

RECEIVED
OCT 13 1994

94 OCT 13 PM 2:06

Department of
Environmental, Health &
Safety Affairs (DEHSA)

Hoechst Celanese Corporation
Route 202-206
PO Box 2500
Somerville, NJ 08876-1258
908 231 2000
Telex 830 449
Fax 908 231 4554

YEHQ-1094-13218

October 6, 1994
MRS-155-94

(A)

Attn: TSCA Section 8(e) Coordinator
Document Processing Center (TS-790)
U.S. Environmental Protection Agency
401 M Street, S.W.
Washington, D.C. 20460

Contains No CBI

Dear Sir or Madam:

In accordance with the requirements of TSCA Section 8(e), Hoechst Celanese hereby submits a 28 day oral toxicity study in rats for beta-hydroxynaphthoic acid (CAS No. 92-70-6).

Altered adrenals were observed in one out of five female rats at 60/mg/kg/day and at 300 mg/kg/day, the intermediate and high dose groups, respectively. Examination of the animal from the intermediate dose group revealed diffuse necrosis of the right adrenal cortex. Complete necrosis of the adrenal cortex was detected in the female of the high dose group. A compound-related effect cannot be ruled out. Bilirubin was increased within normal levels for males and females in the high dose group. This was not considered an indication of a pathological process.

This submission contains no confidential business information.

If any further information is required, do not hesitate to contact Dr. Michele R. Sullivan, Director, Product Stewardship at 908-231-4480.

Sincerely,

Susan P. Engelman
Vice President, Environmental, Health &
Safety Affairs

MRS/mcs
Encl.

APPROVED AS TO
LEGAL FORM
[Signature] 10/10/94
LEGAL DEPT.



8EHQ-94-13218
INIT 10/13/94



889500000008

CERTIFIED MAIL/
RETURN RECEIPT REQUESTED

RECEIVED
11/16/94

File: Log No. 176

SUMMARY OF REPORT NO. 89.1128

Groups of male and female Wistar rats received BONS by oral gavage at the dose levels of 0, 12, 60 or 300 mg/kg body weight per day for a period of 28 days and were necropsied on day 29.

Behaviour and state of health were observed daily in all groups. Body weights and food consumption were recorded twice weekly and water consumption once weekly.

Haematological and clinical chemistry examinations as well as urine analysis were carried out at the termination of the study.

During necropsy the animals were examined for macroscopically visible abnormalities, the main organs weighed and the organ to body weight ratios calculated. The main organs and tissues were processed for histopathological examination and checked for microscopically visible changes.

Body weights, haematological and clinical chemistry data, urine data (pH value and specific weight), absolute and relative organ weights were analysed with the aid of a statistical program to show differences compared with the controls.

Behaviour and general health condition remained unaffected by the administration of the test compound in all groups. Likewise, body weight development and food consumption were not impaired by the test compound.

Water consumption was increased in both sexes of the high dose group during the first two weeks of the study.

Haematological examinations did not reveal any compound-related toxic effect.

Clinical chemistry examinations revealed increases in bilirubin values and decreases in phosphate levels in both sexes of the high dose group. The values were within the normal range of the rat strain used. However, a compound related effect is probable, as the changes were relatively marked and both sexes were affected.

Bilirubin was detected in the urine of males from the high dose group (approximately 35 $\mu\text{mol/L}$).

Slight, but statistically significant increases in relative liver weights occurred in females of the high dose group.

At necropsy, one female animal of the low dose group showed changes of the liver. Furthermore, altered adrenals were observed in one female of the intermediate and high dose group, respectively.

Contains No CBI

Histopathological examinations of the liver from the female of the low dose group showed fibrosis of the capsule, enlarged portal areas and disorganised lobular structure. As no changes were observed in the liver of the animals from the intermediate and high dose group, a compound-related effect can be ruled out. Examination of the animal from the intermediate dose group revealed diffuse necrosis of the right adrenal cortex. Complete necrosis of the adrenal cortex was detected in the female of the high dose group. Concerning these rare findings, a compound-related effect cannot be ruled out.

In conclusion, decreased serum phosphate levels were observed in both sexes after repeated administration of BONS at the dose of 300 mg/kg body weight. However, the toxicological relevance of this finding is not clear. Increased bilirubin concentrations were found in serum and urine, which may be indicative for a hepatotoxic action of the test compound. Females showed slightly increased liver weights, but without microscopic correlates. Furthermore, increased water consumption was observed during the first two weeks of the study. Complete necrosis of the adrenal cortex was present in one female.

No compound related effects were observed in males after administration of 60 mg BONS per kg body weight per day for a period of 28 days. Diffuse necrosis of the adrenal cortex was present in one female.

BONS did not cause any detectable effects in female Wistar rats when administered at a dose level of 12 mg/kg body weight per day for a period of 28 days.

With regard to the present study, the 'No observed effect level' (NOEL) is 60 mg/kg body weight per day in males and 12 mg/kg body weight per day in females.

BONS

Subakute orale Toxizität
(28 Applikationen in 29 Tagen)

an SPF-Wistar-Ratten

Verfasser

Dr. Th. Hofmann
Dr. R. Jung
Dr. D. Mayer
Prof. Dr. K.H. Langer

Contains No GBA

Versuchsende

(Sektion)

02. November 1988

Prüfstelle

Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Hoechst Aktiengesellschaft
Postfach 80 03 20
6230 Frankfurt 80

Versuchsnummer

88.1242



Bericht Nr. 89.1128
03. August 1989
Seite 2 (337)

Dieser Bericht enthält unveröffentlichte Forschungsergebnisse der Hoechst AG, die weder vollständig oder auszugsweise publiziert noch in anderen Veröffentlichungen ohne Zustimmung der Hoechst AG referiert oder zitiert werden dürfen.



ERKLÄRUNG

Dieser Versuch wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Laborpraxis durchgeführt. Es wurden keine unvorhergesehenen Umstände beobachtet, welche die Qualität und Integrität des vorliegenden Versuches beeinträchtigt haben könnten.

Versuchsleiter

: Th. Hofmann
(Dr. Hofmann)

Abteilungsleiter

: Wd
(Dr. Mayer)

GLP Erklärung

Hoechst Aktiengesellschaft
Pharma Forschung
Referat GLP

21.08.1989

Titel : BONS
Subakute orale Toxizität
(28 Applikationen in 29 Tagen)
an SPF-Wistar-Ratten

Datum : 03.08.1989

Versuch Nr. : 88.1242

Dieser Versuch wurde in regelmässigen Abständen inspiziert und schriftliche, ordnungsgemäss unterzeichnete Unterlagen wurden der Leitung der Forschungseinrichtung und dem Versuchsleiter wie folgt vorgelegt :

Inspektion	Bericht
28.09.1988	29.09.1988
05.10.1988	05.10.1988
17.08.1989-21.08.1989	21.08.1989

Pharma Forschung
Referat GLP



INHALTSVERZEICHNIS

ERKLÄRUNG DER QUALITÄTSSICHERUNGSEINHEIT.....	4
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	7
2. VORBEMERKUNGEN.....	9
3. ÜBERSICHT.....	10
4. MATERIAL UND METHODE.....	11
4.1 PRÜFSUBSTANZ.....	11
4.2 TIERART UND HALTUNGSBEDINGUNGEN.....	12
4.3 SUBSTANZZUBEREITUNG UND ART DER BEHANDLUNG.....	13
4.3.1 Substanzzubereitung.....	13
4.3.2 Behandlung.....	13
4.4 VERSUCHSGRUPPEN.....	14
4.5 BEOBACHTUNGEN UND MESSWERTE.....	14
4.5.1 Verhalten und allgemeiner Gesundheitszustand.....	14
4.5.2 Körpergewicht.....	14
4.5.3 Futter- und Trinkwasserverbrauch.....	15
4.6 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN.....	15
4.6.1 Hämatologische Untersuchungen.....	15
4.6.2 Klinisch-chemische Untersuchungen.....	16
4.6.3 Harnanalysen.....	17
4.6.4 Sektion und makroskopische Befunderhebung.....	18
4.6.5 Organgewichte.....	18
4.6.6 Histologische Untersuchungen.....	18
4.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	19
5. ERGEBNISSE.....	19
5.1 BEOBACHTUNGEN UND MESSWERTE.....	19
5.1.1 Verhalten, allgemeiner Gesundheitszustand und Letalität...	19
5.1.2 Körpergewichtsentwicklung.....	20
5.1.3 Futter- und Wasserverbrauch.....	20
5.2 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN.....	21
5.2.1 Hämatologische Untersuchungen.....	21
5.2.2 Klinisch-chemische Untersuchungen.....	21
5.2.3 Harnanalysen.....	21
5.2.4 Organgewichte.....	22
5.2.5 Makro- und mikroskopische Befunderhebung.....	22
6. GESAMTBEURTEILUNG.....	23

INHALTSVERZEICHNIS

7.	ANHANG.....	24
7.1	BERICHT DER EXPERIMENTELLEN PATHOLOGIE.....	24
7.2	ABBILDUNGEN.....	61
7.2.1	Körpergewichtsentwicklung.....	61
7.2.2	Futtermverbrauch.....	63
7.2.3	Trinkwasserverbrauch.....	65
7.3	ÜBERSICHTEN.....	67
7.3.1	Körpergewichtsentwicklung, Futtermverbrauch.....	67
7.3.2	Trinkwasserverbrauch.....	83
7.3.3	Hämatologische Untersuchungen.....	93
7.3.4	Klinisch-chemische Untersuchungen.....	97
7.3.5	Harnanalysen.....	103
7.3.6	Organgewichte.....	106
7.4	STATISTIK.....	110
7.4.1	Körpergewichtsentwicklung.....	110
7.4.2	Hämatologische Untersuchungen.....	111
7.4.3	Klinisch-chemische Untersuchungen.....	112
7.4.4	Harnanalysen.....	115
7.4.5	Organgewichte.....	116
7.5	EINZELWERTE.....	118
7.5.1	Körpergewichtsentwicklung, Futtermverbrauch.....	118
7.5.2	Trinkwasserverbrauch.....	206
7.5.3	Hämatologische Untersuchungen.....	246
7.5.4	Klinisch-chemische Untersuchungen.....	262
7.5.5	Harnanalysen.....	286
7.5.6	Organgewichte.....	303
7.6	RANDOMISIERUNGSPLÄNE.....	319
7.7	KATALOG DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	323
7.8	FUTTERZUSAMMENSETZUNG.....	337

1. ZUSAMMENFASSUNG

BONS wurde während eines Zeitraums von 29 Tagen SPF-Wistar Ratten in den Dosierungen 0, 12, 60 oder 300 mg/kg Körpergewicht und Tag oral mittels Schlundsonde verabreicht (insgesamt 28 Applikationen, 7 mal pro Woche).

In allen Versuchsgruppen wurde das Verhalten und der allgemeine Gesundheitszustand geprüft. Das Körpergewicht und der Futterverbrauch wurden zweimal wöchentlich, der Wasserverbrauch einmal wöchentlich ermittelt.

Hämatologische, klinisch-chemische Untersuchungen und Harnanalysen wurden zu Versuchsende durchgeführt.

Bei der Sektion wurden die Tiere makroskopisch auf Organveränderungen untersucht, die Hauptorgane gewogen sowie die relativen Organgewichte errechnet. Von den wichtigsten Organen dieser Versuchstiere wurden histologische Präparate angefertigt und auf mikroskopisch sichtbare Veränderungen untersucht.

Die Körpergewichte, die hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter, die Albumin- und Globulinwerte, pH-Wert und spezifisches Gewicht der Urine sowie die absoluten und relativen Organgewichte wurden statistisch auf Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollgruppen geprüft.

ERGEBNISSE

Verhalten, allgemeiner Gesundheitszustand und Futterverbrauch blieben unbeeinflusst durch die Prüfsubstanz. Die Körpergewichtsentwicklung wurde durch die Verabreichung der Prüfsubstanz ebenfalls nicht beeinträchtigt.

Der Trinkwasserverbrauch war bei den männlichen und weiblichen Tieren in der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe während der ersten zwei Wochen erhöht.

Die hämatologischen Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte Toxizität.

Die klinisch-chemischen Untersuchungen ergaben bei den männlichen und weiblichen Tieren der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe eine signifikante Erniedrigung der Phosphatwerte sowie eine Erhöhung der Bilirubinwerte. Obwohl die Werte im Normalbereich des verwendeten Rattenstammes lagen, ist aufgrund der relativ deutlichen Veränderungen bei beiden Geschlechtern eine Substanzwirkung wahrscheinlich.

Im Urin der männlichen und weiblichen Tiere der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe wurde Bilirubin (ca. 35 $\mu\text{mol/l}$) festgestellt.

Bei den weiblichen Tieren der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe traten leichte, aber statistisch signifikante Lebergewichtserhöhungen auf.

Die Sektion der behandelten Tiere ergab bei einem weiblichen Tier der 12 mg/kg Kgw.-Gruppe Veränderungen an der Leber. Weiterhin waren bei je einem weiblichen Tier der 60 und der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe die Nebennieren auffällig.

Mikroskopisch wurden bei dem weiblichen Tier der 12 mg/kg Kgw.-Gruppe an der Leber Kapselfibrosen, verbreiterte Portalfelder und gestörter Läppchenaufbau festgestellt. Aufgrund fehlender Leberveränderungen bei den Tieren der mittleren und höchsten Dosisgruppe ist dieser Befund als eine Spontanveränderung anzusehen. Die Untersuchung der rechten Nebenniere des Tieres der 60 mg/kg Kgw.-Gruppe ergab flächenhafte Rindennekrosen. Bei dem Tier der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe zeigte eine Nebenniere eine komplette Rindennekrose. Bei diesen äußerst seltenen Befunden kann ein Zusammenhang mit der Verabreichung der Prüfsubstanz nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ergibt sich, daß in dem vorliegenden Versuch nach 28-maliger oraler Applikation von 300 mg BONS / kg Kgw. bei beiden Geschlechtern erniedrigte Serum-Phosphat Spiegel festgestellt wurden, wobei die Bedeutung dieses Befundes allerdings unklar ist. Im Serum und im Urin fanden sich erhöhte Bilirubinwerte, was auf eine hepatotoxische Wirkung hinweisen könnte. Die weiblichen Tiere zeigten leicht erhöhte Lebergewichte, allerdings ohne histopathologisches Korrelat. Weiterhin wurde während der ersten zwei Wochen ein erhöhter Trinkwasserverbrauch festgestellt. Ein weibliches Tier wies eine vollständige Nebennierenrindennekrose auf.

Die Verabreichung von 60 mg BONS / kg Kgw. pro Tag führte bei den männlichen Tieren zu keinen faßbaren substanzbedingten Veränderungen. Bei einem weiblichen Tier wurden flächenhafte Nebennierenrindennekrosen festgestellt.

Bei den mit 12 mg BONS / kg Kgw. pro Tag behandelten weiblichen Tieren ergaben sich keine Hinweise auf eine substanzbedingte Toxizität.

Aufgrund der vorliegenden Studie liegt der 'no observed effect level' somit für die männlichen Tiere bei 60 mg/kg Kgw. pro Tag und für die weiblichen Tiere bei 12 mg/kg Kgw. pro Tag.

2. VORBEMERKUNGEN

Die vorliegende 29-Tage-Studie an SPF-Ratten dient zur Charakterisierung des toxikologischen Profils von BONS nach wiederholter oraler Aufnahme und kann als Dose-range-finding für subchronische und chronische Fütterungsstudien verwendet werden.

Untersuchungen zur akuten Toxizität

Die Prüfung der akuten oralen Toxizität von BONS ergab bei Wistar-Ratten eine LD50 von 823 mg/kg Körpergewicht. Die Tiere zeigten neben unspezifischen Vergiftungssymptomen Beeinträchtigungen der Atmung und des Bewegungsablaufes sowie Diarrhoe.

(GT-Berichtsnr. 83.0661).

Begründung der Dosis

In einem Vorversuch mit den Dosierungen 50 und 200 mg/kg Kgw. pro Tag traten nach 14-tägiger oraler Applikation von BONS bei Ratten (Gruppen von je 3 männlichen und 3 weiblichen Tieren) weder Letalität noch Symptome auf. Die nach Versuchsende getöteten Tiere waren frei von makroskopisch sichtbaren Veränderungen. In einem weiteren analogen Vorversuch mit den Dosierungen 315 und 500 mg/kg Kgw. pro Tag wurden in der höchsten Dosisgruppe unspezifische Vergiftungssymptome beobachtet. Die Sektion der 315 mg/kg Kgw.-Gruppe ergab bei einem männlichen Tier teilweise aufgehellte Nieren. In der 500 mg/kg Kgw.-Gruppe wurden makroskopisch bei einem weiblichen Tier und zwei männlichen Tieren aufgehellte Nieren sowie bei einem männlichen Tier zusätzlich punktförmig aufgehellte Nieren festgestellt.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Vorversuche wurden für den Hauptversuch die Dosierungen 12, 60 und 300 mg/kg Kgw. pro Tag festgelegt.

Die vorliegende Untersuchung wurde gemäß der

OECD-Guideline for Testing of Chemicals,
No. 407 "Repeated Dose Oral Toxicity -
Rodent: 28-day or 14-day Study", OECD 1981

durchgeführt.

3. ÜBERSICHT

Versuchsnummer	:	88.1242		
Dokumentationsnummer	:	863		
Prüfsubstanz	:	BONS		
Auftraggeber	:	GB D, Werk Offenbach, Abt. Produktion		
Tierart / Geschlecht	:	Wistar-Ratte / männlich und weiblich		
Applikationsweg	:	oral per Schlundsonde		
Versuchsdauer	:	29 Tage, 28 Applikationen		
Versuchsbeginn	:	05.10.1988		
Versuchsende (Sektion)	:	02.11.1988		
Dosierungen und Tierzahl	:	Behandlungs- gruppe	Dosis (mg/kg Kgw./d)	Tierzahl männl. weibl.
		1	0,0	5 5
		2	12,0	5 5
		3	60,0	5 5
		4	300,0	5 5

V e r a n t w o r t l i c h k e i t

Toxikologie und Pathologie	:	Prof. Dr. Langer
Abteilung für Toxikologie	:	Dr. Mayer
Gewerbetoxikologie	:	Dr. Jung
Versuchsleiter	:	Dr. Hofmann
Haematologie	:	Dr. Donaubauer
Klinische Chemie	:	Dr. Wicha
Histologie	:	Prof. Dr. Langer / Dr. Engelbart
Tierhaltung	:	Prof. Dr. Strasser

Statistik : Dr. Rosenkranz
Informatik : Dr. Burghard
Referat GLP : Ap. Harston

Prüfstelle und Archivierung : Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
6230 Frankfurt 80

4. MATERIAL UND METHODE

4.1 Prüfsubstanz

Name : BONS
Synonyma : Beta-Oxynaphthoesäure
Code : GSVB 155
chemische Bezeichnung : 2-Naphthalenecarboxylic acid, 3-hydroxy
CAS-Nr. : 92-70-6
Summenformel : $C_{11}H_8O_3$
Aussehen : gelbes Pulver
Schmelzpunkt : 218 °C
Molmasse : 188 g/mol
Löslichkeit : unlöslich in Wasser, löslich in Methanol
Reinheitsgrad : ca. 98,5 %
Verunreinigungen : ca. 1,0 % Betanaphtol
Chargen-Nr. : Pt. 680/88
Datum des Probeneingangs : 2.08.1988
Lagerung : im Dunkeln bei 22 °C im Abzug

4.2 TIERART UND HALTUNGSBEDINGUNGEN

Tierspezies	: Wistar-Ratte
Stamm	: Hoe: WISKf(SPF71)
Herkunft	: HOECHST AG, Kastengrund, SPF-Zucht
Alter der Tiere	: zu Versuchsbeginn ca. 6 Wochen
Tierhaltung	: in vollklimatisierten Räumen in Makrolonkäfigen (Typ 4) auf Weichholzgranulat, in Gruppen zu je 5 Tieren
Raumtemperatur	: 22 ± 3 °C
Relative Luftfeuchtigkeit	: 50 ± 20 %
Beleuchtungsdauer	: 12 Stunden täglich
Akklimatisation	: mindestens 5 Tage
Futter	: Rattendiät Altromin 1324 (Altromin-GmbH, Lage/Lippe), ad libitum, außer der Zeit, in der die Tiere in Stoffwechselkäfigen saßen
Wasser	: Leitungswasser in Kunststoff-Trinkflaschen, ad libitum, außer der Zeit, in der die Tiere in Stoffwechselkäfigen saßen
Kennzeichnung der Tiere	: Fellkennzeichnung mit KMnO_4 , numerierte Ohrmarken sowie Numerierung der Käfige
Randomisierung	: Tiere auf Käfige = Randomisierungspläne 1003/88 und 1004/88 Käfige im Gestell = Randomisierungsplan 1006/88

4.3 SUBSTANZZUBEREITUNG UND ART DER BEHANDLUNG

4.3.1 Substanzzubereitung

Dosis mg/kg Kgw./d	Konzentration % (w/v)	appl. Volumen ml/kg Kgw.	Vehikel	Ansatzhäufigkeit
0	0,00	5	Stärkeschleim	-
12	0,24	5	Stärkeschleim	täglich
60	1,20	5	Stärkeschleim	täglich
300	6,00	5	Stärkeschleim	täglich

Das zu applizierende Volumen der Substanzzubereitung wurde nach jeder Körpergewichtsbestimmung (2x wöchentlich) neu berechnet.

4.3.2 Behandlung

Applikationsart : oral per Schlundsonde

Vehikel : Stärkeschleim

Gesamtzahl der Applikationen : 28 Applikationen in 29 Tagen

Häufigkeit der Applikationen : insgesamt 28 Applikationen
7 x pro Woche

Zeitpunkt der Applikationen : zwischen 9.30 und 12.00 Uhr

Häufigkeit der Herstellung
der Applikationslösung : täglich, unmittelbar vor der Applikation

4.4 VERSUCHSGRUPPEN

Die 20 männlichen und weiblichen Versuchstiere wurden zu Beginn der Vorversuchsperiode gemäß den Randomisierungsplänen Nr. 1003/88 und 1004/88 (Seite 319 und 320) auf folgende Versuchsgruppen verteilt:

Behandlungs- gruppe	Kollektiv	Dosis (mg/kg Kgw./d)	Tierzahl		Tiernummern	
			männl.	weibl.	männl.	weibl.
1	100	0	5	5	1 - 5	21 - 25
2	200	12	5	5	6 - 10	26 - 30
3	230	60	5	5	11 - 15	31 - 35
4	260	300	5	5	16 - 20	36 - 40

Behandlungs- gruppe	Kollektiv	Käfig Nummer	Tiernummer	Käfig Nummer	Tiernummern
			männlich		weiblich
1	100	1	1 - 5	5	21 - 25
2	200	2	6 - 10	6	26 - 30
3	230	3	11 - 15	7	31 - 35
4	260	4	16 - 20	8	36 - 40

Anschließend wurden die Käfige gemäß Randomisierungsplan Nr. 1006/88 (Seite 321) auf das Gestell verteilt.

4.5 BEOBACHTUNGEN UND MESSWERTE

4.5.1 Verhalten und allgemeiner Gesundheitszustand

Das Verhalten und der allgemeine Gesundheitszustand aller eingesetzten Tiere wurde während des Versuches zweimal täglich, an Wochenenden und Feiertagen einmal täglich geprüft. Wöchentlich wurden die Ratten auf neurologische Störungen, Trübungen der Augenmedien, Schädigungen der Mundschleimhaut und Störungen des Zahnwachstums untersucht.

4.5.2 Körpergewicht

Das Körpergewicht aller Tiere wurde zu Versuchsbeginn und während des Versuches zweimal wöchentlich bestimmt.

4.5.3 Futter- und Trinkwasserverbrauch

Der Futterverbrauch wurde kontinuierlich ermittelt (2 Wägungen pro Woche). Die ausgedruckten Meßwerte beziehen sich auf die Intervalle zwischen den Körpergewichtsbestimmungen. Sie sind als Futterverbrauch pro 100 g Körpergewicht innerhalb 24 Stunden umgerechnet.

Die Bestimmung des Wasserverbrauches erfolgte einmal wöchentlich. Er wird als Verbrauch pro 100 g Körpergewicht innerhalb 16 Stunden angegeben (15.15 - 7.15 Uhr).

4.6 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN

4.6.1 Hämatologische Untersuchungen

Zu Versuchsende wurde ohne vorherigen Futterentzug an allen männlichen und weiblichen Tieren das Blutbild untersucht. Die Blutentnahme erfolgte aus dem retro-orbitalen Venenplexus. Um systematische Fehler zu vermeiden, erfolgte die Blutentnahme gemäß Randomisierungsplan Nr. 1007/88 (Seite 322).

Folgende hämatologischen Parameter wurden bestimmt:

<u>Parameter</u>	<u>Methode</u>
Erythrozytenzahl	1.1
Hämoglobin	1.2
Hämatokrit	1.3
Leukozytenzahl	1.4
Thrombozytenzahl	1.5
Differentialblutbild	1.6
Retikulozytenzahl*	1.7
Heinz'sche Innenkörper*	1.8
Gerinnungszeit	1.9.1

* Diese Parameter wurden nur bei den Tieren der Kontrollgruppe und der höchsten Dosisgruppe bestimmt.

Weiterhin wurden rechnerisch die Werte für MCV, MCH und MCHC ermittelt. Die Beschreibung der Untersuchungsmethoden befindet sich im Anhang Seite 323 - 325.

4.6.2 Klinisch-chemische Untersuchungen

Nach der retroorbitalen Blutentnahme für die hämatologischen Untersuchungen wurden die Tiere in Nembutalnarkose (Injektion von ca. 50 mg/kg i.p.) durch Durchtrennung der Vena cava cranialis und Ausblutung getötet. Um systematische Fehler zu vermeiden, erfolgte die Tötung und Entblutung der Tiere randomisiert (Randomisierungsplan 1007/88, Seite 322).

Folgende Parameter wurden untersucht:

<u>Parameter</u>	<u>Methode</u>
Natrium	2.1
Kalium	2.2
anorg. Phosphor	2.3
Harnsäure	2.4
Gesamt-Bilirubin	2.5
Kreatinin	2.7
Glukose im Serum	2.8.1
Harnstoff-N (BUN)	2.9.1
Calcium	2.10.1
Chlorid	2.11
ASAT (GOT)	2.14.1
ALAT (GPT)	2.15.1
alkalische Phosphatase (AP)	2.16.1
gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT)	2.18.1
Gesamt-Protein	2.27.1
Albumin und Globulin (Elektrophorese)	2.28

Die Beschreibung der Untersuchungsmethoden befindet im Anhang Seite 326 - 332.

4.6.3 Harnanalysen

Die Harngewinnung erfolgte über Nacht vom 27./28. Versuchstag (ca. 16 Stunden) an nicht gefütterten und nicht getränkten Tieren in Stoffwechselkäfigen (Einzelharne). Die Urinalysen wurden an allen männlichen und weiblichen Tieren durchgeführt und erstreckten sich auf folgende Parameter:

<u>Parameter</u>	<u>Methode</u>
Aussehen	3.1
Farbe	3.1
pH-Wert	3.4
Hämoglobin	3.4
Protein	3.4
Glukose	3.4
Ketonkörper	3.4
Bilirubin	3.4
Urobilinogen	3.4
Dichte	3.8.2
Sediment	3.9.1

Die Beschreibung der Untersuchungsmethoden befindet sich im Anhang Seite 333 - 336.

4.6.4 Sektion und makroskopische Befunderhebung

Nach Tötung und Entblutung wurden die Versuchstiere gemäß Sektionsordnung I (vom 01.09.1986, Ergänzung vom 22.01.87) seziiert. Im Rahmen der Sektion wurden die Haut, die Körperöffnungen, die Augen, die Zähne, die Mundschleimhaut und die inneren Organe makroskopisch beurteilt. Von der Norm abweichende Befunde wurden protokolliert.

4.6.5 Organgewichte

Von folgenden Organen wurde das absolute Gewicht erfaßt sowie das relative Gewicht im Verhältnis zu je 100 g Körpergewicht ermittelt:

Herz	Milz
Lunge	Hoden
Leber	Nebennieren
Nieren	

4.6.6 Histologische Untersuchungen

Von allen Tieren wurden gemäß Sektionsordnung I (vom 01.09.1986, Ergänzung vom 22.01.87) folgende Organe bzw. Teilstücke dieser in Fixierflüssigkeit eingelegt:

Herz	Jejunum
Lunge	Colon
Leber	Thymus
Nieren	Hoden
Milz	Nebennieren
Magen	Knochenmark (Femurmark)

4.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Folgende Parameter wurden im Vergleich zur Kontrolle auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht ($p=0,05$):

Körpergewichte zu den einzelnen Meßpunkten

Körpergewichtsverlauf in dem Intervall -4. bis 29. Versuchstag

Hämatologische Parameter (außer Differentialblutbild)

Klinisch-chemische Parameter (außer GGT)

Albumin und Globulinwerte

Absolute und relative Organgewichte

pH-Wert und spezifisches Gewicht der Urine

Die Auswertung wurde unter Zuhilfenahme eines Programmpakets zur Auswertung toxikologischer Versuche durchgeführt, gemäß der Standard Operating Procedure von Dr. Passing, Abt. für Praktische Mathematik, durch Abt. Pharma Forschung Informatik.

Die verwendeten Rechenverfahren sind den jeweiligen Computerausdrucken zu entnehmen.

5. ERGEBNISSE

5.1 BEOBACHTUNGEN UND MESSWERTE

5.1.1 Verhalten, allgemeiner Gesundheitszustand und Letalität

Das Verhalten und der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere waren während der gesamten Versuchszeit unauffällig. Neurologische Störungen, Trübungen der Augenmedien, Störungen des Zahnwachstums oder Veränderungen der Mundschleimhaut, die auf die Verabreichung der Prüfsubstanz zurückzuführen wären, wurden nicht festgestellt. Letalität trat im Verlauf der Versuchszeit nicht auf.

5.1.2 Körpergewichtsentwicklung

Die Körpergewichtsentwicklung wurde durch die Verabreichung der Prüfsubstanz nicht beeinträchtigt.

(Abbildungen S. 61, Übersichten S. 67, Statistik S. 110, Einzelwerte S. 118)

5.1.3 Futter- und Wasserverbrauch

Der absolute und relative Futtermittelverbrauch erwies sich über die gesamte Versuchsdauer in der behandelten Gruppe als unverändert durch die Prüfsubstanz.

(Abbildungen S. 63, Übersichten S. 67, Einzelwerte S. 118)

Der relative Trinkwasserverbrauch war bei männlichen und weiblichen Tieren der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe am 7. und 14. Versuchstag erhöht. In den anderen Dosisgruppen wurde keine substanzbedingte Veränderung des Trinkwasserverbrauchs festgestellt.

(Abbildungen S. 65, Übersichten S. 83, Einzelwerte S. 206)

Der Futter- und Trinkwasserverbrauch betrug im Mittel über die gesamte Behandlungsdauer:

Dosisgruppe (mg/kg)	männliche Tiere				weibliche Tiere			
	0	12	60	300	0	12	60	300
Futtermittelverbrauch (g/100 g Kgw./d)	10,5	10,4	10,6	10,7	10,0	10,4	10,1	10,2
Wasserverbrauch (g/100 g Kgw./16h)	15,4	15,4	15,7	17,9	14,5	17,1	16,2	18,0

5.2 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN

5.2.1 Hämatologische Untersuchungen

Die hämatologischen Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine substanzbedingte Toxizität.

5.2.2 Klinisch-chemische Untersuchungen

Die klinisch-chemischen Untersuchungen ergaben bei den männlichen und weiblichen Tieren der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe eine signifikante Erniedrigung der Phosphorwerte sowie eine Erhöhung der Bilirubinwerte. Obwohl die Werte im Normalbereich des verwendeten Rattenstammes lagen, ist aufgrund der relativ deutlichen Veränderungen bei beiden Geschlechtern eine Substanzwirkung wahrscheinlich.

Weiterhin wurde in der 12 mg/kg Kgw.-Gruppe bei den männlichen Tieren eine signifikante Erhöhung der Harnstoffwerte und bei den weiblichen Tieren eine signifikante Erniedrigung der Harnsäurewerte beobachtet. Die männlichen Tieren der 60 mg/kg Kgw.-Gruppe zeigten eine signifikante Erhöhung der Chloridwerte und die weiblichen Tiere der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe eine signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Alle Werte waren nur geringfügig verändert und lagen im Normalbereich des verwendeten Rattenstammes. Zudem bestand keine Dosisabhängigkeit, so daß eine substanzbedingte Wirkung nicht ersichtlich ist.

Die Serumelektrophorese ergab bei den männlichen Tieren der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe signifikante Erhöhungen der Alpha 1 - Globulinwerte und Erniedrigungen der Gamma-Globulinwerte. Bei den weiblichen Tieren wurden in allen Dosisgruppen erniedrigte erniedrigte Alpha 1 - Globulinwerte beobachtet, wobei keine Dosisabhängigkeit vorhanden war. Eine substanzbedingte Wirkung ist nicht erkennbar.

(Übersichten S. 97, Statistik S. 112, Einzelwerte S. 262)

5.2.3 Harnanalysen

Bei den männlichen Tieren der 60- und 300 mg/kg Kgw.-Gruppe ergaben sich erniedrigte pH-Werte des Urins, wobei die Einzelwerte allerdings im physiologischen Bereich lagen. Im Urin der männlichen und weiblichen Tiere der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe wurde Bilirubin (ca. 35 $\mu\text{mol/l}$) festgestellt. Ansonsten war der Harnstatus unauffällig und zeigte keine Hinweise auf toxische Schädigungen der Versuchstiere.

Die Sedimente waren unauffällig.

(Übersichten S. 103, Statistik S. 115, Einzelwerte und Legende zu den Harnbefunden S. 286)

5.2.4 Organgewichte

Die absoluten und relativen Milzgewichte der weiblichen Tiere waren in allen Dosisgruppen im Vergleich zur Kontrolle signifikant erniedrigt. Bei den männlichen Tieren der 12 mg/kg Kgw.-Gruppe wurde eine signifikante Erniedrigung der relativen Nierengewichte festgestellt. In allen Fällen kann aufgrund fehlender Dosisabhängigkeit eine substanzbedingte Wirkung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Weiterhin traten bei den weiblichen Tieren der 300 mg/kg Kgw.-Gruppe leichte, aber statistisch signifikante Lebergewichtserhöhungen auf.

(Übersichten S. 106, Statistik S. 116, Einzelwerte S. 303)

5.2.5 Makro- und mikroskopische Befunderhebung

Makroskopisch wurde vereinzelt Nierenbeckenerweiterung beobachtet. Ein Tier der niedrigen Dosisgruppe wies eine grobkörnige, zerklüftete Leber auf. Histopathologisch wurden bei diesem Tier Kapselfibrosen, fibrös verbreiterte Portalfelder und örtlich gestörter Läppchenaufbau beobachtet. Ein Zusammenhang mit der Behandlung ist aufgrund fehlender Leberveränderungen bei den Tieren der höheren Dosisgruppen nicht zu erkennen.

Bei einem weiblichen Tier der mittleren Dosisgruppe war die rechte Nebenniere verkleinert und dunkel verfärbt. Ein weibliches Tier der höchsten Dosisgruppe zeigte eine vergrößerte und dunkel verfärbte Nebenniere. Die histopathologischen Untersuchungen ergaben im ersten Fall flächenhafte Nebennierenrindennekrosen, die teilweise von Granulationsgewebe begrenzt wurden. Die Nebenniere des Tieres der höchsten Dosisgruppe wies eine komplette und fast reaktionslose Rindennekrose auf. Bei diesen sehr seltenen Veränderungen ist ein Zusammenhang mit der Verabreichung der Prüfsubstanz nicht auszuschließen.

Einzelheiten sind dem Bericht Prof. Langer / Dr. Engelbart, vom 27.07.1989 S. 24) zu entnehmen.

6. GESAMTBEURTEILUNG

In dem vorliegenden Versuch wurden nach 28-maliger oraler Applikation von 300 mg BONS / kg Kgw. bei beiden Geschlechtern erniedrigte Serum-Phosphat Spiegel festgestellt, wobei die Bedeutung dieses Befundes unklar ist. Im Serum und im Urin fanden sich erhöhte Bilirubinwerte, was auf eine hepatotoxische Wirkung hinweisen könnte. Die weiblichen Tiere zeigten leicht erhöhte Lebergewichte, allerdings ohne histopathologisches Korrelat. Weiterhin wurde während der ersten zwei Wochen ein erhöhter Trinkwasserverbrauch festgestellt. Ein weibliches Tier wies eine vollständige Nebennierenrindennekrose auf.

Die Verabreichung von 60 mg BONS / kg Kgw. pro Tag führte bei den männlichen Tieren zu keinen faßbaren substanzbedingten Veränderungen. Bei einem weiblichen Tier wurden flächenhafte Nebennierenrindennekrosen festgestellt.

Bei den mit 12 mg BONS / kg Kgw. pro Tag behandelten weiblichen Tieren ergaben sich keine Hinweise auf eine substanzbedingte Toxizität.

Der 'no observed effect level' liegt somit für die männlichen Tiere bei 60 mg/kg Kgw. pro Tag und für die weiblichen Tiere bei 12 mg/kg Kgw. pro Tag.

Dr. TH/GL/TB

Referat GLP

Bey.

Pharma Forschung Toxikologie
der
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

Th. Hofmann, 03.08.89

Dr. Hofmann
Versuchsleiter

A. Jung
Dr. Jung
Gewerbetoxykologie

W. Mayer
Dr. Mayer
Pharma Forschung Toxikologie

L. Langer
Prof. Dr. Langer
Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG	PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS	PATHOL. NR.: 02165 ENG
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os	DATUM : 27-JUL-89
SPONSOR : Gewerbetoxikologie	EPS AG PATHDATA SYSTEM

Erstellt von: DR.MED.KLAUS ENGELBART
ARZT FÜR PATHOLOGIE

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG

SEITE : I
PROJEKT NR.: 88.1242-----
TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : GewerbetoxikologiePATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM
-----INHALTSVERZEICHNIS

SEITE:

AUTHENTIZITAETSNACHWEIS		1
ZUSAMMENFASSENDE TEIL		
ZUSAMMENFASSUNG		2
METHODEN		3
ERGEBNISSE		4
ZEICHENERKLAERUNG		5
INZIDENZ-TABELLEN		
ANZAHL TIERE MIT MIKROSKOP. VERAEND. PER ORGAN/GRUPPE/GESCHL SEKTIONSSTATUS: KO Allgemeine Inzidenztabelle		6
EINZELBEFUNDE		
TIERDATEN DOSISGRUPPE D0		7
MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE D0	8-	13
TIERDATEN DOSISGRUPPE D1		14
MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE D1	15-	20
TIERDATEN DOSISGRUPPE D2		21
MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE D2	22-	27
TIERDATEN DOSISGRUPPE D3		28

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG

SEITE : II
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE:

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE
BEFUNDBESCHREIBUNG DOSISGRUPPE D3

29- 34

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG

SEITE : 1
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

AUTHENTIZITAETSNACHWEIS

Ich versichere,

dass dieser Pathologiebericht von mir erstellt wurde.

Engelbart

DR. MED. KLAUS ENGELBART
ARZT FÜR PATHOLOGIE

Abteilungsdirektor:

Lf

PROF. DR. MED. K. H. LANGER
ARZT FÜR PATHOLOGIE

HOECHST AG
ABTEILUNG FÜR PATHOLOGIE
D-6230 FRANKFURT/MAIN 80

PATHOLOGIEBERICHT HOEGHST AG
ZUSAMMENFASSENDE TEIL

SEITE : 2
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

ZUSAMMENFASSUNG

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die 28-tägige orale Verabreichung von BONS hat in der Dosierung von 12 mg/kg Kgw. keine morphologisch faßbaren Organveränderungen zur Folge gehabt. - Der Leberbefund bei einer Ratte wird als eine Spontanveränderung angesehen.

Nach 60 und 300 mg/kg zeigte jeweils 1 Ratte Rindennekrosen in einer Nebenniere. Bei dieser äußerst seltenen Beobachtung kann ein Zusammenhang mit der Verabreichung von BONS nicht ausgeschlossen werden.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
ZUSAMMENFASSENDEr TEIL

SEITE : 3
PROJEKT NR.; 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

METHODEN

M E T H O D E N

Zur Untersuchung lagen Organproben von 40 Wistar-Ratten vor. Die Tiere hatten BONS 28 Tage lang per os erhalten, und zwar je 5 Männchen und 5 Weibchen in täglichen Einzeldosen von 0 - 12 - 60 und 300 mg/kg Körpergewicht. Sie wurden 1 Tag nach der letzten Applikation durch Entbluten in Nembutalnarkose getötet.

Histologisch beurteilt wurden:

nach Fixierung in Formaldehydlösung mit Fettrot 7 B gefärbte Gefrierschnitte von Herzmuskel, Leber, einer Niere und einer Nebenniere;

nach Fixierung in Carnoylösung und Einbettung in Paraffin mit HE gefärbte Schnitte von Herzmuskel, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Hoden, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Thymus, einer Nebenniere und Knochenmark (Femur). An Schnitten von Herzmuskel, Lunge, Leber, Milz und Nieren erfolgte außerdem eine PAS- und eine Berlinerblau-Färbung.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
ZUSAMMENFASSENDE TEIL

SEITE : 4
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

ERGEBNISSE

ER G E B N I S S E

MAKROSKOPISCHE BEFUNDE

Das weibliche Tier Nr.30 (12 mg/kg) wies eine grobkörnig zerklüftete und am Rand aufgehellte Leber auf. Bei dem weiblichen Tier Nr.33 (60 mg/kg) war die rechte Nebenniere verkleinert und dunkel verfärbt. Bei dem weiblichen Tier Nr.38 (300 mg/kg) war eine Nebenniere vergrößert und dunkel verfärbt.

MIKROSKOPISCHE BEFUNDE

Nach Verabreichung von 12 mg/kg wurden histologisch keine mit der Verabreichung von BONS zusammenhängenden Organveränderungen beobachtet. Insbesondere fehlten Störungen im Lipid- und Eisenstoffwechsel sowie solche der Spermatogenese und Hämatopoese. - Die Veränderungen an der Leber von Tier 30 waren gegenüber dem makroskopischen Befund geringgradig und bestanden aus kleinen Kapsel-fibrosen, fibrös verbreiterten Portalfeldern, einem örtlich gestörten Läppchenbau und wenigen eisenhaltigen Makrophagen. - Aufgrund fehlender Leberveränderungen bei den Tieren der mittleren und höchsten Dosierung dürfte es sich hier um einen spontanen Befund handeln.

Nach Verabreichung von 60 und 300 mg/kg waren mit Ausnahme der Nebennieren ebenfalls keine versuchsbedingten Organveränderungen nachweisbar. - Die rechte Nebenniere von Tier Nr.33 (60 mg/kg) ergab flächenhafte Rindennekrosen, die teilweise von einem Granulationsgewebe begrenzt wurden. Eine Nebenniere von Tier Nr.38 (300 mg/kg) wies eine komplette und fast reaktionslose Rindennekrose auf.

Rindennekrosen in der Nebenniere von Ratten stellen einen äußerst seltenen Befund dar, so daß im vorliegenden Fall ein Zusammenhang mit der Verabreichung von BONS nicht ausgeschlossen werden kann.

ENDE BERICHTSABSCHNITT

PATHOLOGIEBERICHT HOEQHST AG

SEITE : 5
PROJEKT NR.: 88.1242-----
TESTSUBSTANZ : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : GewerbetoxikologieSEITE : 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM
-----ZEICHENERKLAERUNG
-----ZEICHENERKLAERUNG - TIERBEZOGEN

KO - TOETUNG BEI VERSUCHSENDE

ZEICHENERKLAERUNG - BEFUNDBEZOGEN
-----GRAD 1 - MINIMAL / SEHR WENIG(E) / SEHR KLEIN(E)
GRAD 2 - GERINGGRADIG / WENIG(E) / KLEIN(E)
GRAD 3 - MITTELGRADIG / MAESSIGE ZAHL / MITTELGROSS
P - BEFUND VORHANDEN, KEINE SCHWEREGRADANGABE

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
 INZIDENZ-TABELLEN

SEITE : 6
 PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
 TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
 SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
 DATUM : 27-JUL-89
 EPS AG PATHDATA SYSTEM

ANZAHL TIERE MIT MIKROSKOP. VERAEND. PER ORGAN/GRUPPE/GESCHL
 SEKTIONSSTATUS: KO

Allgemeine Inzidenztabelle

ORGAN/BEFUND	DOSISGRUPPE: GESCHLECHT: TIERZAHL:	D0		D1		D2		D3	
		M	W	M	W	M	W	M	W
		5	5	5	5	5	5	5	5
NIEREN	UNTERS. :	5	5	5	5	5	5	5	5
- Weites Becken			1		1		1		2
- Tubulusatrophien		1	1		1		3		1
- Verkalkungen					1		1		
LEBER	UNTERS. :	5	5	5	5	5	5	5	5
- Sternzellproliferate		2	2	4	3	3	1	1	2
MILZ	UNTERS. :	5	5	5	5	5	5	5	5
- Siderinpigment			5		5		5		4
NEBENNIEREN	UNTERS. :	5	5	5	5	5	5	5	5
- Rindenknötchen						1			
- Rindennekrose							1		1

ENDE BERICHTSABSCHNITT

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 7
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

TIERDATEN

DOSISGRUPPE : D0, Kontrollen

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL	TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH	SEKTIONS DATUM
1	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
2	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
3	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
4	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
5	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
21	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
22	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
23	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
24	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
25	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 8
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D0, Kontrollen

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 1

.....
* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 2

.....
* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 9
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D0, Kontrollen

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 3

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 4

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 2
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 10
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D0, Kontrollen

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 5

.....
* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 11
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D0, Kontrollen

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 21

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 22

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 12
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : DO, Kontrollen

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 23

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 24

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 13
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D0, Kontrollen

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 25

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Weites Nierenbecken, einseitig

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 14
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

TIERDATEN

DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL		TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH		SEKTIONS DATUM
6	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
7	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
8	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
9	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
10	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
26	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
27	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
28	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
29	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
30	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 15
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 6

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 2
daneben eine isolierte frische Gruppennekrose.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 7

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 16
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 8

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 9

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 17
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 10
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 18
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 26

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 27

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 3

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 19
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 28
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
Läppchenzeichnung.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
Für die Läppchenzeichnung fand sich kein histologisches
Aequivalent.
MILZ:
-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 29
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:
Nierenbeckenerweiterung links.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:
-Weites Nierenbecken, links
-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 3
der rechten Niere.
-Verkalkungen an der Rindenmarkgrenze

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 20
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D1, 12,0 mg/kg WEIBLICH

CONT./FF. TIER NR. : 29

MILZ:
-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 30

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
Leber grobkörnig zerklüftet und am Rand aufgehell.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:
Die Oberfläche der Leber ist unregelmäßig beschaffen und weist kleine fibröse Kapselverdickungen auf. Die Portalfelder sind gelegentlich fibrös verbreitert und dadurch vergrößert, manchmal strahlen von hier aus bindegewebige Septen in das Parenchym ein. Der Läppchenbau erscheint dadurch örtlich gestört. Vereinzelt finden sich Herde von Makrophagen mit gespeichertem Siderinpigment. Diese Veränderungen können insgesamt als geringgradig eingestuft werden.

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 2

MILZ:
-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 21
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

TIERDATEN

DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL		TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH		SEKTIONS DATUM
11	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
12	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
13	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
14	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
15	M	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
31	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
32	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
33	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
34	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88
35	F	KO	KO	28	05.10.88	01.11.88	02.11.88

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 22
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 11

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 2
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 12

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NEBENNIEREN:

-Kleines abgekapseltes Rindenknötchen, einseitig
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 23
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 13

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

KNOCHENMARK:

ORGAN/GEWEBE NICHT ZUR UNTERSUCHUNG VORLIEGEND

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 14

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 24
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 15

.....
* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 25
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 31

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 32

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

DÜNNDARM:

ORGAN/Gewebe NICHT ZUR UNTERSUCHUNG VORLIEGEND

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG SEITE : 26
EINZELBEFUNDE PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS PATHOL. NR.: 02165 ENG
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os DATUM : 27-JUL-89
SPONSOR : Gewerbetoxikologie EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 33
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

NEBENNIEREN:
Rechte Nebenniere verkleinert und dunkel verfärbt.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:
-Weites Nierenbecken, einseitig
-Verkalkungen an der Rindenmarkgrenze
MILZ:
-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1
NEBENNIEREN:
-Rindennekrose, rechts
flächenhaft ausgebreitet, randständig ist teilweise ein
organisierendes Granulationsgewebe ausgebildet, herd-
förmig finden sich gelegentlich Verkalkungen sowie An-
sammlungen von Fremdkörperriesenzellen.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 34
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 27
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D2, 60,0 mg/kg

WEIBLICH

CONT./FF. TIER NR. : 34

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1
in einem Herd mit Kalkablagerungen.

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 2
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 35

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 28
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

TIERDATEN

DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg

TIER- NUMMER	SEX M/W	TOETUNGSSTATUS GEPLANT/REAL	TEST TAGE	ERSTER UND LETZTER TAG IM VERSUCH	SEKTIONS DATUM
16	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
17	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
18	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
19	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
20	M	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
36	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
37	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
38	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
39	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88
40	F	KO KO	28	05.10.88 01.11.88	02.11.88

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 29
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg

MAENNLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 16

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

Läppchenzeichnung.

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1

LEBER:

Für die Läppchenzeichnung fand sich kein histologisches
Äquivalent.

An einem spitzen Leberrand fand sich ein schmaler
fibröser Leberausläufer mit Gefäßen, Gallengängen
und kleinen Leberzellgruppen.

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 17

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG SEITE : 30
EINZELBEFUNDE PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS PATHOL. NR.: 02165 ENG
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os DATUM : 27-JUL-89
SPONSOR : Gewerbetoxikologie EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg MAENNLICH

CONT./FF. TIER NR. : 17
.....

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 18
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:
Nierenbeckenerweiterung rechts.
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:
-Weites Nierenbecken, rechts
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 19
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 31
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg

MAENNLICH

CONT./FF. TIER NR. : 19

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Weites Nierenbecken, einseitig
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 20

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 32
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 36

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 37

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

NIEREN:

-Herdförmige Tubulusatrophien in der Rinde, GRAD 1

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG SEITE : 33
 EINZELBEFUNDE PROJEKT NR.: 88.1242

 TESTARTIKEL : BONS PATHOL. NR.: 02165 ENG
 TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os DATUM : 27-JUL-89
 SPONSOR : Gewerbetoxikologie EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG
 DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
 TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 38

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

NEBENNIEREN:

Eine Nebenniere war vergrößert und dunkel verfärbt.
 ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

NEBENNIEREN:

-Rindennekrose, einseitig

komplett, in der Kapsel und der äußeren Nekrosezone
 Herde von zum Teil zerfallenden Leukocyten.

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

 * SEKTIONSSTATUS : KO
 TAGE IM VERSUCH : 28 * TIER NR. : 39

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

LEBER:

-Disseminierte kleine Sternzellproliferate, GRAD 1

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 1

ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

PATHOLOGIEBERICHT HOECHST AG
EINZELBEFUNDE

SEITE : 34
PROJEKT NR.: 88.1242

TESTARTIKEL : BONS
TESTSYSTEM : RATTE, 28 Tage, per os
SPONSOR : Gewerbetoxikologie

PATHOL. NR.: 02165 ENG
DATUM : 27-JUL-89
EPS AG PATHDATA SYSTEM

MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE BEFUNDBESCHREIBUNG

DOSISGRUPPE : D3, 300,0 mg/kg

WEIBLICH

* SEKTIONSSTATUS : KO
TAGE IM VERSUCH : 28

* TIER NR. : 40
.....

* MAKROSKOPISCHER BEFUND

ALLE ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

* MIKROSKOPISCHER BEFUND

MILZ:

-Hämosiderinpigment in Reticulumzellen, GRAD 2
ALLE ANDEREN ORGANE OHNE BESONDERHEITEN.

ENDE BERICHTSABSCHNITT
LETZTE SEITE DES BERICHTS