

Ausgabe: November 1997

**2-Furaldehyd (Furfural)
(CAS-Nr.: 98-01-1)**

Furfural kommt in Nahrungsmitteln und Getränken (Früchte, Gemüse, Weizenbrot, Kaffee, Kakao) vor. Es tritt außerdem als Zwischenprodukt bei der Synthese von Furanverbindungen, als Ingredienz für Harze, als Komponente für synthetischen Kautschuk sowie als Extraktionsmittel in der Petroleumindustrie bei der Gewinnung aromatischer Verbindungen einschließlich polyaromatischer Verbindungen aus Heizölrückständen auf.

Furfural wird sowohl dermal als auch inhalativ gut absorbiert. Seine Metaboliten (Hauptmetabolit: Furoylglycin) werden fast vollständig mit dem Urin ausgeschieden (untersuchte Species: Mensch, Ratte, Hund, Kaninchen) [NTP, 1990].

Furfural wirkt reizend auf die Schleimhäute von Auge und Respirationstrakt. Die irritative Wirkung wird durch die Reaktion der Aldehydgruppe mit Membranproteinen erklärt [MAK-Begründung, 1994].

Im Tierversuch werden bei Inhalation von hohen Konzentrationen oder bei oraler Gabe von hohen Dosen vor allem Leber und Niere als Zielorgane geschädigt [MAK-Begründung, 1994].

Wirkung auf Haut- und Schleimhäute

Im Tierversuch wirken Furfuraldämpfe augen- und schleimhautreizend. Konzentrationen von 552 ml/ m³, verabreicht 6 Stunden /Tag an 5 Tagen der Woche während 13 Wochen an Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Syrischen Goldhamstern, verursachten starke Reizerscheinungen an Auge und Nase. Auch bei männlichen Ratten bewirkte eine einstündige Inhalation von 40 ml Furfural / m³ an 5 Tagen der Woche über 6 Wochen Reizerscheinungen an den Schleimhäuten von Auge und Nase [MAK-Begründung, 1994].

Beim Menschen führten Konzentrationen von 1.9-14 ml Furfural /m³ zu Kopfschmerzen und Reizungen von Augen und Rachen. Eine weitere Untersuchung ergab, dass Furfuralkonzentrationen von 5-16 ml/m³ bei 11 von 15 Arbeitern Reizerscheinungen an Auge und Nase sowie bei 7 Arbeitern Trockenheit in Mund und Rachen verursachten.

Bei 3 von 12 Arbeitern, die Konzentrationen von mehr als 2 ml/m³ ausgesetzt waren, kam es zu Rötung und Brennen der Augen [MAK-Begründung, 1994].

Grzegorzcyk et al., 1959 berichteten über beruflich bedingte Dermatosen von in der Petrolraffinerie beschäftigten Arbeitern, die einer Exposition von Furfuraldämpfen mit Konzentrationen bis zu 0.48 mg/l ausgesetzt waren.

Es gibt Hinweise zur allergenen Wirkung. So werden im IARC Monographs (1995) Berichte über durch Furfural induzierte allergische Hautsensibilisierung und Photosensibilisierung zitiert [Mishra, 1992].

Weitere Autoren [zit. in BIBRA, 1991] bestätigen eine durch Furfural verursachte Hautsensibilisierung bzw. eine Photosensibilisierung. Allerdings werden keine Daten angegeben.

Sechs Personen, die in einem 3-Meilen-Radius einer Holzspan-Verbrennungsanlage lebten und deren Umgebungsluft 47 mg Furfural /m³ und andere organische Verbindungen in niedrigeren Konzentrationen enthielt, klagten über eine Verstärkung ihrer asthmatischen Symptome. Eine nachfolgend durchgeführte Studie (28 asthmatische Patienten und 54 Kontrollpersonen) konnte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten asthmatischer Symptome und der Nähe der Verbrennungsanlage nicht bestätigen [BIBRA, 1991].

Des Weiteren werden von Schwartz et al., 1957 und von Hamilton et al., 1975 bei der Herstellung von Furfuralharzen und beim Umgang mit ihnen (reine Polymerisate bzw. Furfural in Kombination mit Phenolen, Aminen, Ketonen, Aldehyden und Casein) auf reizende und sensibilisierende Wirkungen, analog denen anderer Aldehydharze, hingewiesen.

Reproduktionstoxizität

Es sind keine Angaben vorhanden.

Genotoxizität

Im Salmonella-Mutagenitätstest wurden negative Ergebnisse mit und ohne metabolische Aktivierung an dem Stamm TA 98 [Zdzienicka et al., 1978; McMahon et al., 1979; Loquet et al., 1981; Mortelsmans et al., 1986; Kato et al., 1989], an den Stämmen TA 1535 und 1537 [McMahon et al., 1979; Mortelsmans et al., 1986], an dem Stamm TA 102 [Shane et al., 1988; Dillon et al., 1992] und an dem Stamm TA 104 [Marnett et al., 1985; Kato et al., 1989; Dillon et al., 1992] erhalten. Shane et al., (1988) berichtete über negative Ergebnisse am Stamm TA 104 ohne Metabolisierung, aber über leicht positive Ergebnisse bei Zusatz von S9. Nur der Stamm TA 100 zeigte nach Untersuchungen von Zdzienicka et al., (1978) leicht positive Ergebnisse (Verdopplung der Revertanzahl gegenüber der Kontrolle) bei einer Konzentration von 8100 mg/Platte, die allerdings im zytotoxischen Bereich liegt. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte Loquet et al. (1981) bei einer Konzentration von 5760 mg/Platte. Nach Mortelsmans et al., (1986) verursacht Furfural am Stamm TA 100 bei Konzentrationen von 3333 mg/Platte Zelltoxizität. Allerdings wurden am Stamm TA 100 auch negative Ergebnisse erhalten [McMahon et al., 1979; Soska et al., 1981; Shinohara et al., 1986; Shane et al., 1988; Kato et al., 1989; Dillon et al., 1992]. Auch an E.coli WP2uvra/pKM101 bewirkte Furfural keine Mutationen [Kato et al., 1989].

Nach Untersuchungen von Khan et al., (1995) wurde in Abhängigkeit von der Furfuralkonzentration die Transformationskapazität der Plasmid pBluescript® SK(±) DNA verringert und die Anzahl mutanter Plasmide erhöht. Sie ist jedoch gegenüber der Anzahl spontan auftretender Mutanten (108 Basenpaar-Fragmente wurden untersucht) nicht signifikant vergrößert.

An Maus-Lymphom-Zellen L5178Y tk⁺/tk⁻ induzierte Furfural bei Konzentrationen von 200 und 400 mg/ml ohne metabolische Aktivierung Vorwärtsmutationen (Untersuchung von 2 Proben). Zelltoxizität trat bei 800 mg/ml (Probe 1) und bei 400 mg/ml (Probe 2) auf. Die LOED betrug 200 mg/ml. Bei dieser Konzentration lagen die RTG-Werte (relatives Gesamtwachstum der Zellpopulation) bei 34 % (Probe 1) bzw. bei 27 % (Probe 2) [McGregor et al., 1988].

Zur Untersuchung von DNA-Schäden verliefen Tests an reparaturdefizienten und -profizienten E. coli-Stämmen [Soska et al., 1981] negativ. Ein umu-Test an Salmonella typhimurium TA 1535/pSK 1002 [Nakamura et al., 1987] ergab ebenfalls negative Ergebnisse. Der rec-Test an reparaturdefizienten und -profizienten B. subtilis-Stämmen war positiv [Shinohara et al., 1986], ebenfalls ein SOS-Chromotest an E. coli PQ 37 [Eder et al., 1991]. Furfural induzierte in Kälberthymus-DNA Strangbrüche [Shahabuddin et al., 1991 und Shahab Uddin et al., 1995]. Im UDS-Test an Nasenexplantaten von Ratten war Furfural inaktiv [Wilmer et al., 1987].

Furfural induzierte mit und ohne metabolische Aktivierung in CHO-Zellen des Chinesischen Hamsters Chromosomenaberrationen [Stich et al., 1981; NTP, 1990]. Nishi et al., 1989 berichtete über erhöhte Chromosomenaberrationen in V79-Zellen des Chinesischen Hamsters ohne metabolische Aktivierung.

Erhöhte SCE-Raten wurden in menschlichen Lymphozyten [Gomez-Arroyo et al., 1985] und in CHO-Zellen des Chinesischen Hamsters [NTP, 1990] beobachtet.

Im Flügel-Flecken-Test erwies sich Furfural an Drosophila-Larven dosisbezogen mutagen [Rodriguez-Arnaiz et al., 1992]. Im geschlechtsbezogenen rezessiven Letaltest zeigte Furfural bei einer Dosis von 100 ppm (abdominale Injektion) signifikant erhöhte letale Mutationen, wohingegen bei einer Dosis von 1000 ppm, verabreicht mit dem Futter, keine erhöhten Letalmutationen beobachtet wurden [NTP, 1990; Woodruff et al., 1985]. Bei einer Dosis von 100 ppm bei abdominalen Verabreichung an Drosophila melanogaster induzierte Furfural keine reziproken Translokationen [Woodruff et al., 1985].

Lebertumoren von Mäusen, die 2 Jahre oral Furfural bekommen hatten, zeigten Punktmutationen in ras-Genen, die sowohl durch genotoxische als auch durch zytotoxische Wirkung entstehen [Reynolds et al., 1987]. Gegen eine genotoxische Wirkung spricht allerdings, dass im 2-Jahresversuch Lebertoxizität bei Tieren mit hepatischen Tumoren beobachtet wurde [MAK-Begründung, 1994].

Bei einmaliger i.p. Injektion von 50, 100 oder 200 mg/kg KG induzierte Furfural an Knochenmarkzellen von männlichen B6C3F1-Mäusen [NTP, 1990; Woodruff et al., 1985] keine Chromosomenaberrationen und keine erhöhten SCE-Raten.

Bei 6 Arbeitern in einem Furfural-verarbeitenden Betrieb (Expositionsdaten n.a.) ergaben SCE-Analysen in peripheren Lymphozyten keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollpersonen [Gomez-Arroyo et al., 1985].

Kanzerogenität

Feron (1972) verabreichte Gruppen von 35 männlichen und 35 weiblichen Syrischen Goldhamstern intratracheal jeweils Furfural (3mg), Benzo[a]pyren und gleichzeitig Furfural + Benzo[a]pyren 1x/Woche 36 Wochen lang. Die Nachbeobachtungszeit betrug 58 Wochen. Die Applikation von Benzo[a]pyren bzw. Furfural + Benzo[a]pyren führte bei den Tieren zu einer Erhöhung der Inzidenz von Neoplasien im Respirationstrakt. Bei den nur mit Furfural behandelten Tieren zeigten sich dagegen keine Neoplasien, lediglich eine leichte Erhöhung der Sterblichkeit gegenüber der Kontrolle und geringfügige pathologische Veränderungen im Respirationstrakt wurden beobachtet. Von NTP, 1990 wird dieses Verhalten als Hinweis für ein kokanzerogenes Potential von Furfural gewertet. Nach Cruzan et al., 1995 ist allerdings die Dauer der Studie nicht ausreichend, um Aussagen über die Entwicklung von Tumoren zu treffen.

In einer zweiten Studie [Feron et al.,1978] wurden Gruppen von je 30 männlichen und weiblichen Syrischen Goldhamstern 7 Stunden/Tag an 5 Tagen für 52 Wochen Furfuraldämpfen in folgenden Dosierungen ausgesetzt: 400 ml/m³ für 9 Wochen, 330 ml/m³ für 11 Wochen und 250 ml/m³ für 32 Wochen. Weitere Gruppen von Tieren wurden zusätzlich 1x/Woche intratracheal mit 0.35 oder 0.7 mg Benzo[a]pyren bzw. alle 3 Wochen subkutan mit 0.125 ml Diethylnitrosamin behandelt. Bei den nur durch Furfural exponierten Tieren traten Reizungen der Nasenschleimhaut, Wachstumsretardierung, Atrophie der sensorischen Zellen der Riechepithels und degenerative Veränderungen der Bowmanschen Drüsen auf. Furfural erhöhte weder das kanzerogene Potential von Benzo[a]pyren noch das von Diethylnitrosamin. Auch diese Studie entspricht bzgl. Dauer und Tierzahl nicht den heutigen Anforderungen an eine valide Kanzerogenitätsstudie [MAK-Begründung, 1994; Cruzan et al., 1995].

Shimizu et al.,1986 untersuchten den Einfluss einer durch Furfural induzierten Leberzirrhose auf die hepatokanzerogene Wirkung von N-2-Fluorenylacetamid. Wistar-Ratten wurde über 120 Tage ein Futter, das 20 - 40 ml Furfural/kg enthielt (ca. 1500 - 3000 mg/kg/KG), verabreicht. Nach 90 Tagen trat Leberzirrhose auf. Hyperplastische Noduli der Leber wurden nicht beobachtet. Erhielten die Tiere für weitere 9 Wochen ein Futter, dem 0.03% N-2-Fluorenylacetamid zugesetzt war, so entwickelten sich hyperplastische Noduli. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine durch Furfural verursachte Leberzirrhose die Potenz eines Hepatokanzerogens verstärkt.

Männliche Wistar-Ratten erhielten für 15 - 150 Tage ein Futter mit 20 -30 mg Furfural/kg (ca. 1.5- 2.3 mg/kg/KG). Nach Verabreichung über 30 bzw. von mehr als 30 Tagen wurden Glutathion-S-transferase-positive Leberzellherde gefunden [Shimizu et al., 1989].

In einer Initiations-Promotions-Studie [Miyakawa et al.,1991] wurden Gruppen von 20 CD-1-Mäusen 50 mmol Furfural, gelöst in 0.1 ml Dimethylsulfoxid, 2x/Woche für 5 Wochen dermal verabreicht. Danach schloss sich eine 47-wöchige Behandlung jeweils mit und ohne 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (2.5 mg, 2x/Woche) an. Bei 25 % der Mäuse induzierte Furfural in Verbindung mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat Hauttumoren (7 Papillome, 1 squamöses Zellkarzinom). Furfural allein bewirkte keine Hauttumoren.

In einer 2-Jahresstudie [NTP, 1990] wurde an Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen F344/N-Ratten Furfural und an Gruppen von 50 männlichen und 50 weib-

lichen B6C3F1-Mäusen Furfural, in Maisöl gelöst, per Schlundsonde 5x/Woche für 103 Wochen verabreicht.

Die Dosen betragen bei den Ratten 0, 30 und 60 mg/kg Furfural und bei den Mäusen 0, 50, 100 und 175 mg/kg Furfural. Zur Dosisfindung wurden für beide Tierarten die Ergebnisse einer 13-Wochenstudie herangezogen.

Die Furfuralexposition hatte sowohl für die Ratten als auch für die Mäuse keinen Einfluss auf die mittleren Körpergewichte. Die Überlebensrate war lediglich bei den weiblichen Ratten der hohen Dosisgruppe verringert.

Bei den männlichen Ratten verursachte Furfural dosisbezogen minimale bis leichte zentrilobuläre Nekrosen der Leberzellen. Zwei männliche Ratten der hohen Dosisgruppe zeigten eine Dysplasie des Gallengangs mit Fibrose, und bei zwei weiteren Tieren der hohen Dosisgruppe traten Cholangiokarzinome auf. Die Autoren werten diese Befunde als Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung.

Bei den weiblichen Tieren wurden keine derartigen Schädigungen beobachtet.

Die hohen Dosen verursachten bei männlichen und weiblichen Mäusen Pigmentation und chronische Entzündungen der Leber.

Die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen war bei den männlichen und weiblichen Tieren signifikant erhöht. Bei den männlichen Tieren traten vermehrt bei der höchsten Dosisgruppe hepatozelluläre Karzinome auf.

Die höchste Dosis verursachte bei den Weibchen Vormagenschädigungen.

Die Autoren werteten das gehäufte Auftreten von hepatozellulären Adenomen (Männchen und Weibchen) und die bei den Männchen beobachteten hepatozellulären Karzinome als Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung.

Die Inzidenz von Nierentumoren (männliche und weibliche Mäuse) war nicht signifikant erhöht.

In den nachfolgenden Tabellen sind die in der 13-Wochen-Studie und die in der 2-Jahres-Studie aufgetretenen Effekte bei durch Furfural exponierten Ratten und Mäusen dargestellt.

F344/N-Ratten

Effekte	13-Wochen-Studie: 10 männliche und 10 weibliche F344/N-Ratten		2-Jahres-Studie: 50 männliche und 50 weibliche F344/N-Ratten	
	verabreichte Dosen: 0, 11, 22, 45, 90, 180 mg/kg Furfural		verabreichte Dosen: 0, 30, 60 mg/kg Furfural	
	männliche Tiere	weibliche Tiere	männliche Tiere	weibliche Tiere
Überlebende	9/10, 10/10, 10/10, 10/10, 9/10, 1/10	9/10, 10/10, 10/10, 10/10, 6/10, 0/10	31/50, 28/50, 24/50	28/50, 32/50, 18/50
mittleres Körpergewicht	ähnlich dem der Kontrolltiere	ähnlich dem der Kontrolltiere	ähnlich dem der Kontrolltiere	ähnlich dem der Kontrolltiere
mittl. rel. u. abs. Leber- u. Nierengew.	signifikant erhöht bei einer Dosis von 90 mg/kg			
zytoplasmatisches Vakuolisierung von Hepatozyten	erhöhte Inzidenz: 4/10, 10/10, 10/10, 10/10, 9/10 (180 mg nicht berücksichtigt) (Schweregrad war minimal bis leicht)			
zentrilobuläre Nekrosen der Leber			erhöhte Inzidenz: 3/50, 9/50, 12/50	
Gallengangsdysplasie mit Fibrose			0/50, 0/50, 2/50	
Cholangiokarzinome			0/50, 0/50, 2/50	
Vormagenschädigung (geringe Inzidenz ---> keine signif. Effekte)			squamöses Zellpapillom: 0/50, 0/50, 2/50 squamöses Zellkarzinom: 0/50, 1/50, 0/50 Hyperplasie: 1/50, 5/50, 2/50	squamöses Zellpapillom: 0/50, 1/50, 0/50 Hyperplasie: 2/50, 4/50, 2/50
Schädigungen der Lunge				erhöhte Inzidenz Kongestion: 6/50, 6/50, 23/50 Fremdkörper einschluss: 5/50, 4/50, 19/50

B6C3F1-Mäuse

Effekte	13-Wochenstudie: 10 männliche und 10 weibliche B6C3F1-Mäuse		2-Jahresstudie: 50 männliche und 50 weibliche B6C3F1-Mäuse	
	verabreichte Dosen: 0, 75, 150, 300, 600, 1200 mg/kg Furfural		verabreichte Dosen: 0, 50, 100, 175 mg/kg Furfural	
	männliche Tiere	weibliche Tiere	männliche Tiere	weibliche Tiere
Überlebende	10/10, 10/10, 10/10, 10/10, 1/10, 0/10	9/10, 10/10, 9/10, 10/10, 1/10, 0/10	35/50, 28/50, 24/50, 27/50	33/50, 28/50, 29/50, 32/50
mittleres Körpergewicht	ähnlich dem der Kontrolltiere	ähnlich dem der Kontrolltiere	ähnlich dem der Kontrolltiere	ähnlich dem der Kontrolltiere
mittl. abs. Lebergewicht		erhöht bei Verabreichung von 300 mg/kg		
Lebergewicht/ Körpergewicht	signifikant erhöht bei 300 mg/kg	signifikant erhöht bei 75, 150, 300 mg/kg		
zentrilobuläre koagulative Nekrosen u./o. multifokale subchron. Entzündungen der Leber	0/10, 0/10, 1/10, 1/10, 9/10, 8/10	0/10, 0/10, 0/10, 0/10, 0/10, 2/10		
multifokale chron. Entzündung u. Pigmen- tation entlang oder unter- halb der Serosa der Leber			Pigmentation: 0/50, 0/50, 8/49, 18/50 chron. Entzündung: 0/50, 0/50, 8/49, 18/50	Pigmentation: 0/50, 0/50, 0/50, 11/50, chron. Entzündung: 0/50, 0/50, 1/50, 8/50
hepatozelluläre Adenome			Inzidenz signifikant erhöht: 9/50, 13/50, 11/49, 19/50	Inzidenz signifikant erhöht: 1/50, 3/50, 5/50, 8/50
hepatozelluläre Karzinome			Inzidenz signifikant erhöht: 7/50, 12/50, 6/49, 21/50	4/50, 0/50, 2/50, 4/50
renale kortikale Neoplasien			Adenom: 0/50,0/50,1/49,1/50 Karzin.: 0/50,1/50,0/50,0/50	
Vormagenschädigung				squamöses Zellpappillom: 1/50, 0/50, 1/50, 6/50 Hyperplasie: 0/50, 5/50, 5/50, 3/50

Fazit:

Aufgrund fehlender Untersuchungsbefunde kann eine Einstufung von Furfural als reproduktionstoxischer Stoff nicht erfolgen ($R_{F,E}$: -).

Die Befunde zur Genotoxizität sind widersprüchlich. Im Salmonella-Mutagenitätstest war Furfural negativ. Chromosomenaberrationen und SCE's wurden in Säugerzellen *in vitro* induziert. Der Maus-Lymphomtest lieferte positive Ergebnisse, allerdings muss hier beachtet werden, dass die verwendeten Dosen im toxischen Bereich lagen. Furfural zeigte an einigen Testsystemen DNA-schädigende Wirkung. Im geschlechtsbezogenen rezessiven Letaltest an *Drosophila melanogaster* bewirkte Furfural erhöhte letale Mutationen. Dagegen wurden bei Nagern *in vivo* weder Chromosomenaberrationen noch SCE's induziert. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte entsprechend den in der Gefahrstoffverordnung festgelegten Kriterien eine Einstufung als Mutagen nicht erfolgen (M: -).

Studien zur kanzerogenen Wirkung von Furfural auf den Menschen sind nicht verfügbar.

Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass die Inhalation hoher Konzentrationen von Furfural eine Schädigung des Respirationstraktes (Syrischer Goldhamster), jedoch keine neoplastischen Veränderungen bewirkt [Feron et al., 1978].

Die orale Verabreichung hoher Dosen von Furfural verursacht bei Ratten Leberzirrhose ohne jedoch prä- oder kanzerogene Schädigungen hervorzurufen [Shimizu et al., 1986].

In einem Initiations-Promotions-Test an der Mäusehaut zeigte Furfural eine schwach initiiierende Wirkung [Miyakawa et al., 1991].

In der 2-Jahresstudie [NTP, 1990] wurde bei oraler Verabreichung von Furfural an B6C3F1-Mäuse dosisbezogene Tumorbildung in der Leber (Adenome: männliche und weibliche Mäuse und Karzinome: männliche Mäuse) beobachtet. Die beiden höchsten verabreichten Dosen (100 und 175 mg/kg Furfural) führten sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Mäusen zu chronischen Entzündungen der Leber. Lebernekrosen wurden nicht nachgewiesen.

In der gleichen Studie traten bei 2 männlichen F344/N-Ratten bei der höchsten verabreichten Dosis Cholangiokarzinome auf. Bei 2 weiteren männlichen Tieren zeigten sich ebenfalls bei der höchsten Dosis biliäre Dysplasien mit Fibrose, die nach Meinung der Autoren als Vorstufe von Cholangiokarzinomen anzusehen sind. Nach heutigem Wissensstand ist eine biliäre Dysplasie mit Fibrose einer Cholangiofibrose gleichzusetzen, die u.a. in toxisch geschädigtem Leberparenchym entsteht [Gembardt, 1996]. Demzufolge ist ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Cholangiokarzinomen und der durch Furfural bewirkten Lebertoxizität nicht auszuschließen, zumal bei den männlichen Tieren in der 2-Jahresstudie dosisbezogen eine erhöhte Inzidenz minimaler bis leichter zentrilobulärer Leberzellnekrosen beobachtet wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einerseits, dass die orale Gabe hoher Dosen von Furfural Lebertoxizität bewirkt und die Inhalation hoher Dosen von Furfural den Respirationstrakt schädigt. Andererseits kann ein kanzerogenes Potential von Furfural im Tierversuch aufgrund der aufgetretenen Cholangiokarzinome, der initiierenden Wirkung an der Mäusehaut und der genotoxischen Effekte in vitro nicht völlig ausgeschlossen werden.

Es ist davon auszugehen, dass weitere Kanzerogenitätsstudien keine für die Einstufung von Furfural relevanten Informationen liefern.

Aus diesen Gründen ist Furfural, den Kriterien der Gefahrstoffverordnung entsprechend, als krebserzeugend Kategorie 3 (K: 3) einzustufen.

Aufgrund der in der Literatur mehrfach zitierten Angaben über eine durch Furfural verursachte Hautsensibilisierung, ist Furfural als hautsensibilisierender Stoff (R 43) einzustufen.

Wegen der ausgewiesenen Hautresorption ist der Eintrag Furfural mit „H“ zu markieren.

Literatur

- [1] BIBRA International, 1991: TOXICITY PROFIL - FURFURAL
- [2] Cruzan G., R.A.J. Priston: Carcinogenic potential of furfural. CONCAWE-Report 56 (1995)
- [3] Dillon D.M. et al.: Detection of mutagenicity in Salmonella of some aldehydes and peroxides. Environ. Mol. Mutagen. 19, supplement 20, 15 (1992) abstract
- [4] Eder E., C. Deininger, D. Muth: Genotoxicity of p-nitrocinnamaldehyde and related alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds in two bacterial assays. Mutagenesis 6, 261-269 (1991)
- [5] Freon V.J.: Respiratory tract tumors in hamsters after intratracheal instillations of benzo(a)pyrene alone and with furfural. Cancer Res. 32, 28-36 (1972)
- [6] Feron V.J., A. Kruysse: Effects of exposure to furfural vapour in hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. Toxicology 11, 127-144 (1978)
- [7] Gemhardt: Bewertung der Kanzerogenität von Furfural anhand der NTP-Studie 1990
- [8] Gomez-Arroyo S., V.S. Souza: In vitro and occupational induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes with furfuryl alcohol and furfural. Mutation Research 156, 233-238 (1985)
- [9] Grzegorzczak L., J. Mazurowa: Furfural poisoning. Med. Prazy 10, 199-202 (1959)
- [10] Hamilton A., H.L.Hardy. Industrial Toxicology (3.edition), Section Five: Organic High Polymers. (1974)

- [11] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dry Cleaning, some Chlorinated Solvents and other Industrial Chemicals: Furfural. Volume 63 (1995)
- [12] Kato F., A. Araki, K. Nozaki, T. Matsushima: Mutagenicity of aldehydes and diketones. *Mutation Research* 2216, 366-367 (1984)
- [13] Khan Q.A., F.A. Shamsi, S.M. Hadi: Mutagenicity of furfural in plasmid DNA. *Cancer Letters* 89, 95-99 (1995)
- [14] Loquet C., G. Toussaint, J.Y. Le Talaer: Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in western France, a high incidence area for esophageal cancer. *Mutation Research* 88, 155-164 (1981)
- [15] MAK-Begründung, 1994 - Greim, H. (Hrsg.): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: 2-Furylmethanal (Furfural). VCH, Weinheim, Lieferung 20, (1994)
- [16] Marnett L.J., H.K. Hurd, M.C. Hollstein, D.E. Levin, H. Esterbauer, B.N. Ames: Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA 104. *Mutation Research* 148, 25-34 (1985)
- [17] McGregor D.B., A. Brown P. Cattnach, I. Edwards, D. McBride, W.J. Caspary: Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 91- 118 (1988)
- [18] McMahon R.E., J.C. Cline, C.Z. Thompson: Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer. Res.* 39, 682-693 (1979)
- [19] Mishra, A.: Furfural: a toxic chemical. *Agric. biol. Res.* 8, 93-104 (1992)
- [20] Miyakawa Y., Y. Nishi, K. Kato, H. Sato, M. Takahashi, Y. Hayashi: Initiating activity of eight pyrolysates of carbohydrates in a two-stage mouse skin tumorigenesis model. *Carcinogenesis (London)* 12, 1169-1173 (1991)
- [21] Mortelsmans K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer, E. Zeiger: *Salmonella* mutagenicity tests: 2. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8, 1-119 (1986)
- [22] Nakamura S., Y. Oda, T. Shimada, I. Oki, A. Sugimoto: SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/PSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutation Research* 192, 239-246 (1987)
- [23] Nishi Y., Y. Miyakawa, K. Kato: Chromosome aberrations induced by pyrolysates of carbohydrates in Chinese hamster V79 cells. *Mutation Research* 227, 117- 123 (1989)
- [24] NTP (National Toxicology Program): Toxicology and carcinogenesis studies of furfural in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical report series No. 382, US Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 90-2837 (1990)

- [25] Priestly B.: Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additives Series:30 (1993). The thirty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives (JECFA)
- [26] Reynolds S.H., S.J. Stowers, R.M. Patterson, R.R. Maronpot, S.A. Aaronson, M.W. Anderson: Activated oncogenes in B6C3F1 mouse liver tumors: implications for risk assessment. *Science* 237, 1309-1316 (1987)
- [27] Rodriguez-Arnaiz R., P. Romas Morales, S. Zimmering: Evaluation in *Drosophila melanogaster* of the mutagenic potential of furfural in the mei-9a test for chromosome loss in germ-line cells and the wing spot test for mutational activity in somatic cells. *Mutation Research* 280, 75-80 (1992)
- [28] Schwartz L., L.Tulipan, D.J. Birmingham. *Occupational Diseases of the Skin* (Third Edition). Chapter 34: Dermatoses Caused by Resins and Waxes. (1957)
- [29] Shahab Uddin, S.M. Hadi: Reactions of furfural and methylfurfural with DNA. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 35, 185-195 (1995)
- [30] Shahabuddin, A. Rahman, S.M. Hadi: Reaction of furfural and methylfurfural with DNA: use of single-strand-specific nucleases. *Food Chem. Toxicol.* 29, 719-721 (1991)
- [31] Shane, B.S., A.M. Troxclair, D.J. McMillin, C.B.Henry: Comparative mutagenicity of nine brands of coffee to *Salmonella thyphimurium* TA 100, TA 102, and Ta 104. *Environ. Molec. Mutagenesis* 11, 195-206 (1988)
- [32] Shimizu A., M. Kanisawa: Experimental studies on hepatic cirrhosis and hepatocarcinogenesis. I.Production of hepatic by furfural administration. *Acta Pathol. Jpn.* 36, 1027- 1038 (1986)
- [33] Shimizu A., Y. Nakamura, M. Harada, T. Ono, K. Sato, T. Inoue, M. Kanisawa: Positive foci of glutathione S-transferase placental form in the liver of rats given furfural by oral administration. *Jpn. J. Cancer Res.* 80, 608-611 (1989)
- [34] Shinohara K., E.-H. Kim, H. Omura: Furans as the mutagens formed by amino-carbonyl reactions. *Dev. Food Sci.* 13, 353-362 (1986)
- [35] Soska J., B. Koukalova, L. Ebringer: Mutagenic activities of simple nitrofurans derivatives: 1. Comparison of related compounds in the phage induction test, chloroplast-bleaching and bacteria-repair and mutagenicity tests. *Mutation Research* 81, 21-26 (1981)
- [36] Stich H.F., M.P. Rosin, Wu CH, W.D. Powrie: Clastogenicity of furans found in food. *Cancer Lett.* 13, 89-95 (1981)
- [37] Wilmer J.W.G.M., W.R. Leeman, V.J. Feron: Induction of DNA repair in rat nasal epithelium by formaldehyde and other irritant aldehydes.
- [38] In: Tyhiak E., G. Gullner (Hrsg.): Proceedings of the 2nd international conference on the role of formaldehyde in biological systems. Keszthely, Ungarn (1987)
- [39] Woodruff R.C., J.M. Mason, R. Valencia, S. Zimmering: Chemicals mutagenesis testing in *Drosophila*. 5. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7, 677-702 (1985)

- [40] Zdzienicka M., B. Tudek, M. Zielenska, T. Szymczyk: Mutagenic activity of furfural in *Salmonella typhimurium* TA 100. *Mutation Research* 58, 205-209 (1978)