

1-Nitronaphthalin
(CAS-Nr.: 86-57-7)

Erfahrungen am Menschen

Zur Toxizität von 1-Nitronaphthalin (1-NN) liegen lediglich Erfahrungen am Menschen nach Mischexposition gegenüber verschiedenen nitrierten Naphthaleinen vor. Die beobachteten Effekte lassen sich nicht allein auf 1-NN zurückführen.

Kanzerogenität

Orale Applikation

Zwei Gruppen mit je 50 männlichen und 50 weiblichen Mäusen ($B_6C_3F_1$) erhielten 78 Wochen lang 0,12% bzw. 0,06% (\cong 156 bzw. 78 mg/kg/Tag) 1-Nitronaphthalin (technisch, Schmelzpunkt 50-53°C) im Futter und wurden anschließend weitere 18-20 Wochen beobachtet. Zwei Gruppen mit je 50 männlichen und 50 weiblichen Tieren dienten als Kontrolle. Mehr als 80% der Mäuse überlebten 80 Wochen. In einer weiteren Untersuchung an Ratten (Fischer 344, 50/Geschlecht/Gruppe), die 78 Wochen lang 0,18% bzw. anfangs 0,05% dann 0,06% (90 bzw. 25 oder 30 mg/kg/Tag) Nitronaphthalin (technisch, Schmelzpunkt 50-53°C) im Futter erhielten und weitere 29-31 Wochen beobachtet wurden, betrug die Überlebensrate nach 52 Wochen mehr als 80%. In beiden Untersuchungen wurden sowohl bei den behandelten Tieren als auch bei den Kontrolltieren Tumore in den Atemwegen, Verdauungstrakt und im endokrinen System gefunden. Es wurden keine substanzbedingt erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet. Die verabreichten Dosen entsprachen nicht den maximal tolerierten Dosen (NCI, 1978; zitiert in DFG, 1983).

Intraperitoneale Applikation

Nach i.p.-Applikation von 25 mg/kg (zweimal pro Woche über 12 Wochen) an Sprague-Dawley-Ratten (20) wurden eine substanzbedingte Retardierung der Körpergewichtsentwicklung sowie 3 fokale Hyperplasien der Blase und ein nicht infiltrierendes Zellkarzinom des Übergangsepithels der Blase beobachtet. An den Einstichstellen wurden bei 8 Tieren feste Knoten (mesenteriale oder peritoneale Zysten) gefunden, die vom Autor als substanzbedingt angesehen wurden (Johnson, 1976; zitiert in DFG, 1983).

Gentoxizität

Untersuchungen zur Gentoxizität von 1-Nitronaphthalin sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

in vitro

Die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen mit Bakterien (Ames-Test, umu-Test, rec-Test) sind positiv. Die Studien mit Säugerzellkulturen ergaben uneinheitliche Ergebnisse (Tabelle 1).

Im bakteriellen Rückmutationstest mit *Salmonella typhimurium* (Ames-Test) war 1-Nitronaphthalin in den Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1538 mutagen (niedrigste effektive Konzentration 19 µg/ml) (Nakamura, 1987; Rosenkranz et al., 1985; Mortelmans et al., 1986). Keine mutagene Aktivität wurde bei den Stämmen TA 97 oder TA1537 (Mortelmans et al., 1986; Rosenkranz et al., 1987) oder bei *Escherichia coli* WP2 uvrA (Dunkel et al., 1985) festgestellt.

Die Mutagenität von Nitroarenen in Bakterien ist von der Fähigkeit zur Reduktion der Nitrogruppe abhängig (Rosenkranz et al., 1985; Vance & Levin, 1984). In den Nitrogenase-defizienten Stämmen TA98NR und TA100NR wurde ohne S9 eine im Vergleich zu den Nitroreduktase-produzierenden Stämmen schwächere Mutagenität gefunden. Quantenchemische Betrachtungen ergaben, die bevorzugte DNA-Bindungstelle von 1-Nitronaphthalin die O⁶-Position des Guanins ist (Rosenkranz et al., 1985).

In 2 von 5 Serien war die Frequenz von Thioguanin-Resistenzen in V79-Zellen signifikant erhöht; die erhaltenen Werte waren jedoch deutlich niedriger als die der Positivkontrolle (Boyes et al., 1991). Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse als uneinheitlich und erachteten 1-NN als schwach gentoxisch, für das ein Kanzerogenitätstest nicht sensitiv genug ist.

in vivo

Zur Beurteilung der Gentoxizität in vivo liegen keine geeigneten Studien vor. Es stehen lediglich ein geschlechtsgebundener Letal-Test und Mutations- und Rekombinationstests mit *Drosophila melanogaster* zur Verfügung, deren Ergebnisse uneinheitlich sind (Tabelle 2). Nach oraler Applikation oder Injektion fanden Valencia et al. (1984) keine erhöhten Mutationsfrequenzen. Batiste-Alentorn et al. (1995) beobachteten bei einem der drei untersuchten Endpunkte (wing spot) bei der höchsten getesteten Konzentration von 2,0 mM (\cong 346,4 µg/ml) im Futter ein positives Resultat. Die Ergebnisse der beiden anderen Endpunkte (zeste-white, white-ivory) sind fragwürdig.

Metabolismus

1-Nitronaphthalin wurde in vitro durch Leberpräparationen bzw. -mikrosomen von Ratte, Maus, oder Kaninchen unter Inertgasatmosphäre zu 1-Naphthylamin metabolisiert. Durch Sauerstoff wurde die Reaktion verhindert vergleichbar der Cytochrom P-450-abhängigen N-Oxidation von 1-Naphthylamin (Übersichten bei MAK, 1983; IARC, 1989; BG Chemie 1995). Tatsumi et al. (1986) konnten

N-Hydroxy-1-naphthylamin qualitativ als Metabolit von 1-NN in vitro in Kaninchenleber-Mikrosomen und Cytosol nach NADPH- bzw. NADH-abhängiger Metabolisierung isolieren und massenspektroskopisch identifizieren. Der Nachweis war jedoch nur unter anaeroben Bedingungen möglich.

Auch in vivo wurde nach i.p.-Applikation von 1-NN 1-Naphthylamin als Metabolit im 24 h-Urin von Ratten nachgewiesen. Die postulierten Zwischenstufen der NADPH-abhängigen Reduktion, N-Nitrosonaphthalin und N-Hydroxy-1-naphthylamin konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (Johnson & Cornish, 1976; 1978). Die Ursache ist vermutlich in der hohen Reaktivität bzw. Instabilität dieser Verbindungen unter den Testbedingungen zu sehen.

In einer neueren, nur als Abstract vorliegenden Untersuchung an der Ratte wurden nach i.p.-Verabreichung von [¹⁴C]1-NN (100 mg/kg) ca. 58% der Dosis mit dem Urin ausgeschieden, 15% mit den Fäzes und ca. 0,3% wurden ausgeatmet. Folgende Metabolite wurden im Urin identifiziert: 1-Naphthylamin, N-Acetyl-1-naphthylamin, 1-Hydroxynaphthylamin und das entsprechende Sulfatkonjugat, 1-Hydroxynitronaphthalin und das zugehörige Sulfatkonjugat, N-Acetyl-S-(1-hydroxynitronaphthalin-L-cystein sowie N-Acetyl-S-(1-nitronaphthalin)-L-cystein (Halladay et al., 1998). Eine Quantifizierung der nachgewiesenen Metaboliten wurde nicht berichtet.

1-Nitronaphthalin wird in vivo und in vitro in einer NADPH-abhängigen Reaktion oxidiert bzw. reduziert. Dem quantitativ dominierenden oxidativen Stoffwechselweg, der Ringhydroxylierung, kommt hinsichtlich der Gentoxizität nur geringe oder keine Bedeutung zu.

Die Rolle der Darmflora bei der oralen Aufnahme von 1-NN kann hinsichtlich der Nitroreduktion und Hydroxylaminbildung derzeit nicht abgeschätzt werden.

Zur Frage der Kanzerogenität des Metaboliten N-Hydroxy-1-naphthylamin

Nach s.c.- bzw. i.p.-Applikation hoher Dosen N-Hydroxy-1-naphthylamin, die albuminöse Degenerationen und Lebernekrosen verursachten, wurden in älteren tierexperimentellen Studien Tumore am Applikationsort beobachtet (DFG, 1983; Belman et al., 1968; Radomski et al., 1971).

Nach wiederholter oraler Applikation von 1-Naphthylamin wurde bei Beagle-Hunden (je 2 m und w) N-Hydroxy-1-naphthylamin im Urin identifiziert. Nach Gabe von 1-Naphthylamin war die Ausscheidungsrate für den unkonjugierten N-Hydroxy-metaboliten höher (2-5 µg) als nach Gabe von 2-Naphthylamin (1-2 µg) (Brill & Radomski, 1967). Das N-Glucuronid von N-Hydroxy-1-naphthylamin wurde auch bei Mischlingshunden nach einmaliger oraler Applikation von 1-Naphthylamin nachgewiesen (Poupko et al., 1979). In einer Kanzerogenese-Studie am Beagle-Hund (4 Tiere) wurde nach oraler Verabreichung von 1-Naphthylamin (15 mg/kg KG, 5 d/w) über 6 Jahre auch die Ausscheidung der N-oxidierten Metaboliten über 6 Jahre verfolgt. Ca. 0,09% der applizierten Dosis wurden als N-oxidierte Metaboliten im Urin ausgeschieden (\cong 3 µg/ml Urin). Es traten keine Harnblasentumore auf

(Radomski et al., 1980). Behandlungsbedingte Tumorbefunde, insbesondere Harnblasentumoren beim Hund, ergaben sich nur bei Verwendung von 1-Naphthylamin mit erheblichen 2-Naphthylamin-Gehalten (Purchase et al., 1981; Bonser et al., 1956).

Die kanzerogene Wirkung des N-Hydroxy-2-naphthylamins wird damit erklärt, es besonders leicht unter den sauren Bedingungen des Harns (insbesondere beim Hund und beim Menschen) zu dem ultimal kanzerogenen Nitreniumion hydrolysiert. Ratte und Maus werden hingegen als weniger empfindlich angesehen, weil bei diesen Spezies der Urin neutral ist und die N-Hydroxylamine bzw. deren Glucuronide unter diesen Bedingungen wesentlich stabiler sind.

Weitere Untersuchungen haben sich mit quantitativen und vergleichenden Aspekten der enzymatischen Reduktion von 1-NN und 2-NN zu den N-Hydroxylaminen bzw. mit der Oxidation der entsprechenden Naphthylamine befasst. Untersuchungen in Rattenleber-Mikrosomen kamen zum Ergebnis, die Reduktion von 1-NN zum N-Hydroxylamin bzw. zum Amin langsamer verläuft als die Reduktion von 2-NN (Iwata et al., 1992). Umgekehrt wird 1-Naphthylamin in Lebermikrosomen von Ratte, Hund und Mensch sowie in gereinigten Cyt. P-450-Fractionen nicht oder nur wenig N-oxidiert, anders als 2-Naphthylamin (Hammons et al., 1985). Dies ist im Einklang mit quantenchemischen Betrachtungen, denen zufolge die Redoxreaktionen zwischen 1-NN, N-Hydroxy-1-naphthylamin und 1-Naphthylamin durch höhere Energiebarrieren gekennzeichnet sind als die entsprechenden Reaktionen zwischen 2-NN, N-Hydroxy-2-naphthylamin und 2-Naphthylamin (Maynard et al., 1986; Kadlubar et al., 1990; Jung et al., 1991).

Die Frage, ob für N-Hydroxy-1-naphthylamin ein ähnlicher Wirkmechanismus angenommen werden kann wie er für N-Hydroxy-2-naphthylamin postuliert wird, kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Die quantitative Untersuchung der Bildung des N-Glucuronids von N-Hydroxy-1-naphthylamin und seiner hydrolytischen Stabilität unter Bedingungen, die denen beim Hund und beim Affen vergleichbar sind, könnte Aufschluss über die Bildung reaktiver Metaboliten und somit über eine mögliche kanzerogene Wirkung bei diesen sensitiven Spezies geben.

Reproduktionstoxizität

Es liegen lediglich Angaben von Johnson (1976) vor, der nach s.c.-Applikation von 50 mg am 6., 8., 10., 12. und 14. Trächtigkeitstag einen leichten Trend zur Embryotoxizität und 2 Föten mit erhöhter Rippenzahl feststellte.

Zusammenfassung

In einem beschränkt aussagefähigen Tierversuch zur Kanzerogenität war 1-NN nach oraler Gabe bei Ratte und Maus nicht kanzerogen. Nach i.p.-Applikation wurden in einer Studie, deren Aufbau nicht den heutigen Prüfanforderungen entspricht, Hyperplasien und ein Karzinom der Blase gefunden. Eine abschließende Beurteilung

der möglichen kanzerogenen Wirkung des Metaboliten N-Hydroxy-1-naphthylamin kann erst nach Erhebung weiterer Daten (z.B. Hydrolyse des Metaboliten unter leicht sauren Bedingungen) erfolgen. Derzeit sind die Kriterien der GefStoffV für eine Einstufung von 1-NN als krebserzeugender Stoff nicht erfüllt (C: -).

Die vorliegenden in vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität zeigten ein mutagenes Potential in Bakterien in Abhängigkeit von der Nitroreduktase-Aktivität. In Säugerzellen zeigte 1-NN klastogene und schwach mutagene Eigenschaften. Ein negatives Ergebnis wurde im Maus-Lymphoma-Test erhalten. Zur Beurteilung der in vivo-Genotoxizität liegen keine geeigneten Untersuchungen vor. In Mutations- und Rekombinationstests mit *D. melanogaster* wurden ein positives und zwei negative Ergebnisse ermittelt. Die Kriterien der EU für eine Einstufung von 1-NN als erbgutverändernder Stoff sind nicht erfüllt (M: -).

Zur Beurteilung der Fertilität liegen keine Untersuchungen vor, daher erfolgt keine Einstufung. Die vorhandenen Angaben zur Entwicklungstoxizität führen ebenfalls nicht zu einer Einstufung (R_{F,E}: -)

Literatur

- [1] Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A & Marcos R (1995) Genotoxicity testing of five compounds in three *Drosophila* short-term somatic assays. *Mutation Research* 341: 161-167
- [2] Belman S, Troll W, Teebor G & Mukai F (1968) The carcinogenic and mutagenic properties of N-hydroxy-aminonaphthalenes. *Cancer Research* 28: 535-542
- [3] BG Chemie (Hrsg.) (1995) α -Naphthylamin, Toxikologische Bewertung Nr. 180, Ausgabe 6/95, Heidelberg
- [4] Boyes BG, Rogers CG & Stapley R (1991) Genotoxicity of 1-nitronaphthalene in Chinese hamster V79 cells. *Mutation Research* 259: 111-121
- [5] Brill E & Radomski JL (1967) N-hydroxylation of 1-naphthylamine in the dog. *Life Sci.* 6: 2293-2297. Zitiert in: BG Chemie (Hrsg.) (1995) α -Naphthylamin, Toxikologische Bewertung Nr. 180, Ausgabe 6/95, Heidelberg
- [6] Chu KC, Cueto C Jr & Ward JM (1981) Factors in the evaluation of 200 National Cancer Institute carcinogen bioassays. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 8: 251-280
- [7] Clayson DB & Cooper EH (1970) Cancer of the urinary tract. *Adv. Cancer Res.* 13: 271-381
- [8] Delgado-Rodriguez A, Ortíz-Marttelo R, Graf U, Villalobos-Pietrini R & Gómez-Arroyo S (1995) Genotoxic activity of environmentally important polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro derivatives in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research* 341: 235-247
- [9] DFG (1983) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, WILEY-VCH, Weinheim

- [10] Dunkel VC, Zeiger E, Brusik D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS & Simmon VF (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assay II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutagenesis*, Suppl. 5: 1-248
- [11] Grant WM (1986) *Toxicology of the eye*, 3rd ed., Springfield, IL, Charles C Thomas Publisher: 667
- [12] Halladay JS, Sauer JM & Sipes IG (1998) The disposition and metabolism of 1-nitronaphthalene in the male Sprague-Dawley rat. *The Toxicologist* 42: 213 (Abstract)
- [13] Hammons GJ, Guengerich FP, Weis CC, Beland FA & Kadlubar FF (1985) Metabolic oxidation of carcinogenic arylamines by rat, dog and human hepatic microsomes and by purified flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenases. *Cancer Res.* 45: 3578-3585
- [14] Heil J & Reifferscheid G. Anon. (1992) Detection of mammalian carcinogens with an immunological DNA synthesis inhibition test. *Carcinogenesis* 13: 2389. Zitiert in: HSDB
- [15] IARC (1989) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, vol. 46, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 291-301
- [16] Iwata N, Fukuhara K, Suzuki K, Miyata N & Takahashi A (1992) Reduction properties of nitrated naphthalenes: relationship between electrochemical reduction potential and the enzymic reduction by microsomes or cytosol from rat liver. *Chem.-biol. Interact.* 85: 187-197
- [17] Johnson DE & Cornish HH (1976) In vivo nitroreduction of nitronaphthalenes. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 37: 182 (Abstract)
- [18] Johnson DE & Cornish HH (1978) Metabolic conversion of 1- and 2-nitronaphthalene to 1- and 2-naphthylamine in the rat. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 46: 549-553
- [19] Johnson DE, Riley MGI & Cornish HH (1984) Acute target organ toxicity of 1-nitronaphthalene in the rat. *J. appl. Toxicol.* 4: 253-257. Zitiert in: Verschoyle et al. (1993)
- [20] Jung H, Shaikh AU, Heflich RH & Fu PP (1991) Nitro group orientation, reduction potential and direct-acting mutagenicity of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environ. Mol. Mutagen.* 17: 169-180
- [21] Kadlubar FF, Miller JA, Miller EC (1978) Guanyl O⁶-arylamination and O⁶-arylation of DANN by the carcinogen N-hydroxy-1-naphthylamine. *Cancer Res.* 38: 3628-3638
- [22] Kadlubar FF, Unruh LE, Beland FA, Straub KM & Evans FE (1980) In vitro reaction of the carcinogen, N-hydroxy-2-naphthylamine, with DNA at the C-8 and N² atoms of guanine and the N⁶ atom of adenine. *Carcinogenesis* 1: 139-150

- [23] Kadlubar FF, Melchior WB, Jr, Falmmang TJ, Gagliano AG, Yoshida H & Geacintov NE (1981) Structural consequences of modification of the oxygen atom of guanine in DNA by the carcinogen N-hydroxy-1-naphthylamine. *Cancer Res.* 41: 2168-2174
- [24] Kadlubar FF, Fu PP, Jung H, Shaik AU & Beland FA (1990) The metabolic N-oxidation of carcinogenic arylamines in relation to nitrogen charge density and oxidation potential. *Environ. Health Perspect.* 87: 233-236
- [25] Levin DE, Yamasaki E & Ames BN (1982) A new *Salmonella* tester strain, TA 97, for the detection of frameshift mutagens - A run of cytosines as a mutational hot-spot. *Mutation Research* 94: 315-330
- [26] Maynard AT, Pedersen ILG, Posner HS & McKinney JD (1986) An ab initio study of the relationship between nitroarene mutagenicity and electron affinity. *Molec. Pharmacol.* 29: 629-636
- [27] Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B & Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental Mutagenesis* 8 (Supplement 7): 1-119
- [28] Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I & Sugimoto K (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutation Research* 192: 239-246
- [29] NCI (1978) Bioassay of technical-grade 1-nitronaphthalene for possible carcinogenicity. Techn. Rep. Ser. No. 64, Bethesda, Md. 20014, USA. Zitiert in IARC (1989)
- [30] Oda Y, Shimada T, Watanabe M, Ishidata M Jr. & Nohmi T (1992) A sensitive umu test system for the detection of mutagenic nitroarenes in the *Salmonella typhimurium* NM1011 having a high nitroreductase activity. *Mutation Research* 272: 91-99
- [31] Poupko JM, Hearn WL & Radomski JL (1979) N-glucuronidation of N-hydroxy aromatic amines: a mechanism for their transport and bladder-specific carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 479-484
- [32] Price R, Renwick AB, Wield PT, Beaman JA & Lake BG (1995) Toxicity of 1-methylindole, 1-nitronaphthalene and paraquat in precision-cut lung slices. *Arch. Toxicol.* 69: 405-409
- [33] Radomski JL, Brill E, Deichmann WB & Glass EM (1971) Carcinogenicity testing of N-hydroxy and other oxidation and decomposition products of 1- and 2-naphthylamine. *Cancer Research* 31: 1461-1467
- [34] Radomski JL, Deichmann WB, Altman NH & Radomski T (1980) Failure of pure 1-naphthylamine to induce bladder tumors in dogs. *Cancer Res.* 40: 3537-3539
- [35] Rasmussen RE (1986) Metabolism and macromolecular binding of 1-nitronaphthalene in the mouse. *Toxicology* 41: 233-247

- [36] Rosenkranz HS, Ennever FKA non. & Klopman G (1990) Relationship between carcinogenicity in rodents and the induction of sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 15 (Suppl. 17): 10. Zitiert in: HSDB
- [37] Rosenkranz HS, McCoy EC, Frierson M & Klopman G (1985) The role of DNA sequence and structure of the electrophile on the mutagenicity of nitroarenes and arylamine derivatives. *Environmental Mutagenesis* 7: 645-653
- [38] Shelby MD & Strasiewicz S (1984) Chemicals showing no evidence of carcinogenicity in long-term, two-species rodent studies: The need for short-term test data. *Environmental Mutagenesis* 6: 879-887
- [39] Sternson LA (1975) Detection of arylhydroxylamines as intermediates in the metabolic reduction of nitro compounds. *Experientia* 31: 268-270. Zitiert in IARC (1989)
- [40] Tatsumi K, Kitamura S & Narai N (1986) Reductive metabolism of aromatic nitro compounds including carcinogens by rabbit liver preparations. *Cancer Research* 46: 1089-1093
- [41] Tokiwa H, Nakagawa R, Horikawa K & Ohkubo A (1987) The nature of the mutagenicity and carcinogenicity of nitrated, aromatic compounds in the environment. *Environ. Health Perspect.* 73: 191-199. Zitiert in IARC (1989)
- [42] Valencia R, Mason JM, Woodruff RC & Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental Mutagenesis* 7: 325-348
- [43] Vance WA & Levin DE (1984) Structural features of nitroaromatics that determine mutagenic activity in *Salmonella typhimurium*. *Environmental Mutagenesis* 6: 797-811
- [44] Verschoyle RD, Carthew P, Wolf CR & Dinsdale D (1993) 1-Nitronaphthalene toxicity in rat lung and liver: effects of inhibiting and inducing cytochrome P450 activity. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 122: 208-213.

Tabelle 1: Gentoxizität in vitro

Test	Organismus	Konzentration	metab. Akt.	Ergebnis ^a	Bemerkungen	Literatur
Rückmutations-test (Ames-Test)	S. typhimurium TA97, 98, 100	k.A. ^c	k.A.	(+)	+ in TA 98 und 100	Rosenkranz et al. (1985)
Rückmutations-test (Ames-Test)	S. typhimurium TA97a, 100, 100NR ^b , 1535, 1538, 98, 98NR ^b , 1537, 1537NR ^b	150, 300, 450, 600, 750 nM (≅ 0,26; 0,52; 0,78; 1,04; 1,30 µg/ml)	- S9	+	+ in TA98, 100, 1535, 97a; deutlich verringerte Aktivität in NR-Stämmen	Vance & Levin (1984)
Rückmutations-test (Ames-Test)	S. typhimurium TA 98, 100, 1535, 1537	0; 3,3; 10; 33,3; 100; 166,6; 333,3 µg/Patte	+/- S9	+	+ in TA 98 und 100 mit und ohne S9; Toxizität ab 100 µg/Platte	Mortelmans et al (1986)
umu-Test	S. typhimurium NM1011, TA1535, NM100 ^b	0; 6,25; 12,5; 25; 50 µg/ml	k.A.	+		Oda et al. (1992)
umu-Test	S. typhimurium TA1535/pSK1002	19 µg/ml	-	(+)	sehr schwache Induktion nach Verlängerung der Inkubationszeit von 2 auf 5 h	Nakamura et al. (1987)
Vorwärts-mutationstest	Escherichia coli WP2 uvrA			-		Dunkel et al. (1985)
rec ⁻ -Test	Bacillus subtilis	100 µg/Rondelle	k.A.	+		Tokiwa et al. (1987)
DNA-Synthese-hemmung	HeLa	45 µg/ml	+	+	DI ₅₀	Heil & Reifferscheid (1992)
Mouse-Lymphoma	L5178Y TK ^{+/-}	k.A.	k.A.	-		Shelby & Straszewicz (1984)
Chromosomen-aberration	k.A.	k.A.	k.A.	+	NTIS-Studie	Shelby & Straszewicz (1984)
SCE	k.A.	k.A.	k.A.	-	NTIS-Studie	Shelby & Straszewicz (1984)
SCE	V79	20-80 µg/ml	+/- S9	+	positiv nur +S9	Boyes et al. (1991)
SCE	V79	20 µg/l		+		Rosenkranz et al. (1990)
Genmutation (HGPRT-Locus)	V79	20-80 µg/ml	k.A.	(+)/-	2 von 5 Serien +	Boyes et al. (1991)

Tabelle 2: Gentoxizität in vivo

Test	Organismus	Konzentration	Ergebnis ^a	Bemerkungen	Literatur
geschlechtsgeb. Letal-Test	Drosophila melanogaster	1, 2, 5 mM (\cong 173, 346, 865 μ g/ml; Futter)	+		Delgado-Rodriguez et al. (1995)
geschlechtsgeb. Letal-Test	Drosophila melanogaster	0,5; 1,0; 2,0 mM (\cong 86,6; 173,2; 346,4 μ g/ml; Futter)	-	nur bei 1/3 Endpunkten (wing spot) wurde bei 2 mM ein pos. Ergebnis erhalten	Batiste-Alentorn et al. (1995)
geschlechtsgeb. Letal-Test	Drosophila melanogaster	25 ppm im Futter oder 400 ppm injiziert	-		Valencia et al. (1985)

^a +: positiv; (+): schwach positiv, -: negativ; ^b: Nitroreduktase-defizient; ^c:keine Angabe

(Stand: Mai 1999)