noch zunahmen und erst am 17. Tag verschwanden. Der Autor fordert, daß Personen, die extrem hohen Dosen von CS ausgesetzt waren, für mehrere Tage medizinisch zu überwachen sind, da Symptome, wie z. B. Pneumonie erst nach Tagen auftreten können (Park and Giammona 1972).

Ebenfalls zu erwähnen ist ein Fall in Uster, bei dem ein Mann in einem Raum, in eine Rauchschwade einer 1g CS-Rauchgaspatrone eintrat (Schmid 1980, VUA 1981, Krapf und Thalmann 1981). Obwohl er den Raum sofort wieder verließ, mußte er sich 1-2 Std. nach der Exposition im Spital notfallmäßig untersuchen lassen. Die aufgetretenen massiven Reizsymptome, die deutliche Zunahme der radiologisch erfassbaren Lungenveränderungen innerhalb der ersten 6-8 Std. und weitgehende Rückbildung innert der folgenden 4 Tage sprechen insgesamt für die Diagnose eines sogenannten toxischen Lungenödems und für eine ursächliche Rolle des inhalierten CS-Rauchgases. Das Lungenödem komplizierte sich, so daß der Mann in der Folge für 3 Monate arbeitsunfähig war. Da die Expositionszeit sehr kurz gewesen war, kann die aufgenommene CS-Menge nicht sehr groß gewesen sein, weshalb eine extrem hohe, nicht näher definierbare Empfindlichkeit des betreffenden Mannes auf CS-Rauchgaswirkung angenommen werden müßte. Es ist aber kein anderer Fall mit einer ähnlich starken Reaktion bekannt, so daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der CS-Exposition und den Lungenveränderungen nicht eindeutig ist.

Ein weiteres Problem bei der Anwendung von CS ist die erhöhte Empfindlichkeit von Asthmatikern. CS kann wie andere irritierende Stoffe die Schleimsekretion der Trachea durch reflexartige oder lokale Mechanismen anregen (Richardson et al. 1978). Bei Asthmatikern könnte eine solche Wirkung eine schwere Atemblockierung zur Folge haben.

Es besteht der Verdacht, daß hohe CS Konzentrationen eine lang andauernde chronische Bronchitis auslösen. So behielten z. B. Personen, die bei Einsätzen in Vietnam extrem hohen Konzentrationen ausgesetzt waren und diese überlebten, eine chronische Bronchitis. Bei den Unruhen in Nordirland 1969 bei denen CS eingesetzt wurde, sind einige wenige Fälle mit chronischer Bronchitis erwähnt, die aber so leicht waren, daß sie nur vom Arzt festgestellt werden konnten, im schlimmsten Fall bis 9 Mt. nach der Exposition (Himsworth and Snowden 1971).

2 Wochen nach einer stärkeren CS-Exposition in Nordirland 1969 wurde bei zwei Personen eine vorbestehende chronische Bronchitis erheblich verschlechtert. 10 Mt. nach der Exposition war der Gesundheitszustand wieder wie vor der Exposition. Diese Verschlechterung war aber nicht zu unterscheiden von einer chronischen Bronchitis durch natürliche Ursachen. Zu berücksichtigen ist auch, daß die Wirkung von CS durch eine vorbestehende chronische Bronchitis verstärkt wird und länger andauert (Himsworth and Snowden 1971).

#### Haut:

Die Symptome auf der Haut, die CS auslöst, sind im allgemeinen die gleichen, wie die durch CN verursachten, treten aber erst bei höheren Konzentrationen oder Mengen auf. Ratten, Kaninchen und Meerschweinchenhaut wurde einem Kontakt mit 12.5% CS (0.1 ml; 12.5 mg) während 60 Min. ausgesetzt. Die Folge waren Erytheme und Ödeme des Grades 1.5-2.5 (Skala 0-4) nach 5 Std., die 7-14 Tage anhielten (Balanlyne and Swanston 1978). 0.5 ml einer 1-4%igen CS-Lösung in TOF (5-20 mg) während 30 Min. auf Kaninchenhaut gebracht, verursachte dermale Irritation vom Grad 1-2.3 (Gaskins et al. 1972). 25 µl einer 1%igen CS-Lösung auf Kaninchenhaut gebracht, verursachte Nekrosen, die bis 10 Tage anhielten, dann aber ausheilten (Weimer et al. 1969).

10 g CS auf die menschliche Haut aufgetragen riefen schwache Irritation und Erytheme hervor, die nach 1-2 Tagen ohne Veränderung der Pigmentierung verschwanden. Eine Blasenbildung wurde bei diesen Mengen und bis 30 mg keine gefunden. (Holland and White 1972). Eine 1.2%ige CS-Lösung zeigte mit dem Patch-Test (30 in.) nach 30 Min. ein Erythem der Stärke 2.1 (Skala 0-5) nach 2 Std. noch Stärke 1.0. Nach 12 Std. waren keine Hautveränderungen mehr sichtbar (Schmid 1977). In einem anderen Experiment wurden Testpersonen mit CS-Lösungen von 0.001-0.005% während 1-5 Sek. besprüht. Hautbrennen begann im Gesicht und breitete sich über Nacken, Rücken und Genitalien aus. Es verschwand nach

10 Min. Erytheme, nicht aber Blasenbildung oder Hautschälungen wurden beobachtet (Ballantyne et al. 1976). Werden Personen einer Aerosol-Konzentration von  $1000 \text{ mg/m}^3$  ausgesetzt entstanden Verbrennungen 2. Grades. Erytheme wurden bei Ct von 4500 beobachtet, Ct von 14 000 produzierten langandauernde Erytheme und »Bullae« (Sanford 1976, Weigand 1969). Bei höheren Temperaturen sind die Symptome verstärkt (Weigand et al. 1969). Durch sehr hohe Konzentrationen von 14 000 oder 17 000  $\text{mg/min}\cdot\text{m}^3$  (1 Std.) zeigten 4 von 8 Freiwilligen in tropischem Klima Verbrennungen 2. Grades (Hellreich et al. 1967).

Bei repetitiver Exposition, wie z. B. bei Arbeitern in der CS-Produktion, wird die Möglichkeit einer Allergiebildung erwähnt (Weigand 1969). 25 von 28 Arbeitern zeigten Hautreaktionen am Körper (Nacken, Vorderarm, Abdomen, Beine oder generalisiert). Diese Dermatitis konnte bis ein Jahr nach Beginn der Aufnahme der Arbeit auftreten. 2 von diesen Arbeitern reagierten im Patch-Test mit 0.1% CS positiv (Shmunis and Taylor 1973).

Einer von 3 Wissenschaftlern, die über längere Zeit mit CS gearbeitet hatten, wurden allergisch gegen CS. Bei einer Exposition rötete sich die Haut und es entstand eine Bindehautentzündung. Andere Krankheitserscheinungen wurden nicht festgestellt. Bei den untersuchten Industriearbeitern, die mit CS zu tun hatten wurden keine außergewöhnlichen Krankheiten gefunden, was allerdings angesichts der Schärfe der Sicherheitsvorschriften nicht überrascht (Himsworth and Snowden 1971). Eine andere Arbeit hingegen beschreibt 5 Arbeiter in der CS-Produktion, die durch ihre Arbeit gegen CS sensibilisiert worden waren (Bowers et al. 1960). Fälle von generalisiertem Exanthem (allergische Dermatitis am ganzen Körper) sind beschrieben (Schreiber 1979).

Am Meerschweinchen konnte die sensibilisierende Wirkung des CS nachgewiesen werden. Während drei Wochen wurden die Tiere durch topikale Gaben von 0.2–1 ml 0.5% CS (1–5 mg) sensibilisiert. Nach dieser Phase konnte mit 0.1–1 mg CS (topikal) oder 0.1–1  $\mu\text{g}$  (i. d.), im Gegensatz zu den nicht sensibilisierten Tieren Hautreaktionen vom Grad 1 (Skala 1–6) hervorgerufen werden (Chung and Giles 1972).

Auch beim Mensch wurde experimentell eine Sensibilisierung nachgewiesen. Nach Gabe einer Inkubationskonzentration von 1% auf die Haut während 2–5 Wochen und einer 2-wöchigen Induktionsphase konnten bei 5 von 9 Probanden mit 0.1% CS Hautreaktionen hervorgerufen werden (Marzulli and Maibach).

#### Herz-Kreislauf:

Durch die Inhalation von CS steigt der Blutdruck akut an. Bei einer Exposition von 0.4–2.0  $\text{mg/m}^3$  während 60 Min. stieg der systolische Blutdruck von 122,7 mmHg auf 142,0 und der diastolische von 73,1 auf 84,4 mmHg an (Beswick et al. 1972). Nach 20 Min. war der Blutdruck wieder normal. Wird CS durch eine Kanüle direkt in die Lunge von Katzen gebracht, wird der Blutdruck nicht verändert (Brimblecombe et al. 1972).

In einer amerikanischen Studie wurden 6 Personen mit leichtem Bluthochdruck einer CS-Konzentration von 31  $\text{mg/m}^3$  ausgesetzt. Bei 5 Personen stieg der Blutdruck stark an und brauchte 11 Min. nach Verlassen des Raumes, um auf den Wert vor der Exposition zu kommen, verglichen mit 2–3 Min. bei Personen ohne Bluthochdruck. Bei Personen mit starkem Bluthochdruck muß mit einem ernsten Anstieg des Blutdruckes gerechnet werden, der im schlimmsten Fall zu einem Schlaganfall führen kann (Himsworth and Snowden 1971).

Die Herzfrequenz nahm bei 7 Freiwilligen, die 0.2–1.3  $\text{mg/m}^3$  exponiert waren um ca. 10% zu (Cotes et al. 1972).

#### Leber, Nieren:

In schweren Vergiftungsfällen fand sich laborchemisch der Nachweis einer Schädigung.

Bei polizeilich Geschädigten in Wackersdorf fand sich eine Erhöhung des Ferritins und ein Abfall des Quick-Wertes (Dr. Maier-Thomsen, Mitt. v. 18.8.86).

#### Carcinogenität:

Da CS wie CN mit nukleophilen Substanzen in vivo und in vitro zu reagieren vermag (Kapitel IV), ist grundsätzlich eine karzinogene Wirkung möglich (WHO 1970, Anonymous 1973b, Kalman 1971). Eine solche wurde in verschiedenen Experimenten gesucht.

Als Kurzzeittest für karzinogene Stoffe entwickelte Barry et al. (1972) und Chasseaud et al. (1975) ein System, bei dem die Unterdrückung der Esterase Aktivität in den Talgdrüsen der Mauhaut als Maß für die Karzinogenität gilt. Dieser Test lieferte ein positives Ergebnis. Allerdings ist die Aussagekraft dieses Tests recht fragwürdig. Es fehlt ein möglicher plausibler Zusammenhang zwischen dem Meßresultat und einer karzinogenen Wirkung. Die Voraussagbarkeit einer Karzinogenität ist in diesem Test mangels einer genügend guten Korrelation eher umstritten (Purchase et al 1976).

In einer Langzeitstudie wurden 100 Mäuse und 100 Ratten einem CS-Aerosol von  $21 \text{ mg/m}^3$  für 2.5 resp. 25 Min. täglich (während 20 Tagen) ausgesetzt. Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurden Tiere getötet und auf Lungentumore untersucht. Es fand sich kein signifikanter Anstieg (McNamara et al. 1973). Die Expositionszeit war für ein Karzinogenitätsexperiment relativ kurz. Dennoch deutet es darauf hin, daß CS wenn überhaupt sicher kein starkes Karzinogen ist.

Ein Ames-Test mit  $1\text{--}300 \text{ µg/Platte}$  in den Stämmen TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 1538 und TA 98 ergab ein negatives Resultat (Linder 1979). Ein ausgedehnterer Ames-Test zeigte bei  $1000\text{--}20000 \text{ µg/Platte}$  im Stamm TA 100 ohne Zugabe von S-9 eine leichte Erhöhung der Revertanzahl (Däniken et al. 1981). Dies ist als sehr schwacher Effekt zu bewerten.

Im in vivo Experiment konnte keine Bindung von CS an Ratten Leber oder Nieren DNS gefunden werden, was darauf hindeutet, daß CS keine genotoxische Aktivität besitzt, was ebenfalls zeigt, daß CS sicher kein starkes Karzinogen ist (Däniken et al. 1981).

Diese Befunde verdeutlichen, daß CS, wenn überhaupt, nur ein sehr schwaches Karzinogen ist. Zusammen mit der Tatsache, daß nur gelegentlich relativ kleine Mengen (verglichen mit der Aufnahme von problematischen Karzinogenen) aufgenommen werden, besteht kein wesentliches karzinogenes Risiko von CS.

#### Teratogenität:

Beim CS wurde eine mögliche teratogene Wirkung beim Säuger an Ratten und Kaninchen untersucht. Diese wurden am 6.–15. resp. 6.–18. Tag der Tragzeit einem CS-Aerosol von  $6, 20$  und  $60 \text{ mg/m}^3$  für 5 Min. (Ct:  $30\text{--}300$ ) ausgesetzt. Zusätzlich wurden Ratten i. p. einmalig mit  $20 \text{ mg/kg}$  am 6., 8., 10., 12. oder 14. Tag der Tragzeit behandelt. In den beschriebenen Experimenten konnten keine Abnormitäten der Föten gefunden werden, die auf den Einfluß von CS zurückzuführen sind. Dies wird damit begründet, daß bei der Aerosolexposition keine klare Dosisabhängigkeit gezeigt werden konnte, und Anomalitäten (Skelett, Hydroureter) ähnlich denen der Kontrollgruppe waren. Die Aerosolkonzentrationen waren so hoch, wie sie unter Umständen bei einem Einsatz auftreten können. Es bleibt unklar, ob bei höheren Konzentrationen nicht doch noch eine Konzentrationsabhängigkeit sichtbar würde; allerdings könnten dann Schädigungen des exponierten Muttertiers sekundär zu fötalen Abnormitäten führen. Die sehr hohe Dosis von  $20 \text{ mg/kg}$  i. p. verursachten keine Anomalitäten der Föten. Bei der einmaligen Verabreichung am 8. Tag der Tragzeit ist tendenziell eine Erhöhung zu sehen, die aber vom Autor als nicht signifikant bezeichnet wurde. Da die Dosis sehr hoch war ( $20 \text{ mg/kg} = 0.5 \times \text{LD}_{50}$ ) kann CS nicht als typisches Teratogen bezeichnet werden (Upshall 1973, 1977b).

#### Kasuistiken:

Kasuistik 1. Der 20jährige Mann wurde bei einer Demonstration, bei der auch CS-Reizgas eingesetzt wurde, von einem Wasserwerfer erfaßt. Er verspürte Hustenreiz, aber kein Augen- oder Hautbrennen und verließ den Demonstrationsort. Die nasse Hose trocknete am Körper und wurde auch an den folgenden Tagen wieder benutzt. Erst am 4. Tag nach der Wasserwerferexposition kam es an der Rückseite der Beine, scharf nach oben und unten abgegrenzt – die Abgrenzung ist wohl bedingt durch eine zum Zeitpunkt der Exposition getragene Öljacke und Gummistiefel –, zu einem großflächigen, diffusen Erythem, das nässtet und auf dem sich bis zu 3 cm im Durchmesser große Blasen entwickelten (Abb. 1). Unter äußerlicher Therapie kam es nach 2 bis 3 Wochen zu einer Abheilung der subakuten, bullösen Kontaktdermitis. Sonstige Hautprobleme wurden verneint, seit 5 Jahren Rhinitis allergica in den Monaten Februar bis Juni.

Testergebnis. Die Epikutantestung zeigte Kontaktallergien auf Perubalsam und Zimtalkohol, die in keinem bekannten Zusammenhang mit der Tränengasexposition stehen, und toxische Kontaktreaktionen auf CN-Emulsion 1:100, 1:1000 und 1:10 000 sowie auf CS-Emulsion 1:100 und 1:1000 und 1:10 000 (Abb. 2). Die histologische Untersuchung einer irritativen Testreaktion (CN-Emulsion 1:1000) ergab eine akute toxische Dermatitis ohne Hinweis auf eine allergische Beteiligung (nekrobiotische Veränderung

der oberflächlichen Keratinozyten mit nur diskreter Spongiose und leichtem dermalen Ödem). Positive Reaktionen auf Gräserpollen und Katzenhaare im Prick-Test wiesen auf eine atopische Diathese hin; das Gesamt-IgE im Blutserum lag im Normbereich.

**Kasuistik 2.** Der 26jährige Polizist bemerkte seit 5 Jahren beim dienstlichen Tragen eines Reizstoffsprühgerätes (RSGI, enthält CN) das Auftreten eines örtlich begrenzten, juckenden Erythems am rechten Oberschenkel. Außerdem kam es regelmäßig 1 bis 2 Tage nach Dichtigkeitsübungen der ABC-Gasmaske unter CN- und CS-Exposition zum Auftreten eines generalisierten Exanthems. Sonstige Hautprobleme oder Hinweise auf atopische Diathese wurden verneint.

**Testergebnis:** Die Epikutantestung zeigte nach 48 und 72 Stunden gleich stark ausgeprägte, relativ scharf begrenzte Erythem- und Papelbildung auf CN-Emulsion in den Verdünnungen 1:100, 1:1000 und 1:10 000 sowie auf CS-Emulsion in den Verdünnungen 1:100 und 1:1000. Da der Epikutantest makroskopisch keine sichere Unterscheidung von toxischer oder allergischer Kontaktreaktion erlaubte, wurde eine Probeexzision durchgeführt. Die histologische Begutachtung ergab eine Erythema-excusativum-multiforme-artige allergische Kontaktdermatitis mit Zeichen einer Vaskulitis und mit Eosinophilen-Infiltraten. Gesamt-IgE im Serum unauffällig, einfach positive Reaktion im Prick-Test auf Katzenhaare.

**Kasuistik 3.** In unmittelbarer Folge eines Tränengasschusses ins Gesicht (vermutlich CS-Gas, die Patientin wurde mit einer nicht weiter bekannten Tränengassprühpistole überfallen) kam es bei der 47jährigen Patientin zur Rötung, später Schwellung und Vesikulation nur im Gesichtsbereich.

**Testergebnis.** Epikutantestung unauffällig, mehrfach positive Prick-Test-Reaktionen auf Gräser, Hausstaubmilbe und Katzenhaare.

**Kasuistik 4.** Der 29jährige Mann verspürte als Reaktion auf einen Wasserwerfereinsatz mit CS-Gas nur Augenbrennen, 4 bis 6 Tage später kam es jedoch zu fleckförmigen leicht nässenden Erythemen an der rechten Wange.

**Testergebnis:** Epikutantestung unauffällig.

**Kasuistik 5.** Der 36jährige Mann wurde bei einem Wasserwerfereinsatz mit CS-Gas völlig durchnässt und verspürte für einige Minuten Augenbrennen, Hustenreiz und Hautbrennen. 1 bis 2 Tage später seien an den Extremitäten juckende, leicht erhabene Hauterscheinungen aufgetreten, die nach ca. 1 Woche abheilten. Bei der Vorstellung vier Wochen später war der Hautbefund unauffällig.

**Testergebnis:** Epikutantestung negativ, Gesamt-IgE im Serum unauffällig; einfach positive Reaktion im Prick-Test auf Gräserpollen.

**Kasuistik 6.** Die 39jährige Patientin, die seit Kindheit an empfindlicher Haut litt, kam bei Demonstrationen wiederholt mit Wasserwerfern und Tränengas in Kontakt. Sie bemerkte jedesmal ca. einen Tag nach der Tränengasexposition vermehrt Juckreiz und Auftreten von folliculären Papeln für einige Tage. Bei Vorstellung – einen Monat nach der letzten Tränengasexposition – fanden sich nur eine leichte periorale Dermatitis sowie Stigmata einer atopischen Diathese.

**Testergebnis:** Epikutantestung: Kontaktallergie auf Nickel, sonst unauffällig. Vierfach positive Reaktion im Prick-Test auf Gräserpollen.

**Kasuistik 7.** Eine 26jährige Frau bekam nach ihren Angaben zweimal je ca. 3 Wochen nach CS-Gasexposition (Demonstration mit Wasserwerfer- und Tränengaseinsatz) Parästhesien im Gesicht sowie Schwächegefühl in den Extremitäten, zusätzlich beim 2. Mal rote Flecken an den Beinen, die ein auswärtiger Dermatologe als Vaskulitis eingestuft hatte. Neurologische, psychiatrische und dermatologische Untersuchungen seien ergebnislos verlaufen. Bei Vorstellung unauffälliger Hautbefund.

**Testergebnis:** Epikutantestung unauffällig.

Im Falle 2 handelte es sich um eine Allergie, bei den übrigen vorgestellten Fällen sprechen Anamnese, Haut- und Testbefunde am ehesten für eine toxische Kontaktdermatitis auf CS. Interessanterweise kam es nur im Fall 3 zur unmittelbaren Hautreaktion mit Rötung und Ödembildung (bei Fall 5 trat nur ein kurzzeitiges Hautbrennen ohne visuell bemerkte Hautreaktion auf). Sichtbare Hautveränderungen traten somit meist mit einer Latenz von 1 bis 6 Tagen auf. Verzögert auftretende Kontaktdermatitiden sprechen nicht unbe-

dingt gegen eine toxische Genese. Sie sind jedoch gefährlich, da Betroffene und Helfer, die nicht über diese möglichen Reaktionen informiert sind, frühe Erste Hilfe-Maßnahmen wie Entfernung der kontaminierten Kleider und Abwaschen des gesamten Körpers unterlassen (Gollhausen, 1988).

Toxische Hautreaktionen auf CN und CS sind gut bekannt, CS soll weniger irritativ als CN wirken. Auf die Möglichkeit einer verzögert auftretenden toxischen Kontaktdermatitis wird nur selten eindrücklich verwiesen. Der Fall einer 23jährigen Studentin von Fuchs u. Ippen bei der allerdings keine Testung erfolgte, hat Ähnlichkeit mit der hier vorgestellten Kasuistik 8.

**Kasuistik 8.** Ein 23jähriger Student (M. A.) wurde als Demonstrationsteilnehmer von einem Wasserwerfer durchnäßt. Innerhalb von 24 h entwickelte sich an den Oberschenkeln, den Kontaktstellen der am Körper getrockneten Hose, ein akut-entzündliches Erythem. Beidseits inguinal waren die Lymphknoten geschwollen. Es erfolgte eine externe Glukokortikoid-Therapie, eine Testung konnte nicht durchgeführt werden.

**Kasuistik 9.** Der weiße Strahl aus dem Wasserwerfer zerstiebt hoch in der Luft, löst sich scheinbar plötzlich auf. Plötzlich prasselnde Nadelstiche auf der Backe. Schlagartig brennt mir das ganze Gesicht, die Lippen, als ob Jod auf eine offene Wunde gesprüht würde. Gleichzeitig ein harter, brennender Schmerz auf den Augen als ob mir schärfster Pfeffer eingeblasen würde. Tränen schießen hervor, ich presse die Lider zu. Das verstärkt den Feuerschmerz nur weiter, die Backen lodern jetzt wie nach zehn Ohrfeigen.

Der Schreck ist völlig neuartig, beklemmend, beängstigend. Ich will einatmen doch der Brustkorb weigert sich unwillkürlich: Wenigstens die Lunge soll nicht brennen! Ich würgte. Starr, wie gelähmt bleibe ich stehen, stoppe instinktiv jede Bewegung, um den Sauerstoff im Blut nicht zu verbrauchen. Mindestens zehn, zwanzig Sekunden lang bin ich völlig schachmatt, kampfunfähig, lasse die Kamera sinken. Ich will mich nur irgendwo anlehnen, mich hinsetzen, fühle mich unglaublich elend. Vorsichtig versuche ich aus Luftnot, wieder zu atmen. Ich spüre, noch immer Gasreste in der Luft; wieder brennen die Augen entsetzlich.

Schemenhaft verschwommen erkenne ich mit dem weniger getroffenen Auge die Umgebung. »Nur weg!« dieser Gedanke treibt mich panikhaft davon. Ein zweites Mal hielte ich das nicht mehr aus, dann mußt du kotzen!« denke ich. Ich sehe andere, wie sie sich übergeben.

Nach einer Minute ist der Hautschmerz verflogen. Die juckenden Augen tränen noch fünf Minuten weiter, sind gerötet. Ziemlich demoralisiert setze ich mich ins Gras. Mein Vorhaben, mit allem Durchhaltewillen in den Krawallen weiterzufotografieren, interessiert mich nicht mehr. Gar nicht mehr! Den Chaoten und Zuschauern ergeht es offenbar ähnlich, auch sie verlassen scharenweise weinend den Kampfplatz. Frauen sitzen asthmatisch japsend am Boden.

Stundenlang fühle ich noch ein schwaches Druckgefühl auf den Augäpfeln und den Schläfen. Der Schädel brummt, wie bei einer leichten, fiebrigen Grippe. (K. F.)

#### Nachweis:

GC, JR (Gag, 1977)

#### Therapie:

wie Chlorazetophenon:

Für gute Lüftung sorgen; direkten Kontakt der Augen mit flüssigem Reizstoff vermeiden; Augen nicht reiben, offen lassen. Benetzte Kleidung sofort entfernen. ABC-Schutzmaske bietet sicheren Schutz. Dekontaminierung mit alkalischen Lösungen innerhalb einer Minute zur Verhinderung einer Kontaktdermatitis. Spülung der Augen mit Isogutt-Augen-Spülflasche (Dr. Winzer) oder mit ca. 2% Natriumbicarbonatlösung. Bei Hautkontakt mit Roticlean E (PEG 400, G33) oder Wasser und Seife spülen. Bei starker Exposition Lungenödemprophylaxe mit Dexamethaso-Spray (Auxilison-Dosier-Aerosol 5 Hübe alle 10 Min.); bei toxischem Lungenödem (geschlossene Räume) PEEP-Beatmung, Corticoide, Furosemid, Diazepam.

## Literatur:

- BALLANTYNE, B., The acute mammalian toxicology of dibenz-(b,f)-1,4-oxazepine, *Toxicology* 8, 347-379 (1977)
- BALLANTYNE, B., SWANSTON, D. W., The comparative acute mammalian toxicity of 1-chloroacetophenone (CN) and 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Arch. Toxicol.* 40, 75-95 (1978)
- BALLANTYNE, B., Evaluation of ophthalmic hazards from an aerosol generator of 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Mil. Med.* 144, 691-694 (1979)
- BARRY, W. L., NISONGK, D. P. and CRAIG, P. S., o-chlorobenzylmalononitrile, *Chemical Abstracts* 78 (1973) 459
- BESWICK, F. W., HOLLAND, P. and KEMP, K. H., Acute effects of exposure to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and the development of tolerance, *Br. J. Industr. Med.* 29 (1972) 298-306
- BLECKMANN, H., Tränengasverätzung der Hornhaut im Experiment, *Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 78 (1981) 633-636
- BLECKMANN, H. and SOMMER, C., Klinische Aspekte von Tränengasverätzungen der Hornhaut, *Klin. Mbl. Augenheilk.* 178 (1981a) 141-144
- BORER, M. J. and STEWARD, L. D., Tear gas injury, *Annals Ophthalmol.* 4 (1972) 783-786
- BOWERS, M. B., OWENS, E. J. and PUNTE, C. I., (Sexposures in plant workers, U.S. Army chemical warfare labs, Army chemical center MD (1960)
- BRANDENBERGER, H., Chemisches Gutachten im Zusammenhang mit Tränengaseinsätzen der Polizei in Gösigen im Juni/ Juli 1977, *Gerichtsmedizinisches Institut Zürich* (1977) unpubliziert
- BRIMBLECOMBE, W., GREEN, D. M. and MUIR, A. W., Pharmacology of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Br. J. Pharmacol.* 44 (1972) 561-576
- CALNAN, C. D., chloroacetophenone (CS) dermatitis, *Contact dermatitis* 5 (1979) 195-196
- CHAPMAN, A. J. and WHITE, C., Death resulting from lacrimatory agents, *J. forensic Sci.* 23 (1978) 527-530
- CHASSEAUD, L. F., HUNTER, B., ROBINSON, W. E. and BARRY, D. H., Suppression of sebaceous gland non-specific esterase activity by electrophilic  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated compounds, *Experientia* 31 (1975) 1196-1197
- CHAUHAN, S. P. S., Effects of some teratogens on the early development of chick embryos by in vitro methods, *J. Anatomical Soc.* 24 (1975) 29-30
- CHOWDHURY, A. R., DESHMUKH, M. B., NASHIKKAR, A. B., RAGHUVEERAN, C. D. and CHATTERJEE, A., Cellular changes of adrenal under the acute stress of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Experientia* 34 (1978a) 494-495
- CHOWDHURY, A. R., DESHMUKH, M. B., RAGHUVEERAN, C. D., NASHIKKAR, A. B. and CHATTERJEE, A. K., Histological changes in thyroid of rat under the acute exposure of o-chlorobenzylidene malononitrile, *Experientia* 34 (1978b) 1327
- CHOWDHURY, A. R., CHATTERJEE, A. K. and RAGHUVEERAN, C. D., Cytochemical changes of adrenal under acute exposure of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Mikroskopie* 35 (1979) 183-189
- CHUNG, C. W. and GILES, A. L., Sensitization of guinea pigs to alphachloroacetophenone and o-chlorobenzylidene malononitrile, tear gas chemicals, *J. of Immunology* 109 (1972) 284-293
- CLARKE, W. J. and GELMAN, R. A., Subchronic Study report on chloroacetophenone, *Biology Department, Battelle, Washington* (1982)
- CLARKE, W. J., RENNE, R. A. and GELMAN, R. A., Subchronic study report on CS 2, *Biology Department, Battelle, Washington* (1982)
- COLE, T. J., COTES, J. E., JOHNSON, G. R., MARTIN, H. V., REED, J. W. and SAUNDERS, M. J., Comparison of effects of ammonia and CS aerosol upon exercise ventilation and cardiac frequency in healthy men, *J. Physiol.* 252 (1975) 28-29
- COLE, T. J., COTES, J. E., JOHNSON, G. R., MARTIN, H. V., REED, J. W. and SAUNDERS, M. J., Ventilation, cardiac frequency and pattern of breathing during exercise in men exposed to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and ammonia gas in low concentrations, *Qart. J. Exp. Physiol.* 62 (1977) 341-351
- COLGRAVE, H. F. and CREASEY, J. M., Ultrastructure of rat lungs following exposure to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Med. Sci. Law* 15 (1975) 187-197
- COLGRAVE, H. F. et al., Repeated dose inhalation toxicity and mutagenicity - status of CR (Dibenz-(b,f)-1,4-oxazepine), *Brit. J. Pharm.* 78 (Suppl.), 169 P (1983)
- COLGRAVE, H. F., MARS, T. C. Long term effects of single inhaled doses of 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) *Brit. J. Pharmacol.* 80, 495P (1983)
- CORSON, B. B. and STOUGHTON, R. W., *Amer. J. Chem. Soc.* 50 (1928) 2835
- COTES, J. E., DABBS, J. M., EVANS, M. R. and HOLLAND, P., Effect of CS aerosol upon lung gas transfer and alveolar volume in healthy men, *Quarterly J. of Exp. Physiol.* 57 (1972a) 199-206
- COTES, J. E., EVANS, L. R., JOHNSON, G. R., MARTIN, H. V. and REED, J. W., The effects of CS aerosol upon exercise ventilation and cardiac frequency in healthy men, *J. Physiol.* 222 (1972b) 77-78
- CREASEY, N. H., BATTENSBY, J. and FLETCHER, J. A., Factors affecting the permeability of skin, *Curr. Problm. Dermatol.* 7 (1978) 95-106
- CUCINELLI, S. A., SWENTZEL, K. C., BISKUP, R., SNOODGRASS, H., LOVRE, S., STARK, W., FEINSILVER, L. and VOCI, F., Biochemical interactions and metabolic fate of riot control agents, *Fed. Proc.* 30 (1971) 86-91
- DANKEN, A. von: Literaturübersicht über die Toxikologie der Tränengase. *Bundesamt für Gesundheitswesen. Bern* 1983
- DANKEN, A. von, Literaturübersicht über die Toxikologie der Tränengase Chloroacetophenon (CN), o-Chlorobenzylidene Malononitril (CS) und Dibenz (b,f)-1,4-oxazepin (CR), hrsg. v. Giftabteilung des Bundesamtes für Gesundheitswesen. *Bern. Institut für Toxikologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule und der Universität Zürich* 1983.



- DANKEN, A. von, FRIEDRICH, U., LUTZ, W. K. and SCHLATTER, C., Tests for mutagenicity in salmonella and covalent binding to DNA and protein in the rat of the riot control agent o-chlorobenzylidene malononitrile (CS), *Arch. Toxicol.* 49 (1981) 15-27
- DANKEN, A. von, Einsatz gerechtfertigt? *Toxikologie der Tränengase*, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 32, 23-29 (1984)
- dermatitis from tear gas (CN), 2. *Int. Cont. Derm. Symp. Cutis* 22, 277 (1978)
- DAUNDERER, M.: *Ärztl. Prax.* 31 (1986) 1060-1062
- DMITRIEV, U. L., Die schädigende Wirkung der von den amerikanischen Streitkräften in Indochina eingesetzte chemische Stoffe. »*Voенно-медицинский журнал*» 1, (38), 1974, 88-90
- DODEN, W. und MARQUART, R., Zur Klinik und Pathohistologie kongenitaler und durch Tränengas erzeugter Hornhautdegenerationen, *Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde und augenärztl. Fortbildg.* 155 (1969) 855-859
- DORNIK, G., ZORRIG-KARLOVSEK, M. und BERG, S., Tierexperimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer Anwendung der chemischen Keule, *Z. Rechtsmed.* 83 (1979), 105-113
- DURE, S. N., Effect of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) on tissue glycolysis and oxidation, *Indian. J. exp. Biol.* 18 (1980) 80-82
- EGBER, D. O. and CAMPBELL, D., Testing and evaluation of chemical weapons, U. S. Army Human Engineering Laboratory, Aberdeen Proving Ground, (1975)
- EMD, Übungs- und Polizeikampfstoffe, (1976) 27-30
- FEINSLIVER, L., CHAMBERS, H. A. and VOGCI, F. J., Some metabolites of CS from rats, *Edgewood Arsenal* (1971)
- FISHER, A. A., Dermatitis due to tear gases (lacrimators), *Int. J. of Dermatol. J. of Trauma*, 9 (1969) 339-342
- FORBERG, P. K. and BYERS, W. L., Chemical mace: A non-lethal weapon, *J. of Trauma*, 9 (1969) 339-342
- FORSSTRÖM, HANNUKSELA, KISTALA, Allergic contact dermatitis from tear gas (CN), 2. *Int. Cont. Derm. Symp. Cutis* 22, 277 (1978)
- FOSTER, R. W. and RAMAGE, A. G., Evidence for a specific somatosensory receptor in the cat skin that responds to irritant chemicals, *Br. J. Pharmacol.* 57 (1976) 436-437
- FOSTER, R. W. and RAMAGE, A. G., The action of some chemical irritants on somatosensory receptors of the cat, *Neuropharmacol.* 20 (1981) 191-198
- FRAZIER, A. C., Contact allergy to mace, *J. of the Amer. Med. Assoc.* 236 (1976) 2526
- FRANKENBERG, L. and SORBO, B., Formation of cyanide from o-chlorobenzylidene malononitrile and its toxicological significance, *Arch. Toxicol.* 31 (1973) 99-108
- FRIETSCH, U., WULBECK, F. J. and THREMER, P., Untersuchung der Wirkung von Reizstoffen in geschlossenen Räumen, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Schmallenberg (1979)
- FUCHS, Th., IFFEN, H., Dermatosen in Beruf und Umwelt 34 (1986) 12-14
- GAG, J. A. and MERCK, N. F., Concise identifications of commonly encountered tear gases, *J. Forensic Sci.* 22 (1977) 358-364
- GASKINS, J. R., HEHIR, R. M., McCAULEY, D. F. and LIGON, E. W., Lacrimating agents (CN and CS) in rats and rabbits, *Arch. Environ. Health* 24 (1972) 449-454
- GULLHAUSEN, R., HOLZMANN, H., RING, Y., Kontaktdermatitis durch Tränengas. *Münchn. Med. Wschr.* 130, 39 (1988), 680-682
- GONGWER, L. E., BALLARD, T. A. GUTENTAG, P. J., PUNTE, C. L., OWENS, E. J., WILDING, J. L. and HART, J. W., The comparative effectiveness of four riot control agents, U.S. Army Chemical Warfare Labs, Army chemical Center (1958)
- GORSUCH, A. M., Alpha-chloroacetophenone; denial of citizen's petition, *Federal Register* 47 (1982) 333-335
- GREEN, D.B.M. and TREGGAR, R. T., The action of sensory irritants in the cat's cornea, *J. Physiol.* 175 (1964) 37-39
- GUSTON, A. C., Measurement of the respiratory volumes of laboratory animals, *Amer. J. Physiol.* 150 (1949) 70-77
- GWYNN, R. H. and SALAMAN, M. H., Studies on co-carcinogenesis. SH-reactors and other substances tested for cocarcinogenic action in mouse skin, *Br. J. Cancer* 7 (1953) 482-489
- HARRIS, B. L., SHANTY, F. and WISEMANN, W. J., Chemicals in war, in Kirk-Othmeis (Eds.) *Encyclopedia of chemical technology*, vol. 5 (1981) 393-415
- HARRIS, R., PAYMAN, J., A higher form of killing, Hill and Wang, New York (1982)
- HARRISON, J. M., INCH, T. D., LAWSON, I. W., LEY, R. V. and SAINSBURY, G. L., The synthesis of [<sup>3</sup>H] and [<sup>14</sup>C]o-chlorobenzylidene malononitrile, *J. labelled Compounds* 14 (1978b) 141-148
- HEILREICH, A., GOLDMAN, R. H., BOTTGLER, N. G. and WEMER, J. T., The effects to thermally-generated CS aerosols on human skin, *Edgewood Arsenal* (1967)
- HELM, U., WEGER, N., Grundzüge der Wehrtoxikologie. Wehrmedizin, Rebentisch, U. S.-Verlag, München 1980
- HERSH, SEYMOUR, M., *Gifts in Vietnam. The New York Review of Books*, 1968
- HIGGINSBOTTOM, R. and SUSCHITZKY, H., *J. Chem. Soc.* (1962) 2367
- HIMSWORTH, H., and SNOWDEN, L., Report to the enquiry into the medical and toxicological aspects of CS, Part II, Her Majesty's stationery office, London (1971)
- HOFFMANN, D. H., Schädigungen des Auges durch Nahschüsse aus Tränengaswaffen, *Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde* 147 (1965) 625-642
- HOFFMANN, D. H., Augenschädigungen durch Tränengaswaffen, *Klin. Mbl. Augenheilk.* 147, 625-642 (1966)
- HOFFMANN, D. H., Eye burns caused by tear gas, *Brit. J. Ophthalmol.* 51 (1967) 265-268

- HOLLAND, P. and WHITE, R. G., The cutaneous reactions produced by o-chlorobenzylidene malononitrile and chloracetophenone when applied directly to the skin of human subjects. *Br. J. Dermatol.* 86 (1972) 150-154
- HOLMES, H. L., A theory for the action of Benzalmononitriles on nerve endings Part V, Suffield Technical Paper-Ralston, Alberta 234 (1962a) 1-22
- HOLMES, H. L., A theory for the action of Benzalmononitriles on nerve endings, Part III, Suffield Technical Paper-Ralston, Alberta, 231 (1962b) 1-68
- HORN, Th., *Mulders, A., Hautarzt* 37 (1986) 287-289
- HUBMANN, Wissenschaftlicher Dienst der Stadt Zürich, Mündliche Mitteilung (1982)
- HUNZIKER, F., KÜNZLE, F., SCHINDLER, O., and SCHMUTZ, J., Dibenz(a,z)-epine, -diazepine, -oxazepine und -thiazepine, *Helvetica Chimica Acta* 47 (1964) 1163-1173
- Industry development Chemistry (IDC), Wichtige Merkmale (Merkblatt zu Spray)
- INGRAM, J. T., Dermatitis from exposure to tear gas, *Br. J. Dermatol.* 54 (1942) 319-321
- JACOBSEN, U., *Chemische Kampfstoffe*. Geo-Verlag, Bonn, 1969
- JOLLY, H. W. and CARPENDER, C. L., Tear gas dermatitis, *J. Amer. Med. Assoc.* 203 (1968) 808
- JONES, G. R. N., CS and its chemical relatives, *Nature* 235 (1972) 257-261
- JONES, R., Crying over split tear gas, *New Scientist* 11 (1975) 618
- JONES, G. R. N. and ISRAEL, M. S., Mechanism of toxicity of injected CS gas, *Nature* 228 (1970) 1315-1317
- JONES, S. R., STAHL, C. J. and HARRIMAN, J. J., Ballistic studies and lethal potential of tear gas pen guns firing fixed metallic ammunition, *J. forensic Sci.* 20 (1975) 261-273
- KACZMAREK, B. and GASZYNSKI, W., Ultrastructure of the rabbit's lung tissue after administration on the CS preparation, *Acta Med. Pol.* 18 (1977) 327-328
- KALMAN, S. M., Riot control agents, *Introduction, Fed. Proc.* 30 (1971) 84-85
- KANE, L. E., BARROW, C. S. and ALARIE, Y., A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants, *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40 (1979) 207-229
- KEATERS, R. H., BILLIG, S. L. and ORTIZ, E., Tear gas keratopathy in a child: Treatment by keratoplasty, *Ophthalmol. Surgery* 5 (1974) 38-41
- KLEINE-NATROP, H. F., PINZER, B. and HORN, K., Hautschäden durch Tränengas, *Dermatol. Monatsschrift* 161 (1975) 678-680
- KLEINMEK, R., SZCINICZ, L., WEGER, N., *Chemische Gifte und Kampfstoffe*, Hippokrates-Verlag, Stuttgart (1983)
- KRAJCI, I., HRANILOVIC, A. and ROSIC, N., Contribution to the doctrine governing hospitalization in nationwide defensive warfare, Army medical intelligence and information agency, Washington (1975)
- KLAFFS, R. und THALMANN, H., Akute Exposition durch CS-Rauchgas und klinische Beobachtungen, *Schweiz. med. Wschr.* 111 (1981) 2056-2060
- LAKSHMI, M. S., The effect of chloracetophenone on chick embryos cultured in vivo, *J. Embryol. exp. Morphol.* 10 (1962) 373-382
- LEADBEATER, L., The absorption of o-chlorobenzylidene malononitrile by the respiratory tract, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 25 (1973) 101-110
- LEADBEATER, L., SAINSBURY, G. L. and WILEY, D., o-chlorobenzylmalononitrile: A metabolite formed from o-chlorobenzylidenemalononitrile, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 25 (1973) 111-116
- LEE, H. Y. and KALMUS, G. W., Studies on cell differentiation: Including capacity of sulphhydryl-containing Aminoacids on post-nodal pieces of chick blastoderms, *J. Exp. Zool.* 193 (1975) 37-48
- LEOPOLD, I. H. and LIEBERMAN, T. W., Chemical injuries of the cornea, *Fed. Proc.* 30 (1971) 92-95
- LEVINE, R. A. and STAHL, C. J., Eye injury caused by tear-gas weapons, *Amer. J. Ophthalmol.* 65 (1968) 497-508
- LEVIN, R. L. and MERSHON, M. M., Contact sensitization to CS, a riot control agent, Edgewood Arsenal (1973)
- LEVINE, R. A., DAVIDSON, L. K. and NICOL, J., Ocular injury caused by the tear gas billy, *Transact. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 78 (1974) 926-933
- LINDER, F., Mutagene Wirkung der chemischen Kampfstoffe CN, CR und CS im Ames- und DSI-Test, *Eidg. Forschungsanstalt Wädenswil* (1979) unpubliziert
- LUNDY, P. M., Mechanism of the cardiovascular activity of dibenz(b,f)-1,4-oxazepine in cats, *Europ. J. Pharmacol.* 48 (1978) 271-279
- LOHS, K. H., *Synthetische Gifte*, Deutscher Militärverlag, Berlin (1967) 42-59
- MACKWORTH, J. F., The inhibition of thiol enzymes by lachrymators, *Biochemical J.* 42 (1948) 82-90
- MACLEOD, I. F., Chemical mace: Ocular effects in rabbits and monkeys, *J. forensic Sci.* 14 (1969) 34-47
- MACNALLY, W. D., Treatment of eye burns produced by tear gas (chloracetophenone), *J. Amer. Med. Assoc.* 98 (1932) 45-47
- MACNAMARA, B. P., RENNE, R. A., ROZMIAREK, H., FORD, D. F. and OWENS, E. J., CS: A study of carcinogenicity, Edgewood Arsenal AD-770 365 (1973) 1-20
- MACRAE, W. G., WILLINKY, M. D. and BASU, P. K., Corneal injury caused by aerosol irritant projectors, *Canad. J. Ophthalmol.* 5 (1970) 3-11
- MAIRACH, H. I., MARZULLI, F. N., The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: Experimental contact sensitization in man, *Fd. Cosmet. Toxicol.* 12, 219-227 (1974)
- MARTIN, V. A. F., Eye injuries in civil strife, *Trans. Ophthalmol. Soc.* 94 (1974) 1005-1013

- MARZULLI, F. N. and MAIBACH, H. I., The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: Experimental contact sensitization in man, *Food Cosmet. Toxicol.* 12 (1974) 219-227
- MIDTBO, A., Eye injury from tear gas, *Acta Ophthalmol.* 42 (1964) 672-679
- NAGARKATTI, P. S. and NAGARKATTI, M., Effect of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) on humoral immune response to bacterial lipopoly-saccharide in mice, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 26 (1981) 571-575
- NAGARKATTI, M., NAGARKATTI, P. S. and RAGHUVARAN, C. D., Short-term toxicity studies of o-chlorobenzylidene malononitrile on humoral immunity in mice. *Tox. Letters* 8 (1981) 73-76
- NELANDS, J. B., Survey of chemical and related weapons of war, *Naturwissenschaften* 60 (1973) 177-183
- OKSALA, A. and SALMINEN, L., Eye injuries caused by tear gas hand weapons, *Acta Ophthalmol.* 53 (1975) 908-913
- OWENS, E. J. and PUNTE, C. L., Human respiratory and ocular irritation studies utilizing o-chlorobenzylidene malononitrile aerosols, *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 24 (1963) 262-264
- OWENS, E. J., FERRELL, J. F., WEIMER, J. T., BALLARD, T. A., MERKEY, R. P., OLSON, J. S. and SAMMUEL, J. B., Ocular cutaneous and intratracheal toxicity of CS-water slurries with and without a surfactant in animals, *Edgewood Arsenal* (1969)
- OXLEY, D. W., An unusual tear-gas gun fatality, *J. forensic Sci.* 22 (1977) 606-609
- PARADOWSKI, M., Metabolism of toxic doses of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in the rabbits, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 31 (1979) 563-572
- PARK, S. and GIAMMONA, S. T., Toxic effects of tear gas on an infant following prolonged exposure, *Amer. J. Dis. Child* 123 (1972) 245-246
- PASSATORE, M. and RICHARDSON, P. S., Risposte respiratorie e cardiovascolari alla somministrazione di o-clorobenzilidene malononitrile (CS) nei polmoni, nel gatto, *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* 52 (1976) 2070-2076
- PATAL, S. and RAPPOPORT, Z., Nucleophilic attacks on carbon-carbon double bonds, II. Cleavage of Arylmethylenemalononitriles by waters in 95% ethanol, *J. Chem. Soc.* (1962) 383-390
- PAWAR, S. S., KACHOLE, M. S. and HALDE, U. K., Toxicity of o-chlorobenzylidene malononitrile and hepatic microsomal mixed function oxidase system, in Coon M. J. et al. (Eds.), *Microsomes, drug oxidations and chemical carcinogens*, New York (1980) 929-932
- PEARSON, J. G. and RENNE, R. A., The toxicity of the riot control agent CS and its hydrolysis products to the mummichog, *Edgewood Arsenal* (1975)
- PENNEYS, N. S., Allergy to mace, *J. of the Amer. Med. Assoc.* 237 (1977) 1201
- PINKUS, J. L., CR - A new irritant agent, *New Engl. J. Med.* 299, 901-902 (1978)
- PUNTE, C. L. and OWENS, E. J., The physiological effectiveness of CS in man with reference to aerosol particle size, U.S. Army Chemical Warfare Labs, Army Chemical Center (1960)
- PUNTE, C. L., WEIMER, J. T., BALLARD, T. A. and WILDUNG, J. L., Toxicologic studies on o-chlorobenzylidene malononitrile, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 4 (1962) 656-662
- PUNTE, C. L., OWENS, E. J. and GUTENTAC, P. J., Exposures to ortho-chlorobenzylidene malononitrile, *Arch. Environ. Health* 6 (1963) 366-374
- PURCHASE, I. F. H., LONGSTAFF, E., ASHBY, J., STYLES, J. A., ANDERSON, D., LEVEVRE, P. A. and WESTWOOD, F. R., Evaluation of six short term tests for detecting organic chemical carcinogens and recommendations for their use, *Nature* 264 (1976) 624-627
- RENGSTORFF, R. H., The effects of the riot control agent CS on visual acuity, *Military Med.* 134 (1969) 219-221
- RENGSTORFF, R. H., The effects of external ocular irritation on intraocular pressure, *Edgewood Arsenal* (1974)
- RENGSTORFF, R. H., The effects of external ocular irritation on intraocular pressure, *Amer. J. Optometry and Psychol. Optics* 52 (1975) 87-90
- RENGSTORFF, R. H. and MERSHON, M. M., CS in Water: Effects on human eyes, *Military Medicine* 136 (1971a) 149-151
- RENGSTORFF, R. H. and MERSHON, M. M., CS in Triocetylphosphate: Effects on human eyes, *Military Medicine* 136 (1971b) 152-153
- RENGSTORFF, R. H., SIM, V. M. and PETRALLI, J. P., CS in Water: Effects of massive doses sprayed into the eyes of rabbits, *Military Medicine* 136 (1971) 146-148
- RENGSTORFF, R. H., PETRALLI, J. P., MERSHON, M. M. and SIM, V. M., The effects of the riot control agent dibenz[b,f]-1,4-oxazepine (CR) in the rabbit eye, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 34 (1975) 45-48
- RICHARDSON, P. S. and PASSATORE, M., Studies of irritants on the respiratory tract, in Ballantyne B. (Ed.), *Current approaches in Toxicology* ●●● ristol (1977) 115-128
- RICHARDSON, P. S., PHIPPS, R. J., BAIFRE, K. and HALL, R. L., The roles of mediators, irritants and allergens in causing mucin secretion from the trachea, in Ciba Found Symp, 54, *Respiratory Tract Mucus*, Amsterdam (1978) 111-131
- ROBINSON, W. E., The problem of chemical and biological warfare, Vol. 1, *The rise of CB-weapons*, Stockholm (1971) 185-214
- ROSE, L., Mace, a dangerous police weapon, 3rd Congr. Europ. Soc. Ophthalmol. *Additamentum* 158 (1969) 448-454
- ROSENBLATT, D. H. and BROOME, G. H., Direct epoxidation of o-chlorobenzylidene malononitrile with hypochlorite ion, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 1290-1293
- SANFORD, J. P., Medical aspects of riot control (harassing) agents, *Annu. Rev. Med.* 27 (1976) 421-429
- SCHACKMAR, P.: *Chemische Kampfstoffe*, in: Einführung in die Endballistik. Bundesministerium der Verteidigung, Hochschule der BW, Hamburg

- SCHLATTER, C., Eigene orientierende Versuche zur Ermittlung der wirksamen Tränengas-Konzentration in Sprays, Inst. Toxikol. ETH Zürich (1978) unpubliziert
- SCHMID, E., Folgeschwere Kalberei mit Tränengas in Uster, Tages-Anzeiger 22.10. (1980)
- SCHMID, P., Prüfung von Chloracetophenon und o-Chlorobenzylidenmalonsäureimid auf ihre Hautverträglichkeit, Rapperswil (1977), unpubliziert
- SCHREIBER, G., Gutachterliche Stellungnahme zur Frage ob die Verwendung von CS in Reizstoffsprühgeräten unbedenklich ist, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Schmallenberg (1979)
- SHIMUNES, E. and TAYLOR, J. S., Industrial contact dermatitis, Arch. Dermatol. 107 (1973) 212-216
- SIGELIN, W., Reizstoffmittel, Wehrtechnik 10 (1981) 103-105
- STAAB, M., KRAEMER, R., RAFF, G., Zur Klinik und Pathologie der Reizgasvergiftung, Med. Welt 30, 1457-1459 (1979)
- STAHL, C. J. and DAVIS, J. H., Missile wounds caused by tear-gas pen guns, American J. Clin. Pathol. 52 (1969) 270-276
- STAMMEL, H. J., Was garantiert Chemical Garant wirklich?, Waffenjournal 1298-1300
- STEFEN, C. G., Possible contact dermatitis due to »mace«, Arch. Derm. 98 (1968) 434
- STRICKER, G. E., STREET, C. S., FORD, D. F., HERMAN, L. H. and HELLAND, D. nR., A clinicopathologic study of the effects of riot control agents on monkeys, IV. o-chlorobenzylidenemalononitrile (CS)-granade, Edgewood Arsenal Techn. Report 4071 AD-808 732 (1967) 1-26
- SWEARGEN, T. F., Tear gas munitions, Springfield Ill. USA, 1-49
- THATCHER, D. B., BLAUG, S. M., HYNDUK, R. A. and WATZKE, R. C., Ocular effects of chemical mace in the rabbit, Clinical Medicine (1971) 11-13
- THORBURN, K. M., Injuries after use of the lacrimatory agent chloroacetophenone in a confined space, Arch. Environ. Health 37 (1982) 182-186
- ÜBERSCHÄR, K. H., KILLE, S., LAUFE, G., MAUREL, P. and WALLENFELS, K., Benzylidenemalononitrile derivatives as substrates and inhibitors of a new NAD(P)H dehydrogenase of erythrocytes, Seyler's Z. Physiol. Chem. 360 (1979) 1409-1419
- UPSHALL, D. G., Effects of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) and the stress of aerosol inhalation upon rat and rabbit embryonic development, Toxicol. appl. Pharmacol. 24 (1973) 45-49
- UPSHALL, D. G., Riot control smokes: Lung absorption and metabolism of peripheral sensory irritants, Proc. Eur. Soc. Tox. 18 (1977a) 121-127
- UPSHALL, D. G., Embryonic development and inhalation stress, in Ballantyne B. (Ed.), Current approaches in Toxicology, Bristol 1977b) 79-85
- VIA, Ärzte warnen vor Tränengas, Tages-Anzeiger, 28.4. (1981)
- WALLACE, J. and ALARIE, Y., The interactions of sensory irritants with a Glutathione S-Transferase activity from bovine corneal epithelium, Toxicol. appl. Pharmacol. 45 (1978) 358
- WALLENFELS, K., ERTEL, W.: Zivile Kampfstoffe, BMI-Schutzkommission, 1973, Bonn.
- WALLENFELS, K., ERTEL, W., HOCKENDORF, A., RIESER, J. und ÜBERSCHÄR, K. H., Tränenreizstoffe als Akzeptoren für Dihydropyridinwasserstoff, Naturwissenschaften 62 (1975) 459-467
- WARDROP, A. W. H., SAINSBURY, G. L., HARRISON, J. M. and INCHI, T. D., Preparation of some dibenz(b,f)-1,4-oxazepines and dibenz(b,e)-azepines, J. Org. Chem. (1976) 1279
- WEGAND, D. A., Cutaneous reaction to the riot control agent CS, Military Med. 134 (1969) 437-440
- WEGAND, D. A., MERTSON, M. M. and COX, A. T., The cutaneous irritant reaction to agent CS, II. Reaction to certain solutions and slurries of CS1 at moderate and high environmental temperatures in human subjects, Edgewood Arsenal (1969)
- WEIMER, J. T., OWENS, E. J., BALLARD, T., FERRELL, J. F., EVERTS, J. S., AERILL, H. P. and McNAMARA, B. P., Toxicity of o-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in triocetylphosphate solutions, Edgewood Arsenal (1969)
- WHEATHER, R. H., Effects of chemical mace on the lungs, J. Amer. Med. Ass. 238, 1770 (1977)
- Wind, Health aspects of chemical and biological weapons, WHO Geneva (1970) 15
- WILLIAM and WILKENS, Clinical toxicology of commercial products, 4th Ed. Baltimore (1977) 68