

**Michler's Keton (4,4'-Bis-(dimethylamino)benzophenon)**  
**(CAS-Nr. 90-94-8)**

Michler's Keton ist ein Zwischenprodukt, welches bei der Herstellung von z.B. Triarylmethanfarbstoffen Verwendung findet.

Industriell erfolgt die Herstellung nach zwei Verfahren:

- Hydrolyse von Auramin
- Umsetzung von Phosgen mit Dimethylanilin

Michler's Keton wird als Produkt in technischer Qualität hergestellt und verwendet, d.h. es handelt sich überwiegend nicht um eine Reinsubstanz, sondern vorwiegend um Ware mit einer Reinheit von ca. 80–85 %, die für die toxikologischen Prüfungen zur Verfügung stand; heutige Handelswaren haben eine Reinheit von ca. 85-95 %.

**Genotoxizität:**

in vitro:

In mehreren Ames Tests an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben sich überwiegend keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung der Substanz [1-9]. In weiteren Ames Tests an *Salmonella typhimurium* zeigten sich hauptsächlich an den Stämmen TA98 und TA1538 mit metabolischer Aktivierung fragliche bis schwach positive Ergebnisse, wobei die Revertanzahlen meist nur ca. 2fach erhöht waren und erhöhte Revertanzahlen dann auftraten, wenn technisches Michler's Keton geringerer Reinheit geprüft wurde [8-11]. In Untersuchungen zur Rückmutation an *Escherichia coli* WP2uvrA ergaben sich negative [11] bzw. fragliche Ergebnisse (Revertanzahlen bis zu Faktor 2 erhöht) mit metabolischer Aktivierung, sowohl mit technischem als auch mit gereinigtem Michler's Keton [10].

Eine Untersuchung zur Genmutation an *Escherichia coli* PQ37 (SOS-Chromotest) war negativ [12].

In einer Studie zur  $\lambda$ -Prophageninduktion [13] an *E.coli* WP2s( $\lambda$ ) wurde untersucht, ob Michler's Keton eine DNA-Schädigung in *E. coli* bewirkt, die Studie wird von den Autoren als positiv bewertet.

Eine Chromosomenaberrationsstudie an Chinesischen Hamster Don-Zellen (Lungenzelllinie) war positiv [14], die Substanz führte zu Aneuploidien und Aberrationen. Als Sekundärzitat wird in einer tabellarischen Zusammenstellung ein negativer Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen, sowie ein Schwesterchromatidaustauschtest an CHO-Zellen mit fraglichem Ergebnis aufgeführt [15]; diese Angaben sind aufgrund fehlender Detailangaben nicht bewertbar.

Im Maus-Lymphoma-Test (L5178Y, TK<sup>+/−</sup>) zeigte die Substanz eine erbgutverändernde Wirkung [16, 17]; ausgewertet wurde die Vorwärtsmutation.

Ein UDS-Test an Rattenhepatozyten mit autoradiographischer Auswertung war positiv [18]. Diese Studie wurde mit der Charge an Prüfsubstanz durchgeführt, die in der NCI-Studie 181 verwendet worden war.

#### **in vivo:**

In einer Studie zum Schwesterchromatidenaustausch wurde die Substanz i.p. an Mäuse (7.5, 15 bzw. 30 mg/kg) als Einzeldosis verabreicht; die Zahl der SCE's im Knochenmark war in den beiden niedrigen Dosierungen um den Faktor 1.5, bei der höchsten Dosierung um den Faktor 3 erhöht [19, 20].

In einer Studie zur außerplanmäßigen DNA-Synthese (UDS-Test) wurde Michler's Keton als Einzeldosis (50, 200 bzw. 1000 mg/kg) per Schlundsonde oral an Ratten verabreicht; Hepatozyten wurden 2 und 12 Stunden nach der Behandlung präpariert

[21]. Während 2 Stunden nach Behandlung noch kein Effekt auf die DNA-Reparatur sichtbar war, konnte diese 12 Stunden nach Applikation ab der mittleren Dosis nachgewiesen werden.

Im UDS-Test an männlichen Wistar-Ratten ergaben sich für vorab im Ames Test geprüfetes und dort negatives Michler's Keton [22] nach einmaliger oraler Gabe von 50, 200, 1000 und 2000 mg/kg KG per Schlundsonde und Präparation der Hepatozyten 16 Stunden nach Substanzapplikation Hinweise auf eine schwach DNA-schädigende Wirkung: ab 200 mg/kg KG Anstieg der Netto-Markierungsdichte über den Zellkernen (net nuclear grain count), aber auch Anstieg der Markierung im Cytosol (CGC), Anstieg des prozentualen Anteils der Zellen in DNA-Reparatur.

Die Substanz führte unter diesen Bedingungen in vivo nicht zu einer erhöhten Zellproliferation (S-Phasenresponse).

Die hier eingesetzte, speziell gereinigte Charge an Michler's Keton hatte nach analytischer Charakterisierung über LC/MS eine Reinheit von 99,7 %, als Nebenkomponente wurde 0,3 % Trimethylketon (mono-demethyliertes Michler's Keton) identifiziert.

Mit dieser gereinigten Charge wurde ein weiterer UDS-Test an Wistar-Ratten nach oraler Gabe [23] und einer Präparationszeit von 16 Stunden nach Behandlung durchgeführt. Hierbei wurde die Tierzahl pro Dosisgruppe zur Verifizierung der schwachen Effekte des vorigen UDS-Tests von 3 auf 5 Ratten pro Dosisgruppe erhöht und eine weitere, noch höhere Dosis, geprüft. In einem Vorversuch wurde abgeklärt, dass die geplanten Dosierungen von 1000, 2000 und 3000 mg/kg KG keine hepatotoxischen Wirkungen haben. Es ergaben sich selbst bei der höchsten Dosis von 3000 mg/kg KG, welche etwa  $\frac{1}{2}$  LD<sub>50</sub> akut, oral an der Ratte entspricht, weder bei der histopathologischen Untersuchung der Leber (4 Tage nach einmaliger Substanzapplikation) noch bei Bestimmung von Leberenzymen im Serum (ALT, AST, Gamma-GT, Serum Cholinesterase; 0,4,8,16 Stunden nach Substanzgabe) Hinweise auf eine hepatotoxische Wirkung.

Auch in dieser Untersuchung erwies sich Michler's Keton als schwach positiv im UDS-Test. Parallel zum Anstieg der Markierung über den Zellkernen war wieder ein Anstieg der Markierungsdichte im Cytosol (siehe [22]) zu bemerken.

Eine DNA-schädigende Wirkung wurde in mehreren Untersuchungen mit der Methode der alkalischen Elution gefunden, die alkalilabile Stellen bzw. Einzelstrangbrüche detektiert:

Bei Gabe [19,20] als Einzeldosis (7.5 bzw. 15 mg/kg) i.p. an Ratten war in beiden Dosierungen die DNA-Einzelstrangbruchrate in der Leber statistisch signifikant (1.9- bzw. 3.3-fach) erhöht.

Bei Dosierungen ab 150 mg/kg KG [24,25] konnte nach oraler Gabe bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten an Leber-DNA eine Schädigung gefunden werden, wobei bei 50 mg/kg KG noch keine DNA-Schädigung detektiert wurde.

Bindung von Michler's Keton [4,4'-Bis-(dimethylamino)[carbonyl-<sup>14</sup>C]-benzophenon] an Makromoleküle (Protein, DNA, RNA) wurde nach intraperitonealer Gabe in verschiedenen Organen der Ratte (Leber, Niere, Dünndarm) gefunden. Die Bindung an RNA war 41 Tage nach Substanzapplikation zurückgegangen, hingegen persistierte die DNA-gebundene Radioaktivität [26].

In einem älteren, aufgrund der Darstellung nicht bewertbaren, russischen SLRL-Test an *Drosophila melanogaster* zeigten sich Veränderungen der Flügel [27].

Einstufungsvorschlag gemäß den EU-Einstufungskriterien bezüglich der erbgutverändernden Wirkung: Kategorie 3 (M: 3)

### **Kanzerogenität:**

### **Zelltransformation:**

Untersuchungen zur Zelltransformation an C3H 10T $\frac{1}{2}$  Mäuseembryozellen, Rauscher Leukämievirus-infizierten Rattenembryozellen und Balb/c 3T3 Zellen waren positiv [28-30].

In einer 2-Jahres-Studie des NCI wurde technisches Michler's Keton, welches im Gegensatz zu anderen Produkt-Chargen im Ames-Test positiv war, über 78 Wochen an Ratten und Mäuse verfüttert; die Ratten wurden 28-29, die Mäuse 13 Wochen nachbeobachtet [31].

Männlichen Ratten wurde die Substanz in Konzentrationen von 250 bzw. 500 ppm im Futter (ca. 12,5 bzw. 25 mg/kg/d), weiblichen Ratten in Konzentrationen von 500 bzw. 1000 ppm (ca. 25 bzw. 50 mg/kg/d) verabreicht. Die Körpergewichtsentwicklung der männlichen und weiblichen Ratten war in jeweils beiden Dosisgruppen vermindert. Es zeigten sich keine weiteren klinischen Toxizitätszeichen. Die Überlebensraten am Studienende waren in beiden Dosisgruppen bei den Ratten beiden Geschlechts signifikant reduziert (20/20, 41/50 bzw. 34/50 und 18/20, 33/50 bzw. 0/50 bei männlichen und weiblichen Tieren der Kontroll-, niedrigen und hohen Dosisgruppe).

Die Überlebensraten bei männlichen Ratten lagen für die hohe, mittlere Dosisgruppe und die Kontrollgruppe bei 34/59 (68 %), 41/50 (82 %) und 20/20 (100 %), wobei mit Ausnahme eines Tieres in der niedrigen Dosisgruppe alle männlichen Ratten 76 Wochen überlebten. Keine weibliche Ratte der hohen Dosisgruppe lebte bis zum Ende der Studie, jedoch waren 49/50 (98 %) bis zur 60. Woche im Versuch; von der niedrigen Dosisgruppe überlebten alle Tiere bis zu einer Behandlungsdauer von 69 Wochen, 33/50 (66 %) überlebten bis zum Ende der Studie. In der Kontrollgruppe überlebten 18/20 (90 %) bis zum Studienende.

Die Inzidenz von hepatozellulären Carcinomen (m: 0/20, 9/50, 40/50; w: 0/20, 41/47, 44/49) und hepatozellulären Carcinomen plus neoplastischen Leberknoten (m: 0/20, 17/50, 43/50; w: 0/20, 46/47, 48/49) war signifikant erhöht. In der hohen Dosisgruppe zeigten sich Metastasen in der Lunge.

Das bei behandelten Ratten reduzierte Körpergewicht und die erniedrigten Überlebensraten, besonders bei den hohen Dosisgruppen beider Geschlechter, sprechen dafür, dass die MTD erreicht bzw. bei den weiblichen Ratten in der hohen Dosisgruppe deutlich überschritten wurde.

Den Mäusen wurde die Substanz in einer Konzentration von 1250 bzw. 2500 ppm im Futter (ca. 175 bzw. 350 mg/kg/d) verabreicht. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den männlichen und weiblichen Mäusen beider Dosisgruppen dosisabhängig ab der 30. Woche der Studie vermindert. Es zeigten sich keine weiteren klinischen Toxizitätszeichen. Die Überlebensraten am Studienende waren in beiden Dosisgruppen bei den Mäusen beider Geschlechts signifikant reduziert (18/20, 40/50 bzw. 7/50 und 18/20, 42/50 bzw. 33/50 bei männlichen und weiblichen Tieren der Kontroll-, niedrigen und hohen Dosisgruppe; d.h. die MTD wurde erreicht bzw. bei männlichen Mäusen bei der hohen Dosisgruppe überschritten. Eine signifikant erhöhte Tumorzinzenz zeigte sich bei männlichen Mäusen der hohen Dosisgruppe (Hämangiosarkome bzw. Hämangiosarkome plus Hämangiome; 0/19, 5/50, 20/50 bzw. 0/19, 5/50, 23/50) und bei weiblichen Tieren beider Dosisgruppen (hepatozelluläre Carcinome bzw. hepatozelluläre Carcinome plus Adenome; 0/19, 16/49, 38/50 bzw. 0/19, 41/49, 49/50).

In dieser NCI-Studie ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der verabreichten Konzentration an Michler's Keton und der Mortalität behandelter Ratten und Mäuse. In der Diskussion zum Review der Studie wird darauf verwiesen, dass der Gewichtsverlust bei behandelten Tieren im Zusammenhang mit Tumoren stehen könnte, die der Mortalität vorausgingen. Die Zeit bis zum Auftreten von Tumoren erscheint bei den behandelten Tieren mit Ausnahme der weiblichen Maus verkürzt. Trotz der hohen Sterblichkeit bei den hohen Dosisgruppen waren sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen eine adäquate Anzahl an Tieren ausreichend lang am Leben um Tumore zu entwickeln. Als Ergebnis dieser Studie ergibt sich, dass Michler's Keton nach Gabe im Futter bei männlichen und weiblichen Fischer F344 Ratten und bei weiblichen B6C3F1-Mäusen zu Lebertumoren führte. Bei männlichen B6C3F1-Mäusen traten substanzbedingt Hämangiosarkome auf.

In einer älteren nur als Sekundärzitat vorliegenden und daher nicht bewertbaren Fütterungsstudie an Ratten (keine Angaben über Dosis, Expositionszeit und Tierzahl) wurde eine erhöhte Inzidenz von Papillomen am Magen und Leberadenomen beobachtet [32].

Einstufungsvorschlag gemäß den EU-Einstufungskriterien bezüglich der krebserzeugenden Wirkung: Kategorie 2 (C: 2).

**Reproduktionstoxizität:**

Fertilitätsbeeinträchtigung:

keine Daten

Entwicklungsschädigung:

keine Daten

Einstufungsvorschlag gemäß den EU-Einstufungskriterien bezüglich der Reproduktionstoxizität (Entwicklung und Fertilität): Keine Einstufung möglich (R<sub>F,E</sub>: -).

**Literatur:**

- [1] BASF AG: Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung (77/78), 28.02.1978
- [2] BASF AG: Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung (78/714), 31.01.1979
- [3] BASF AG: Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung (79/203), 29.02.1980
- [4] BASF AG: Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung (94/151), 26.01.1995
- [5] BASF AG: Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung (94/68), 23.02.1995
- [6] McCarthy, D.J. et al.: Mutation Research 119, 7-14 (1983)
- [7] Scribner, J.D. et al.: Cancer Lett. 9, 117-121 (1980)
- [8] DuPont, unveröffentlichte Untersuchungen, Haskell Lab., Newark, Del., USA, 1973, 1976, 1977; zitiert in: MAK-Begründung "Michlers Keton", 29.05.1985
- [9] TSCAT, OTS0555818, 8EHQ-1092-12340, DuPont, 15.10.1992, Studie kontraktiert an Haskell Lab., Report: 20.04.1976
- [10] BASF AG: Abt. Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (80/282; 80/284; 80/287), 25.11.1980
- [11] Dunkel, V.C. et al.: Environ. Mutagen. 7, Suppl. 5, 1-248 (1985)
- [12] Von der Hude, W. et al.: Mutation Research 203, 81-94 (1988)
- [13] Rossman, T.G. et al.: Mutation Research 260, 349-367 (1991)
- [14] Lafi, A. et al.: Mutagenesis 1 (1), 17-20 (1986)
- [15] Tennant, R.W. et al.: Environ. Mutagen. 8, 205-227 (1986)
- [16] Myhr, B.C., Caspary, W.J.: Environ. Mol. Mutagen. 12, Suppl. 13, 103-194 (1988)

- [17] Mitchell, A.D. et al.: Environ. Mol. Mutagen. 12, Suppl.13, 37-101 (1988)
- [18] Williams, G.M. et al.: Mutation Research 97, 359-370 (1982)
- [19] Parodi, S. et al.: J. Toxicol. Environ. Health 9, 941-952 (1982)
- [20] Vecchio, D. et al.: NATO Adv. Sci. Inst. Ser., Ser. A; Vol. 60, 745-754 (1983)
- [21] Mirsalis, J.C. et al.: Environ. Mol. Mutagen. 14, 155-164 (1989)
- [22] BASF AG, Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung, 94/151, 27.12.1996
- [23] BASF AG, Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung, 94/151, Draft Januar 1999
- [24] Kitchin K.T., Brown J.L.: Toxicology 88, 31-49 (1994)
- [25] Kitchin K.T. et al.: Teratogen. Carcinogen. Mutagen. 14, 83-100 (1994)
- [26] Struck, R.F. et al.: Xenobiotica 11, 569-577 (1981)
- [27] Rapoport, I.A.: C. R. Acad. Sci. (USSR) 54, 65 (1946)
- [28] Dunkel, V.C. et al.: Environ. Mol. Mutagen. 12, 21-31 (1988)
- [29] Schechtman, L.M. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 79, 487-498 (1987)
- [30] Traul, K.A. et al.: J. Appl. Toxicol. 1, 190-195 (1981)
- [31] National Cancer Institute (NCI): Carcinogenesis, Technical Report Series No. 181, Bethesda, MD 20014, USA, 1979
- [32] Kinoshita, R.: Yale Journal of Biology and Medicine 12, 287-300 (1940).

|   |  |       |          |      |          |      |
|---|--|-------|----------|------|----------|------|
| F344-Ratte  | Kontrollen: 106 Wochen;<br>m Ratten und 1000 ppm Gruppe w Ratten:<br>78 Wochen + 28 Wochen unbehandelt;<br>500 ppm Gruppe w Ratten:<br>78 Wochen + 29 Wochen unbehandelt |       |          |      |          |      |
| männlich  | Kontrolle  |       | 250 ppm  |      | 500 ppm  |      |
| Überlebensrate                                      | 20/20  | 100 % | 41/50    | 82 % | 34/50    | 68 % |
| Hepatozelluläre Karzinome                           | 0/20   | 0 %   | 9/50     | 18 % | 40/50    | 80 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |  | -     | 91       |      | 76       |      |
| Hepatozelluläre Karzinome oder neoplastische Knoten | 0/20   | 0 %   | 17/50    | 34 % | 43/50    | 86 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |  | -     | 91       |      | 76       |      |
| weiblich  | Kontrolle  |       | 500 ppm  |      | 1000 ppm |      |
| Überlebensrate                                      | 18/20  | 90 %  | 33/50    | 66 % | 0/50     | 0 %  |
| Hepatozelluläre Karzinome                           | 0/20   | 0 %   | 41/47    | 87 % | 44/49    | 90 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |  | -     | 75       |      | 61       |      |
| Hepatozelluläre Karzinome oder neoplastische Knoten | 0/20   | 0 %   | 46/47    | 98 % | 48/49    | 98 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |  | -     | 69       |      | 60       |      |
|   |  |       |          |      |          |      |
| B6C3F1-Maus   | Kontrollen: 91 Wochen;<br>Testgruppen: 78 Wochen behandelt + 13 Wochen unbehandelt   |       |          |      |          |      |
| männlich  | Kontrolle  |       | 1250 ppm |      | 2500 ppm |      |
| Überlebensrate                                      | 18/20  | 90 %  | 40/50    | 80 % | 7/50     | 14 % |
| Hämangiosarkome                                     | 0/19   | 0 %   | 5/50     | 10 % | 20/50    | 40 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |  | -     | 79       |      | 71       |      |
| Hämangiosarkome oder Hämangiome                     | 0/19   | 0 %   | 5/50     | 10 % | 23/50    | 46 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |  | -     | 79       |      | 71       |      |
| weiblich  | Kontrolle  |       | 1250 ppm |      | 2500 ppm |      |
| Überlebensrate                                      | 18/20  | 90 %  | 42/50    | 84 % | 33/50    | 66 % |
| Hepatozelluläre Karzinome                           | 0/19   | 0 %   | 16/49    | 33 % | 38/50    | 76 % |

|   |      |     |       |      |       |      |
|---|------|-----|-------|------|-------|------|
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |      | -   | 81    |      | 79    |      |
| Hepatozelluläre Karzinome oder neoplastische Knoten | 0/19 | 0 % | 41/49 | 84 % | 49/50 | 98 % |
| Zeit bis zum ersten Tumor [Wochen]                  |      | -   | 66    |      | 71    |      |
|   |      |     |       |      |       |      |



| <b>Übersicht zur Datenlage beim Endpunkt Genotoxizität von Michler's Keton</b> |             |                           |            |  |
|--|-------------|---------------------------|------------|--|
| Testsystem   | Aktivierung | Substanzcharakterisierung | Ergebnis   | Quelle   |
| Ames Test  | ± S9        | Reinheit: 99,7 %          | negativ    | BASF AG, 94/151, 26.01.1995                    |
|  | ± S9        | Reinheit: > 95 %          | negativ    | BASF AG, 94/68,<br>23.02.1995                  |
|  | ± S9        | Reinheit: ~ 93 %          | negativ    | BASF AG, 77/78,<br>28.02.1978                  |
|  | ± S9        | keine Daten               | negativ    | McCarthy, D.J. (1983)                          |
|  | ± S9        | umkristallisiert          | negativ    | Scribner, J.D. (1980)                          |
|  | ± S9        | technische Ware           | fragwürdig | BASF AG, 80/282, 80/284,<br>80/287, 25.11.1980 |
|  | ± S9        | Reinheit: 80-85 %         | positiv    | DuPont (1973)                                  |
|  | ± S9        | Reinheit: 80-85 %         | positiv    | NCI, Techn. Rep. 181 (1979)                    |
|  | ± S9        | keine Daten               | positiv    | DuPont (TCSATS 1992, Prüfung<br>von 1976)      |
|  | ± S9        | Reinheit: > 97 %          | positiv    | Dunkel, V.C. (1985)                            |
| SOS-Chromotest   | ± S9        | keine Daten               | negativ    | Von der Hude, W. (1988)                        |
| lambda-<br>Prophageninduktion  | ± S9        | keine Daten               | positiv    | Rossmann, T.G. (1991)                          |
| in vitro-Cytogenetik<br>(CHO-Zellen)   | ± S9        | keine Daten               | negativ    | Tennant, R.W. (1986)<br>nur Sekundärzitat      |
| in vitro-Cytogenetik (Chin.<br>Hamster, Don-Zellen)                            | - S9        | keine Daten               | positiv    | Lafi, A. (1986)                                |

| <b>Übersicht zur Datenlage beim Endpunkt Genotoxizität von Michler's Keton</b> |      |  |            |  |
|--|------|--|------------|--|
| Mouse lymphoma Test (L5178, TK +/-)  | ± S9 | keine Daten  | positiv    | Mitchell, A.D. (1982)<br>Myhr, B.C. (1988) |
| Mouse lymphoma Test (L5178, TK +/-)  | ± S9 | keine Daten  | positiv    | Mitchell, A.D. (1988)                      |
| SCE(CHO-Zellen)  | ± S9 | keine Daten  | fragwürdig | Tennant, R.W. (1986)<br>nur Sekundärzitat  |
| UDS (primäre Hepatocyten, Ratte)   | - S9 | Charge der NCI-Studie 181, d.h. Reinheit: 80-85 %  | positiv    | Williams, G.M. (1982)                      |
| in vivo-Prüfungen  |      |  |            |  |
| SCE, Maus, Knochenmark, i.p.   |      | Hergestellt aus Auramin, Dünnschichtchromatographisch ein Spot (nicht ausreichend charakterisiert) | positiv    | Parodi, S. (1982)<br>Vecchio, D. (1983)    |
| UDS-Test (Ratte, oral)   |      | wahrscheinlich Charge der NCI-Studie 181, d.h. Reinheit: 80-85 %                                   | positiv    | Mirsalis, J.C. (1989)                      |
| UDS-Test (Ratte, oral)   |      | Reinheit: 99,7 %   | positiv    | BASF AG, 94/151, 27.12.1996                |
| UDS-Test (Ratte, oral)   |      | Reinheit: 99,7 %   | positiv    | BASF AG, 94/151, Januar 1999               |
| alkalische Elution (Ratte, i.p., Leber-DNA)                                    |      | Hergestellt aus Auramin, dünnschichtchromatographisch ein Spot (nicht ausreichend charakterisiert) | positiv    | Parodi, S. (1982)<br>Vecchio, D. (1983)    |
| alkalische Elution (Ratte, oral, Leber-DNA)                                    |      | keine exakten Angaben  | positiv    | Kitchin (1994)                             |

| <b>Übersicht zur Datenlage beim Endpunkt Genotoxizität von Michler's Keton</b> |                  |            |                       |
|--|------------------|------------|-----------------------|
| DNA-Bindung<br>(Ratte, i.p., Leber-DNA)  | umkristallisiert | positiv    | Scribner, J.D. (1980) |
| DNA-Bindung<br>Ratte, i.p., Leber-DNA)   | Reinheit: 95 %   | positiv    | Struck, R.F. (1981)   |
| Drosophila SLRL-Test   | keine Daten      | fragwürdig | Rapaport, I.A. (1946) |

Stand: Mai 1999