

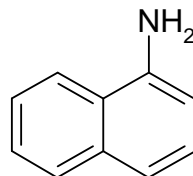
**Ausgabe: Januar 2006**

Stand: November 1993

**ARW-Begründung für 1-Naphthylamin  
(CAS-Nr.: 134-32-7)**1 mg/m<sup>3</sup> (0,17 ml/m<sup>3</sup>) H, S Spitzenbegrenzung: Kategorie II,1**1 Substanzcharakteristik**

Substanzname: 1-Naphthylamin  
Synonyma:  $\alpha$ -Naphthylamin  
1-Aminonaphthalin  
 $\alpha$ -Aminonaphthalin  
 $\alpha$ -Naphthamin  
Naphthalidam Naphthalidin  
1-Naphthalamine  
Fast Garnet Base B  
C.I. Azoic Diazo Component 114  
C.I. 37265

Strukturformel:



Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N  
CAS-Nummer: 134-32-7  
EG-Nummer: 612-020-00-2 (<1% 2-Naphthylamin)  
612-020-00-8 (>1% 2-Naphthylamin)  
BG-Stoffliste Nr.: 180  
BUA-Stoffliste Nr.: 396 (512er Liste)  
molare Masse: 143,18 g/mol  
Schmelzpunkt: 48°C  
Siedepunkt: 301°C  
Flammpunkt: 157°C  
Dampfdruck: 0,4 Pa (20°C)  
Luftsättigungskonzentration: 23 mg/m<sup>3</sup> (20°C)  
spezifisches Gewicht: 1,15 g/cm<sup>3</sup> (20°C)

Löslichkeit:	1,7 g/l in Wasser (20°C); gut löslich in Alkohol, Ether und in organischen Lösungsmitteln; wasserdampflich
n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient:	log Po/w = 2,1
Aussehen:	farblose Kristalle; an der Luft Bildung einer rot-bräunlichen Schmelze; ammoniakartiger Geruch
Umrechnungsfaktoren (20°C):	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) = 5,941 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,168 ml/m <sup>3</sup> (ppm)

## 2 Grenzwerte, Einstufungen, Regelungen

Einstufung als Cancerogen:

WHO-IARC [1]:	Degree of evidence for carcinogenicity
Human:	Inadequate evidence
Animal:	Inadequate evidence

Overall Evaluation: Group 3 (not classifiable as to its carcinogenicity to humans)

BRD: Gemäß GefStoffV, Anhang II, krebserzeugender Gefahrstoff bei einem 2-Naphthylamin-Gehalt von > 0,01 %

<u>2-Naphthylamin-Gehalt</u>	<u>Einstufung gemäß Anh. II GefStoffV</u>
> 1 %	Gruppe I (sehr stark gefährdend)
< 1 - 0,1 %	Gruppe II (stark gefährdend)
< 0,1 - 0,01 %	Gruppe III (gefährdend)

Belgien:	eingestuft als cancerogen
Dänemark:	Cancerogen bei einem 2-Naphthylamin-Gehalt von > 1 % Finnland: Klasse A1
Polen:	Expositionsverbot (MAK: 0 mg/m <sup>3</sup> )
Schweden:	Klasse B (cancerogen; Handhabung eines Produkts bis zu einem 1-Naphthylamin-Gehalt von 1 % erlaubt; sonst nur mit behördlicher Genehmigung)
USA-EPA :	Evidence to humans: inadequate Evidence to animals: limited Group 3 -NIOSH: Potential Carcinogen; lowest feasible limit of exposure -OSHA: OSHA Standard 29 CFR 1910.1004 (01.07.1986):

## Carcinogen

### Kennzeichnung:

BRD: GefStoffV, Anhang VI:

R 20/21/22-33 S 22-36 Gefahrensymbol: Xn (mindergiftig) (bei 2-Naphthylamin-Gehalt < 1 %)

R 26/27/28-45 S 22-27-36-45 Gefahrensymbol: T (giftig) (bei 2-Naphthylamin-Gehalt > 1 %)

### Transportregelungen:

GGVSee/IMDG-Code: 6.1 UN-Nr. 2077

GGVE/GGVS: Kl. 6.1 Zi. 12 C

ADNR: Kl. 6.1 Zi. 21 G

RID/ADR: Kl. 6.1 Zi. 12 C

ICAO/IATA: verboten

## 3 Herstellung und Verwendung

1-Naphthylamin wird aus 1-Nitronaphthalin durch katalytische Hydrierung hergestellt und dient als Zwischenprodukt für Synthesen.

## 4 Analytische Bestimmungsmethode

Analog ZH1/120.9 für 2-Naphthylamin

## 5 Metabolismus, Toxikokinetik

Bei den Blasenkrebs erzeugenden aromatischen Aminen, insbesondere 2-Naphthylamin, Benzidin und 4-Aminobiphenyl, werden die Arylhydroxylamin-N-glucuronide als die wesentlichen proximalen Kanzerogene für diese spezielle Tumorart angesehen. Diese Metaboliten entstehen vor allem in der Leber durch enzymatische N-Oxidation der Arylamine zu den Arylhydroxylaminen, gefolgt von Konjugation mit Glucuronsäure am Aminstickstoff (N-Glucuronidierung). Diese aromatischen N-Glucuronide sind bei neutralem pH mäßig stabil und werden in den Urin ausgeschieden. Im schwach sauren Milieu des Urins sind sie jedoch instabil und setzen die Arylhydroxylamine als ultimale Kanzerogene frei. Diese wiederum hydrolysieren im schwach sauren Milieu des Urins unter Bildung der reaktiven Nitrenium-Ionen und anderer reaktiver Folgeprodukte, die kovalente Bindungen mit zellulären Makromolekülen eingehen können [2-5]. Dieser Mechanismus der Blasenkrebsentstehung durch aromatische Amine wird u. a. dadurch bestätigt, dass die direkte Applikation der Arylhydroxylamine, nicht aber der Arylamine, in die Harnblase der Versuchstiere zu Harnblasentumoren führte und dass die Bildung von N-Oxidationsprodukten mit der Potenz der Arylamine zur Induktion von

Harnblasentumoren korreliert [Übersichten bei 6-8]. 1-Naphthylamin wird unabhängig vom Applikationsweg relativ rasch resorbiert. Anders als bei dem krebserzeugenden 2-Naphthylamin wurden mit 1-Naphthylamin bei mehreren Spezies, insbesondere beim Hund, in vivo und in vitro nur geringe Mengen an N-Oxidationsprodukten nachgewiesen [Übersichten bei 6-8]. Auch in neueren Arbeiten wurde dies mit z. T. verfeinerten Methoden bestätigt [9-13]. Hingegen dominiert bei 1-Naphthylamin in vivo die Hydroxylierung des aromatischen Rings in der 2- und 4-Stellung mit nachfolgender Bildung der Konjugate mit Glucuronsäure und Schwefelsäure [6,7]. Die enzymatische N-Acetylierung, die bei aromatischen Aminen häufig zu einer Toxifizierung führt, spielt anscheinend bei 1-Naphthylamin keine nennenswerte Rolle [9,14-16].

In Lebermikrosomen von Hund, Ratte und des Menschen wird N-Hydroxy-1-naphthylamin rascher N-glucuronidiert als das entsprechende Hydroxylamin des 2-Naphthylamins. Die N-Glucuronide beider Arylhydroxylamine sind in neutralem Milieu mäßig stabil und in schwach saurem Milieu instabil [4]. In gleicher Weise wie die toxischen Arylhydroxylamine werden auch die Arylamine selbst in Lebermikrosomen von Mensch und Ratte rasch N-glucuronidiert. 1-Naphthylamin wird durchweg schneller N-glucuronidiert als 2-Naphthylamin [13]. Da die Enzymform der UDP-Glucuronyltransferase, die 1-Naphthylamin glucuronidiert, in einer Reihe von Organen der Ratte vorkommt, insbesondere im Darm und in der Niere, ist auch in anderen Organen als der Leber mit einer z. T. raschen Glucuronidierung von 1-Naphthylamin zu rechnen [17,18].

Auch die N-Sulfatesterbildung von N-Hydroxy-1-naphthylamin wurde in vitro nachgewiesen [19]. Allerdings sind die N-Sulfatester der Arylhydroxylamine instabil und lagern in die o- und p-Amino-Osulfatester um [20].

Im Urin von einigen untersuchten Spezies wurden unterschiedlich hohe Anteile von 1-Naphthylamin und 1-Naphthylamin-N-glucuronid gefunden. Z. B. lag beim Hund der Anteil von freiem 1-Naphthylamin im Urin bei 5 % der Dosis [16]. Beim Rhesusaffen wurden in fast neutralem Urin 21 % der Dosis als freies 1-Naphthylamin und 18 % als N-Glucuronid gefunden [9]. Neben der direkten Ausscheidung des 1-Naphthylamins in den Urin wird offensichtlich auch in vivo 1-Naphthylamin in der Leber und anderen Organen direkt glucuronidiert und das 1-Naphthylamin-N-glucuronid in den Urin ausgeschieden. Die direkte N-Glucuronidierung des 1-Naphthylamins kann daher als Eliminationsmechanismus verstanden werden, der der Bildung toxischer Oxidationsprodukte, insbesondere der N-Hydroxylierung in der Leber und in anderen Organen entgegenwirkt.

## **6 Erfahrungen am Menschen**

In der Vergangenheit enthielt technisches 1-Naphthylamin 4-10 % 2-Naphthylamin [21]. Neuere Produktionsmethoden führten zu einer drastischen Senkung des Gehalts an 2-Naphthylamin. Der meist nicht genau bekannte 2-Naphthylamin-Gehalt im verwendeten bzw. untersuchten Produkt erschwert die Bewertung der vorliegenden epidemiologischen Studien sehr. Zwar ist für den Umgang mit 1-Naphthylamin eine erhöhte Blasenkrebs-Rate beschrieben worden, aber das verwendete 1-Naphthylamin enthielt eine nennenswerte Menge an 2-Naphthylamin [22].

Bei 319 Arbeitern, die in den Jahren 1942-1944 in der Produktion von 1-Naphthylamin beschäftigt waren, lag der Gehalt an aromatischen Aminen im Urin zwischen 81,0 und 0,7 mg bezogen auf ein tägliches Harnvolumen von 1,5 l. Damit lag die tägliche Ausscheidung unterhalb von 1-2 mg/kg KGW (bezogen auf 70 kg KGW). Insgesamt wurden 11 Fälle von Blasentumoren (8 Papillome und 3 Carcinome) bei Arbeitern, die lediglich gegenüber 1-Naphthylamin (2-Naphthylamin-Gehalt ca. 5 %) über einen Zeitraum von 1-26 Jahren exponiert waren, beobachtet; die Carcinome traten frühestens nach 11-jähriger Exposition auf [23].

Es liegt eine Studie über die bis zum 1.2.1952 bei Arbeitern in der chemischen Industrie von Großbritannien aufgetretenen Fälle von Blasentumoren vor. Demnach traten insgesamt 28 Fälle auf, bei denen die Arbeiter nur gegenüber 1-Naphthylamin exponiert waren und weitere 173 Fälle mit gleichzeitiger Exposition gegenüber 2-Naphthylamin und/oder Benzidin. Wegen der Verunreinigung des 1-Naphthylamins mit ca. 5 % 2-Naphthylamin lassen sich aus dieser Beobachtung noch keine Rückschlüsse ziehen auf die Frage der cancerogenen Wirkung des 1-Naphthylamins [22].

Von 30 Arbeitern, die mit der Produktion von 1-Naphthylamin beschäftigt waren, wurden 23 zytoskopisch untersucht. Dabei wurden bei 7 Personen eine Blasenkongestion und bei 2 Personen Blasenpapillome festgestellt, die restlichen 14 zeigten keine Blasenveränderungen. Die Arbeiter waren neben 1-Naphthylamin auch gegenüber Toluidinen, Anisidinen, Xylidinen, Chloranilinen und Phenetidinen exponiert [24].

Bei einem von insgesamt 60 Arbeitern in Japan, die über einen längeren Zeitraum gegenüber 1-Naphthylamin gewerblich exponiert waren, wurde ein Carcinom festgestellt, das jedoch nicht in der Harnblase und auch nicht in Magen, Darm, Leber oder Prostata lokalisiert war (genaue Lokalisation nicht genannt) [25].

An 70 Chemiarbeitern, die vor 1952 gegenüber reinem 2-Naphthylamin oder gegenüber 1-Naphthylamin mit einem 2-Naphthylamin Gehalt von ca. 4-8 % exponiert waren, wurde eine erhöhte Lymphozyten-Reaktivität gegenüber Harnblasentumorzellen festgestellt [26].

Von insgesamt 83 Harnblasentumor-Fällen bei Arbeitern in der Farbstoff-Industrie traten 20 bei Personen auf, die angeblich nur gegenüber 1-Naphthylamin exponiert waren. Allerdings lässt sich auch hier eine gleichzeitige Exposition gegenüber anderen aromatischen Aminen nicht ausschließen. Die meisten Tumoren traten nach einer 6 - 20-jährigen Exposition und im Alter von 30-59 Jahren auf [27].

In einem Bericht aus dem Jahre 1948 werden die Ergebnisse von regelmäßigen werksärztlichen Untersuchungen von insgesamt ca. 6000 Personen über einen Zeitraum von ca. 30 Jahren berichtet. An 23 von 30 Personen, die beruflich gegenüber 1-Naphthylamin exponiert waren, wurden urologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden bei 2 Personen sessile Harnblasen-Tumoren und bei weiteren 7 Personen Harnblasenkongestionen festgestellt [28].

Bei 4 Chemiarbeitern, die für 6 Monate bis maximal 4 Jahre in der Produktion von 1-Naphthylamin beschäftigt gewesen waren, kam es zu keinen Harnblasentumoren. Bei einem Arbeiter, der 18 Jahre mit der Synthese von Soda-Naphthionat aus 1-Naphthylamin beschäftigt gewesen war, trat ein Harnblasentumor auf, der jedoch wahrscheinlich auf die 4 %ige Verunreinigung mit 2-Naphthylamin zurückzuführen ist, zumal prozessbedingt ein Syntheserückstand mit einem 2-Naphthylamin-Gehalt

von ca. 17 % anfiel [29].

In 6 italienischen Farbstoff-Betrieben traten in den Jahren 1931-1960 insgesamt 4 Fälle von Harnblasentumoren auf (1 Carcinom und 3 Papillome), die einer Exposition gegenüber 1-Naphthylamin zugeschrieben wurden. Sicherlich spielte auch hier die Verunreinigung mit 2-Naphthylamin eine entscheidende Rolle [30].

## **7 Experimentelle Toxizitätsdaten**

### **7.1 Akute Toxizität, lokale Verträglichkeit, Sensibilisierung**

#### **7.1.1 Akute Toxizität**

1-Naphthylamin ist akut nur mäßig toxisch mit LD<sub>50</sub>-Werten bei der Ratte von 200-1000 mg/kg KGW nach oraler [31-34] bzw. dermalen [35] Applikation. Als Vergiftungssymptome treten bei hoher Dosierung Sedation, Tremor, verringerte Atemfrequenz und Diarrhoe auf. 1-Naphthylamin ist ein schwacher Methämoglobinbildner [36], wirkt nicht hautreizend und nur leicht augenreizend [37] und zeigt im Magnusson-Kligman-Test am Meerschweinchen eine hautsensibilisierende Wirkung [38].

#### **7.2 Subakute, subchronische Toxizität**

Die 2-monatige Fütterung von 5 jungen Ratten mit 2 % 1-Naphthylamin führte zu keiner Katarakt-Bildung [39].

#### **7.3 Chronische Toxizität, Cancerogenität**

Im chronischen Versuch führt die orale 1-Naphthylamin-Gabe zu Schädigungen der Leber (Leberzell-Dystrophie, Leberverfettung, Lipofuchsin-Akkumulation) und die chronische Inhalation zu Veränderungen hämatologischer Parameter, zu desquamativer Pneumonie, Lungenabzessen sowie zu chronischen Entzündungen in Nieren und Harnblase, teilweise verbunden mit Hämaturie und Albuminurie. Im Gegensatz zum mit 2-Naphthylamin verunreinigten 1-Naphthylamin sowie im Gegensatz zu den Metaboliten N-Hydroxy-1-naphthylamin und 1-Nitrosonaphthalin zeigt das reine 1-Naphthylamin in Kurzzeit- oder Langzeit-Cancerogenese-Studien keine deutliche cancerogene Wirkung.

Je 6 männliche Osborne-Mendel-Ratten erhielten über 52 Wochen dermale Applikationen (Pinselung 2 x wöchentlich auf die unverletzte Rückenhaut) von je 1,5 mg 1-Naphthylamin (2-Naphthylamingehalt < 0,01 %; gelöst in Aceton) und wurden für ein weiteres Jahr nachbeobachtet. Es traten keine Tumoren auf. Demgegenüber führte die gleichartige Behandlung mit N-Hydroxy-1-naphthylamin zur Ausbildung eines subkutanen Lipoms (nicht im Applikationsbereich) und die Behandlung mit 1-Nitrosonaphthalin zum Auftreten eines Lymphosarkoms und eines Adenocarcinoms im Dickdarm. Die Pinselung der fortwährend verletzten Haut von Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts mit den 3 Substanzen hatte keinen Effekt auf die

Tumorzinzidenz. Es traten keine Tumoren an der Auftragsstelle auf [40].

Je 12 bzw. 14 männliche Ratten erhielten über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich eine i.p.-Injektion von je 50 mg 1-Naphthylamin bzw. N-Hydroxy-1-naphthylamin (jeweils gelöst in Erdnussöl)/kg KGW. Während 1-Naphthylamin keine cancerogene Wirkung hatte, traten bei 5 von 12 bzw. bei 11 von 14 (Wiederholungsversuch) mit N-Hydroxy-1-naphthylamin behandelten Tieren nach 9 Monaten Fibrosarkome in der Bauchhöhle auf. Alle mit N-Hydroxy-1-naphthylamin behandelten Tiere starben innerhalb eines Jahres; 11 der 12 mit 1-Naphthylamin behandelten Tiere starben innerhalb von 2 Jahren [41,42].

Mäuse erhielten über ca. 1 Jahr Trinkwasser mit einem Gehalt von 100 mg gereinigtem 1-Naphthylamin (frei von 2-Naphthylamin)/l, entsprechend einer täglichen Wirkstoffaufnahme von ca. 0,6 mg/ Tier bzw. 30 mg/kg KGW. Bei Versuchsende wiesen die Tiere lediglich Hepatome auf mit einer gegenüber den Kontrollen erhöhten Inzidenz (siehe Tabelle 1). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation der Ergebnisse sowie wegen der geringen Tierzahl und der nicht komplett durchgeführten histologischen Untersuchung der Tiere erscheint das Ergebnis fragwürdig [14].

Tabelle 1:

Lebertumor-Inzidenzen bei Mäusen nach chronischer Gabe von 1-Naphthylamin-Hydrochlorid im Trinkwasser (100 mg/l) [14]

Gruppe	Tier- zahl	Tiere mit Hepatomen	Tiere ohne Hepatome nach > 50 Wochen	
			mit Histologie	ohne Histologie
1-NA	18 M	4 (22 %)	10	4
	43 W	5 (11 %)	34	4
Kontr.	24 M	4 (17 %)	15	5
	36 W	0	32	4

M: Männchen

W: Weibchen

Mäuse erhielten ein Implantat in die Harnblase bestehend aus gereinigtem 1-Naphthylamin-Hydrochlorid in Paraffin-Wachs (Dosis nicht angegeben). Von den 25 Tieren, die die 25-wöchige Versuchszeit überlebten, hatten 3 eine Harnblasenkonkretion, 3 weitere eine squamöse Metaplasie und 1 Tier wies ein Harnblasen-Papillom auf. Da auch bei den Tieren der Vehikel-Kontrolle 1 Harnblasen-Papillom auftrat, lässt sich folgern, dass 1-Naphthylamin in diesem Versuch nicht cancerogen wirkt [43].

Je 30 männliche und 30 weibliche Mäuse erhielten 2 x wöchentlich je eine subkutane Injektion von 3 mg 1-Naphthylamin (spezialgereinigt; gelöst in Erdnussöl) über die gesamte Lebenszeit; die Kontrolltiere erhielten Erdnussöl. Die Mortalität der mit 1-Naphthylamin (NA) behandelten Tiere unterschied sich kaum von den Kontrollwerten (NA: 17 , Kontrolle 18). Von insgesamt 9 Tieren (5 Männchen u. 4 Weibchen), die nach der 50. Behandlungswoche starben, wiesen 1 Weibchen ein gutartiges Darmgeschwür und 2 Männchen eine Polypose am Pylorus auf (Kontrolle: von 13

Tieren 1 gutartiges Darmgeschwür und 3 Polyposen). Damit hat sich das gereinigte 1-Naphthylamin in diesem Versuch als nicht cancerogen bei der Maus erwiesen [44].

Es wurden insgesamt 3 Cancerogenesestudien an neugeborenen Swiss-Mäusen mit subkutaner Applikation von rekristallisierter Testsubstanz durchgeführt [45].

Im 1. Versuch erhielten die Mäuse eine einmalige Applikation von 50 µg 1-Naphthylamin bzw. N-Hydroxy-1-naphthylamin/Tier und wurden nach 14 Monaten getötet. Das Ergebnis dieser Studie war jedoch aufgrund einer extrem hohen Spontantumor-Rate bei den Kontrolltieren nicht auswertbar.

Im 2. Versuch erhielten 68 neugeborene Mäuse eine einmalige subkutane Injektion von je 30 µg 1-Naphthylamin bzw. 58 Mäuse je 10 µg N-Hydroxy-1-naphthylamin/Tier. Bei der Sektion der Tiere nach 10 Monaten wurden bei jeweils 3 Tieren Tumoren in Lunge und Leber festgestellt.

Im 3. Versuch erhielten männliche und weibliche Swiss bzw. A-Mäuse am 1., 3. und 5. Versuchstag jeweils eine subkutane Injektion von je 33 µg 1-Naphthylamin (1-NA), N-Hydroxy-1-naphthylamin (1-NOH) bzw. 1-Nitrosonaphthalin (1-NO) (Gesamtdosis jeweils 100 µg/Tier) und wurden nach 12 Monaten getötet. Bei beiden Mäusestämmen wirkte 1-Nitrosonaphthalin ähnlich hepatotoxisch wie bei Ratten. Die Tumorzinzidenzen sind in der nachfolgenden Tabelle 2 zusammengestellt. Bei den mit 1-Naphthylamin behandelten Tieren traten vereinzelt Tumoren der Lunge, der Leber und Lymphosarkome auf. In Anbetracht der geringen effektiven Tierzahlen sowie wegen der insgesamt sehr geringen Anzahl von Tumoren ist diese Studie jedoch als nicht valide anzusehen.

Tabelle 2:

Tumorzinzidenzen bei neugeborenen Swiss-Mäusen 1 Jahr nach 3-maliger subkutaner Applikation (tumortragende Tiere/Tiere untersucht, in %) nach Ref. [45]

Substanz	1-NA		1-NOH		1-NO		Kontrolle	
	M	W	M	W	M	W	M	W
effektive Tierzahl	35	26	29	32	17	22	20	30
Lebernekrosen	5,71	0	13,79	0	11,76	0	5,00	3,33
Lungencarcinom	2,86	0	0	0	0	0	0	0
Lungenadenom	5,71	3,85	13,79	21,88	29,41	4,55	0	0
Hepatom	2,86	0	6,90	0	5,88	0	0	0
Lymphosarkom	2,86	0	0	6,25	5,88	0	5,00	0
Tiere m. Tumoren	14,29	3,85	20,69	28,13	41,17	4,55	5,00	0

2 Kaninchen wurden kontinuierlich über einen Zeitraum von 2 Jahren gegenüber 1-Naphthylamin unbekannter Reinheit (technisch ?) ganzkörperexponiert (Verdunstung von 100 g 1-Naphthylamin/Tag bei 18°C; keine Konzentrationsangaben). Monatlich wurden Blut- und Urinproben analysiert und die verendeten Tiere wurden eingehend auf pathologische Organveränderungen untersucht. Die Tiere zeigten keine klinischen Vergiftungssymptome. Beide Tiere starben spontan nach 6-24 Monaten. Erste toxische Effekte zeigten sich nach 3-4 monatiger Exposition im Blut der Tiere:



es entwickelte sich eine Anämie, verbunden mit zunehmender Lymphocytose, Anisocytose und Poikilocytose. Der Hämoglobingehalt ging mit fortschreitender Versuchsdauer um 25 % zurück und es traten Howell-Jolly-Körperchen in den Erythrocyten und Normoblasten im Blut auf. Im Urin konnte nach einigen Wochen Albumin und eine zunehmende Anzahl an Erythrocyten nachgewiesen werden. Gelegentlich trat auch Bilirubin im Urin auf.

Die Sektion der beiden verendeten Tiere erbrachte als Todesursache eine desquamative Pneumonie und Lungenabzesse. Weiterhin war die Lunge vergrößert, verhärtet, teilweise blaurot verfärbt und mit zahlreichen linsen- bis erbsengroßen Abzessen auf der Oberfläche. Die Bronchien waren mit Eiter gefüllt. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden Verdickungen der Lungengewebe und der Alveolenscheidewände festgestellt, hervorgerufen durch eine massive Zunahme des Bindegewebes, sowie Lymphocytinfiltrationen. Die Scheidewände der Bronchien und Bronchiolen waren ebenfalls verdickt und chronisch entzündet, verbunden mit Epithelablösung und Lymphocytinfiltration. Darüber hinaus wurden verschiedentlich eitrig Bronchitis, Zerstörung der Bronchiolenscheidewände und Eiterungen an den Alveolen festgestellt. Das Lungenparenchym zeigte alle Stadien einer desquamativen Pneumonie bis hin zur Abzeßbildung. Die Leber war hyperämisch und zeigte leichte Schwellungen und degenerative Veränderungen; die Milz war normal. Die Nieren zeigten Symptome einer chronischen Entzündung; sie waren vergrößert und geschwollen und mikroskopisch wurde eine Verdickung des Interstitiums und eine Zunahme des Bindegewebes sowohl im Nierenmark als auch in der Nierenrinde festgestellt mit Lymphocytinfiltrationen im Interstitium und im perivaskulären Bereich. Die Glomeruli waren normal; in den Henleschen Schleifen wurden diffuse Schwellungen des Epithels und Epithelregenerationen festgestellt. Nach ca. 12-monatiger Inhalation traten charakteristische Harnblasenveränderungen auf: das Epithel war nun mehrschichtig und proliferierend und das Bindegewebe nahm zu. Die Harnblase zeigte das typische Bild einer chronischen Entzündung. Bei einem Tier wurde nach 20-monatiger Exposition ein gutartiger Harnblasenpolyp, bestehend aus Bindegewebe mit einer Hülle aus mehrschichtigem irregulärem Epithel, sowie eine starke Entzündung der Harnblasenschleimhaut festgestellt [46].

5 Hunde erhielten über einen Zeitraum von 21 Monaten tägliche orale Gaben (an 5 Tagen/Woche) von je 300-320 mg 1-Naphthylamin (2 Tiere: technisches Produkt mit 7-9 % 2-Naphthylamin; 3 Tiere: reines 1-Naphthylamin) und wurden anschließend auf Veränderungen der Harnblase untersucht. Bei jeweils 1 Tier/Behandlungsgruppe wurde durch Zystoskopie eine teilweise Verfärbung der Harnblasenschleimhaut festgestellt. Weder zystoskopisch noch durch Harnuntersuchung ergaben sich Anzeichen für eine Blasenumbildung. Bei der Biopsie der verfärbten Harnblasenregionen wurden lediglich lymphoide Hyperplasien, jedoch keinerlei Blasenepithel-Veränderungen, festgestellt. Bei Versuchsende nach insgesamt 4½ - jähriger Applikation wies keines der Tiere Harnblasentumoren auf [47,48].

Je 4 männliche und 4 weibliche Beagle-Hunde erhielten tägliche orale Gaben von je 0 (Gruppe I; Kontrolle) bzw. ca. 20 mg 1-Naphthylamin/kg KGW (Gruppe 2: gereinigt (ca. 5 ppm 2-Naphthylamin); Gruppe 3: mit 0,5 % 2-Naphthylamin; Gruppe 4: mit 6 % 2-Naphthylamin) an 5 Tagen/Woche über einen Zeitraum von 109 Monaten. Die Körpergewichtsentwicklung sowie die hämatologischen Parameter unterschieden sich nicht von den Kontrollwerten. Die Serumaktivitäten von Alkalischer Phosphatase, Alaninaminotransferase und Ornithincarboxyltransferase zeigten einen

vorübergehenden Anstieg in allen Dosisgruppen. Bei je einem Tier in den Gruppen 2 und 4 trat Hämaturie auf verbunden mit Anämie; bei der Sektion dieser Tiere wurden Schädigungen der Harnblase festgestellt. Die Sektion der bei Versuchsende getöteten Tiere erbrachte für 1 Tier der Gruppe 2 ein Blutgerinnsel in der Harnblase und Rötung des Blasenepithels. Bei 2 Hunden der Gruppe 3 wurden rötlich verfärbte Nodulen auf der Schleimhautoberfläche und bei 2 Hunden der Gruppe 2 wurden papillenförmige Ausstülpungen der Schleimhaut in der Harnblase festgestellt. Jeweils bei 2 der 8 Tiere der Gruppen 3 und 4 traten vereinzelt Hämangiosarcome bzw. frühe Carcinome in der Harnblase auf. Bei jeweils 1 Tier dieser beiden Dosisgruppen wurde eine Hyperplasie des Harnleiterepithels diagnostiziert. Pathologische Veränderungen anderer Organe traten nicht auf. Die Tumorinzidenzen für die Tiere der Gruppen 2-4 unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Demgegenüber traten bei allen im Rahmen eines Zusatzversuchs mit reinem 2-Naphthylamin behandelten Hunden Blasentumoren auf [49].

Bei je 3 männlichen und 3 weiblichen Beagle-Hunden, die über einen Zeitraum von ca. 9 Jahren tägliche (an 5 Tagen/Woche) orale Gaben von 15 mg 1-Naphthylamin ( $\beta$ -Naphthylamin-Gehalt < 0,04 %)/ kg KGW erhalten hatten, wurden, abgesehen von einer starken Lipofuchsin-Akkumulation in der Leber aller 6 Tiere, keine substanzbedingten pathologischen Veränderungen der Harnblase oder anderer Organe festgestellt. Kontrollen wurden in diesem Versuch nicht mitgeführt [50].

#### **7.4 Genotoxizität**

Zur Frage der genotoxischen Wirkung *in vitro* liegen zu den verschiedenen Endpunkten sowohl negative als auch positive Befunde vor. Offensichtlich spielt bei nahezu allen Testsystemen das jeweilige Ausmaß der Umsetzung von 1-Naphthylamin zu reaktiven Folgeprodukten durch enzymatische oder auch durch nichtenzymatische Prozesse eine entscheidende Rolle, was auch die große Variabilität der Testergebnisse erklärt. Nach *i.p.*-Applikation kommt es bei Mäusen zur DNA-Schädigung in Leber und Niere, wahrscheinlich bedingt durch kovalente Bindung von reaktiven Metaboliten an die DNA. Auch unter *in vitro*-Bedingungen führt 1-Naphthylamin zur DNA-Schädigung und zu erhöhter DNA-Reparatur-Synthese. Von den 8 vorliegenden *in vivo*-Mikronucleus-Testen zeigen 2 ein fragliches Ergebnis, alle anderen sind negativ. Es gibt nur wenige schwache Hinweise auf eine chromosomenschädigende Wirkung von 1-Naphthylamin *in vivo*.

Tabelle 3:

Ergebnisse aus bakteriellen Punktmutationstesten mit 1-Naphthylamin, N-Hydroxy-1-naphthylamin und 1-Nitroso-naphthalin

Indikator-Organismus	Dosisbereich (µg/Platte)	Aktivierung	Ergebnis	Lit.
<b>1-Naphthylamin</b>				
S.typh. TA98, TA100, TA1535,TA1537	20-12500 (99,5 % rein)	mit u. ohne (Rattenleber)	-	[51]
S.typh. TA98,TA100	10-666	ohne	-	[52,53]
S.typh. TA98,TA100	10-666	Hamsterleber	+	
S.typh. TA98	10-666	Rattenleber	-	
S.typh. TA100	10-666 (> 99 % rein)	Rattenleber	+	
S.typh. TA98,TA100	1-1000 1-1000 (gereinigt)	ohne Rattenleber	- (+)	[54]
S.typh. TA98,TA1538	5	Rattenleber	-	[55]
S.typh. TA 100,TA1535	1 (rekristallisiert)	Rattenleber	+	
S.typh. TA98,TA100, TA1535,TA1537	4,3-430 (> 97 % rein)	mit u. ohne (Rattenleber)	-§	[56]
S.typh. TA100	40# 40\$ (> 99 % rein)	Rattenleber Rattenleber	+ +	[57]
S.typh. TA1535,TA1538	1,8-72	Rattenleber	-	[58]
S.typh. TA100	1,8-72 (gereinigt)	Rattenleber	+	
S.typh. TA98,TA100	6,25-100	ohne	-	[59]
S.typh. TA98	6,25-100	Rattenleber	(+)	
S.typh. TA100	6,25-100 (90 % rein)	Rattenleber	+	
S.typh. TA98,TA100	10-200 10-200 (gereinigt)	ohne Harnblasen-Epi- thelzellen/Rind	- -	[60]
S.typh. TA98,TA100	? (gereinigt)	ohne Rattenleber	- +	[61]
S.typh. TA98	0,2-50 (> 95 % rein)	Rattenleber	+	[62]

**N-Hydroxy-1-naphthylamin**

S.typh. TA1535	10-25	mit u. ohne (Rattenleber)	+	[63]
S.typh. TA1538	25	ohne	-	
S.typh. TA1538	10-25	Rattenleber	+	
S.typh. TA1535,TA1537, TA1538	25	ohne	+	[64]
S.typh. TA98,TA98NR, TA100,TA100NR	3,3-33,3	ohne	+	[65]
S.typh. TA96,TA98, TA100,TA102	?	ohne	+	[66]
S.typh. TA97,TA98, TA100	?	ohne	+	[67]
E.coli A11,A12,A38	100 µg/ml	ohne	+	[68]
E.coli A23	100 µg/ml	ohne	-	
E.coli A11,A12,A23, B14,B36	?	ohne	+*	[41]
E.coli A53,B6	?	ohne	-*	
E.coli A11,A12,A23, A53,B6,B14,B36	?	ohne	+	
E.coli (Purin-abhängig)	?	ohne	+§	[69]
E.coli (His-, Met-)	?	ohne	-§	
<b>1-Nitrosnaphthalin</b>				
S.typh. TA1530,TA1531 TA1532,TA1534,hisD3052	500 200	ohne ohne	-* -	[70]
S.typh. TA90,TA97,TA98, TA2637	1-2,5	ohne	+	[71]
S.typh. TA1537	1-2,5	ohne	-	
*) Qualitativer Spot-Test				
#) Prüfmuster 99,8 % rein				
§) Prüfmuster mit HPLC gereinigt				
§) Spot-Test				

Im Host-Mediated Assay an männlichen Swiss-Webster-Mäusen führte die einmalige orale Gabe von 167 mg 1-Naphthylamin/kg KGW zu einer statistisch signifikant erhöhten Rekombinationsrate bei i.p.applizierten *S. typhimurium* TA 1538, jedoch nicht bei *S. cerevisiae* D3. Nicht mutagen wirkte die i.m.-Injektion von 125 mg 1-Naphthylamin/kg KGW an i.p.-applizierten *S. typhimurium* TA 1530 bzw. TA 1538 bzw. die orale Gabe von 396 mg N--Hydroxy-1-naphthylamin/kg KGW an i.p.-applizierten *S. typhimurium* TA 1538 oder *S. cerevisiae* D3 [34].

Die vorherige Inkubation von 1-Naphthylamin mit Nitrit im vierfachen molaren Überschuss führte im Ames-Test an den *S. typhimurium*-Stämmen TA98 und TA100 ohne Zusatz von S9-Mix zu einer schwachen mutagenen Wirkung [72].

Ein Prophagen-Induktionstest an einem lysogenen *E. coli*-Stamm verlief mit 0,2-2 mg 1-Naphthylamin/ml in Gegenwart von Rattenleber-S9-Mix negativ [73].

Die Behandlung mit N-Hydroxy-1-naphthylamin führte bei *Salmonella typhimurium* Q1 (lysogener Stamm enthaltend Prophage P22) zur Inaktivierung der Bakterien und zur Prophagen-Induktion. Die Behandlung der isolierten Bakteriophagen P22 bzw. P221 führte zu deren Inaktivierung [74].

N-Hydroxy-1-Naphthylamin zeigte bei einer Konzentration von 25 µg/ml zwar eine toxische, jedoch keine mutagene Wirkung gegenüber Bakteriophage T4 in *E. coli* BB [75].

Auch in einem Test am lysogenen Stamm *E. coli* W1709 führte die Inkubation mit 0,5 µg N-Hydroxy-1-naphthylamin/ml zu einer Prophagen-Induktion [76].

### DNA-Schädigungs-Tests an Bakterien

Abgesehen von einigen positiven Befunden an *B. subtilis* [77-80] ist 1-Naphthylamin in Rec-Assays inaktiv [81-85]. Während N-Hydroxy-1-naphthylamin im Pol A1--Test ohne Zusatz von S9-Mix DNA-schädigend wirkt [63], ist 1-Naphthylamin in diesem Testsystem nur in Suspensionskultur und in Gegenwart von S9-Mix aktiv [63,86-88]. Tests mit 1-Naphthylamin an reparaturdefizienten *E. coli*-Stämmen lieferten widersprüchliche Ergebnisse [89-91].

### Punktmutationstests an Eukaryonten

Tabelle 4:

Ergebnisse aus Punktmutationstesten mit 1-Naphthylamin bzw. N-Hydroxy-1-naphthylamin an Eukaryonten

Indikator-Organismus	Dosisbereich (µg/ml)	Aktivierung	Ergebnis	Lit.
<b>1-Naphthylamin</b>				
<i>S. cerevisiae</i>	29 *	ohne	+'	[92]
<i>S. cerevisiae</i>	80 *	ohne	+°	
<i>S. cerevisiae</i>	200	ohne	-	[93]
<i>S. cerevisiae</i>	88,9-889	mit u. ohne (Rattenleber)	-	[94]
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	0,005-0,5	mit u. ohne (Rattenleber)	-	[95]
<i>Neurospora crassa</i> / ruhende Conidien	57	ohne	-	[96]

Indikator-Organismus	Dosisbereich (µg/ml)	Aktivierung	Ergebnis	Lit.
vegetative Kultur	29-57	ohne	(+)	
Arabidopsis-Samen	?	ohne	+	[97]
Ovarzellen des Chines. Hamsters	10-25 10-25	ohne Rattenleber	- +	[98]
V79-Zellen des Chines. Hamsters	86-430 143 (90 % rein)	ohne Rattenleber	- +	[99]
V79-Zellen des Chines. Hamsters	20 1-20	ohne Rinder-Blasen- epithelzellen	- -	[100]
L5178Y Maus-Lymphom- Zellen	?	mit u. ohne (Rattenleber)	-/?	[101]
L5178Y Maus-Lymphom- Zellen	44,5-250 0,5-3	ohne Rattenleber	+ +	[102]
<b>N-Hydroxy-1-naphthylamin</b>				
Neurospora crassa/ ruhende Conidien	43-57	ohne	+	[96]
<sup>1)</sup> Petite-Mutanten <sup>o)</sup> Canavanin-resistente Mutanten <sup>*)</sup> Inkubation im Udenfriend-Hydroxylierungs-Medium in Gegenwart von Sauerstoff				

Im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test an *Drosophila melanogaster* wirkte 1-Naphthylamin nicht mutagen [103-105].

An der Seidenraupe zeigte 1-Naphthylamin keine mutagene Wirkung (keine näheren Angaben) [77,78].

### Genotoxizitätstests an Hefe

In den meisten vorliegenden Genotoxizitätstests an Hefestämmen führt 1-Naphthylamin zu einer erhöhten mitotischen Rekombinationsrate [106-110]; dem stehen jedoch auch negative Befunde gegenüber [111,112]. Erwartungsgemäß verlief ein Test mit N-Hydroxy-1-naphthylamin positiv [111].

### Tests auf DNA-Schädigung bei Säugern in vivo

Bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die eine einmalige i.p.-Injektion von 400 mg 1-Naphthylamin/kg KGW erhalten hatten, konnte mittels alkalischer Elutionsmethode keine signifikante Schädigung der DNA in der Leber nachgewiesen werden (Untersuchungszeitpunkt: 4 bzw. 24 Stunden nach der Applikation). Allerdings wiesen die Lebern fokale Nekrosen auf [59].

Bei jungen CBA-Mäusen, die eine einmalige orale Gabe von 130 mg 1-Naphthylamin erhalten hatten, ließ sich durch die nach 24 Stunden durchgeführte i.p.-Injektion von <sup>3</sup>H-Thymidin und nach 50 Minuten folgende Autoradiographie von Nierentubuli-Epithel-Dünnschnitten keine Hemmung der DNA-Synthese feststellen [113].

In einem weiteren Test an jungen CBA-Mäusen mit ähnlichem Versuchsaufbau (1-Naphthylamin-Gabe i.p.; <sup>3</sup>H-Thymidin-Injektion nach 15 Stunden; Autoradiographie zusätzlich an Leberepithel-Dünnschnitten) führte 1-Naphthylamin zu einer Hemmung der DNA-Synthese in beiden Organen [114].

12 männliche Swiss-Mäuse erhielten eine einmalige i.p.-Injektion von 150 mg 1-Naphthylamin (90 % rein)/kg KGW und wurden nach 4 Stunden getötet. Anschließend wurden aus Leber, Niere und Lunge die Zellkerne isoliert und eine alkalische Elution zum Nachweis von DNA-Einzelstrangbrüchen durchgeführt. Die DNA-Schädigung war in der Leber am stärksten, gefolgt von Niere; in der Lunge waren keine Schädigungen nachweisbar [115].

### **Tests auf DNA-Schädigung an Säugerzellen in vitro**

Die Inkubation von frisch isolierten Rattenhepatocyten mit 430 µg 1-Naphthylamin/ml führte zu einer Schädigung der DNA, die mit Hilfe der alkalischen Elutionsmethode nachgewiesen wurde. Bei niedriger Konzentration (4,3 bzw. 43 µg/ml) verlief der Test negativ [116].

Auch die 2-stündige Inkubation von V79-Zellen des Chinesischen Hamsters mit 14,3-143 µg 1-Naphthylamin/ml in Gegenwart von Rattenleber-S9-Mix führte zu Schädigungen der DNA, die durch die alkalische Elutionsmethode nachweisbar waren [117].

Die 18-stündige in vitro-Vorbehandlung von Hamster-Embryo-Zellen mit 100-400 µg 1-Naphthylamin/ml führte zu einer erhöhten Zelltransformationsrate nach Infektion mit Simian Adenovirus SA 7 [118].

Die 4-tägige Inkubation von SV40-transformierten Hamster-EmbryoZellen mit 100 µg 1-Naphthylamin/ml führte zu keiner DNA-Amplifikation [119].

Die Inkubation von C3H2K-Mäuse-Nierenzellen mit 1-100 µg 1--Naphthylamin führte nicht zu einer erhöhten Infektionsrate der Zellen nach Zugabe von Maus-Leukämie-Virus (MLV) [120].

Die Inkubation von Humanhautfibroblasten mit N-Hydroxy-1-naphthylamin führte zu einer DNA-Reparatur-Synthese in den Zellen [121].

Die 1-stündige Behandlung einer 1-Naphthylamin (> 95 % rein)Lösung mit Ozon führte zur Bildung von reaktiven Folgeprodukten, die ihrerseits bei Inkubation mit Humanlungenfibroblasten DNA-Strangbrüche zur Folge hatten. Die Vorbehandlung des 1-Naphthylamins mit Luft statt Ozon blieb ohne Effekt [122].

Die Ergebnisse aus UDS-Testen in vitro mit 1-Naphthylamin sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5:

UDS-Test-Ergebnisse in vitro mit 1-Naphthylamin

Testsystem	Dosisbereich (µg/ml)	Aktivierung	Ergebnis	Lit.
Rattenhepatocyten	?	ohne	+	[123]
Rattenhepatocyten	0,1-1000	ohne	+	[124, 125]
Rattenhepatocyten	7-43 (90 % rein)	ohne	-	[126-128]
Rattenhepatocyten	5-50	ohne	-	[129]
Rattenhepatocyten	max. 7,2	ohne	-	[130]
Maus-Hepatocyten	?	ohne	-	[131]
Hamster-Hepatocyten	?	ohne	-	
Maus-Hodenzellen	0,14-143	ohne	-	[132]
Hamsterhepatocyten	7-43 (90 % rein)	ohne	+	[126- 128]
Humanfibroblasten	0,3-6	mit u. ohne (Rattenleber)	-	[133]
Humanfibroblasten	0,001-1000	Rattenleber	+	[134]
Humanfibroblasten	20	Rattenleber	+	[135]
Humanfibroblasten	12,50-200 6,25-100	ohne Rattenleber	- +	[136]
Humanfibroblasten	0,014-143	ohne	-	[137]
HeLa-Zellen	0,1-100 0,1-100	ohne Rattenleber	- +	[138]

## Zellfreie Systeme

Während die Behandlung von DNA mit 1-Naphthylamin keinen Einfluss auf die thermische Stabilität und die Primer-Funktion der DNA hat, führt die Inkubation mit dem Metaboliten N-Hydroxy-1-naphthylamin zu Veränderungen dieser beiden Parameter [68].

Die Behandlung von Kalbsthymus-DNA mit 1-Naphthylamin in 66 % Ameisensäure führt zur Apurinsäure-Bildung mit nachfolgender Freisetzung von Orthophosphat [139].

Die Inkubation von Kalbsthymus-DNA mit N-Hydroxy-1-naphthylamin (5 mg/ml) führte zur Bildung des Adduktes N-(Guanin-C<sup>8</sup>-yl)-1-naphthylamin [140].



## Mikronucleus-Tests

Von den insgesamt 6 vorliegenden Mikronucleus-Testen an Mäusen mit oraler bzw. i.p.-Applikation von 1-Naphthylamin verliefen 4 negativ und 2 Tests lieferten fragliche Ergebnisse. Auch im Test an der Ratte sowie im Test an der Pflanze Tradescantia führte 1-Naphthylamin zu keiner Erhöhung der Mikronuclei-Rate.

Im Mikronucleus-Test an der Pflanze Tradescantia führte 1-Naphthylamin in Konzentrationen von 716-7160 µg/ml zu keiner Erhöhung der Mikronuclei-Rate, möglicherweise bedingt durch die aufgrund zu hoher Dosierung hervorgerufene Phytotoxizität [141].

Ein Mikronucleus-Test in vivo mit 1-Naphthylamin verlief bei der Ratte negativ (keine näheren Angaben) [77,78].

Bei jungen Mäusen, die eine einmalige orale Gabe von 1-Naphthylamin im Bereich der maximalen tolerierten Dosis (MTD) erhalten hatten, wurden nach 24 Stunden keine erhöhten Mikronuclei-Raten im Knochenmark und kein vermehrtes Auftreten von Zellkern-Anomalien in Harnblase, Leber, Darm oder Lunge festgestellt [142].

Die i.p.-Injektion von 25 mg 1-Naphthylamin/kg KGW führte bei der Maus zu einer Erhöhung der Mikronuclei-Rate im Knochenmark. Da nur eine Dosis getestet und das Versuchsergebnis nur qualitativ berichtet wurde, ist die Studie nicht validierbar [143].

An jungen Inzucht-Mäusen wurde ein Mikronucleus-Test durchgeführt. Dazu erhielten jeweils 8 Tiere/Dosisgruppe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine i.p.-Injektion von 50-300 mg 1-Naphthylamin/kg KGW. 4 Stunden nach der letzten Injektion wurden jeweils 4 Tiere/Dosisgruppe getötet und die Mikronucleirate im Knochenmark bestimmt. Unter diesen Bedingungen zeigte 1-Naphthylamin keine clastogene Wirkung. Die restlichen Tiere wurden am 35. Tag nach der letzten Applikation getötet zur Durchführung eines Spermien-Anomalitäts-Tests (siehe Kapitel 7.5) [144].

Bei männlichen ICR-Mäusen, die eine einmalige i.p.-Injektion von 12,5-50 mg 1-Naphthylamin/kg KGW erhalten hatten, war die Mikronuclei-Rate in der 12,5 mg/kg-Gruppe nicht signifikant und in der 25 mg/kg-Gruppe deutlich erhöht. Bei den Tieren der höchsten Dosis lag die Rate im Bereich der Kontrollen [145].

B6C3F1-Mäuse erhielten 2 i.p.-Injektionen von je 38,4 mg 1-Naphthylamin/kg KGW in 24-stündigem Abstand und wurden nach weiteren 24, 48 bzw. 72 Stunden getötet. Die Mikronuclei-Rate im Knochenmark war unverändert gegenüber den Kontrollen. Auch die einmalige Gabe von 76,8 mg 1-Naphthylamin/kg KGW blieb ohne Effekt [146].

Bei je 2 männlichen und 2 weiblichen CD-1-Mäusen, die zwei i.p.-Injektionen von je 12,5; 25 bzw. 50 mg 1-Naphthylamin/kg KGW in 24-stündigem Abstand erhalten hatten und 6 Stunden nach der letzten Applikation getötet worden waren, wurde keine erhöhte Rate an Mikronuclei im Knochenmark festgestellt [147].

### **Tests auf chromosomenschädigende Wirkung in vivo**

Während 3 SCE-Tests mit i.p.-Applikation von 1-Naphthylamin an Mäusen bzw. an Kaninchen negativ verliefen, wurde in einem anderen Test an Mäusen eine dosisabhängig erhöhte SCE-Rate im Knochenmark festgestellt.

Bei männlichen BALB/c-Mäusen führte die i.p.-Injektion von 1-Naphthylamin in Dosierungen von 1-155 mg/kg KGW zu keiner erhöhten Rate an Schwesterchromatid-Austauschen im Knochenmark [148].

Bei männlichen CBA/J-Mäusen, die eine einmalige i.p.-Injektion von 0,03-56 mg 1-Naphthylamin/kg KGW erhalten hatten, wurde weder im Knochenmark noch in der Leber (mit und ohne vorherige partielle Hepatectomie) eine erhöhte Schwesterchromatid-Austauschrate festgestellt [149].

Bei männlichen Swiss-Mäusen, die eine einmalige i.p.-Injektion von 37,5 bzw. 75 mg 1-Naphthylamin (90 % rein)/kg KGW erhalten hatten, wurde eine dosisabhängig erhöhte Schwesterchromatid-Austauschrate im Knochenmark festgestellt [150].

In den peripheren Blutlymphozyten von Kaninchen, die eine einmalige i.p.-Injektion von 5-20 mg 1-Naphthylamin/kg KGW erhalten hatten, wurde keine erhöhte Schwesterchromatid-Austauschrate festgestellt [151].

### **Tests auf chromosomenschädigende Wirkung in vitro**

In den vorliegenden zytogenetischen Tests an Säugerzellen in vitro zeigt 1-Naphthylamin eine meist nur schwach ausgeprägte, aber statistisch signifikante chromosomenschädigende Wirkung.

Im in vitro-Chromosomenaberrationstest an Rattenleber RL1-Zellen zeigte 1-Naphthylamin im Konzentrationsbereich von 25-100 µg/ml eine chromosomenschädigende Wirkung [152].

Ein in vitro-Clastogenitätstest an RL1-Rattenleberzellen mit 1-Naphthylamin in Konzentrationen von 25-100 µg/ml führte in Abwesenheit von S9-Mix zu einer statistisch signifikant erhöhten Chromosomenaberrationsrate [153].

Die 48-stündige Inkubation von Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters mit 0,06 mg 1-Naphthylamin/ml führte zu einem geringfügigen Anstieg der Chromosomenaberrationsrate (6 % der Zellen mit Chromosomenaberrationen) [154].

Die 1-stündige Inkubation von CHO-Zellen mit 17-167 µg 1-Naphthylamin/ml führte nur in Gegenwart von Rattenleber-S9-Mix zu einer leicht, aber statistisch signifikant erhöhten Rate an Schwesterchromatid-Austauschen und an Chromosomenaberrationen [155].

Nach 24-stündiger Inkubation von CHO-Zellen mit 0,01-100 µg 1-Naphthylamin/ml ohne Zusatz von S9-Mix, nicht jedoch nach 1-stündiger Inkubation mit bzw. ohne Zusatz von S9-Mix, kam es zu einer statistisch signifikant erhöhten Schwesterchromatid-Austauschrate [156].

Die 24-stündige Inkubation von verschiedenen humanen permanenten Blooms-Syndrom B-Lymphoblastoid-Zelllinien mit 0,002-186 µg 1-Naphthylamin/ml führte sowohl mit als auch ohne Zusatz von Rattenleber-S9-Mix zu einer deutlich erhöhten Schwesterchromatid-Austausch- und Chromosomenaberrations-Rate [157].

## **7.5 Reproduktionstoxizität**

Zur Frage der reproduktionstoxischen Wirkung von 1-Naphthylamin liegen lediglich 3 Tests auf Spermien-Anomalien an Mäusen mit i.p.-Applikation vor. Nur in einer dieser Studien wird über eine signifikant erhöhte Inzidenz an Anomalien berichtet.

Die Behandlung von Eiern oder Larven der Hausgrille mit 1-Naphthylamin führt zu keinen makroskopisch sichtbaren Missbildungen.

5 männliche (CBA X BALB/c)F1-Mäuse erhielten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen eine i.p.-Injektion von je 10-100 mg 1-Naphthylamin/ kg KGW. 5 Wochen nach der letzten Applikation wurden die Tiere getötet und das Sperma untersucht. Die höchste verwendete Dosis wirkte letal. Es wurde eine geringfügig und nicht dosisabhängig erhöhte Inzidenz an Spermienkopfanomalien festgestellt; insgesamt wurde das Testergebnis als negativ bewertet [158,159].

Je 4 männliche B6C3F1-Mäuse erhielten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je eine i.p.-Injektion von je 25-400 mg 1-Naphthylamin/kg KGW und wurden 35 Tage nach der 1. Applikation getötet. Es wurde keine erhöhte Inzidenz an Spermienkopf-Anomalien festgestellt [160,161].

Bei 4 jungen Mäusen, die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine i.p.-Injektion von 50-300 mg 1-Naphthylamin/kg KGW erhalten hatten und am 35. Tag nach der letzten Applikation getötet worden waren, wurden vermehrt Spermien-Anomalien festgestellt [142].

Die Behandlung von Eiern oder Embryonen der Hausgrille mit 1-Naphthylamin führte zu keinen makroskopisch sichtbaren Missbildungen [162].

## **8. Bewertende Zusammenfassung der toxikologischen Daten und Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes (ARW)**

1-Naphthylamin wird unabhängig vom Applikationsweg relativ rasch resorbiert. Anders als bei dem krebserzeugenden 2-Naphthylamin sind in Versuchen mit 1-Naphthylamin bei mehreren Spezies in vitro und in vivo nur geringe Mengen an N-Oxidationsprodukten nachweisbar. Demgegenüber dominiert bei 1-Naphthylamin die Hydroxylierung des aromatischen Rings an der 2- und 4-Stellung mit nachfolgender Bildung der Konjugate mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Die Tatsache, dass 1-Naphthylamin im Gegensatz zu 2-Naphthylamin keine deutliche cancerogene Wirkung besitzt, ist wahrscheinlich bedingt durch die nur sehr schwache N-Hydroxylierungsaktivität, die ihrerseits die Bildung von nur sehr geringen Mengen an reaktiven Metaboliten zur Folge hat.

In der Vergangenheit enthielt technisches 1-Naphthylamin 4-10 % 2-Naphthylamin. Neuere Produktionsmethoden führten zu einer drastischen Senkung des Gehalts an 2-Naphthylamin. Der meist nicht genau bekannte 2-Naphthylamin-Gehalt im

verwendeten bzw. untersuchten Produkt erschwert die Bewertung der vorliegenden epidemiologischen Studien sehr. Zwar ist für den Umgang mit 1-Naphthylamin eine erhöhte Blasenkrebs-Rate beschrieben worden, aber das verwendete 1-Naphthylamin enthielt eine nennenswerte Menge an 2-Naphthylamin.

1-Naphthylamin ist akut nur mäßig toxisch mit LD<sub>50</sub>-Werten bei der Ratte von 200-1000 mg/kg KGW nach oraler bzw. dermaler Applikation. Als Vergiftungssymptome treten bei hoher Dosierung Sedation, Tremor, verringerte Atemfrequenz und Diarrhoe auf. 1-Naphthylamin ist ein schwacher Methämoglobinbildner, wirkt nicht hautreizend und nur leicht augenreizend und zeigt im Magnusson-Kligman-Test am Meerschweinchen eine hautsensibilisierende Wirkung.

Zur subakuten und zur subchronischen Toxizität von 1-Naphthylamin liegen keine verwertbaren Informationen vor.

Im chronischen Versuch führt die orale 1-Naphthylamin-Gabe zu Schädigungen der Leber (Leberzell-Dystrophie, Leberverfettung, Lipofuchsin-Akkumulation) und die chronische Inhalation zu Veränderungen hämatologischer Parameter, zu desquamativer Pneumonie, Lungenabzessen sowie zu chronischen Entzündungen in Nieren und Harnblase, teilweise verbunden mit Hämaturie und Albuminurie. Im Gegensatz zu den Metaboliten N-Hydroxy-1-naphthylamin und 1-Nitrosonaphthalin zeigt 1-Naphthylamin in Kurzzeit- oder Langzeit-Cancerogenese-Studien keine deutliche cancerogene Wirkung.

Zur Frage der genotoxischen Wirkung in vitro liegen zu den verschiedenen Endpunkten sowohl negative als auch positive Befunde vor. Offensichtlich spielt bei nahezu allen Testsystemen neben dem 2-Naphthylamin-Gehalt des verwendeten Prüfmusters auch das jeweilige Ausmaß der Umsetzung von 1-Naphthylamin zu reaktiven Folgeprodukten durch enzymatische oder auch durch nicht-enzymatische Prozesse eine entscheidende Rolle, was auch die große Variabilität der Testergebnisse erklärt. Nach i.p.-Applikation kommt es bei Mäusen zur DNA-Schädigung in Leber und Niere, wahrscheinlich bedingt durch kovalente Bindung von reaktiven Metaboliten an die DNA. Auch unter in vitro-Bedingungen führt 1-Naphthylamin zur DNA-Schädigung und zu erhöhter DNA-Reparatur--Synthese. Von den 8 vorliegenden in vivo-Mikronucleus-Testen zeigen 2 ein fragliches Ergebnis, alle anderen sind negativ. Es gibt nur wenige, meist schwache Hinweise auf eine chromosomenschädigende Wirkung von 1-Naphthylamin in vivo.

Zur Frage der reproduktionstoxischen Wirkung von 1-Naphthylamin liegen lediglich 3 Tests auf Spermien-Anomalien an Mäusen mit i.p.-Applikation vor. Nur in einer dieser Studien wird über eine signifikant erhöhte Inzidenz an Anomalien berichtet.

Bei der Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes (ARW) bleiben die Ergebnisse der chronischen Inhalationsstudie an Kaninchen [46] wegen gravierender methodischer Mängel (nur 2 Tiere exponiert; Konzentration und Reinheit des 1-Naphthylamins unbekannt) unberücksichtigt.

In Langzeitstudien haben sich keine deutlichen Hinweise auf eine cancerogene Wirkung von 1-Naphthylamin ergeben, obwohl von der Bildung geringer Mengen an reaktiven Metaboliten (N-Hydroxylierungsprodukte) im Säugerstoffwechsel ausgegangen werden muss. Da bei einer 1-Naphthylamin-Inhalation mit keinen lokalen Effekten am Atemtrakt, sondern nur mit systemischen Wirkungen gerechnet werden muss, kann für die Ableitung eines Richtwertes der in chronischen oralen Studien mit gereinigtem 1-Naphthylamin an Hunden [49,50] festgestellte NOEL von

ca. 15 mg/kg KGW/Tag zugrundegelegt werden. Aufgrund des Wirkprofils der Substanz und angesichts weiterhin bestehender Unsicherheiten im Zusammenhang mit der möglichen Bildung von geringen Mengen an reaktiven Metaboliten im Sauerstoffwechsel wird unter Einbeziehung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes für 1-Naphthylamin ein Arbeitsplatzrichtwert (ARW) von 1 mg/m<sup>3</sup> (= 0,17 ppm) mit Spitzenbegrenzung nach Kategorie II,1 festgelegt. Dieser Richtwert gilt nur für den reinen Stoff, der mit weniger als 100 ppm 2-Naphthylamin verunreinigt ist. Wegen der deutlichen systemisch-toxischen Wirkung bei dermalen Exposition erfolgt der Zusatz H und wegen der hautsensibilisierenden Wirkung im Tierversuch der Zusatz S.

## 9 Literatur

- [1] WHO-IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7, 67 u. 260-261 (1987)
- [2] Radomski, J.L. u. Brill, E.: Science 167, 992-993 (1970)
- [3] Radomski, J.L. u. Brill, E.: Arch. Toxikol. 28, 159-175 (1971)
- [4] Kadlubar, F.F., Miller, J.A. u. Miller, E.C.: Cancer Res. 37, 805-814 (1977)
- [5] Poupko, J.M., Hearn, W.L. u. Radomski, J.L.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 50, 479-484 (1979)
- [6] Radomski, J.L.: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19, 129-157 (1979)
- [7] Weisburger, J.H. u. Weisburger, E.K.: Pharmacol. Rev. 25, 1-66 (1973)
- [8] Uehleke, H.: Arzneim.-Forsch. 19, 1033-1039 (1969)
- [9] Frederick, C.B., Mays, J.B. u. Kadlubar, F.F.: Anal. Biochem. 118, 120-125 (1981)
- [10] Hix, C., Oglesby, L., MacNair, P., Sieg, M. u. Langenbach, R.: Carcinogenesis 4, 1401-1407 (1983)
- [11] Radomski, J.L., Deichmann, W.B., Altman, N.H. u. Radomski, T.: Cancer Res. 40, 3537-3539 (1980)
- [12] Nakayama, T., Kimura, T., Kodama, M. u. Nagata, C.: GANN 73, 382-390 (1982)
- [13] Lilienblum, W. u. Bock, K.W.: Biochem. Pharmacol. 33, 2041-2046 (1984)
- [14] Clayson, D.B. u. Ashton, M.J.: Acta Unio Internat. Contra Cancrum 19, 539-542 (1963)
- [15] Radomski, J.L., Brill, E. u. Deichmann, W.B.: in: Bladder Cancer. A Symposium. (Lampe, K.F., Hrsg.), Aesculapius Publishing Co., Birmingham/Alabama (USA), Kap. 5, Seite 80-89 (1967)
- [16] Deichmann, W.B. u. Radomski, J.L.: J. Nat. Cancer Inst. 43, 263-269 (1969)
- [17] Bock, K.W., Bock-Hennig, B.S., Lilienblum, W., Pfeil, H. u. Volp, R.F.: Adv. Exp. Med. Biol. 136 A, 53-73 (1982)

- [18] Bock, K.W., Bock-Hennig, B.S., Fischer, G., Lilienblum, W. u. Schirmer, G.: Adv. Exp. Med. Biol. 197, 171-184 (1986)
- [19] [Kadlubar, F.F., Miller, J.A. u. Miller, E.C.: Cancer Res. 36, 2350-2359 (1976)
- [20] Kadlubar, F.F., Melchior Jr., W.B., Flammang, T.J., Gagliano, A.G., Yoshida, H. u. Geacintov, N.E.: Cancer Res. 41, 2168-2174 (1981)
- [21] Scott, T.S.: Elsevier Monographs on Toxic Agents (Browning, E., Hrsg.): Carcinogenic and Chronic Toxic Hazards of Aromatic Amines. Elsevier, Amsterdam 1962
- [22] [22] Case, R.A.M., Hosker, M.E., McDonald, D.B. u. Pearson, J.T.: Br. J. Industr. Med. 11, 75-104 (1954)
- [23] Goldblatt, M.W.: Brit. J. Industr. Med. 6, 65-81 (1949) [
- [24] 24] Barsotti, M. u. Vigliani, E.C.: Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 5, 234-241 (1952)
- [25] Naito, S. u. Kumazawa, J.: Acta Urol. Jpn. 35, 2023-2031 (1989)
- [26] Kumar, S., Taylor, G., Hurst, W., Wilson, P. u. Costello, C.B.: Br. J. Ind. Med. 38, 167-169 (1981)
- [27] Evans, E.E.: J. Urol. 38, 212-215 (1937)
- [28] Di Maio, G.: Proc. 9th Int. Congr. Ind. Med. (London, 1948), 476-483 (1949)
- [29] Scott, T.S.: Br. J. Industr. Med. 9, 127-132 (1952)
- [30] [Vigliani, E.C. u. Barsotti, M.: Acta Unio Int. Contra Cancrum 18, 669-675 (1962)
- [31] Löser, E.: Bayer AG, unveröffentlichter Bericht vom 08.11.1978
- [32] Marhold, J.V.: Sbornik vysledku toxikologickeho vysetreni latek a pripravku. Prag (1972), Seite 67
- [33] Dieke, S.H., Allen, G.S. u. Richter, C.P.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 90, 260-270 (1947)
- [34] Simmon, V.F., Rosenkranz, H.S., Zeiger, E. u. Poirier, L.A.: J. Natl. Cancer Inst. 62, 911-918 (1979)
- [35] Bomhard, E.: Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 17771 vom 28.02.1989
- [36] Löser, E. u. Schmidt, W.M.: Bayer AG, unveröffentlichter Bericht vom 27.07.1984
- [37] Thyssen, J.: Bayer AG, unveröffentlichter Bericht vom 19.03.1979
- [38] Diesing, L.: Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 18360 vom 18.09.1989
- [39] Fitzhugh, O.G. u. Buschke, W.H.: Arch. Ophthalmol. 41, 572582 (1949)
- [40] [Brill, E., Radomski, J.L. u. MacDonald, W.E.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 18, 353-360 (1977)
- [41] Belman, S., Troll, W., Teebor, G. u. Mukai, F.: Cancer Res. 28, 535-542 (1968)
- [42] Belman, S., Troll, W., Teebor, G., Reinhold, R., Fishbein, B. u. Mukai, F.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 7, 6 (1966)

- [43] Bonser, G.M., Boyland, E., Busby, E.R., Clayson, D.B., Grover, P.L. u. Jull, J.W.: Br. J. Cancer 17, 127-136 (1963)
- [44] Bonser, G.M., Clayson, D.B. u. Jull, J.W.: Br. J. Cancer 10, 653-667 (1956)
- [45] Radomski, J.L., Brill, E., Deichmann, W.B. u. Glass, E.M.: Cancer Res. 31, 1461-1467 (1971)
- [46] Schar, W.: Le Cancer 7, 205-214 (1930)
- [47] Foulger, J.W. u. Fleming, A.J.: Haskell Laboratory of Industrial Toxicology, unveröffentlichter Bericht vom 14.01.1942
- [48] Gehrman, G.H., Foulger, J.H. u. Fleming, A.J.: Proc. 9th Int. Congr. Ind. Med., London 1948, Seite 472-475 (1949)
- [49] Purchase, I.F.H., Kalinowski, A.E., Ishmael, J., Wilson, J., Gore, C.W. u. Chart, I.S.: Br. J. Cancer 44, 592-901 (1981)
- [50] Radomski, J.L., Deichmann, W.B., Altman, N.H. u. Radomski, T.: Cancer Res. 40, 3537-3539 (1980)
- [51] Herbold, B.: Bayer AG, unveröffentlichter Bericht Nr. 10041 vom 02.07.1981
- [52] Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. u. Mortelmans, K.: Environ. Molec. Mutagen. 11 (Suppl. 12), 1-158 (1988)
- [53] [US-National Toxicology Program: Annual Plan for Fiscal Year 1986, NTP-86-086, Seite 66 (1986)
- [54] Connor, T.H., Ramanujam, V.M.S., Rinkus, S.J., Legator, M.S. u. Trieff, N.M.: Mutation Res. 118, 49-59 (1983)
- [55] Scribner, J.D., Fisk, S.R. u. Scribner, N.K.: Chem.-Biol. Interactions 26, 11-25 (1979)
- [56] Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. u. Enzell, C.R.: Toxicol. 15, 219-232 (1980)
- [57] Donahue, E.V., McCann, J. u. Ames, B.N.: Cancer Res. 38, 431-438 (1978)
- [58] El-Bayoumy, K., LaVoie, E.J., Tulley-Freiler, L. u. Hecht, S.S.: Mutation Res. 90, 345-354 (1981)
- [59] Parodi, S., Taningher, M., Russo, P., Pala, M., Tamaro, M. u. Monti-Bragadin, C.: Carcinogenesis 2, 1317-1326 (1981)
- [60] Poupko, J.M., Radomski, T., Santella, R.M. u. Radomski, J.L.: J. Natl. Cancer Inst. 70, 1077-1080 (1983)
- [61] Trieff, N.M., Biagi, G.L., Ramanujam, V.M.S., Connor, T.H., Cantelli-Forti, G., Clelia Guerra, M., Bunce III, H. u. Legator, M.S.: J. Molec. Toxicol. 2, 53-65 (1989)
- [62] Later, D.W., Pelroy, R.A., Stewart, D.L., McFall, T., Booth, G.M., Lee, M.L., Tedjamulia, M. u. Castle, R.N.: Environ. Mutagen. 6, 497-515 (1984)
- [63] Rosenkranz, H.S. u. Poirier, L.A.: J. Natl. Cancer Inst. 62, 873-891 (1979)
- [64] Simmon, V.F.: J. Natl. Cancer Inst. 62, 893-899 (1979)
- [65] McCoy, E.C., Rosenkranz, E.J., Petruzzo, L.A., Rosenkranz, H.S. u. Mermelstein, R.: Environ. Mutagen. 3, 499-511 (1981)

- [66] Massaro, M., McCartney, M., Rosenkranz, E.J., Anders, M., McCoy, E.C., Mermelstein, R. u. Rosenkranz, H.S.: Mutation Res. 122, 243-249 (1983)
- [67] [Rosenkranz, H.S., McCoy, E.C., Frierson, M. u. Klopman, G.: Environ. Mutagen. 7, 645-653 (1985)
- [68] Mukai, F. u. Troll, W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 163, 828-836 (1969)
- [69] Perez, G. u. Radomski, J.L.: Ind. Med. Surg. 34, 714-716 (1965)
- [70] Ames, B.N., Gurney, E.G., Miller, J.A. u. Bartsch, H.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 3128-3132 (1972)
- [71] Levin, D.E., Yamasaki, E. u. Ames, B.N.: Mutation Res. 94, 315-330 (1982)
- [72] Kato, T., Tadokoro, N., Tsutsui, M. u. Kikugawa, K.: Mutation Res. 249, 243-254 (1991)
- [73] Thomson, J.A.: Prog. Mut. Res. 1, 224-235 (1981)
- [74] [Yamamoto, N., Anderson, M.D. u. DiPaolo, J.A.: Mol. Pharmacol. 10, 640-647 (1974)
- [75] Corbett, T.H., Heidelberger, C. u. Dove, W.F.: Mol. Pharmacol. 6, 667-679 (1970)
- [76] Heinemann, B.: Appl. Microbiol. 21, 726-731 (1971)
- [77] Kawachi, T., Komatsu, T., Kada, T., Ishidate, M., Sasaki, M., Sugiyama, T. u. Tazima, Y.: Applied Methods in Oncology 3 (The Predictive Value of Short-Term Screening Tests in Carcinogenicity Evaluation (Williams, G.M. et al., Hrsg.; Elsevier, Amsterdam, 1980), 253-267
- [78] Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M. u. Sugiyama, T.: IARC Sci. Publ. 27, 323-330 (1980)
- [79] Kada, T., Hirano, K. u. Shirasu, Y.: Chemical Mutagens 6, 149-173 (1980)
- [80] Kada, T.: Prog. Mut. Res. 1, 175-182 (1981)
- [81] Tanooka, H.: Mutation Res. 42, 19-32 (1977)
- [82] McCarroll, N.E., Keech, B.H. u. Piper, C.E.: Environ. Mutagen. 3, 607-616 (1981)
- [83] Suter, W. u. Jaeger, I.: Mutation Res. 97, 1-18 (1982)
- [84] Ichinotsubo, D., Mower, H. u. Mandel, M.: Prog. Mut. Res. 1, 195-198 (1981)
- [85] McCarroll, N.E., Piper, C.E. u. Keech, B.H.: Environ. Mutagen. 3, 429-444 (1981)
- [86] Leifer, Z., Hyman, J. u. Rosenkranz, H.S.: Short Term Tests for Chemical Carcinogens (Stich, H.F., Hrsg.; New York, 1981), Seite 127-139
- [87] Rosenkranz, H.S., Hyman, J. u. Leifer, Z.: Prog. Mut. Res. 1, 210-218 (1981)
- [88] Fluck, E.R., Poirier, L.A. u. Ruelius, H.W.: Chem.-Biol. Interactions 15, 219-231 (1976)
- [89] De Flora, S., Zanicchi, P., Camoirano, A., Bennicelli, C. u. Badolati, G.S.: Mutation Res. 133, 161-198 (1984)



- [90] [Green, M.H.L.: Prog. Mut. Res. 1, 183-194 (1981)
- [91] Tweats, D.J.: Prog. Mut. Res. 1, 199-209 (1981)
- [92] Mayer, V.W.: Mutation Res. 15, 147-153 (1972)
- [93] Egilsson, V., Evans, I.H. u. Wilkie, D.: Molec. Gen. Genet. 174, 39-46 (1979)
- [94] Mehta, R.D. u. von Borstel, R.C.: Prog. Mut. Res. 1, 414-423 (1981)
- [95] Loprieno, N.: Prog. Mut. Res. 1, 424-433 (1981)
- [96] Ong, T. u. de Serres, F.J.: Cancer Res. 32, 1890-1893 (1972)
- [97] Acedo, G.N. u. Redei, G.P.: Arabidopsis Inf. Serv. Nr. 19, 103-107 (1982)
- [98] Carver, J.H., Salazar, E.P., Knize, M.G. u. Wandres, D.L.: Prog. Mut. Res. 1, 594-601 (1981)
- [99] Fassina, G., Abbondandolo, A., Mariani, L., Taningher, M. u. Parodi, S.: J. Toxicol. Environ. Health 29, 109-130 (1990)
- [100] [Oglesby, L.A., Hix, C., Snow, L., MacNair, P., Seig, M. u. Langenbach, R.: Cancer Res. 43, 5194-5199 (1983)
- [101] Garner, R.C., Campbell, J., Kirkland, D.J. u. Kennelly, J.C.: Environ. Mutagen. 9 (Suppl. 8), 38 (Abstract 93) (1987)
- [102] Jotz, M.M. u. Mitchell, A.D.: Prog. Mut. Res. 1, 580-593 (1981)
- [103] Valencia, R. u. Houtchens, K.: Prog. Mut. Res. 1, 651-659 (1981)
- [104] [Würgler, F.E. u. Graf, U.: Prog. Mut. Res. 1, 666-672 (1981)
- [105] Demerec, M.: Hereditas, Suppl. 1949, 201-209 (1949)
- [106] [Parry, J.M. u. Sharp, D.C.: Prog. Mut. Res. 1, 468-480 (1981)
- [107] [Parry, J.M.: Mutagenesis 1, 299-300 (1986)
- [108] Sharp, D.C. u. Parry, J.M.: Prog. Mut. Res. 1, 491-501 (1981)
- [109] Mayer, V.W.: Genetics 74, 433-442 (1973)
- [110] [Zimmermann, F.K. u. Scheel, I.: Prog. Mut. Res. 1, 481-490 (1981)
- [111] [Simmon, V.F.: J. Natl. Cancer Inst. 62, 901-909 (1979)
- [112] [Kassinova, G.V., Kovaltsova, S.V., Marfin, S.V. u. Zakharov, I.A.: Prog. Mut. Res. 1, 434-455 (1981)
- [113] Amlacher, E. u. Rudolph, C.: Exp. Path. 16, 69-82 (1978)
- [114] Amlacher, E. u. Rudolph, C.: Arch. Geschwulstforsch. 51, 605-610 (1981)
- [115] Bolognesi, C., Cesarone, C.F. u. Santi, L.: Carcinogenesis 2, 265-268 (1981)
- [116] Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. u. Bradley, M.O.: Mutation Res. 113, 357-391 (1983)
- [117] Swenberg, J.A.: in: Short-term tests for chemical carcinogens, Kapitel 5. Seite 48-58 (1981)

- [118] Casto, B.C.: Advances in Modern Environmental Toxicology 1 (Mishra, N. u. Dunkel, V., Hrsg.; Senate Press, Princeton Junction, N.J., USA, 1980), 241-271
- [119] Pool, B.L., Yalkinoglu, A.Ö., Klein, P. u. Schlehofer, J.R.: Mutation Res. 213, 61-72 (1989)
- [120] Yoshikura, H. u. Matsushima, T.: Prog. Mut. Res. 1, 647-650 (1981)
- [121] [Francis, A.A., Snyder, R.D., Dunn, W.C. u. Regan, J.D.: Mutation Res. 83, 159-169 (1981)
- [122] Kozumbo, W.J. u. Agarwal, S.: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 3, 611-618 (1990)
- [123] Althaus, F.R., Lawrence, S.D., Sattler, G.L. u. Pitot, H.C.: J. Biol. Chem. 257, 5528-5535 (1982)
- [124] Althaus, F.R., Lawrence, S.D., Sattler, G.L., Longfellow, D.G. u. Pitot, H.C.: Cancer Res. 42, 3010-3015 (1982)
- [125] Althaus, F.R. u. Pitot, H.C.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 407, 463-466 (1983)
- [126] Barfknecht, T.R., Naismith, R.W. u. Kornbrust, D.J.: Cell Biol. Toxicol. 3, 193-207 (1987)
- [127] Kornbrust, D.J. u. Barfknecht, T.R.: Environ. Mutagen. 6, 1-11 (1984)
- [128] Kornbrust, D.J. u. Barfknecht, T.R.: Mutation Res. 136, 255-266 (1984)
- [129] [Oshiro, Y., Balwierz, P.S., Falk, R.W. u. Piper, C.E.: J. Appl. Toxicol. 7, 379-385 (1987)
- [130] Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K. u. Neal, S.B.: Environ. Mutagen. 3, 11-32 (1981)
- [131] McQueen, C.A., Kreiser, D.M., Hurley, P.M. u. Williams, G.H.: Environ. Mutagen. 5 (Suppl. 1), 483 (Abstract Ef-8) (1983)
- [132] Beikirch, H.: Arch. Toxicol. 37, 195-201 (1977)
- [133] Gupta, R.S. u. Goldstein, S.: Prog. Mut. Res. 1, 614-625 (1981)
- [134] Agrelo, C. u. Amos, H.: Prog. Mut. Res. 1, 528-532 (1981)
- [135] Agrelo, C.E. u. Severn, B.J.: Toxicology 21, 151-158 (1981)
- [136] Robinson, D.E. u. Mitchell, A.D.: Prog. Mut. Res. 1, 517-527 (1981)
- [137] Mitchell, A.D.: Stanford Research Institute, SRI Project LSU-2735, unveröffentlichter Bericht an National Cancer Institute (1975)
- [138] Martin, C.N. u. McDermid, A.C.: Prog. Mut. Res. 1, 533-537 (1981)
- [139] Burton, K. u. Petersen, G.B.: Biochem. J. 75, 17-27 (1960)
- [140] Ma, T.-H., Harris, M.M., Anderson, V.A., Ahmed, I., Mohammed, K., Bare, J.L. u. Lin, G.: Mutation Res. 138, 157-167 (1984)
- [141] Murofushi, Y., Hashimoto, Y., Shudo, K. u. Okamoto, T.: Chem. Pharm. Bull. 29, 2730-2732 (1981)
- [142] Proudlock, R.J. u. Allen, J.A.: Mutagenesis 1, 75 (Abstract No. 33) (1986)

- [143] Mavournin, K.H., Blakey, D.H., Cimino, M.C., Salamone, M.F. und Heddle, J.A.: Mutation Res. 239, 29-80 (1990)
- [144] Bruce, W.R. u. Heddle, J.A.: Can. J. Genet. Cytol. 21, 319-334 (1979)
- [145] Kirkhart, B.: Prog. Mut. Res. 1, 698-704 (1981)
- [146] Salamone, M.F., Heddle, J.A. u. Katz, M.: Prog. Mut. Res. 1, 686-697 (1981)
- [147] Tsuchimoto, T. u. Matter, B.E.: Prog. Mut. Res. 1, 705-711 (1981)
- [148] Gorecka-Turska, D., Mekler, U. und Gorski, T.: Bromat. Chem. Toksykol. 16, 37-42 (1983)
- [149] Paika, I.J., Beauchesne, M.T., Randall, M., Schreck, R.R. u. Latt, S.A.: Prog. Mut. Res. 1, 673-681 (1981)
- [150] Parodi, S., Zunino, A., Ottaggio, L., De Ferrari, M. u. Santi, L.: Mutation Res. 108, 225-238 (1983)
- [151] Bergiel, A., Gorski, T., Gorecka-Turska, D. u. Mekler, U.: Roczn. PZH 31, 367-372 (1980)
- [152] Dean, B.J.: Shell Research Ltd., unveröffentlicher Bericht Nr. TLP/30/79 vom 15.11.1979
- [153] Dean, B.J.: Prog. Mut. Res. 1, 570-579 (1981)
- [154] Ishidate Jr., M. u. Odashima, S.: Mutation Res. 48, 337-354 (1977)
- [155] Natarajan, A.T. u. van Kesteren-van Leeuwen, A.C.: Prog. Mut. Res. 1, 551-559 (1981)
- [156] Perry, P.E. u. Thomson, E.J.: Prog. Mut. Res. 1, 560-569 (1981)
- [157] Shiraishi, Y.: Mutation Res. 175, 179-187 (1986)
- [158] Topham, J.C.: Prog. Mut. Res. 1, 718-720 (1981)
- [159] Topham, J.C.: Mutation Res. 74, 379-387 (1980)
- [160] Wyrobek, A.J. u. Bruce, W.R.: in: Chemical Mutagens: Principles and methods for their detection. Band 5 (Hollaender, A. u. de Serres, F.J., Hrsg.), Plenum Press, New York, Seite 257-285 (1978)
- [161] Wyrobek, A., Gordon, L. u. Watchmaker, G.: Prog. Mut. Res. 1, 712-717 (1981)
- [162] Walton, B.T.: Fundam. Appl. Toxicol. 3, 233-236 (1983)