

4,4'-Carbonimidoylbis(N,N-dimethylanilin) (Auramin)

(CAS-Nr.: 492-80-8)

und sein Hydrochlorid

(CAS-Nr.: 2465-27-2)

Die meisten der mit Auramin durchgeführten Studien wurden mit Substanz durchgeführt, die chemisch nicht oder nur unzureichend charakterisiert war. Zur Substanzcharakterisierung liegen, falls überhaupt bei älteren Studien Aussagen gemacht wurden, nur Angaben zur Farbstärke vor. Auramin bzw. Auraminbase, welche wie oben beschrieben, nicht bzw. unzureichend charakterisiert wurde, wird im folgenden als „Auramin, roh“ bezeichnet. Hierunter fällt oft auch Handelsware aus verschiedenen Quellen.

Als „Auramin, technisch“ wird Auramin bezeichnet, welches durch folgende Eigenschaften charakterisiert ist:

Der Farbstoffgehalt liegt bei ca. 95 %, wobei bis zu ca. 10 % einfach demethyliert sein kann (Trimethylauramin). Weitere relevante Nebenkomponenten (z.B. Ausgangsprodukt, Degradationsprodukte) sind mit einem Restgehalt von höchstens kleiner als 1 % bzw., sofern laut Zubereitungsrichtlinie relevant, mit einem Restgehalt von weniger als 0,1 % vorhanden.

(Die Daten der Studien sind im Anhang tabellarisch zusammengefasst).

Mutagenität:

Es liegen zahlreiche an Bakterien und Zellkulturen durchgeführte Untersuchungen zur mutagenen Wirkung von Auramin vor. Aufgrund der meist fehlenden oder unzureichenden Substanzcharakterisierung erscheinen die Daten widersprüchlich, da Auramin mit unterschiedlichstem Nebenproduktespektrum getestet wurde.

Die vorliegenden in-vivo Befunde (2 Mikrokerntests an der Maus (Tsuchimoto, 1981 und Salamone, 1981) mit intraperitonealer und ein weiterer mit oraler Substanzapplikation (Kuhlmann, 1976), sowie ein ebenfalls an der Maus durchgeführter Dominant letal Test (BASF, 1978a)) zeigen alle keine mutagene Wirkung für technisches Auramin. Die nach intraperitonealer Gabe von Auramin, roh, welches insgesamt 8 dünnschichtchromatographisch nachgewiesene Nebenkomponenten enthielt, an Ratte und Maus in Leber und Niere gefundene DNA-Fragmentierung (Parodi, 1981), sowie gleiche Befunde am Knochenmark von Mäusen, traten mit gereinigtem Auramin nicht auf. Dasselbe gilt für Schwesterchromatidaustausche in Knochenmark der Maus nach i.p.-Gabe (Parodi, 1982). Analytisch identifiziertes und charakterisiertes Michler's Keton, welches die Hauptverunreinigung in der von Parodi geprüften Auramincharge darstellte, wurde in den selben Tests von Parodi geprüft und zeigte die gleichen Befunde.

Kanzerogenität:

Die Gesamtheit der an Ratten vorliegenden Langzeitstudien weist für Auramin, roh, bei oraler Aufnahme auf eine krebserzeugende Wirkung an der Ratte hin. Zielorgan ist die Leber, wobei Hepatotoxizität (Zirrhose und Gallengangsproliferation wurden beschrieben) und das Auftreten von Tumoren der Leber koinzident sind (Williams, 1962 und Walpole, 1963).

In einer orientierenden 9-monatigen Fütterungsstudie an Ratten mit technischem Auramin (BASF 1984, diese Charge wurde in der MAK-Begründung von 1987 mit einer Reinheit von ca. 99 % angegeben, hatte aber tatsächlich bei Überprüfung mittels HPLC einen Farbstoffgehalt von ca. 98 %: neben 89,4 % Auramin war einfach demethyliertes Auramin (Trimethylauramin) mit einem Gehalt von 8,5 % als Nebenprodukt enthalten), traten hepatozelluläre Karzinome (1500 ppm: 1/5 W und 2000 ppm: 4/5 M und 2/5 W) in Gegenwart von deutlichen Zeichen von Lebertoxizität (Zirrhose, Adenofibrose, Gallengangsproliferation bis hin zur Umbauleber) auf. In der Leber traten weiterhin präneoplastische Veränderungen in Form von Herden alterierter Hepatozyten bis zur untersten Dosis von 300 ppm auf; bei dieser Dosierung wurden keine anderen lichtmikroskopisch sichtbaren toxischen Effekte an der Leber gefunden. Weiterhin wurde in dieser Studie in den beiden höchsten Dosierungen (1500 und 2000 ppm), bei denen deutlich ausgeprägte Lebertoxizität aufgetreten war, nach 3, 6 und 9 Monaten eine adenomatöse Hyperplasie der Schilddrüse beschrieben.

In einem 90 Tage Stopp-Versuch (50, 100, 200 ppm) mit 21-monatiger Nachbeobachtung (BASF, 1978b), sowie einem in den gleichen Dosierungen durchgeführten 2-Jahres Fütterungsversuch (BASF, 1978c), sind keine substanzbedingten Tumore aufgetreten und die MTD wurde nicht erreicht. Bei diesen Dosierungen wurden keine Anzeichen für Lebertoxizität gesehen.

In einer älteren Fütterungsstudie (Williams, 1962) mit 9-wöchiger Substanzzufuhr von 1000 ppm Auramin, roh, und anschließender Nachbeobachtung bis zu 120 Wochen sind keine Hepatome aufgetreten.

Versuche zur Initiations-Promotions-Wirkung an Ratten wurden von zwei Arbeitsgruppen (Tatematsu, 1983 und Tsuda, 1980) publiziert: Beide fanden eine tumorpromovierende, eine (Tatematsu, 1983) eine tumorinitiierende Wirkung von Auramin. Sowohl die Untersuchung zur Initiations- als auch die zur Promotionswirkung wurden mit unzureichend charakterisiertem Auramin, roh, durchgeführt.

Die an der Ratte bei wiederholter subkutaner Applikation (Williams, 1962) entstandenen lokalen Sarkome an der Einstichstelle besitzen aufgrund der Zufuhr und der Lokalisation keine Relevanz. Bei 3/20 Tieren ergaben sich allerdings auch Hepatome und in 3/20 Tieren intestinale Karzinome; wegen fehlender Kontrolltiere sind diese Befunde kaum beurteilbar.

Die Aussagekraft der an Mäusen durchgeführten Studien ist durch die fehlende Substanzcharakterisierung (Auramin, roh) stark eingeschränkt:

In zwei Fütterungsversuchen über 1 Jahr wurden erhöhte Hepatominzidenzen (Bonser, 1956 und Williams, 1962) an zwei Mäusestämmen gegenüber der Kontrolle gefunden. In einer der Studien (Williams, 1962) wurde eine erhöhte Inzidenz am Lymphomen (ca. 30 %) gefunden. Die Autoren geben an, dass in diesem Mäusestamm (lokaler Händler) bei etwa 1/3 der Mäuse Lymphome auftreten. Damit lag die Lymphominzidenz im Bereich der historischen Kontrolldaten, die mitgeführte Kontrolle hatte eine geringere Inzidenz (ca. 10 %).

Orientierende ältere Studien an Hunden und Kaninchen geben keinen Hinweis auf eine krebserzeugende Wirkung, in beiden war Auramin, roh, nicht näher charakterisiert, verwendet worden.

Bei Hunden waren über 7 Jahre keine pathologischen Veränderungen aufgetreten (Walpole, 1963).

Bei Kaninchen (Bonser, 1962) wurde nach bis zu 4jähriger Gabe von Auramin (roh) im Futter in 2/5 untersuchten Tieren eine Metaplasie des Harntraktepithels gesehen, deren Relevanz aufgrund fehlender Substanzcharakterisierung und Kontrollgruppe fraglich ist.

Fazit:

Kanzerogenität

Auramin, roh, zeigt eine mutagene Wirkung in vitro und in vivo und eine krebserzeugende Wirkung an Ratte und Maus.

Die mit Auramin, technisch, durchgeführten Versuche zur Mutagenität reichen nicht aus, um Auramin, technisch, als nicht genotoxisch zu entlasten.

Der 9-monatige Fütterungsversuch an der Ratte ist nur bedingt bewertbar. Allerdings sind in dieser orientierenden 9-monatigen Fütterungsstudie, besonders bei hohen Dosierungen und in Verbindung mit Lebertoxizität an der Ratte Lebertumore aufgetreten; diese Tumorlokalisation ist spezifisch für die Klasse der krebserzeugenden aromatischen Amine. Weiterhin wurden präneoplastische fokale Leberveränderungen bereits bei Dosierungen beobachtet, für die bisher keine Hepatotoxizität nachgewiesen werden konnte.

Die bisherigen Daten lassen eine Unterscheidung von Auramin, roh und technisch, in bezug auf deren krebserzeugende Wirkung nicht zu. Die Einstufungskriterien der EU sind für Kategorie 2 bezüglich Kanzerogenität erfüllt (K: 2).

Genotoxizität

Diese Eingruppierung gem. EU-Einstufungskriterien als mutagen Kategorie 3 (M: 3) ergibt sich aus DNA-Fragmentierung und SCE in vivo unter Berücksichtigung der positiven in-vitro Befunde. Allerdings muss betont werden, dass das in diesen Versuchen eingesetzte Auramin noch weitere Nebenkomponenten enthielt.

Reproduktionstoxizität:

Es liegen keine Daten vor, deshalb ist keine Einstufung möglich (R_{F,E}: -)

Sensibilisierung:

Auramin wurde in älteren Studien (Bocobo, 1964) bei ausschließlich epikutaner Exposition als auch bei intradermaler Applikation mit und ohne Adjuvans am Meerschweinchen geprüft: es ergaben sich keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung; damit ist Auramin in bezug auf eine sensibilisierende Wirkung gemäß den EU-Einstufungskriterien nicht einzustufen.

Literatur:

- [1] Bocobo F.C. et al. (1964), J. Invest. Dermatol. 42, 279-280
- [2] BASF AG (1978a), unveröffentlichte Untersuchung, XXV/429, 13.10.78
- [3] BASF AG (1978b), unveröffentlichte Untersuchung, XIX/212, 06.03.78
- [4] BASF AG (1978c), unveröffentlichte Untersuchung, XIX/212, 05.05.78
- [5] BASF AG (1984), unveröffentlichte Untersuchung, 84/253, 21.01.88
- [6] Bonser G.M. (1956), Brit. J. Cancer 10, 653
- [7] Bonser G.M. (1962) in Severi L. (Ed.), The morphological process of cancer, 435
- [8] Kuhlmann U. (1976), unveröffentlichte Untersuchung, kontraktiert bei Huntington Res.
- [9] Parodi, S. et al. (1981), Carcinogenesis 2, 1317
- [10] Parodi, S. et al. (1982), J. Toxicol. Environ. Health 9, 941
- [11] Salamone, M.F. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 682 und 686
- [12] Tatematsu M. et al. (1983), Carcinogenesis 4, 381
- [13] Tsuchimoto, T.B. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 705
- [14] Tsuda H. et al. (1980), Cancer Res. 40, 1157
- [15] Walpole, A.L. (1963), Acta Un. int. Canc. 19, 483
- [16] Williams, M.H. et al. (1962), Brit. J. Cancer 16, 87.

Untersuchungen zur Mutagenität von Auramin			
Testsystem	Ergebnis	Substanzcharakterisierung	Quelle
in vitro		falls nichts anderes angegeben wurde Auramin, roh , also nicht näher charakterisiertes Auramin verwendet.	
Ames Test	negativ	Auramin, technisch	BASF AG (1978), Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung, 77/76 und 77/77
Ames Test	negativ		McCann J. et al. (1975), Proc. Natl. Acad. Sci. 75, 5135 McCann J. et al. (1976), Proc. Natl. Acad. Sci. 73, 950 Rosenkranz H.S. et al. (1976), Mut. Res. 41, 61 Rosenkranz H.S. et al. (1976), J. Natl. Cancer Inst. 62, 873 Simmon V. F. (1979), J. Natl. Cancer Inst. 62, 893 Oesch F. (1978), unveröffentlichte Untersuchung für BASF AG Trueman R.W. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 343 Venitt S. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 351 Brooks R.M. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 261 Martire G. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 271 Garner R.C. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 280 Ichonotsubo D. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 298 Gatehouse D. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 376
Ames Test	fraglich		Hubbard S.A. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 361
Ames Test	positiv		Baker R.S. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 249 Nagao M. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 302 Rowland J. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 323 Simmon V.F. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 333 McDonald D.J. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 285 Richold M. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 314

Untersuchungen zur Mutagenität von Auramin			
Testsystem	Ergebnis	Substanzcharakterisierung	Quelle
8-Azaguaninresistenz	positiv		Skopek T.R. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I., 371 Venitt S. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 351 Matsushima T.Y. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 387
Host mediated assay	negativ		Ugine Kuhlmann (1976), kontraktiert bei Huntington Research
Host mediated assay	fraglich		Poirier L.A. et al. (1979), J. Natl. Canc. Inst. 62, 919 Simmon V.F. et al. (1979), J. Natl. Canc. Inst. 62, 911
Maus Lymphoma Test (L51768 Y, TK +/-)	negativ		Amacher D.E. et al. (1980), Mut. Res. 72, 447
In-vitro Cytogenetik (Chromosomenaberrationen an CHO-Zellen bei 20 µM)	positiv		Au W. et al. (1979), Environ. Mut. 1, 27
UDS, HeLa-Zellen 0,1-100 µg/ml, +/- S9-Mix	positiv		Martin, C.N. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 533 (nur +S9 positiv; cave: Hydroxyharnstoff, Liquid Scintillation Counting)
UDS, human. Fibroblasten	positiv		Agrelo, C.E. et al. (1981), Toxicol. 21, 131 (cave: Hydroxyharnstoff, Liquid Scintillation Counting)
Induktion von Reversionsmutanten an Hefen	fraglich		Metha R.D. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 414 Poirier L.A. et al. (1979), J. Natl. Canc. Inst. 62, 919
Lambda-Phagen Induktionstest	positiv		Thomson J.A. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 224
Lambda-Phagen Induktionstest	negativ		Dambly C.Z. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 219
DNA-Fragmentierung, HuF 22-Zellen, 0,3 mM, Aufarbeitung 2 Stunden nach Substanzapplikation	positiv	Mit DC wurden 8 Nebenprodukte gefunden, wobei Michler's Keton als Hauptverunreinigung der geprüften Charge identifiziert ist.	Parodi S.L. (1981), Carcinogen. 2, 1317 Parodi S.L. (1982), J. Toxicol. environ. Health 9, 941
SCE an CHO-Zellen, 100 µg/ml + S9-Mix	positiv		Perry P.E. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 560

Untersuchungen zur Mutagenität von Auramin			
Testsystem	Ergebnis	Substanzcharakterisierung	Quelle
Sporulationstest B. subt.	negativ		McGregor I.T. et al. (1976), Mut. Res. 38, 271
Wachstumshemmung von E.coli pol A ⁻ (Pol 1-defizient), bis 250 µg/Platte	positiv		Poirier L.A. et al. (1979), J. Natl. Canc. Inst. 62, 919
Killing-Test, repair defizienter E. coli WP67 und CM 871	negativ		Green M.H.L. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 183
Killing-Test, repair defizienter E. coli WP67 und CM 871	positiv		Tweats D.J. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 199 (nur ohne S9-Mix positiv)
Rec-Assay, E. coli RCE ⁻	negativ		Ichinotsubo D. et al. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 195
Rec-Assay, B. subtilis + S9-Mix (2 mg/Platte)	positiv		Kada T. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 175
Wachstumshemmung an repairdefizientem Sacc. cerevisiae Stamm	positiv		Sharp D.C. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 502
mitotic crossing over (versch. Hefestämme, 10-1000 µg/ml)	negativ		Kassinova G.V. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 434
Gene conversion assay (Sacc. cerevisiae D4, bis 333,33 µg/Platte)	negativ		Jagannath D.R. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 456
mitotische Recombination Sacc. cerevisiae D3	positiv		Simmon V.F. (1979), J. Natl. Canc. Inst. 62, 901
mitotische Recombination Sacc. cerevisiae D7, ohne S9-Mix	positiv		Zimmermann F.K. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 481
mitotische Recombination Sacc. cerevisiae JD1, ohne S9-Mix	positiv		Sharp D.C. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 491
DNA-Bindung	positiv		Kubinski H. et al. (1981), Mut. Res. 89, 95

Untersuchungen zur Mutagenität von Auramin			
Testsystem	Ergebnis	Substanzcharakterisierung	Quelle
Genommutation bei Sacc. cerevisiae D6	positiv		Parry J.M. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 468
in vivo			
Mikrokern-Test, CD-1 Maus i.p. 2 x 52 (½ LD ₅₀), 2 x 26 (¼ LD ₅₀), 2x13 mg/kg (1/8 LD ₅₀)	negativ		Tsuchimoto, T.B. et al. (1981) , Progr. Mut. Res. Vol. I, 705
Mikrokern-Test, B6C3F ₁ - Maus, i.p. 2 x 82,4 mg/kg (80 % der LD ₅₀ i.p. = 103 mg/kg, d.h. 80 % der LD ₅₀)	negativ		Salamone M.F. et al. (1981) , Progr. Mut. Res. Vol. I, 682 und 686
Mikrokern-Test, Maus, oral, 1000, 2000 und 4000 mg/kg bei 1000 und 4000 mg/kg 1/10 bzw. 2/10 †, Krämpfe bei Mäusen der höchsten Dosis	negativ		Ugine Kuhlmann (1976), unveröffentlichte Untersuchung, kontraktiert bei Huntington Research
Dominant Letal-Test, Maus, i.p. 21,5 mg/kg (entspr. ca. 1/5 der LD ₅₀ i.p.)	negativ	Auramin, technisch	BASF AG (1978), unveröffentlichte Untersuchung,
DNA-Fragmentierung in Leber und Niere (Alkaline Elution) Sprague-Dawley-Ratte, i.p. 15, 30, 60, 90 mg/kg; LD ₅₀ i.p. = 135 mg/kg, (4 h nach Applikation bestimmt)	positiv, dosisabhängige Erhöhung in Leber und Niere bis 60 mg/kg (in Leber bei 90 mg/kg Effekt nicht mehr dosisabhängig erhöht.)	Mit DC wurden 8 Nebenprodukte gefunden, wobei Michler's Keton als Hauptverunreinigung der geprüften Charge identifiziert ist.	Parodi S.L. (1981), Carcinogen. 2, 1317 Parodi S.L. (1982), J. Toxicol. environ. Health 9, 941
DNA-Fragmentierung im Knochenmark (Alkaline Elution) , CD-Maus, 30 mg/kg, i.p., (24 h	positiv	Mit DC wurden 8 Nebenprodukte gefunden, wobei Michler's Keton als Haupt-	Parodi S.L. (1981), Carcinogen. 2, 1317 Parodi S.L. (1982), J. Toxicol. environ. Health 9, 941

Untersuchungen zur Mutagenität von Auramin			
Testsystem	Ergebnis	Substanzcharakterisierung	Quelle
nach Applikation bestimmt)		verunreinigung der geprüften Charge identifiziert ist.	
DNA-Fragmentierung in Leber und Niere (Alkaline Elution) Sprague-Dawley-Ratte, i.p. 30, 60, mg/kg; LD ₅₀ i.p. = 135 mg/kg, (4 h nach Appli. best.)	negativ	Auramin, gereinigt	Parodi S.L. (1981), Carcinogen. 2, 1317 Parodi S.L. (1982), J. Toxicol. environ. Health 9, 941 Michler's Keton [90-94-8] führte im diesem Versuch bei Dosierungen von 7,5 und 15 mg/kg, i.p., zu DNA-Fragmentierung.
SCE, Swiss-Maus, 7,5 und 15 mg/kg i.p.	positiv	Mit DC wurden 8 Nebenprodukte gefunden, wobei Michler's Keton als Hauptverunreinigung der geprüften Charge identifiziert ist.	Parodi S.L. (1982), J. Toxicol. environ. Health 9, 941
SCE, Swiss-Maus, 7,5 und 15 mg/kg i.p.	negativ	Auramin, gereinigt	Parodi S.L. (1982), J. Toxicol. environ. Health 9, 941 Michler's Keton [90-94-8] führte im diesem Versuch bei Dosierungen von 7,5 und 15 mg/kg, i.p., zu Schwesterchromatidenaustausch
DNA-Bindung an Phosphotriester, Rattenleber, 10 ppm im Trinkwasser	positiv		Shooter K.V. (1979), Mut. Res. 64, 106

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Auramin			
Beschreibung der Studie	Befunde	Substanzcharakterisierung	Quelle
Screening:			
Zelltransformationstest BHK21 C13/ HRC1 +/- S9-Mix, bis 100 µg/ml	positiv		Daniel M.R. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 626
Zelltransformationstest BHK21, +/- S9-Mix, bis 250 µg/ml	negativ		Styles J.A. (1981), Progr. Mut. Res. Vol. I, 638
Zelltransformationstest, Hamsterembryozellen, +S9-Mix (Hamster), bis 1 µg/ml	positiv		Pienta R.J. (1980) Chemical Mutagens: Principles and Methods for their Detection, Vol 6., 175, Plenum Press, NY
in vivo:			
Je 10 weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten, 50, 100, 200 ppm im Futter für die Dauer von 3 Monaten, 21 Monate Nachbeobachtung	Keine substanzbedingten Tumore.	Auramin, nicht näher charakterisiert	BASF AG (1978), XIX/212
Je 20 weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten, 50, 100, 200 ppm im Futter über die Dauer von 24 Monaten	keine substanzbedingt erhöhte Tumorzinzidenz	Auramin, nicht näher charakterisiert	BASF AG (1978), XIX/212
12 männliche Wistar-Ratten, 0,1 % im Futter über 87 Wochen; (10 g Auramin/Ratte als geschätzte Aufnahme)	11/12 Ratten (92 %) entwickelten Hepatome nach 91-129 Wochen, Zirrhose und Gallengangsproliferation (Lebertoxizität!!!); keine Hepatome in der Kontrolle (12 männl. Ratten)	Auramin, Handelsware	Williams M.H. et al. (1962), Brit. J. Cancer 16, 87 Walpole A.L. (1963), Acta Un. int. Canc 19, 483
12 männliche Wistar-Ratten, 1000 ppm im Futter (ca. 50 mg/kg bw.) über 9 Wochen, Gesamtaufnahme 360 mg/ Ratte, Nachbeobachtung bis 129 Wochen	nach 90-129 Wochen keine Tumore	Auramin, nicht näher charakterisiert	Williams M.H. et al. (1962), Brit. J. Cancer 16, 87 Walpole A.L. (1963), Acta Un. int. Canc 19, 483

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Auramin			
Beschreibung der Studie	Befunde	Substanzcharakterisierung	Quelle
35 männliche und 35 weibliche Charles River-Ratten, 1000 ppm im Futter (ca. 50 mg/kg bw.) über 20/21 Monate	Lebertoxizität : Nekrose und Gallengangsproliferation . Hepatome traten am Ende der Studie auf in 17/23 männlichen Ratten, 9/11 weiblichen Ratten sowie in 3 vorher verstorbenen weiblichen Ratten	Auramin, nicht näher charakterisiert	American Cyanamide Co. (IBT No. B8723), 02-05-73, kontraktiert bei Indus. Bio-Test Lab. Inc.
Jeweils 15 weibliche und männliche Wistar-Ratten über 9 Monate 0, 300, 500, 1000, 1500, 2000 mg/kg im Futter; Tötung von jeweils 5 Tieren /Dosis und Geschlecht nach 3, 6 und 9 Monaten	bei 2000 mg/kg nach 9 Monaten 4/5 M und 2/5 W und bei 1/5 M bei 1500 mg/kg hepatozelluläre Karzinome 3/5 M der 2000 mg/kg Gruppe und 1 M Tier der 1000 mg/kg Gruppe: knot. Hyperplasien der Leber bei einzelnen Ratten der beiden höchsten Dosisgruppen zu allen drei Tötungszeitpunkten: adenomatöse Hyperplasie der Schild-drüse, jedoch T3/T4 im Serum unverändert gegenüber Kontrolle nach 9 Monaten bis zur untersten Dosis vereinzelt präneoplast. Veränderungen (Bereiche alterierter Hepato-zyten) der Leber, jedoch ohne weitere lichtmikroskopisch sichtbare toxische Effekte an der Rattenleber.	Auramin, technisch, ca. 90 % Reinheit. Eine Nachprüfung der analytischen Daten ergab, dass die ursprünglich über die Farb-stärke (ca. 99 %) charakterisierte Substanz die folgende Zusammensetzung (HPLC) aufwies: Gemisch aus Tetramethylauramin (89,4 %) und Trimethylauramin (8,5 %), < 15 ppm Methanbase, 0,2 % Michler's Keton, < 0,1 % Trimethylketon, 1,3 % Wasser, sowie weitere nicht charakterisierbare Verunreinigungen.	BASF AG , unveröffentlichte Studie, 84/253 (1984)
24 männlichen Wistar-Ratten wurde täglich (5 x pro Woche) über 21 Wochen eine 2,5 %ige Suspension in Erdnussöl (0,1 ml/ 100 g bw.) subkutan	11/20 (55 %) entwickelten Fibrosarkome 3/20 (15 %) trugen Hepatome keine Kontrollgruppe	Auramin, nicht näher charakterisiert	Williams M.H. et al. (1962), Brit. J. Cancer 16, 87

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Auramin			
Beschreibung der Studie	Befunde	Substanzcharakterisierung	Quelle
verabreicht; Gesamtmenge: 110-120 mg			
<p>Initiations-Promotions-Versuch, männliche F344 Ratten:</p> <p><u>Initiation:</u> Substanzgabe über die Dauer von 6 Wochen: 500 ppm im Futter (Gesamtaufnahme: 1500 mg/kg bw) bzw. 200 mg/kg bw. über Trinkwasser, nach einer Woche partielle Hepatektomie, Selektion 7.-9. Woche mit CCl₄</p> <p><u>Promotion:</u> Initiation mit 200 ppm 2-FAA (N2-2-Fluorenyl-acetamid) über 2 Wochen , nach 1 Woche 1 ml/kg CCl₄, in der 4. Woche partielle Hepatektomie, Substanzgabe 3. - 9. Woche</p>	geprüftes Auramin zeigte initierende und promovierende Wirkung.	Auramin, nicht näher charakterisiert (angegeben ist, dass Substanz mit dem höchsten verfügbaren Reinheitsgrad verwendet wurde; d.h. fehlende Substanzcharakterisierung !)	Tatematsu M. et al. (1983), Carcinogen. 4, 381
Promotionsversuch, F344 Ratte, 150 mg/kg bw. , oral per	Anstieg der Anzahl und Größe γ -GT positiver Foci gegenüber der Kontrolle; d.h. eine promovierende Wirkung	Auramin (Aldrich), nicht näher charakterisiert (angegeben ist, dass Substanz mit dem höchsten verfügbaren Reinheitsgrad verwendet wurde; d.h. fehlende Substanzcharakterisierung !)	Tsuda H. et al. (1980), Canc. Res. 40, 1157
30 Mäusen (je 15 M und W) wurde 1000 ppm (0,1 %ig) im Futter über 52 Wochen verabreicht, die Tiere wurden über die gesamte Lebenszeit gehalten (Gesamtdosis 728 mg/Maus).	7/30 Hepatome (4 M und 3 W) und 11/30 Lymphome (3 M und 8 W) in den behandelten Mäusen im Vergleich zu 5/60 Lymphomen (1 M und 5 W) in der Kontrolle (Erdnussöl subkutan !)	Auramin, Handelsware	Bonser G.M. et al. (1956), Brit. J. Canc. 10. 653

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Auramin			
Beschreibung der Studie	Befunde	Substanzcharakterisierung	Quelle
30 Mäusen (je 15 M und W) wurde 1000 ppm (0,1 %ig) im Futter über 52 Wochen verabreicht, die Tiere wurden über die gesamte Lebenszeit (max. 109 Wochen) gehalten (Gesamtdosis 1820 mg/Maus	57 % (4/7 M) bzw. 30 % (3/10 W) der Mäuse entwickelten Hepatome bei Vorhandensein von Hinweisen auf Lebertoxizität (geringgradige Zirrhose). Die Kontrolle (je 8 M und W, Erdnussöl subkutan !) entwickelten keine Hepatome	Auramin, nicht näher charakterisiert	Williams M.H. et al. (1962), Brit. J. Cancer 16, 87
27 CBA-Mäusen (12 M und 15 W) wurde 2000 ppm (0,2 %ig) im Futter über 52 Wochen verabreicht, die Tiere wurden über die gesamte Lebenszeit (max. 119 Wochen) gehalten (Gesamtdosis 3640 mg/Maus	58 % (7/12 M) bzw. 73 % (11/15 W) der Mäuse entwickelten Hepatome; weiterhin wurde Gallengangsproliferation und geringgradige zirrhotische Veränderungen gefunden (Lebertoxizität). In der Kontrolle (35 M und 55 W) entwickelten 11 % (4/35 M bzw. 5 % (3/55 W) Hepatome	Auramin, nicht näher charakterisiert	Williams M.H. et al. (1962), Brit. J. Cancer 16, 87
9 Kaninchen (Dosis: bis zur Toleranzgrenze) 6 Tiere wurden während der ersten beiden Jahre, die weiteren 3 zwischen 3 und 4 Jahren getötet	Bei 2/ 5 Metaplasie des Hartraktes, die als präkanzeröse Veränderung verdächtig wurde	Auramin, nicht näher charakterisiert	Bonser G.M. (1962): Precancerous changes in the urinary bladder, in Severi L. (Ed.), The morphological process of cancer, 435, I-Perugia
Hunden (keine Angaben zur Anzahl) wurde Auramin oral im Futter über die Dauer von 7 Jahren (Gesamtmenge: 66 g) verabreicht	keine pathologischen Veränderungen	Auramin, nicht näher charakterisiert	Walpole A.L. (1963), Acta Un. int. Canc 19, 483

Stand: Mai 1997