

## **Naphthalin**

**(CAS-Nr.: 91-20-3)**

Recherchen wurden in den Literaturdatenbank NLM (1995) und TOXALL (1995) durchgeführt. Es wurden neben der Originalliteratur zu einstufigsrelevanten Studien im wesentlichen die zusammenfassenden Darstellungen zur Toxizität von Naphthalin von ATSDR (1995), Greim (1995) und HSE (draft, 1996) herangezogen.

Stoffidentität und -eigenschaften:

CAS-Nr.:	91-20-3
Summenformel:	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub>
Molmasse:	128,16
Schmelzpunkt:	80,2 °C
Siedepunkt:	217,9 °C (bei 1013 hPa)
Dampfdruck:	7,2 Pa (bei 20 °C)

### **Kanzerogenität:**

Es liegen keine validen humanepidemiologischen Studien zur Beurteilung der Kanzerogenität von Naphthalin vor. Nicht abgesicherte Hinweise aus ostdeutschen Studien ergeben sich insbesondere für Larynxkarzinome bei beruflich exponierten Naphthalinreinigern (Wolf, 1976, 1978; Kup, 1978):

7 Tumorfälle unter 15 Exponierten (Naphthalinreiniger) werden beschrieben (4 Larynxkarzinome, 1 Magenkarzinom, 1 Blinddarmkarzinom, 1 malignes Lymphom) (Wolf, 1976). Sieben Arbeiter ohne Tumoren litten unter Nasen-/Rachen-Kehlkopfentzündungen (Wolf, 1978). Die Inzidenz von Larynxkarzinomen im dem von Wolf untersuchten Kollektiv ist um ca. den Faktor 4000 höher als die Inzidenz von Larynxkarzinomen in der damaligen DDR (NTP, 1992). Die Arbeiter waren Raucher und auch gegenüber anderen Substanzen exponiert (Greim, 1995).

Aus der DDR stammt auch eine weitere Untersuchung eines Patientenkollektivs mit Larynxkarzinomen, bei dem bei 4 von 12 Erkrankten eine Naphthalinexposition vorgelegen hatte, wobei jedoch der Einfluss u.a. von Tabakkonsum nicht ausgeschlossen werden konnte (Kup, 1978).

Nach Angaben der deutschen Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie liegen mehrere berufliche Krebserkrankungsfälle vor, bei denen eine Naphthalin-Exposition wahrscheinlich eine Rolle gespielt hat. Die Entschädigung der an Tumoren des Respirationstraktes (auch Larynxkarzinome) Erkrankten erfolgte aufgrund der Öffnungsklausel nach § 551, Abs. 2 der Reichsversicherungsordnung (BG Chemie, 1996).

Außerdem sind Fallberichte von kolorektalen Karzinomen nach oraler Aufnahme von Naphthalin ("naphthalinhaltiges Gebräu") dokumentiert (Ajao et al., 1988).

Eine tierexperimentelle Kanzerogenitätsstudie mit inhalativer Exposition wurde von NTP (1992) an B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen durchgeführt. 75 Tiere/Geschlecht wurden dabei mit 0 bzw. 50 mg/m<sup>3</sup>, 150 Tiere/Geschlecht mit 150 mg/m<sup>3</sup> Naphthalin exponiert (6 h/d; 5 d/w; 104 w).

In männlichen Tieren wurde keine expositionsbedingt erhöhte Tumorzinzidenz beobachtet. Bei weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe von 150 mg/m<sup>3</sup> war die Tumorzinzidenz für alveolare und bronchiolare Adenome im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. 1 hochexponiertes weibliches Tier wies ein alveolar/bronchiolares Karzinom auf. Die Inzidenz aller Lungentumoren (kombiniert) bei den hochdosierten weiblichen Tieren war auch höher als die in der historischen Kontrolle des NTP, die 7,8 % (Spanne 0-16 %) betrug. Bei weiblichen Mäusen traten zudem nichtsignifikant erhöht Hämangiosarkome bei 150 mg/m<sup>3</sup> auf (5/135 Tiere) im Vergleich zur Kontrolle (0/69) und zur niedrigen Dosisgruppe (0/65). Subkutane Tumoren der Haut waren nicht erhöht.

Bei beiden Konzentrationen wurde in beiden Geschlechtern Respirationstoxizität, chronische Entzündung der Nase und der Lunge, Hyperplasie des Lungeneithels, Metaplasien des Riecheithels festgestellt.

Die Überlebensrate der weiblichen exponierten Tiere war ähnlich der Kontrolle. Das Körpergewicht war nur geringfügig (<10%) gegenüber der Kontrolle reduziert. Dies gilt im wesentlichen auch für die männlichen Tiere. Bei den männlichen Kontrolltieren war jedoch die Überlebensrate aufgrund von Wunden und Sekundärverletzungen durch Kämpfe reduziert.

Konzentration (Geschlecht)	mg/m <sup>3</sup>	pulmonäre Alveolar/Bronchiolar- Adenome	pulmonäre Alveolar/Bron- chiolar-Karzinome	pulmonäre Alveolar/Bronchiolar- Tumoren (gesamt)
		Tiere mit Tumoren/ Untersuchte Tiere		
0 (w)		5/69 (7 %)	0/69 (0 %)	5/69 (7 %)
50 (w)		2/65 (3 %)	0/65 (0 %)	2/65 (3 %)
150 (w)		28/135 (21 %)	1/135 (1 %)	29/135 (22 %)
0 (m)		7/70 (10 %)	0/70 (0 %)	7/70 (10 %)
50 (m)		15/69 (22 %)	3/69 (4 %)	17/69 (25 %)
150 (m)		27/135 (20 %)	7/135 (5 %)	31/135 (23 %)

Das Expertenkomitee des NTP (PEER-Review) wertet die Studie mit "some evidence" für eine kanzerogene Wirkung bei weiblichen Mäusen und "no evidence" für eine kanzerogene Wirkung bei männlichen Mäusen. Die Wertung "some evidence" statt "clear evidence" erfolgte, weil es sich um überwiegend benigne Tumoren des Atemtraktes handelte. Die Bewertung der Hämangiosarkome wurde von der Mehrheit der Expertengruppe als nicht eindeutig expositionsbedingt angesehen, da die Häufigkeit im Bereich der historischen Kontrolle lag (NTP, 1992).

Bei einer zweiten Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit inhalativer Exposition gegenüber 50 und 150 mg/m<sup>3</sup> Naphthalin über 6 Monate (Adkins et al., 1986), die allerdings erhebliche Mängel enthält, wurde ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von multiplen Adenomen in der Lunge im Vergleich zur Kontrolle nachgewiesen. Die Anzahl von Lungentumoren/tumortragende Maus war jedoch in der Kontrollgruppe ungewöhnlich niedrig.

Zur oralen chronischen Aufnahme von Naphthalin liegt eine Studie an Ratten vor, bei der 41 mg/kg × d (resorbiert) keine Hinweise auf Kanzerogenität erkennen ließen (Schmähl, 1955). Die Studie entspricht jedoch nicht den heutigen Anforderungen, um darauf einen Negativbefund abzusichern.

### **Mutagenität/Gentoxizität:**

Naphthalin war im Bakterientest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA97, TA98, TA1535, TA1537, TA1538, UTH8413 und UTH8414 mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. In einer Untersuchung mit dem Stamm TA1535 zeigte sich unter metabolischer Aktivierung ein schwach positiver Befund in Konzentrationen von 5 und 10 mg/Platte, während in höheren Konzentrationen keine Mutagenität festzustellen war. Andere in vitro-Tests (SOS-Chromotest an E. coli PQ37 ohne metabolische Aktivierung, 8-Azaguanin-Resistenz-Test, im E. coli-Prophagen-Induktionstest, E. coli-Rekombinationstest und im Eukaryonten-Test mit Paramecium tetraurelia mit und ohne metabolische Aktivierung) erbrachten negative Resultate (ACGIH, 1991; Bos et al., 1988; BUA, 1989; Mortelmans et al., 1986; Narbonne et al., 1987; NTP, 1992; Mersch-Sundermann et al., 1992).

In einer in vitro-Studie mit CHO-Zellen zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Chromosomenaberrationen unter metabolischer Aktivierung mit Aroclor-induziertem Rattenleber S9 (2 Stunden Exposition, Zellernte nach 20,2-20,5 Stunden). Die Anzahl der Metaphasen mit Aberrationen (außer Gaps) war dosisabhängig signifikant (p=0,001) erhöht (11, 20, 32 % Zellen mit Aberrationen im ersten Versuch und 8,5; 13,5 und 16% im 2. Versuch bei 30; 45; 67,5 mg/ml; Positivkontrolle Cyclophosphamid, Negativkontrolle Dimethylsulfoxid). Der Dosisbereich wurde unter Berücksichtigung der Toxizität festgelegt. Ohne S9-Mix (8-10 Stunden Exposition, Ernte 10-20 Stunden) fanden sich keine erhöhten Aberrationsraten (NTP, 1992).

Eine 10-fache Erhöhung von Chromosomenaberrationen wurde in einem in vitro-Kultursystem von Mäuseembryonen im Vergleich zu Kontrollembryonen gezeigt (Konzentration: 0,16 mmol/l), wobei sich bei Zugabe von S9-Mix dieser Effekt um das 3-fache verstärkte. Die Embryonen wurden 72 Stunden nach Konzeption entnommen und in ein in-vitro-Kultursystem überführt, die 0,16 mM Naphthalin ohne bzw. mit Ratten-S9-Mix enthielt. Beobachtungen erfolgten nach 24 und 48 Stunden (Gollahon et al., 1990). Die Studie liegt nur als Zusammenfassung vor.

Naphthalin induzierte in einem Assay in Chinesischen Hamster-Ovarien-Zellen (CHO) mit und ohne metabolische Aktivierung dosisabhängig signifikant ( $p \leq 0,001$ ) eine erhöhte Schwester-chromatidaustauschrage. Die Inkubationszeit betrug 26 Stunden ohne und 2 Stunden mit S9. Die Dosis lag bei 2,7 bzw. 9 bzw. 27 mg/ml (+S9) und führte zu -2,84 bzw. 16,55 bzw. 19,96 % (Versuch 1) und 5,29 bzw. 26,45 bzw. 40,74 % (Versuch 2) (relative SCE-Rate/Chromosom), wobei nur beim 2. Versuch ein Anstieg von mehr als 20% gegenüber der Kontrolle zu beobachten war. Eine Positivkontrolle (Cyclophosphamid bei +S9, Mitomycin-C bei -S9) wurde ebenso mitgeführt wie eine Negativkontrolle (DMSO) (NTP, 1992).

Naphthalin (100 mM) verursachte in humanen mononukleären Leukozyten sowohl mit (2 Stunden Exposition) als auch ohne (2 und 72h Exposition) menschlichen Lebermikrosomen (extrazelluläres Metabolisierungssystem) keinen erhöhten Schwesterchromatidaustausch (die Positivkontrolle Benzo(a)pyren zeigte signifikant erhöhte SCE). Der Proliferations- und Mitoseindex in Anwesenheit extrazellulärer Metabolisierungsaktivität war nicht signifikant verändert, allerdings war dieser auch bei Benzo(a)pyren im Bereich der Kontrolle (Wilson et al., 1995, Tingle et al., 1993).

In kultivierten Rattenhepatozyten traten nach Naphthalin-Exposition (3,8-384 mg/ml) keine DNA-Strangbrüche und keine DNA-Reparatursynthese (UDS) auf (EPA, 1987; Sina et al., 1983).

Durch Messungen der Viskositätsänderung in vitro bzw. durch eine Äquilibrium-Dialyse wurde eine geringe Bindung an bakterielle DNA bzw. an Nukleinsäuren aus denaturierter und nativer Kalbsthymus-DNA nachgewiesen (Lerman et al., 1965; Ts'o und Lu, 1964). Die Untersuchungen entsprechen nicht dem aktuellen Methodikstand (Greim, 1995).

Am lebenden Organismus liegen folgende Untersuchungen vor:

Naphthalin wirkte in einem Mutagenitätstest (SMART: somatic mutation and recombination test) an *Drosophila melanogaster* (Standardkreuzung) dosisabhängig genotoxisch. Bei einer Mutante von *Drosophila* mit höherer Cytochrom P450-Aktivität (Kreuzung mit starker Bioaktivierung: "high bioactivation cross") war dieser Effekt verstärkt. Als Positivkontrolle dienten Nitrosopyrrolidon und 7,12-Dimethylbenzanthrazen. Die Dosis lag bei 1,5 und 10 mM (Delgado-Rodriguez et al., 1995).

Bei weiblichen Ratten wurden nach zweimaliger oraler Gabe von 359 mg Naphthalin/kg innerhalb von 21 Stunden keine DNA-Strangbrüche in der Leber nachgewiesen. Naphthalin bildet in vivo Protein-Addukte (Kitchin et al., 1992).

Ein Mikrokerntest in vivo an Knochenmarkszellen von CD-1 Mäusen war negativ. 3 Gruppen von 10 Tieren (je 5 Weibchen, 5 Männchen) erhielten i.p. 250 mg/kg Naphthalin in Maisöl. Als Positivkontrolle diente Triethylenmelamin, als Negativkontrolle Maisöl. Die Tiere wurden nach 30,

48 und 72 h getötet und die Anzahl der Mikrokerne in 1000 polychromatischen Zellen bestimmt. Zuvor wurden 250 mg/kg als maximal tolerierte Dosis in einer "range finding"-Vorstudie bestimmt (o.V., 1996).

Bei einem weiteren Mikrokerntest an Gruppen von 5-10 Mäusen wurde nach oraler Gabe von 0, 50, 250 oder 500 mg/kg Naphthalin (einmalig) in polychromatischen Erythrozyten nach 24 h keine erhöhte Anzahl von Mikrokernen 24 Stunden nach Behandlung (keine zweite Auswertungszeit) festgestellt (Auszählung von 1000 polychromatischen Erythrozyten/Tier). In der höchsten Dosis starben 2/10 Tieren. Naphthalin verursachte bei dieser Studie jedoch zusammen mit Benzol eine Verstärkung der klastogenen Wirkung (Harper et al., 1984). Dieser Mikrokerntest von Naphthalin entspricht nicht den Standardbedingungen, in denen nach bis zu 72 h die Anzahl der Mikrokerne bestimmt wird. Da Naphthalin nach oraler Gabe resorbiert wird und lipophil ist, ist zu vermuten, dass die Substanz in die Zielzellen gelangte (HSE, 1996).

Bei einem Mikronukleustest mit Amphibienlarven (15/ Dosisgruppe) wurden diese in einem Wasser aufgezogen, das Naphthalin enthielt. Kernhaltige Erythrozyten wurden mit Tieren verglichen, die in unbelastetem Wasser gezogen wurden. Benzo(a)pyren zeigte starke, Naphthalin schwache und Anthracen wie Phenanthren keine Mikrokerne in diesem Testsystem. Die Konzentrationen lagen bei 0; 0,125; 0,25; 0,5 ppm (toxisch ab 5 ppm), die Anzahl der Zellen mit Mikrokernen (pro 100 Zellen) lagen im Mittelwert bei 5,6; 5,2; 10,46; 13,33; bei Benzo(a)pyren (0,2 ppm) bei 182,6 (Djomo et al., 1995).

In einer Pflanzenart (*Vicia faba*) verursachte Naphthalin Chromosomenaberrationen (Martín del Campo und Gómez-Arroyo, 1984).

Weitere in vivo-Untersuchungen liegen uns nicht vor.

### **Reproduktions- und Entwicklungstoxizität:**

Valide Studien zur Reproduktionstoxizität liegen beim Menschen und beim Tier nicht vor.

Erfahrungen beim Menschen zeigen, dass Naphthalin nach oraler maternaler Aufnahme transplazental zu hämolytischer Anämie beim Neugeborenen führen kann (Greim, 1995).

In einer Teratogenitätsstudie wurde Sprague-Dawley-Ratten vom 6.-15. Trächtigkeitstag oral über die Schlundsonde Dosen von 0; 50; 150 und 450 mg/kgxd (Vehikel: Maisöl) verabreicht. Ab einer Dosis von 50 mg/kgxd wurde maternale Toxizität festgestellt, und zwar Depression des Zentralnervensystems, vermindertes Körpergewicht, verringerte Körpergewichtszunahme, verringerte Wasser- und Futteraufnahme. Bei den Nachkommen wurde bei einer Dosis von 450 mg/kgxd vermindertes Fetalgewicht und eine erhöhte Tendenz für Fehlbildungen (Fehlbildungen/Wurf sowie Fehlbildungen insgesamt) nachgewiesen (Navarro et al., 1991). Die orale Letaldosis (LD<sub>50</sub>) für Ratten liegt bei ca. 1780 mg/kg (Greim, 1995), wobei die Datenlage widersprüchlich ist (NTP, 1992 nennt eine Letaldosis von 490 mg/kg).

Bei einer anderen Untersuchung an Ratten zeigte sich bei Verabreichung von bis zu 395 mg/kgxd vom 1.-15. Trächtigkeitstag keine maternale Toxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität (Hardin et al., 1981).

An CD-1-Mäusen zeigte sich eine signifikant verringerte Anzahl der Nachkommen/Wurf bei oraler Gabe per Schlundsonde von 300 mg/kgxd bei Anwesenheit von maternaler Toxizität (signifikant erhöhte Sterblichkeit) (Plasterer et al., 1985). Greim (1995) berichtet Letaldosen für die Maus ( $LD_{50}$ , oral) von 354 - 710 mg/kg.

In einer Studie an Kaninchen (New Zealand), die oral über die Schlundsonde Dosen von 20; 80 und 120 mg/kgxd in Maisöl erhielten, zeigte sich keine substanzbedingte maternale Toxizität (Diarrhoe wurde dem Vehikel zugeschrieben). Bei den männlichen Nachkommen wurde keine erhöhte Tendenz für Fehlbildungen festgestellt. Bei den weiblichen Nachkommen nahm die Anzahl der verwachsenen Rippen zwar dosisabhängig zu, lag jedoch auch bei der Dosis von 120 mg/kgxd mit 7,6 % unterhalb der historischen Kontrolle (8,6 % bei 124 Würfen) (Navarro et al., 1992). Höhere Dosen wurden nicht verwendet, weil bei 150 mg/kgxd in einer "Range-finding"-Studie eine maternale Toxizität von 40 % festgestellt wurde.

Weibliche ICR-Mäuse erhielten Naphthalin am zweiten Trächtigkeitstag in einer Dosierung von 14 oder 56 mg/kg (einmalig). Die Embryos wurden am nächsten Tag (Gestation day 3,5) entnommen und für 72 Stunden in einem Nährmedium gehalten. Die Überlebensfähigkeit und Wachstum und Implantationsfähigkeit der Embryonen war reduziert (Iyer et al., 1990). Die Studie liegt nur als Zusammenfassung vor.

### **Sensibilisierung:**

Zur allergenen Wirkung von Naphthalin liegen beim Menschen einige Fallbeschreibungen vor. Einer von 598 Patienten, der aufgrund von Dermatosen begutachtet wurde, reagierte im Epikutantest positiv auf Naphthalin. Die Reaktionshäufigkeit wird mit 0,13 % angegeben (Klaschka und Vossman, 1994). Studien zu Sensibilisierungsreaktionen nach Einatmen von Naphthalin liegen nicht vor; tierexperimentelle Untersuchungen sind nicht bekannt.

### **Metabolismus:**

Die Bildung des Epoxids steht im Zentrum des Naphthalinstoffwechsels. Beide Enantiomere des Naphthalin-1,2-oxids können gebildet werden. Das Epoxid unterliegt im weiteren Verlauf entweder einer spontanen Umlagerung zum 1-Naphthol, oder es erfolgt enzymatische Hydratisierung mit Hilfe von Epoxidhydrolase zum trans-Dihydrodiol oder Konjugation mit z.B. Glutathion. Ein Schema sowie eine ausführliche Beschreibung des Stoffwechsels ist in Greim (1995) enthalten.

## Wirkungsmechanismus:

Die Oxidation von Naphthalin führt zur Bildung von reaktiven Metaboliten (Epoxiden), die v.a. nach Konjugation mit Glutathion, Glukuronsäure oder Sulfat ausgeschieden werden. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem  $^{14}\text{C}$ -Naphthalin zeigten, dass die kovalente Bindung von Naphthalinmetaboliten an Proteine überwiegend in Geweben mit Cytochrom-P450-Monooxygenaseaktivität auftritt, die Stabilität des Epoxids scheint jedoch ausreichend für eine Aktivität in anderen Zielgeweben außer dem Ort der Epoxidierung (Tsuruda et al., 1995). Die ausgeprägte Empfindlichkeit der Mäuselunge gegenüber Naphthalin wird auf das besonders hohe Cytochrom P450-abhängige Oxidationspotential der Clara-Zellen der Maus zurückgeführt. Nach Inkubation von Lungenmikrosomen mit radioaktiv markiertem  $^{14}\text{C}$ -Naphthalin zeigte sich, dass bei Ratten 12 %, bei Hamstern 37 % und bei Affen nur 1 % der Menge an Naphthalin-Glutathion-Konjugaten im Vergleich zur Maus gebildet werden. Dies deutet auf eine niedrigere Metabolismusrate beim Affen und auf die geringe Relevanz der Glutathionkonjugation bei nichtmenschlichen Primaten hin (HSE, 1996).

Die Unterschiede in der Empfindlichkeit unterschiedlicher Spezies sind jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen (Plopper et al., 1992; Buckpitt et al., 1995) und können derzeit nicht abschließend bewertet werden.

## Fazit:

### Kanzerogenität:

Die tumorigene Wirkung von Naphthalin bei weiblichen B6C3F<sub>1</sub>-Mäusen ist - zwar nicht dosisabhängig, in der höchsten getesteten Dosis (im Bereich der MTD) jedoch eindeutig - dokumentiert. Die beobachteten Tumoren waren fast ausschließlich gutartiger Natur.

Die bereits bei chronischer Exposition gegenüber 50 mg/m<sup>3</sup> beobachteten Entzündungen und Hyperplasien im Epithel des Bronchio-Alveolartraktes weisen auf einen möglicherweise zytotoxischen Mechanismus hin. Nach Buckpitt et al. (1982) sind 90 mg/m<sup>3</sup> sogar bereits nach akuter, 4-stündiger Exposition für die Maus lungenschädigend. Die in der Kanzerogenitätsstudie zu Adenomen führende Konzentration lag dem gegenüber bei 150 mg/m<sup>3</sup>.

Ein gentoxisches Geschehen scheint nicht im Vordergrund zu stehen, die Datenlage ist jedoch widersprüchlich:

- In bakteriellen Testsystemen ist keine gentoxische Aktivität festzustellen.
- In in vitro-Systemen sind neben einigen Negativbefunden eindeutig positive Ergebnisse im Chromosomenaberrationstest und in der Schwesterchromatidaustauschrage festzustellen.
- In vivo besitzen die negativen Ergebnisse im Mikrokerntest bei Nagern erhebliche Bedeutung; allerdings liegt ein positiver Mikrokerntest mit Amphibienlarven vor.

- Die Gentoxizität bei *Drosophila* ist eindeutig belegt. Die Autoren kommentieren: "Of all the six test compounds evaluated, naphthalene was the only one which gave two positive results for the induction of twin spots. As this category of spots is exclusively due to mitotic recombination, one can positively conclude that this compound possesses definitely recombinogenic activity." (Delgado-Rodriguez et al., 1995).

Aufgrund der vorliegenden Daten scheint die Maus aufgrund höherer Enzymaktivitäten im Atemtrakt besonders empfindlich auf eine Naphthalin-Exposition zu reagieren (Epoxidbildung). Untersuchungen u.a. an nichtmenschlichen Primaten, die Rückschlüsse auf die Speziespezifität bei der Maus bzw. die Übertragbarkeit auf den Menschen liefern sollen, sind im Gange, jedoch noch nicht abgeschlossen (Buckpitt, 1994).

Die Verdachtsmomente auf Larynxkarzinome bei Naphthalinexposition aus humanepidemiologischer Erfahrung und aus den Anerkennungsverfahren der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie haben hier ihre Bedeutung.

Im Rahmen des NTP wird derzeit eine Inhalationsstudie mit Ratten durchgeführt, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen (EPA, 1996).

Wegen den Verdachtsmomenten:

- der im Tierversuch gezeigten pulmonären Adenome und des Adenokarzinoms bei weiblichen Mäusen,
- der beschränkten Hinweise auf Tumoren des Respirationstrakts nach beruflicher Naphthalinexposition,

und wegen den noch ausstehenden Untersuchungen:

- der noch fehlenden zweiten Kanzerogenitätsstudie,
- der noch abzuklärenden Speziespezifität der kanzerogenen Effekte bei der Maus,
- der noch beschränkten Überprüfung einer möglichen Gentoxizität in vivo,

wird vorgeschlagen, Naphthalin zunächst hinsichtlich der krebserzeugenden Wirkung in Kategorie 3 einzustufen (K: 3).

Nach Abschnitt 1.4.2.1.2, Anhang I der Gefahrstoffverordnung sind Hinweise auf einen sekundären Mechanismus, aus dem ein Schwellenwert abgeleitet werden kann, Abgrenzungsaspekte zwischen Kanzerogenen der Kategorie 2 und 3. Bei Gruppe 3 erfolgt hier keine Differenzierung nach Gut- oder Bösartigkeit beobachteter Tumoren.

### **Mutagenität:**

Eine Einstufung ist angesichts der beschriebenen Datenlage nicht möglich (M: -).

#### Reproduktionstoxizität/Fertilität:

Valide Studien zur Reproduktionstoxizität/Fertilität liegen nicht vor.

Daher ist gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung möglich (R<sub>F</sub>: -)

#### Reproduktionstoxizität/Entwicklungstoxizität:

Aus Tierversuchen liegen nur geringe Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte vor, auch wenn bei maternaler Toxizität bei relativ hoher Dosierung möglicherweise sekundär induzierte Fetotoxizität und Terata auftraten. Die einzige Studie, bei der relativ niedrige Dosierungen verwendet wurden (Iyer et al., 1990), liegt nur als Zusammenfassung vor; hierbei erfolgte eine unphysiologische Applikation und Angaben zur maternalen Toxizität werden nicht berichtet.

Eine Einstufung hinsichtlich der Reproduktionstoxizität/Entwicklungstoxizität ist gemäß den EU-Einstufungskriterien daher derzeit nicht gerechtfertigt (R<sub>E</sub>: -).

#### Sensibilisierung:

Nach der GefStoffV werden Stoffe als sensibilisierend durch Hautkontakt eingestuft, wenn praktische Erfahrungen zeigen, dass Stoffe eine Sensibilisierungsreaktion bei einer erheblichen Anzahl von Personen durch Hautkontakt hervorrufen können oder auf Grundlage positiver Ergebnisse in Tierversuchen. Die Reaktionshäufigkeit für Sensibilisierungsreaktionen wird mit 0,13 % angegeben und scheint damit nicht das Kriterium der Erheblichkeit zu erfüllen, auch wenn prinzipiell eine sensibilisierende Wirkung möglich ist. Studien zu Sensibilisierungsreaktionen nach Einatmen von Naphthalin liegen nicht vor.

Naphthalin ist somit gemäß den EU-Einstufungskriterien derzeit hinsichtlich einer sensibilisierenden Wirkung nicht einzustufen.

#### Hinweis:

In der Luft kann Naphthalin mit Stickoxiden zu entsprechenden Nitro-Naphthalinen reagieren. Diese Substanzen haben eine hohe mutagene Aktivität (Arey et al., 1994).

#### Literatur:

- [1] ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991 Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices 6. Aufl., Cincinnati, OH, 1991, zitiert nach Greim, 1995
- [2] Adkins, B., Van Stee, E. W., Simmons, J. E., Eustis, S. L., 1986 Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled Chemicals Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. 17, 1986, S. 311-322

- [3] Ajao, O. G., Adenuga, M. O., Lapido, J. K., 1988 Colorectal carcinoma in patients under the age of 30 years: a review of 11 cases Journal of the Royal College of Surgery of Edinburgh, Vol. 33, 1988, S. 277-279, zitiert nach Greim, 1995
- [4] Arey, J., Atkinson, R., Harger, W. P., Helmig, D., Sasaki, J., 1994 Formation of mutagens from the atmospheric photooxidants of PAH and their occurrence in ambient air Govt. Reports Announcements & Index (Gra & I), NTIS/PB95-104931, Issue 01, 1995, zitiert nach NLM, 1995
- [5] ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1995 Toxicological Profile for Naphthalene, Update U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1995
- [6] Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, 1996 Schreiben von Frau Dr. Beth (BG Chemie) an Prof. Schlüter v. 23.05.1996 zum Protokoll der Sitzung des Beraterkreises "Toxikologie" am 29./30.4.1996 (unveröffentlichte Korrespondenz)
- [7] Bos, R. P., Theuws, J. L. G., Jongeneelen, F. J., Henderson, P. T., 1988 Mutagenicity of bi-, tri- and tetra-cyclic aromatic hydrocarbons in the taped-plate assay and in the conventional salmonella mutagenicity assay Mutation Research, Vol. 204, 1988, S. 203-206
- [8] BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe, 1989 Naphthalin, BUA-Stoffbericht 39 VCH Verlag, Weinheim, 1989
- [9] Buckpitt, A. R., 1994 Lung injury by naphthalenes Crisp Data Base National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services, 1994, zitiert nach NLM, 1995
- [10] Buckpitt, A., Chang, A. M., Weir, A., van Winkle, L., Duan, X., Philpot, R., Plopper, C., 1995 Relationship of catochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters Molecular Pharmacology, Vol. 47, 1995, S. 74-81
- [11] Buckpitt, A.R., Smart, G., Baker, B., 1982 Pulmonary bronchiolar damage of naphthalene administered by inhalation Fed Proc, Vol. 41, 1982, S. 1638, zitiert nach Greim, 1995
- [12] Delgado-Rodriguez, A., Ortiz-Marttelo, R., Graf, U., Villalobos-Pietrini, R., Gomez-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, Vol. 341, 1995, S. 235-247
- [13] Djomo, J. E., Ferrier, V., Gauthier, L., Zoll-Moreux, C., Marty, J., 1995 Amphibian micronucleus test in vivo: evaluation of the genotoxicity of some major polycyclic aromatic hydrocarbons found in a crude oil Mutagenesis, Vol. 10, 1995, S. 223-226
- [14] EPA, Environmental Protection Agency, 1987 Summary Review of Health Effects Associated with Naphthalene: Health Issue Assessment U.S. Environmental Protection Agency, 1987, zitiert nach Greim, 1995
- [15] EPA, Environmental Protection Agency, 1996 IRIS, Integrated Risk Information System CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 1996

- [16] Gollahon, L. S., Iyer, P., Martin, J. E., Irvin, T. R., 1990 Chromosomal damage to preimplantation embryos in vitro by naphthalene *The Toxicologist*, Vol. 10, 1990, S. 274
- [17] Gonzalez, F. J., Gelboin, H. V., 1994 Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins *Drug Metabolism Reviews*, Vol. 26, 1994, S. 165-183
- [18] Greim, H., 1995 *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, Loseblattsammlung DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim, 1995
- [19] Hardin, B. D., Bond, G. P., Sikov, M. R., Andrew, F. D., Beliles, R. P., Niemeier, R. W., 1981 Tested of selected workplace chemicals for teratogenic potential *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 7, 1981, S. 66-75, zitiert nach Greim, 1995
- [20] Harper, B. L., Ramanujam, V. M. S., Gad-El-Karim, M. M., Legator, M. S., 1984 The influence of simple aromatics on benzene clastogenicity *Mutation Research*, Vol. 128, 1984, S. 105-114
- [21] HSE, Health and Safety Executive, 1996 Entwurf zu Naphthalin, 1996
- [22] Iyer, P., Gollahon, L. S., Martin, J. E., Irvin, T. R., 1990 Evaluation of the in vitro growth of rodent preimplantation embryos expose to naphthalene in vivo *The Toxicologist*, Vol. 10, 1990, S. 274
- [23] Kitchin, K. T., Brown, J. L., Kulkarni, A. P., 1992 Predictive assay for rodent carcinogenicity using in vivo biochemical parameters: operational characteristics and complementarity *Mutation Research*, Vol. 266, 1992, S. 253-272, zitiert nach Greim, 1995
- [24] Klaschka, F., Voßmann, D., 1994 *Kontaktallergene, chemische, klinische und experimentelle Daten (Allergenliste)* Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1994, S. 142-143, zitiert nach Greim, 1995
- [25] Kup, W., 1978, Work-related origin of cancer in nose, mouth, throat, larynx *Akad. Wiss.*, Vol. 2, 1978, S.20-25, zitiert nach NTP, 1992
- [26] Lerman, L. S., 1965 The combination of DNA with polycyclic aromatic hydrocarbons *National Cancer Conference Proceedings 5th (1964)*, 1965, S. 39-48, zitiert nach NTP, 1992
- [27] Martín del Campo, C. R., Gómez-Arroyo, S., 1984 Efectos citogenéticos del naftaleno *Universidad y ciencia*, Vol. 1, 1984, S. 35-43, zitiert nach Delgado-Rodriguez et al., 1994
- [28] Mersch-Sundermann, V., Klopman, G., Rosenkranz, H. S., 1992 Structural requirements for the induction of the SOS repair in bacteria by nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons and related chemicals *Mutation Research*, Vol. 265, 1992, S. 61-73, zitiert nach Greim, 1995
- [29] 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*, Vol. 8, 1986, S. 1-25

- [30] Narbonne, J. F., Cassand, P., Alzieu, P., Grolier, P. Mrlina, G., Calmon, J. P., 1987 Structure-activity relationships of the N-methylcarbamate series in Salmonella typhimurium Mutation Research, Vol. 191, 1987, S. 21-27, zitiert nach Greim, 1995
- [31] Navarro, H. A., Price, C. J., Marr, M. C., Myers, C. B., 1991 Final Report on the Developmental Toxicity of Naphthalene in Sprague Dawley CD (Trade Name) Rats on Gestational Days 6 through 15 National Toxicology Program; Research Triangle Park, NC, 1991
- [32] Navarro, H. A., Price, C. J., Marr, M. C., Myers, C. B., Heindel, J. J., 1992 Final Report on the Developmental Toxicity of Naphthalene in New Zealand White (Trade Name) Rabbits National Toxicology Program; Research Triangle Park, NC, 1992
- [33] Nhamburo, P. T., Kimura, S., McBride, O. W., Kozak, C. A., Gelboin, H. V., Gonzalez, F. J., 1990 The human CYP2F gene subfamily: identification of a cDNA encoding a new cytochrome P450, cDNA-directed expression, and chromosome mapping Biochemistry, Vol. 29, 1990, S. 5491-5499, zitiert nach NLM, 1995
- [34] NLM, U.S. National Library of Medicine, 1995 TOXLINE U.S. NLM, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 1995
- [35] NTP, National Toxicology Program, 1992 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Naphthalene in B6C3F<sub>1</sub> Mice U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 1992
- [36] o.V., 1996 zit. nach HSE, 1996 (draft) (Draft Landis International, Inc.) und Executive Summary nach U.S. EPA Guidelines 84-2 (B)
- [37] Plasterer, M. R., Bradshaw, W. S., Booth, G. M., Carter, M. W., 1985 Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene and four glycol ether derivatives Journal of Toxicology and Environmental Health, Vol. 15, 1985, S. 25-38
- [38] Plopper, C. G., Suverkropp, C., Morin, D., Nishio, S., Buckpitt, A., 1992 Relationship of catochrome P-450 activity to Clara cell cytotoxicity. I. Histopathologic comparison of the respiratory tract of mice, rats and hamsters after parenteral administration of naphthalene Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 261, 1992, S. 353-363
- [39] Schmähl, D., 1955 Prüfung von Naphthalin und Anthracen auf kanzerogene Wirkung an Ratten Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 60, 1955, S. 697-710
- [40] Sina, J. F., Bean, C. L., Dysart, G. R., Taylor, V. I., Bradley, M. O., 1983 Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential Mutation Research, Vol. 113, 1983, S. 357-391, zitiert nach Greim, 1995
- [41] Tingle, M. D., Pirmohamed, M., Templeton, E., Wilson, A. S., Madden, S., Kitteringham, N. R., Park, B. K., 1993 An investigation of the formation of cytotoxic, genotoxic, protein-reactiv and stable metabolites from naphthalene by human liver microsomes Biochemical Pharmacology, Vol. 46, 1993, S. 1529-1538

- [42] TOXALL, 1995 Online-Literaturdatenbank mit toxikologischen Segmenten aus Chemical Abstracts, Biological Abstracts und International Pharmaceutical Abstracts, Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); Köln, 1995
- [43] Ts'o, P. O. P., Lu, P., 1964 Interaction of nucleic acids. I. Physical binding of thymine, adenine, steroids, and aromatic hydrocarbons to nucleic acids Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Vol. 51, 1964, S. 17-24, zitiert nach NTP, 1992
- [44] Tsuruda, L. S., Lamé, M. W., Jones, A. D., 1995 Formation of epoxide and quinone protein adducts in B6C3F(ind1) mice treated with naphthalene, sulfate conjugate of 1,4-dihydroxynaphthalene and 1,4-naphthoquinone Archives of Toxicology, Vol. 69, 1995, S. 362-367
- [45] Wilson, A. S., Tingle, M. D., Kelly, M. D., Park, B. K., 1995 Evaluation of the generation of genotoxic and cytotoxic metabolites of benzo(a)pyrene, aflatoxine B1, naphthalene and tamoxifen using human liver microsomes and human lymphocytes Human and Experimental Toxicology, Vol. 14, 1995, S. 507-515
- [46] Wolf, O., 1976 Krebserkrankungen bei Chemikern einer ehemaligen Naphthalinreinigung Deutsches Gesundheitswesen, Vol. 31, 1976, S. 996-999, zitiert nach Greim, 1995
- [47] Wolf, O., 1978 Carcinoma of the larynx in naphthalene distillation workers Z. Gesamte Hygiene, Vol. 24, 1978, S.737-739, zitiert nach NTP, 1992.

Stand: Mai 1997