

Ausgabe: März 2018

Stand: November 2017

Naphthalin

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

AGW-Begründung zu Naphthalin (CAS-Nr 91-20-3)

1. AGW

AGW: 2 mg/m³ (0,4 ppm)

Überschreitungsfaktor: Kategorie I (Überschreitungsfaktor 4)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität: Y

Die Substanz wurde von der Europäischen Kommission vor dem Hintergrund der möglichen Unterbewertung nichtkanzero gener Effekte in vorliegenden Bewertungen und der Notwendigkeit aktualisierter Expositionsabschätzungen in den fortlaufenden Aktionsplan der Gemeinschaft (CoRAP) aufgenommen (Stand: 2015; vgl. Abschnitt 7.3)

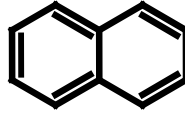
Kanzerogene Wirkung:

Naphthalin ist in die Verdachtskategorie (Kanz.Kat.2, CLP) eingestuft und wird in dieser Bewertung als Schwellenwertkanzerogen (mit Kanzerogenitätsschwelle > AGW) eingeordnet.

2. Stoffcharakterisierung

Summenformel: $C_{10}H_8$

Strukturformel:



Molekulargewicht: 128,19 g/ Mol

CAS-Nr.: 91-20-3

Schmelzpunkt: 80,2°C

Siedepunkt: 218 °C

Dampfdruck: 7,2 Pa (20 °C)

10,5 Pa (25 °C)

Wasserlöslichkeit: 26 mg/l (20°C)

Verteilungskoeffizient ($\log P_{O/W}$): 3,36

Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 5,33 mg/m³
1 mg/m³ = 0,188 ppm

Einstufung nach Verordnung (EG)

Nr. 1272/2008: Carc. 2, Acute Tox. 4*,
Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1
H351, H302, H400, H410

3. Einleitung

Naphthalin ist ein bicyclischer aromatischer Kohlenwasserstoff. Der weiße oder durch Spuren von Verunreinigungen schwach bräunliche, bei Raumtemperatur feste Stoff ist gegenüber Luft, Wasser und Lichteinwirkung stabil und weist einen charakteristischen, teerähnlichen Geruch auf. Gewonnen wird Naphthalin in erster Linie durch Aufarbeitung aromatenreicher Erdölfractionen und, insbesondere in früheren Jahren, auch aus Steinkohlenteer. Ein großer Teil des Naphthalins dient zur Herstellung von Phthalsäureanhydrid, einem Grundstoff der Kunststoffindustrie. Außerdem wird Naphthalin zu Naphthol und Naphtholsulfonsäuren und in geringem Umfang zu Insektiziden weiterverarbeitet. Naphthalin stellt einen wesentlichen Bestandteil von Kreosot dar und ist auch in Kraftstoffen für Flugzeuge enthalten. Früher diente Naphthalin als Mottenschutzmittel und Insektizid, wurde hier aber weitgehend durch andere Substanzen ersetzt. Als Verbrennungsprodukt organischer Materialien tritt Naphthalin in geringen Konzentrationen nahezu ubiquitär in der Umwelt auf (ECB, 2003; IARC, 2002; Price und Jayjock, 2008).

Naphthalin kann inhalativ, oral und dermal aufgenommen werden. Hautreizende Wirkungen beim Menschen sind beschrieben, hautsensibilisierende Wirkungen hingegen nur in Einzelfällen. Beim Menschen treten nach einmaliger oder wiederholter Aufnahme außer unspezifischen zentralnervösen Effekten hämolytische Anämien auf. Auch die Bildung von Katarakten wurde mit der Exposition gegenüber Naphthalin in Verbindung gebracht, ein Zusammenhang ist jedoch nur im Tierversuch belegt. Im Tierversuch verursacht Naphthalin insbesondere Entzündungen in den Atemwegen. Als besonders empfindlich haben sich in Untersuchungen an Ratten das respiratorische wie das olfaktorische Epithel der Nase erwiesen, bei Mäusen außerdem das Lungengewebe. In der Nase von Ratten und der Lunge von Mäusen treten nach inhalativer Aufnahme außer starken Entzündungsreaktionen auch Tumoren auf. Die toxischen Wirkungen sind auf die Bildung reaktiver Metabolite zurückzuführen, die unter anderem an Makromoleküle binden. Eine sekundäre Gentoxizität als Wirkprinzip bei der Tumorgenese ist nicht auszuschließen, scheint jedoch nur bei zytotoxischen Konzentrationen relevant.

Die wenigen tierexperimentellen Befunde zur Reproduktionstoxizität lassen Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die Nachkommen erst bei eindeutig maternal toxischen Dosierungen erkennen. Beim Menschen sind nach Vergiftungen von Schwangeren durch Naphthalin Methämoglobinämie und hämolytische Anämien sowohl bei den Müttern als auch unter den Neugeborenen dieser Mütter aufgetreten; weitere Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen beim Menschen liegen nicht vor (ATSDR, 2005; SCOEL, 2010).

Die für die Risikoabschätzung wesentliche Wirkung von Naphthalin ist die im Tierversuch bei Inhalation von Naphthalin nachgewiesene lokale Wirkung und die (vermutlich damit verknüpfte) lokale krebserzeugende Wirkung in den Atemwegen. Aussagefähige epidemiologische Befunde zur krebserzeugenden Wirkung beim Menschen liegen nicht vor. Die IARC hat Naphthalin in die Gruppe "2B" ("possibly carcinogenic to humans") eingestuft (IARC, 2002), auch nach CLP wurde eine Verdachtskategorie für krebserzeugende Wirkung (Kanz. Kat. 2 ; EC, 2008) zugeordnet.

Expositionsdaten gegenüber Naphthalin (berufliche Exposition, nichtberufliche Belastung in Innenräumen, vom Rauchen, aus Petroleumprodukten, Mottenkugeln etc.) wurden unter anderem bei Price und Jayjock (2008) zusammengestellt.

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien befindet sich in ATSDR (2005), Bailey et al. (2016), ECB (2003), EPA (2004)¹, Greim (1995; 2001), und IARC

¹ Der eigentliche DRAFT-Report von EPA 2004 ist nicht mehr öffentlich verfügbar (Stand: 2017). Zitiert ist der (verfügbare) „external peer review“ zu diesem Report. Nicht alle hier berichteten Daten sind in diesem Review aufgeführt. Der DRAFT-report der EPA lag der Bewertung durch AGS (2011) im Original vor.

(2002). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung einer ERB maßgeblichen Studien.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Naphthalin wird inhalativ, oral und dermal gut vom Säugetierorganismus aufgenommen.

Im oberen Atemtrakt von Ratten nimmt der relative Anteil des Naphthalins, das aus der Einatemluft aufgenommen wird, mit steigender Konzentration ab: Während (bei einer Flussrate von 150 ml/min) bei 1 ppm (5,3 mg/m³) etwas über 50 % aufgenommen werden, sinkt dieser Anteil bei 10 und 30 ppm auf etwa 30 % ab, wobei die Aufnahme bei männlichen Tieren etwas höher ist als bei weiblichen. Durch Vorbehandlung der Tiere mit 5-Phenylpentin, einem Inhibitor von Naphthalin metabolisierenden P450-Monooxygenasen, sank der resorbierte Anteil konzentrationsunabhängig auf etwa 25 %. Bei höherer Flussrate (300 ml/min) waren alle Aufnahmeraten etwa halb so hoch (Morris und Buckpitt, 2009). Auch bei der B6C3F1-Maus war die inhalative Aufnahme von Naphthalin konzentrationsabhängig unterschiedlich: bei 0,5 ppm wurden ca. 90% im oberen Respirationstrakt aufgenommen, während bei 30 ppm nur 50% Aufnahme erfolgte, was auf einen sättigbaren Prozess hindeutet. Durch Vorbehandlung der Tiere mit 5-Phenylpentin wurde die Aufnahme gravierend reduziert (Morris, 2013).

Die Deposition von Naphthalin beim Menschen nach Inhalation wurde von Zhang und Kleinstreuer (2011) modelliert. Daraus geht eine Deposition von 12-34% im extrathorakalen Bereich und von 66-87% im tracheobronchialen Bereich hervor.

Bei oraler Aufnahme wird die Substanz in Tierstudien zu etwa 85 % resorbiert. Nach dermalen Applikation an Ratten wurden über 80 % systemisch aufgenommen. Durch Lösungsvermittler wird die Resorption über die Haut gefördert.

Über die Verteilung nach erfolgter Aufnahme liegen nur wenige Daten vor. Die höchsten Konzentrationen an Naphthalin werden im Fettgewebe sowie in Leber und Niere erreicht (IARC, 2002). Für den Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten wurden an Ratten Werte von 700 – 760 bestimmt (Morris und Buckpitt, 2009).

Der Metabolismus von Naphthalin findet hauptsächlich in der Leber statt, aber auch in der Niere sowie in der Lunge und im Epithel der Nase. Die Plazentaschranke wird überschritten. Primärer Metabolisierungsschritt ist die mikrosomale Cytochrom P450-abhängige Epoxidierung, wobei die beiden Stereoisomeren 1*R*,2*S*- und 1*S*,2*R*-Epoxid gebildet werden. Aus diesen 1,2-Epoxiden werden im nächsten Schritt enzymatisch 1,2-Dihydro-1,2-dihydroxynaphthalin und nicht-enzymatisch 1-Naphthol sowie 2-Naphthol gebildet. Das Verhältnis beider stereoisomerer Epoxide weist speziesspezifische Unterschiede auf, und die Konjugation der gebildeten Metabolite mit Glutathion scheint bei Primaten eine geringere Rolle zu spielen als etwa bei der Maus (Tabelle 1, Tabelle 2). In Untersuchungen zum Metabolismus in Lebermikrosomen von Menschen bildete trans-1,2-Dihydro-1,2-dihydroxynaphthalin das Hauptprodukt, gefolgt von 1- und 2-Naphthol (Verhältnis etwa 100:10:1; Cho et al., 2006). Weitere Umwandlungs- und Oxidationsreaktionen führen zur Bildung von 1,2-Dihydroxynaphthalin, 1,4-Dihydroxynaphthalin und deren Oxidationsprodukten 1,2- bzw. 1,4-Naphthochinon. Diese werden als toxische Metabolite angesehen, ebenso das aus dem 1,2-Dihydro-1,2-dihydroxynaphthalin oxidativ möglicherweise gebildete 1,2-Dihydroxy-3,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin. Die Gesamtzahl der bisher nachgewiesenen Stoffwechselprodukte beträgt ca. 30 (ohne deren Konjugate). Speziesspezifisch bestehen vor allem quantitative Unterschiede im Metabolismus zwischen Mensch und den verschiedenen Nagerspezies (IARC, 2002; Preuss et al., 2003).

Für die lokale Toxizität von Naphthalin im Atemtrakt von Nagern kommt der Bildung von reaktiven Metaboliten durch CYP2F-Enzyme entscheidende Bedeutung zu (Buckpitt et al., 2002). In einer Untersuchung an Knock-out-Mäusen konnte gezeigt werden, dass das Fehlen

von CYP1A1 sowie CYP1A2 keinen Einfluss auf die schädigende Wirkung des Naphthalins auf das olfaktorische Epithel hat, während die Vorbehandlung mit 5-Phenyl-1-pentin, einem Inhibitor von Monooxygenasen der CYP2F-Familie, die Schädigung des Epithels auch bei Mäusen mit intakten CYP1A1 und CYP1A2 verhindert (Genter et al., 2006). Eine weitere Untersuchung mit CYP2F2-Knockout Mäusen zeigte, dass die Tiere gegenüber toxischen Effekten von Naphthalin im Respirationstrakt nahezu immun waren (Li et al., 2011). Beim Menschen weisen Enzyme der CYP2F-Familie nach bisherigen Untersuchungen eine geringere Enzymaktivität auf als bei Nagern, insbesondere Mäusen. Neuere Untersuchungen an verschiedenen rekombinanten P450-Monooxygenasen des Menschen, die in *Escherichia coli* exprimiert wurden, weisen allerdings darauf hin, dass auch CYP2A13 eine vergleichsweise hohe intrinsische Aktivität für die Hydroxylierung von Naphthalin zu 1- und 2-Naphthol aufweist. Dieses Enzym ist im menschlichen Organismus vorwiegend im Atemtrakt aktiv, wobei die höchste Aktivität in der Nasenschleimhaut auftritt, gefolgt von Lunge und Luftröhre (Fukami et al., 2008).

Das Verhältnis von *trans*-1,2-Naphthalindihydrodiol zu 1-Naphthol beträgt bei Umsetzung von Naphthalin *in vitro* durch Mikrosomen aus menschlichem Lebergewebe 8,6, bei Mikrosomen aus (phenobarbitalinduzierter) Mausleber hingegen 0,4, was darauf hinweist, dass beim Menschen die enzymatische Öffnung und damit Desaktivierung des Epoxidrings im zunächst gebildeten Naphthalin-1,2-epoxid sehr viel effizienter erfolgt als bei der Maus (IARC, 2002).

Tabelle 1: Speziesvergleich der Metabolisierung von Naphthalin in subzellulären Fraktionen pulmonaler und nasaler Gewebe (Buckpitt et al., 2002; IARC, 2002; Lee et al., 2005)

| Fraktion | Art | Rate (nmol/min · mg Protein) ^a | Stereoselektivität (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) | Dihydrodiol (% der Gesamtmetaboliten) |
|--|------------|---|---|---------------------------------------|
| Pulmonale Mikrosomen | Maus | 13,8 | 11,1 ^b | 7,6 |
| | Ratte | 1,69 | 0,48 ^b | 4,6 |
| | Rhesusaffe | 0,15 | 0,12 ^b | 20,6 |
| | Mensch | 0,12 | 0,85 ^b | nicht bestimmt |
| Mikrosomen, ethmo-turbinal Region | Ratte | 16,8 | überwiegend 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> | 4,1 |
| Mikrosomen, septale olfaktorische Region | Ratte | 18,6 | überwiegend 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> | 6,9 |
| Mikrosomen, septale nicht-olfaktorische Region | Ratte | 0,4 | überwiegend 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> | 2,8 |
| Postmitochondrialer Überstand aus olfaktorischem Epithel | Maus | 87,1 | 12,7 ^b | 7,4 |
| | Ratte | 43,5 | ~36 ^b | 4,1 |

^a: Summe aus 3 Glutathionkonjugaten und Dihydrodiolen; ^b: bei 0,5 mM Naphthalin.

Tabelle 2: Speziesvergleich der Epoxidierung von Naphthalin in Mikrosomen rekombinanter Zelllinien mit Expression von CYP2F (IARC, 2002)

| Expression von | Art | Umsetzungsrate (pmol/min nmol Enzym) | Stereoselektivität (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) ^b |
|----------------|--------|--------------------------------------|--|
| CYP2F2 | Maus | 104000 ^a | 66 |
| CYP2F1 | Mensch | 35,5 ^b | 0,13 |

a: ein Glutathionkonjugat; b: Summe aus 3 Glutathionkonjugaten.

Die kovalente Bindung von Naphthalin und dessen Metaboliten an Proteine in der Schleimhaut der Nase von Sprague-Dawley-Ratten (8 Männchen) und Rhesusaffen (8 Männchen, 7 Weibchen) wurde nach *in vitro*-Inkubation von Gewebeproben mit ¹⁴C-markiertem Naphthalin untersucht (DeStefano-Shields et al., 2010). Dabei zeigte sich, dass das Ausmaß der Proteinbindung in den nasalen Geweben von Rhesusaffen und Ratten ähnlich war und bei beiden etwas geringer als das in früheren Untersuchungen bestimmte Ausmaß der Bindung im Lungengewebe von Mäusen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kovalente Bindung von ¹⁴C-Naphthalin an Proteine im Gewebe von Ratten, Mäusen und Rhesusaffen (DeStefano-Shields et al., 2010)

| Spezies, Organ | Gewebe | Kovalente Bindung an Proteine (nmol/mg Protein)* |
|------------------|--|--|
| Ratte, Nase | Septum | 1,16 |
| | Ethmoturbinalia (olfaktorisches Epithel) | 1,53 |
| Rhesusaffe, Nase | Ethmoturbinalia (olfaktorisches Epithel) | 1,26 |
| | Maxilloturbinalia (respiratorisches Epithel) | 1,47 |
| Maus, Lunge | Hauptbronchus | 0,84 |
| | Nebenbronchus | 2,74 |
| | Distale (terminale) Luftwege | 3,68 |
| | Epithelgewebe | 2,95 |

*: Werte aus Graphik ermittelt. Inkubation mit 250 µM Naphthalin (2 h) bei Ratten- und Affengewebe und 500 µM (1 h) bei Mäusegewebe.

Die Beobachtung einer quantitativ ähnlichen Proteinbindung bei Primaten im Vergleich zu Nagern steht im Widerspruch zu den gravierenden Unterschieden, wie sie sich aus den Metabolismusdaten ergeben. Buckpitt et al. (2013) schlussfolgern übergreifend:

- Die Metabolismusdaten bei Nagern vs. Mensch sprechen dafür, dass der Mensch gegenüber respirationstoxischen Effekten von Naphthalin unempfindlich ist.
- Allerdings werden solche Behauptungen ohne genauere Differenzierung einzelner Zellgruppen im Respirationstrakt getroffen, in denen die Enzymaktivitäten sich deutlich vom durchschnittlichen Speziesverhältnis unterscheiden können.
- Ferner wurden offensichtlich in Gewebeproben aus den Atemwegen von Primaten hohe Konzentrationen von proteingebundenen Metaboliten gefunden, wie quantitativ und qualitativ mit denen in der Ratte vergleichbar sind (DeStefano-Shields et al., 2010). Die Gründe für diesen offensichtlichen Widerspruch zu den Annahmen aus den Metabolismusdaten sind bisher nicht bekannt (Buckpitt et al., 2013).

Van Winkle et al. (2014) berichten von einer Studie mit Nasenepithelexplantaten von Rhesus Affen, bei denen geschlechts- und dosisabhängig die Zytotoxizität und GSH-Depletion nach Naphthalinexposition (3 Stunden) erfasst wurde. Es zeigte sich eine geringe GSH-Depletion nur in hoher Konzentration (500 µM), nicht jedoch bei 10, 50, 100 µM. Die Autoren schätzen, dass 500 µM einer inhalativen Expositionshöhe von > 10 ppm entspricht. Cichocki et al. (2014) fanden bei *in vivo*-Exposition (6 Stunden) von Ratten bei ≥ 1 ppm Naphthalin bereits signifikante GSH-Depletion im respiratorischen/transitionalen und im olfaktorischen Epithel.

Campbell et al. (2014) haben ein pharmakokinetisches Modell entwickelt, um auf Basis von (in vitro-) Nager- und Affendaten zum Metabolismus im Respirationstrakt humanäquivalente Konzentrationen (HEC) zu berechnen. Es werden „computational fluid dynamics“ (CFD) berücksichtigt, um die Speziesunterschiede in der regionalen Verteilung im Atemtrakt über

speziesspezifische regional gas dosimetry ratios (RGDR) einbeziehen zu können. Es wird davon ausgegangen, dass die Metabolismusrate mit der Toxizität im jeweiligen Kompartiment korreliert. Die Modellierung wurde über in vivo-Daten zu Blutkonzentrationen (Willems et al., 2001) und Effektdaten (Dodd et al., 2012) validiert. Die Ergebnisse waren konsistent zu einer vergleichbaren Modellierung bei der Maus (Morris, 2013).

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin, bei der Ratte entfallen 77 - 93 % der verabreichten Dosis auf diesen Eliminationsweg. In geringem Umfang wird Naphthalin auch über die Atemwege (6 – 14 %) sowie mit den Faeces (ca. 7 %) ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Elimination liegt zwischen 48 und 72 h. Beim Menschen und Nagern wurden im Urin Naphthole und Naphthochinone, z.T. in konjugierter Form als Sulfate und Glukuronide, sowie Glutathionkonjugate nachgewiesen, bei Labortieren weiterhin 1,2-Dihydro-1,2-dihydroxynaphthalin und Naphthalindiole (ATSDR, 2005; ECB, 2003; Greim, 2001; IARC, 2002; Preuss et al., 2003).

Humanbiomonitoring von Naphthalin-Metaboliten

In arbeits- und umweltmedizinischen Untersuchungen hat sich die analytische Bestimmung der Metaboliten 1- und 2-Naphthol im Urin naphthalinexponierter Personen etabliert (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2007; Preuss et al., 2004). Dabei ist zu beachten, dass eine Exposition mit 1-Naphthol aus bestimmten Haarfärbemitteln oder durch die Bildung aus dem Insektizid Carbaryl zu einer erhöhten Ausscheidung von 1-Naphthol führen kann. Durch den Kontakt mit Rückständen von 2-Naphthol, das als Zwischenprodukt für Farb- und Gerbstoffe und als Konservierungsmittel für Holz und Leder Verwendung findet, kann es auch zu einer erhöhten Ausscheidung dieser Substanz kommen. Sofern das Verhältnis von 1- zu 2-Naphthol deutlich (um den Faktor 4-5 oder mehr) vom Faktor 1 abweicht, ist daher davon auszugehen, dass keine alleinige Naphthalinexposition vorliegt (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2007). Bei niedrigen Naphthalinbelastungen am Arbeitsplatz wird ein biologisches Monitoring anhand der Ausscheidung der Naphthole bei Rauchern durch die Exposition mit Naphthalin aus dem Tabakrauch erschwert (Preuss et al., 2005). Es liegen umfangreiche Messwerte zu Naphtholen aus dem NHANES-Programm 2003-2004 der USA vor (Sudakin et al., 2013).

Neben der Bestimmung der Naphthole im Urin gibt es Ansätze zur Bestimmung von Hämoglobin- und Albuminaddukten des Naphthalin-1,2-oxids, des 1,2-Naphthochinons und des 1,4-Naphthochinons. Die entsprechenden Addukte konnten im Tierversuch bei naphthalinexponierten Ratten (Waidyanatha et al., 2002) sowie in einer Arbeitsplatzstudie bei Kokerei- und Stahlwerkarbeitern (Waidyanatha et al., 2004) nachgewiesen und quantifiziert werden.

Klotz und Angerer (2016) berichten von einer analytischen Nachweismethode von 1,2- und 1,4-Naphthochinon als Merkapto-ursäuren im menschlichen Urin. Wegen ihrer Reaktivität werden diese Naphthochinone als Metaboliten mit der Kanzerogenität von Naphthalin in Verbindung gebracht. In einer Pilotstudie mit Personen ohne berufliche Naphthalin-Exposition wurde weder in Rauchern noch in Nichtrauchern die Naphthochinonmerkapto-ursäuren gefunden.

5. Toxizität

5.1 Akute Toxizität

Humanbeobachtungen

Sudakin et al. (2011) fassen in einer Übersichtsarbeit akute Effekte beim Menschen nach Unfallsituation und Missbrauch (insbesondere Exposition gegenüber Mottenkugeln) zusammen. Unter anderem werden Methämoglobinämie, Hämolyse, abnormale Leberfunktionswerte und Nierenversagen beschrieben. Risikogruppen sind Personen mit Glukose-6-phosphat-defizienz und Neugeborene (höhere Empfindlichkeit gegenüber oxidativem Stress, reduziertes Glutathion-Depot). Im Zusammenhang mit Innenraumexposition gegenüber Naphthalin wird eine Wirkung auf die Atemwege (Reizung, Entzündung, Hyperplasie) erwähnt, jedoch nicht durch konkrete Humandaten gestützt.

Tierexperimentelle Daten

Lanosa et al. (2010)

Die Autoren untersuchten C57B1/6J-Mäuse auf sensorische Reizung nach inhalativer Naphthalinexposition über 15 Minuten mit einem plethysmographischen Verfahren. Bei 7 ppm Naphthalin war die sensorische Reizreaktion bei Tieren, die mit einem Metabolismusinhibitor (CYP 450-Inhibitor: Metyrapon) vorbehandelt wurden, mehr als dreifach geringer als bei nicht vorbehandelten Tieren. Bei TRPA1 -/- knockout Mäusen (TRP = transient receptor potential = Rezeptor, der für die sensorische (trigeminal) Reizwahrnehmung von zentraler Bedeutung ist) zeigte sich keine sensorische Reizung. Die Autoren schlussfolgern, dass Metaboliten von Naphthalin über den TRPA1-Rezeptor zu sensorischen Reizungen führen. Das Testverfahren ist nicht mit der RD50-Messung zu vergleichen, die nach Meinung von Lanosa et al.(2010) im Falle von metabolisch aktivierten Substanzen möglicherweise quantitativ nicht aussagekräftig sei.

Lee et al. (2005)

Bei Ratten erweist sich das Epithelgewebe der Nase als besonders empfindlich: Einen Tag nach 4 h Exposition gegenüber 3,4 ppm (18 mg/m³) Naphthalin waren in der olfaktorischen Nasenschleimhaut schwere nekrotische Veränderungen nachweisbar. Dabei blieben die Schäden des olfaktorischen Epithels bei Inhalation weitgehend auf den medialen Meatus beschränkt; nach systemischer (i.p.) Verabreichung von 100 mg Naphthalin/kg · d (aber nicht bei 50 mg/kg · d) traten diese Wirkungen auch in anderen Bereichen (Ethmoturbinalia) der Nase auf. Es wird daher angenommen, dass die Schädigung auch davon abhängt, in welchem Ausmaß die Epithelbereiche von der Luft im Nasenraum angeströmt werden. *In vitro*-Untersuchungen an Mikrosomen aus verschiedenen nasalen Epithelbereichen ergaben, dass Naphthalin im olfaktorischen Epithel schneller metabolisiert wird als im respiratorischen (Tabelle 1). Die Schädigung des nasalen Epithels hängt somit vermutlich sowohl von der metabolischen Kapazität der Epithelzellen wie auch von der Anlieferung des Naphthalins mit dem Luftstrom in der Nase ab (Lee et al., 2005).

Dodd et al. (2010)

In einer anderen Untersuchung an Ratten konnten nekrotische Veränderungen der nasalen Epithelien bereits nach einmaliger Exposition gegenüber 1 ppm (5,3 mg/m³) für 6 h am darauf folgenden Tag nachgewiesen werden (Tabelle 4), klinisch-toxische Wirkungen traten nicht auf (Dodd et al., 2010). Betroffen waren das respiratorische und, vorwiegend, das

olfaktorische Epithel. Die Nekrosen waren charakterisiert durch Vakuolenbildung im Zytoplasma, Kernpyknosen (ein Hinweis auf apoptotische Veränderungen) und ein Ablösen des nekrotisch gewordenen Epithels, jedoch nur geringe Infiltration von Entzündungszellen. Bei F344-Ratten waren unterhalb von 1 ppm keine Effekte mehr erkennbar, bei Sprague-Dawley-Ratten waren bei einzelnen Tieren noch minimale Läsionen bei 0,3 und 0,1 ppm nachweisbar.

Tabelle 4: Nekrotische Veränderungen im nasalen Epithelgewebe von F344- und SD-Ratten nach akuter(einmalig 6-stündiger) inhalativer Naphthalinexposition (Dodd et al., 2010)*

| Gewebe Stamm, Geschlecht | Inzidenz bei Expositionskonzentration | | | | | |
|--|---------------------------------------|---------|---------|-------|--------|--------|
| | 0 ppm | 0,1 ppm | 0,3 ppm | 1 ppm | 10 ppm | 30 ppm |
| Olfaktorisches Epithel | | | | | | |
| F344 ♂ | 0/5** | 0/5 | 0/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 |
| ♀ | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 4/5 | 5/5 | 5/5 |
| SD ♂ | 0/5 | 2/5 | 3/5 | 4/5 | 5/5 | 5/5 |
| ♀ | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 4/5 | 5/5 | 5/5 |
| Respiratorisches Epithel | | | | | | |
| F344 ♂ | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 5/5 | 5/5 |
| ♀ | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 5/5 | 5/5 |
| SD ♂ | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 5/5 | 5/5 |
| ♀ | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 5/5 | 5/5 |
| *: mit ergänzender Information aus: Dodd, D.E.; Marshall, M.W.; Gross-Bermudez, E.A.; Miller, R.A.; Wong, B.A., 2008 Nasal Olfactory Epithelial Lesions in F344 and SD Rats Following a 5-Day Inhalation Exposure to Naphthalene. Published abstract and final poster presented at 2008 American College of Toxicology (ACT) meeting. https://www.denix.osd.mil/portal/page/portal/CMRMD/ECMR/Naphthalene/Evaluation/Naphthalene%20Research%20(Rreport%20-%2031Mar08)_0.pdf ; Gross, E.A.; Miller, R.A.; Dodd, D.E.; Wong, B.A., 2008 Nasal Epithelial Lesions in F344 and SD Rats Following Acute Exposure to Naphthalene Vapor. Published abstract and final poster presented at 2007 American College of Toxicology (ACT) meeting. https://www.denix.osd.mil/portal/page/portal/CMRMD/ECMR/Naphthalene/Evaluation/Naphthalene%20Research%20(Rreport%20-%2031Mar08)_0.pdf **: Zahl der Tiere mit Nekrosen/Gesamtzahl exponierter Tiere | | | | | | |

West et al. (2001)

Während das olfaktorische und respiratorische nasale Epithel von Ratten schon nach akuter Exposition gegenüber 1 ppm (5,3 mg/m³) Naphthalin deutliche nekrotische Veränderungen aufweist, lässt das Lungengewebe männlicher Sprague-Dawley-Ratten nach akuter (4 h) Exposition selbst bei 100 ppm (530 mg/m³) noch keine histologisch nachweisbaren Schäden erkennen (West et al., 2001). In derselben Untersuchung führte Naphthalin in der Lunge männlicher Swiss-Webster-Mäuse dagegen bereits ab der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 2 ppm (10,6 mg/m³) konzentrationsabhängig zunehmend zu Schäden der proximalen Atemwege. In den terminalen Atemwegen waren bei 1 – 3 ppm allenfalls leichte und ab 8,5 ppm klare Schäden nachweisbar. Die Clarazellen des unteren Atemtrakts erwiesen sich als Zielzellen mit besonders hoher Empfindlichkeit (West et al., 2001).

Phimister et al. (2004)

In einer anderen Untersuchung zeigte sich ebenfalls, dass eine akute 4-stündige Exposition männlicher Swiss-Mäuse gegenüber 15 ppm Naphthalin zu einer 4 – 8 Stunden später einsetzenden Schädigung der Clarazellen in den distalen und proximalen Luftwegen führt sowie zu einer nach 24 h erkennbaren Schädigung des olfaktorischen nasalen Epithels. In beiden Geweben geht der Schädigung eine bereits nach 2 h maximale Verminderung des Glutathiongehalts um über 90 % voraus (Phimister et al., 2004).

Hong et al. (2014)

In einer mechanistischen Studie wurde männlichen ICR Mäusen (n=5 oder 6, je nach Gruppe) in Dosen von 0, 50, 75, 100 und 200 mg Naphthalin/kg einmalig in Olivenöl verabreicht. Nach 24 Stunden wurde die bronchioalveolare Lavage-Flüssigkeit (BALF) biochemische Veränderungen und Metaboliten von Naphthalin hin untersucht. Die metabolischen Veränderungen zeigten Lipidperoxidation, Membranschädigungen und Beeinträchtigungen in der Energieversorgung in Abhängigkeit von der Dosierung mit eindeutigen Unterschieden bei der höher exponierten Gruppe (100, 200 mg/kg). Die Autoren werten diese Untersuchung als einen Beitrag zum Mechanismusverständnis der Toxizität in der Mäuselunge und als mögliche in vivo-Screening Methode bei verschiedenen Lungenschädigungen.

Carratt et al. (2016)

Carratt et al. exponierten Wildtypmäuse und Mäuse mit defizienter mikrosomaler Epoxidhydrolase (mEH-Knockout- Mäuse) gegenüber 0, 5, 10 und 20 ppm Naphthalin inhalativ über 4 Stunden. Bei 10 ppm wurden bei allen Tieren geschwollene und vakuolisierte Epithelzellen pulmonal und extrapulmonal gefunden (teilweise bereits bei 5 ppm). Wildtyp-Mäuse reagierten stärker als mEH-KO-Mäuse. Allerdings wurde deutlich, dass nicht-mEH-abhängige Metaboliten ebenfalls relevant zur Toxizität in allen Bereichen des Respirationstrakts beitrugen (andere Lokalisationen im unteren Atemtrakt). Die Autoren schlussfolgern, dass mEH-bezogene Metaboliten nicht von zentraler Bedeutung für die Toxizität in den distalen Atemwegen und der resultierenden Kanzerogenität sein könnten (Carratt et al., 2016).

5.2 Sensibilisierung

Über eine sensibilisierende Wirkung von Naphthalin beim Menschen liegen nur Einzelberichte vor; die Häufigkeit einer Allergie wird mit 0,13 % angegeben (Greim, 1995). In zwei Studien an Meerschweinchen (Bühler-Test und Maximierungstest) wurde keine Sensibilisierung beobachtet, wegen ungenügender Angaben in einer und methodischer Mängel in der anderen Studie sind diese Befunde nur bedingt aussagekräftig (ECB, 2003).

5.3 Toxizität bei wiederholter Exposition (nichtkanzerogene Effekte)

5.3.1 Humanbeobachtungen

In zahlreichen Fallberichten wurden nach einmaliger oder wiederholter Naphthalinexposition neben unspezifischen zentralnervösen Effekten insbesondere hämolytische Anämien beschrieben (vgl. Abschnitt 5.1). Die Aufnahme erfolgte in diesen Fällen auf oralem oder auf inhalativem Weg, wobei auch eine zusätzliche Aufnahme über die Haut in manchen Fällen zu vermuten ist. In vielen, jedoch nicht allen Fällen zeigten die betroffenen Personen eine genetisch bedingt verminderte Aktivität der Glucose-6-phosphatdehydrogenase (G6PDH) (ECB, 2003).

Bei Arbeitern sind nach dermalen und vermutlich zugleich auch inhalativer Aufnahme von Naphthalin Augenschäden mit diffuser Linsenverschattung, Chorioretinitis und Kataraktbildung beschrieben worden. Unspezifische Augenreizungen sollen ab Einwirkung von 80 mg/m³ (15 ppm) aufgetreten sein (Greim, 1995).

Nach Hautkontakt mit Naphthalin oder naphthalinhaltigen Mineralölen wurden schwere Erytheme und Hautentzündungen beschrieben (Greim, 1995).

Sudakin et al (2013) berichten aus Biomonitoringdaten der USA (NHANES-2003/2004) von einer Korrelation des Naphthalin-Metaboliten 1-Naphthol im Urin und Hämoglobinwerten ($0,39 \pm 0,11$; $p=0,0034$) und Hämatokrit ($1,14 \pm 0,28$; $p=0,0009$) nach Kontrolle um Alter, Geschlecht, Rasse, Erziehung und Rauchverhalten. Bei Rauchern war die Assoziation stärker ausgeprägt als bei Nichtrauchern. Die Ergebnisse können jedoch bisher nur unzureichend bewertet werden. Grundsätzlich wird ein Zusammenhang von Naphthalinexposition und hämatotoxischen Effekten beim Menschen beschrieben (ECB, 2003; Sudakin et al., 2011).

Sucker et al. (2016) führten eine Untersuchung an 61 ausschließlich nichtrauchenden männlichen Beschäftigten in 5 Betrieben der Schleifmittelherstellung (3 in Deutschland, 2 in Österreich) durch. Die Querschnittsstudie wurde im Cross-Week-Design durchgeführt, d.h. am Montag vor Schichtbeginn und am Donnerstag nach Schichtende wurden mittels endoskopischer Untersuchung der Nase klinische Anzeichen und mit der Analyse von Mediatoren in der Nasallavage, im Sputum und im Blut subklinische Anzeichen für eine Reizung/Entzündung bzw. eine Schädigung der Nasenschleimhaut untersucht. Darüber hinaus wurden mögliche Gewöhnungseffekte an den Naphthalingeruch und die subjektive Beurteilung der Geruchs- und Reizwirkung erfasst.

Die personengetragen gemessenen Schichtmittelwerte der Naphthalinkonzentrationen in der Luft lagen in der Referenzgruppe unter dem zu dem Zeitpunkt in Deutschland geltenden AGW von 0,5 mg/m³ (Median: 0,13 mg/m³; Mittelwert 0,15 mg/m³; Wertebereich: 0,05 - 0,36 mg/m³), in der Gruppe der moderat Exponierten (Nachbarschaftsexpositionen, gelegentlicher Aufenthalt im Expositionsbereich) in der Größenordnung des in Deutschland geltenden AGWs (Median: 0,59 mg/m³; Mittelwert: 0,66 mg/m³; Wertebereich 0,20 - 1,22 mg/m³) und in der Gruppe der hoch Exponierten (Arbeitsbereiche Mischen und Sieben sowie Formen und Pressen) deutlich über dem deutschen AGW, jedoch unterhalb des in zahlreichen anderen Ländern einschließlich Österreich geltenden AGWs von 50 mg/m³ (Median: 6,30 mg/m³; Mittelwert: 6,97 mg/m³; Wertebereich: 2,46 - 11,58 mg/m³). Die personengetragenen Kurzzeitmessungen ergaben Naphthalin-Konzentrationen, die im Allgemeinen im gleichen Größenordnungsbereich lagen. In Einzelfällen, insbesondere bei

längeren Tätigkeiten mit reinem Naphthalin, wie z. B. beim Sieben, wurden auch Konzentrationen oberhalb 50 mg/m³ gemessen.

Durch Bestimmung von 1- und 2- Naphthol-Summenwerten in Vor- und Nachschicht-Urinproben, die mit Ausnahme der Referenzgruppe täglich von Montag bis Donnerstag der Untersuchungswoche gewonnen wurden, wurde ein biologisches Monitoring durchgeführt. Die 1- und 2- Naphthol-Summenwerte in Nachschicht-Urinproben lagen in der Referenzgruppe im Mittel bei 18 ± 11 µg/g Crea (Median: 10 µg/g Crea; Wertebereich: 6 - 40 µg/g Crea), in der Gruppe der moderat Exponierten bei 108 ± 49 µg/g Crea (Median: 108 µg/g Crea; Wertebereich 43 - 210 µg/g Crea) und in der Gruppe der hoch Exponierten bei 1489 ± 999 µg/g Crea (Median: 1256 µg/g Crea; Wertebereich: 293 – 4.352 µg/g Crea). Bei Beschäftigten aus Arbeitsbereichen mit direktem Kontakt mit Naphthalin zeigen die am Montag vor Arbeitsaufnahme nach einem arbeitsfreien Wochenende ermittelten Naphtholgehalte im Urin, dass über das Wochenende der Referenzwert der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung von 35 µg/L (BAR) zum Teil noch nicht wieder erreicht wird. Zudem findet man bei diesen Beschäftigten im Verlauf der Arbeitswoche einen in der Regel sägezahnförmigen Anstieg der Naphthol-Ausscheidungen in den Vor- und Nachschicht-Urinen. Einzelfallbetrachtungen zeigen, dass nach mindestens zwei Wochen ohne Naphthalinexposition (z. B. Urlaub) die Ausscheidung von Naphtholen über die Nieren wieder in einem Bereich wie bei der Allgemeinbevölkerung liegt und somit kein längerfristiger Speichereffekt von Naphthalin im Organismus gegeben ist. Einzelfallauswertungen bestätigen zudem die bereits auf Gruppenbasis nachgewiesene enge lineare Korrelation zwischen den Luftmonitoring- und den Biomonitoringwerten.

Auf Basis der Ergebnisse des Luft- und Biomonitoring sowie unter Berücksichtigung der arbeitsanamnestischen Untersuchung wurden die Studienteilnehmer in die Gruppe der hoch Exponierten (n=22), der moderat Exponierten (n=17) und der Referenzen (n=22) unterteilt. Die mittlere Expositionsdauer war in der Gruppe der hoch Exponierten etwas niedriger (Mittelwert 6,8 Jahre (3,2-8,7)), als in der Gruppe der moderat Exponierten (Mittelwert 9,1 Jahre (4,4-15,8)) und der Referenzen (Mittelwert 9,0 Jahre (3,5-19,9)). Die Beschäftigten in der Gruppe der hoch Exponierten (Mittelwert 39,4 Jahre (25-58)) waren im Schnitt 7 Jahre jünger als die in der Gruppe der moderat Exponierten (Mittelwert 46,4 Jahre (24-60)) oder in der Referenzgruppe (Mittelwert 46,4 Jahre (23-62)).

Die medizinischen Kenndaten (chronische Erkrankungen, Erkrankungen der Nase oder der Atemwege, akute Infekte, eine Allergie der Atemwege oder ein eingeschränktes Riechvermögen) waren in allen drei Expositionsgruppen vergleichbar. Der aktuelle Raucherstatus wurde durch die Bestimmung von Cotinin im Urin überprüft. Jeweils eine Person in der Referenzgruppe und in der Gruppe der hoch Exponierten wurde von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen, da erhöhte Cotinin-Werte auf einen erst kürzlich zurückliegenden Tabakkonsum hindeuteten. Hierdurch reduzierte sich die ursprüngliche Anzahl von 63 Studienteilnehmern auf die oben genannte Anzahl von 61 Personen, deren Daten in der Auswertung eingingen.

In der Anamnese wurden retrospektiv arbeitsbezogene Augen- und Nasenbeschwerden berichtet. Augenbeschwerden wurden bei 15 Beschäftigten der hoch Exponierten, aber auch bei 5 Beschäftigten in der Referenzgruppe berichtet, in der Gruppe der moderat Exponierten wurden keine Beschwerden geschildert. Dies weist auf die Unspezifität der Beobachtungen hin. Unmittelbar nach Schichtende waren praktisch keine Beschwerden mehr vorhanden. Somit handelte es sich im Wesentlichen um kurzfristige subjektive Beschwerden, die nicht das Kriterium einer adversen sensorischen Irritation erfüllen. Der Geruch von Naphthalin wurde als intensiv und unangenehm beschrieben. Gewöhnungseffekte an den Naphthalingeruch waren nicht erkennbar.

Ein konsistentes Muster von (entzündlichen) Effekten wurde nicht gefunden, weder in der Gruppe der moderat noch in der Gruppe der hoch Exponierten. Für einige Parameter (z.B. nasale Endoskopie) wurden kleinere, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden exponierten Gruppen und der Referenzgruppe beobachtet, die mit leichten, akuten entzündlichen Wirkungen kompatibel sind. Bei der Mehrheit der untersuchten Parameter, insbesondere bei den Biomarkern, zeigten sich keine konsistenten Unterschiede zwischen den moderat und den hoch Exponierten, und es entwickelten sich auch keine adversen Wirkungen im Laufe der in dieser Studie betrachteten Arbeitswoche. Angesichts des breiten Spektrums der untersuchten Naphthalinkonzentrationen, die sich um mehr als eine Größenordnung unterscheiden, erscheint es fraglich, dass die beschriebenen geringen Unterschiede auf Naphthalin selbst zurückzuführen sind. Die Gesamtbelastungssituation einschließlich des inhalierbaren und lungengängigen Staubs, insbesondere aus Keramikkorn (in der Regel Korund und Siliziumkarbid, seltener auch Quarz), ist zu berücksichtigen.

Zusammenfassend waren also bei mittleren langjährigen Expositionen bis zu einer Höhe von ca. 7 mg/m³ und zum Teil erheblichen kurzzeitigen Überschreitungen keine Naphthalin-assoziierten Effekte erkennbar.

5.3.2 Tierexperimentelle Daten

Im Vordergrund der tierexperimentellen Studien stehen Untersuchungen zur Respirationstoxizität von Naphthalin.

Dodd et al. (2010)

Nach subakuter Inhalation über 5 Tage fanden sich bei zwei Rattenstämmen minimale bis mäßig starke Degenerationen im olfaktorischen nasalen Epithel (vgl. Daten zur akuten Exposition), deren Häufigkeit und Schwere mit der Naphthalinexposition korrelierte (Tabelle 5). Die Läsionen waren multifokal und charakterisiert durch Vakuolenbildung im und Kondensation vom Zytoplasma, Verlust der Epithelorganisation, Ausdünnen der Epithelschicht, Kernpyknosen und Ablösen des Epithels mit darunter einsetzender Reepithelisierung, jedoch noch ohne Metaplasie, sowie einer Einwanderung von Entzündungszellen. Bei der niedrigsten Konzentration waren die Veränderungen in Form minimaler olfaktorischer Läsionen auf einzelne weibliche SD-Ratten beschränkt. 10 ppm verursachten zusätzlich zu den genannten Effekten eine minimale bis leichte Hypertrophie und Hyperplasie der nasopharyngealen Becherzellen. Letztere werden nach den Autoren dem respiratorischen Epithel zugeordnet. 14 Tage nach Ende der Behandlung mit 10 ppm waren die Schäden im olfaktorischen Epithel und im respiratorischen Epithel (nur bei F344-Ratten) noch nachweisbar, jedoch weniger schwer als unmittelbar nach Ende der Expositionsphase. In Untersuchungen mit einmaliger und mit fünfmaliger Exposition wurden somit bei beiden Rattenstämmen bei 1 ppm (5,3 mg/m³) eindeutig noch Effekte beobachtet (LOAEC), während bei 0,3 ppm (1,6 mg/m³) nach einmaliger Exposition nur bei wenigen weiblichen SD-Ratten noch minimale Veränderungen erkennbar waren, diese Konzentration wird daher auch nach subakuter Exposition hier als NOAEC sowohl für das respiratorische wie für das olfaktorische Epithel angesehen. Dafür spricht die gleichbleibende Inzidenz der olfaktorischen nekrotischen Effekte bei SD-Weibchen bei 0,1 ppm (2% bei einmaliger und bei fünfmaliger Exposition) und das Ausbleiben von Nekrosen bei den männlichen SD-Ratten bei fünfmaliger Exposition gegenüber 0,1 ppm.

Tabelle 5: Nekrotische Veränderungen im nasalen olfaktorischen Epithelgewebe sowie Hyperplasie/Hypertrophie der Becherzellen im Nasopharyngealraum von F344- und SD-Ratten nach subakuter (6 h/d, 5 d) inhalativer Naphthalinexposition (Dodd et al., 2010)

| Gewebe Stamm, Geschlecht | Inzidenz bei Expositionskonzentration | | | | | |
|---|---------------------------------------|---------|-------|-------------|---------------------|----------------------|
| | 0 ppm | 0,1 ppm | 1 ppm | 10 ppm | 0 ppm + Erholung | 10 ppm + Erholung |
| Olfaktorisches Epithel, Nekrosen | | | | | | |
| F344 ♂ | 0/5** | 0/10 | 8/10 | 10/10 (3,0) | 2/5 | 10/10 (1,1) |
| ♀ | 1/5 | 0/10 | 10/10 | 10/10 (3,0) | 0/5 | 10/10 (1,1) |
| SD ♂ | 0/5 | 0/10 | 9/10 | 10/10 (2,9) | 0/5 | 10/10 (1,0) |
| ♀ | 0/5 | 2/10 | 10/10 | 10/10 (2,8) | 0/5 | 10/10 (1,2) |
| Becherzellen, Hyperplasie/Hypertrophie | | | | | | |
| F344 ♂ | 0/5 | 0/10 | 2/10 | 10/10 | 1/5 | 7/10 |
| ♀ | 0/5 | 0/10 | 1/10 | 10/10 | 0/5 | 10/10 |
| SD ♂ | 0/5 | 0/10 | 0/10 | 5/10 | 0/5 | 0/10 |
| ♀ | 0/5 | 0/10 | 0/10 | 8/10 | 0/5 | 0/10 |
| <p>*: mit ergänzender Information aus: Dodd, D.E.; Marshall, M.W.; Gross-Bermudez, E.A.; Miller, R.A.; Wong, B.A., 2008 Nasal Olfactory Epithelial Lesions in F344 and SD Rats Following a 5-Day Inhalation Exposure to Naphthalene. Published abstract and final poster presented at 2008 American College of Toxicology (ACT) meeting. Gross, E.A.; Miller, R.A.; Dodd, D.E.; Wong, B.A., 20 Nasal Epithelial Lesions in F344 and SD Rats Following Acute Exposure to Naphthalene Vapor. Published abstract and final poster presented at 2007 American College of Toxicology (ACT) meeting. http://www.denix.osd.mil/cmrrmp/ecmr/naphthalene/evaluation/unassigned/naphthalene-coalition-science-team-research-plan-and-current-research-efforts/, assessed 05/2017</p> | | | | | | |
| <p>** : Zahl der Tiere mit Nekrosen/Gesamtzahl exponierter Tiere</p> | | | | | | |

Huntingdon Research Centre, 1993, Subakutstudie (zitiert nach ECB, 2003)

In einer weiteren subakuten, unveröffentlichten Studie wurden Ratten (je 5 Tiere/Geschlecht und Konzentration, keine Angabe des Stamms, vermutlich Sprague-Dawley) 6 h/d, 5 d/Woche 4 Wochen lang "nose only" gegenüber 0, 1, 3, 10, 29 oder 71 ppm (0, 5, 15, 50, 150, 370 mg/m³) Naphthalin exponiert. Bei der höchsten Dosierung war die Gewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle um etwa 50 % vermindert. Hinweise auf systemische Wirkungen fanden sich nicht. Lokale Wirkungen zeigten sich ab der niedrigsten Konzentration im olfaktorischen Epithel der Nase in Form von proliferativen regenerativen Veränderungen (LOAEC: 1 ppm, 5 mg/m³, kein NOAEC) (ECB, 2003).

Huntingdon Research Centre, 1993, subchronische Studie (zitiert nach ECB, 2003)

In einer weiteren unveröffentlichten Studie mit subchronischer Exposition von Sprague-Dawley² Ratten (je 10 Tiere/Geschlecht und Konzentration, "nose only", 6 h/d, 5 d/Woche, 13 Wochen) gegenüber 0, 2, 10 oder 58 ppm Naphthalin (0, 10, 50, 300 mg/m³) führte die höchste Dosierung zu einer im Vergleich zur Kontrolle um 34 % (Weibchen) bzw. 43 %

² Stammangabe nach <https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/055801/055801-008.pdf>, vermutlich auch bei subakuter Studie

(Männchen) verminderten Gewichtszunahme. Systemische, klinisch-toxische oder hämatologische Wirkungen traten nicht auf. Die niedrigste Konzentration verursachte lokale Effekte in Form von Schäden des nasalen olfaktorischen Epithels, nicht jedoch des nasalen respiratorischen Epithels oder der Lunge. Diese Schäden zeigten sich in einer leichten Disorganisation, einer minimalen Atrophie und (bei einem Tier) einer Erosion des Epithels sowie einer Rosettenbildung als Ausdruck einer proliferativen Regeneration und gelegentlicher Bildung von degenerierten Zellen, minimaler Hyperplasie und Verlust von Drüsenzellen. Bei einem Tier der niedrigsten Dosisgruppe fand sich eine Metaplasie des respiratorischen Epithels; da bei höheren Konzentrationen hier jedoch keine Wirkungen nachweisbar waren, wurde der Befund nicht als substanzbedingt bewertet. Aus der Studie ergibt sich ein LOAEC von 2 ppm (10 mg/m³), jedoch kein NOAEC (ECB, 2003).

NTP (2000)

In der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie des NTP (2000) an F344-Ratten traten außer Tumoren im nasalen respiratorischen wie auch olfaktorischen Epithel bei praktisch allen Tieren auch nicht-neoplastische Schäden in diesen nasalen Epithelgeweben auf, die Befunde sind im Detail in Kapitel 5.6.2 beschrieben. Im Unterschied zur genannten subchronischen, in der 58 ppm die Gewichtszunahme deutlich verminderten, wurde die Körpergewichtszunahme in der chronischen NTP-Studie bei vergleichbar hoher Konzentration (60 ppm, 300 mg/m³) nur wenig beeinflusst. Da bereits in der niedrigsten eingesetzten Konzentration (10 ppm, 50 mg/m³) nahezu alle Tiere nicht-neoplastische Schäden in nasalen Epithelgeweben erlitten, können aus dieser Studie keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für zytotoxische (nicht-neoplastische) abgeleitet werden.

Bei B6C3F₁-Mäusen (4 – 10 Tiere/Geschlecht und Konzentration) führte die subakute Exposition gegenüber 10 oder 30 ppm Naphthalin (50, 150 mg/m³) im Rahmen einer Dosisfindungsstudie zu keinen hämatologischen Veränderungen im Vergleich zur Kontrolle, andere Parameter, insbesondere Veränderungen der Atemwege, wurden nicht untersucht (NTP, 1992). Dagegen verursachte die chronische Exposition gegenüber diesen Konzentrationen Entzündungsreaktionen und die Entstehung von Tumoren in der Lunge (NTP, 1992), die Befunde sind ebenfalls in Kapitel 5.6.2 im Detail beschrieben. Ein NOAEL für nicht-neoplastische Wirkungen kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden, da schon bei der niedrigeren Konzentration von 10 ppm bei praktisch allen Tieren nasale Schädigungen und mit hoher Inzidenz pulmonale Entzündungsreaktionen auftraten.

Dodd et al. (2012)

Weibliche und männliche F344 Ratten (n=10/Gruppe/Geschlecht) wurden über 90 Tage (6h/d; 5d/w) gegenüber 0; 0,1; 1; 10 und 30 ppm (0; 0,5; 5; 50; 150 mg/m³) Naphthalin inhalativ exponiert. Die Nasenhöhle wurde histopathologisch untersucht; wobei zusätzlich je eine Gruppe 4 Wochen (n=10/Gruppe/Geschlecht) nach Expositionsende untersucht wurde. Der NOAEC lag bei 0,1 ppm; bei 1 ppm trat eine minimale Hyperplasie im transitorischen/respiratorischen Epithel der Nase der Ratten auf (level 2). Bei 10 und 30 ppm fand sich eine geringfügige („mild“) Hyperplasie und minimale Plattenepithel-Metaplasie auf (level 2-5). Im olfaktorischen Epithel wurden bei 10 und 30 ppm degenerative Effekte, Nekrose, Reepithelisierung und Basalzell-Hyperplasie festgestellt (level 2-5). Nach der vierwöchigen Expositionspause war eine bemerkenswerte Reversibilität der Effekte erkennbar, jedoch waren noch immer eine Degeneration des olfaktorischen Epithels und die Basalzell-Hyperplasie erkennbar.

Tabelle 6 (Dodd et al., 2012) zeigt die Entwicklung von Schweregrad und Inzidenz bei 5-tägiger, 90-tägiger und 2-Jahres-Exposition auf Basis der Studien von Dodd et al. (2010; 2012) und NTP (2000) in der männlichen Ratte für das respiratorische und olfaktorische

Epithel. Für die weiblichen Tiere waren die Effekte ähnlich ausgeprägt (nicht gezeigt). Danach können 0,1 ppm (0,5 mg/m³) als NOAEC bei subchronischer und chronischer Exposition in der Ratte angesehen werden.

Tabelle 6: Vergleich der Effektkonzentrationen nach subakuter, subchronischer und chronischer Exposition in der männlichen Ratte (Dodd et al., 2012)

| Expositionskonzentration Naphthalin | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------|-----|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Läsionen nach Zelltyp | 0,1 ppm | | 1 ppm | | 10 ppm | | | 30 ppm | |
| | 5d | 90d | 5d | 90d | 5d | 90d | 2 Jahre | 90d | 2 Jahre |
| RE-Hyp | NP | NP | NP | 10/10 (1,0) | NP | 10/10 (1,4) | 21/49 (2,2) | 10/10 (1,4) | 29/48 (2,0) |
| RE-SqM | NP | NP | NP | NP | NP | 8/10 (0,9) | 15/49 (2,1) | 8/10 (0,8) | 23/48 (2,0) |
| OE-Deg | NP | NP | 8/10(0,8) | NP | 10/10 (2,8) | 10/10 (1,6) | 46/49 (1,7) | 10/10 (2,2) | 40/48 (1,7) |
| OE-Hyp | NP | NP | NP | NP | NP | 9/10 (0,9) | 48/49 (2,1) | 10/10 (1,9) | 45/48 (2,5) |

NP= keine behandlungsbedingten Veränderungen; RE-Hyp: Respiratorisches Epithel, Hyperplasie; RE-SqM: Respiratorisches Epithel, Plattenepithelmetaplasie; OE-Deg: Olfaktorisches Epithel, Degeneration; OE-Hyp: Olfaktorisches Epithel, Hyperplasie;

a) Inzidenz: Anzahl mit Befunden/Anzahl untersuchte Tiere; in Klammern: durchschnittlicher Schweregrad (1=minimal; 2= leicht/ Geringfügig; 3=mäßig; 4= schwer), je dividiert durch die Anzahl der untersuchten Tiere.

Clewell et al (2014)

Weibliche und männliche F344 Ratten (n=10/Gruppe/Geschlecht) wurden über 90 Tage (6h/d; 5d/w) gegenüber 0; 0,1; 1; 10 und 30 ppm Naphthalin inhalativ exponiert. Es handelt es sich um die gleiche Studie, die unter Dodd et al. (2012) berichtet wurde. Die Autoren untersuchten die Transkriptionsantworten im nasalen Epithel der Ratten in Abhängigkeit der Expositionshöhe. Bei 0,1 ppm traten nur wenige Genexpressionsveränderungen auf. Bei 1 ppm gab es begrenzte Hinweise auf oxidative Stress- Reaktionen im respiratorischen Epithel (nicht im olfaktorischen Epithel). Bei den beiden höheren Expositionskonzentrationen (10 und 30 ppm) traten sowohl im respiratorischen wie im olfaktorischen Epithel eine Reihe von deutlichen Genexpressionsveränderungen auf. Es wird von den Autoren darauf hingewiesen, dass diese Konzentrationen auch mit der tumorigenen Reaktion assoziiert sind. Die Veränderungen wiesen auf oxidativen Stress, Entzündung und Proliferation hin. Die Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Genexpression wurde mit Ausweisung der Benchmarkdosis (BMD), auch einschließlich des 95% Vertrauensbereichs (BMDL), erfasst. Es wurde eine 10% Veränderung gegenüber dem Hintergrund zugrunde gelegt. Daraus ergeben sich in Tabelle 7 genannten BMD bzw. BMDL, wobei die Werte bei der männlichen Ratte im olfaktorischen Epithel und bei der weiblichen Ratte im respiratorischen Epithel nicht enthalten sind. Diese Werte sind für das jeweilige Geschlecht höher als die ausgewiesenen Werte. Die männlichen Tiere erwiesen sich somit als empfindlicher als die weiblichen Tiere mit einer BMD (BMDL) von 0,4 (0,3) ppm bzw. 2 (1,5) mg/m³ nach subchronischer Expositionsdauer. Die Autoren transformierten die so gefundenen BMD/BMDL auf humanäquivalente Konzentrationen (vgl. Abschnitt 7.1.1).

Tabelle 7: Transkriptionsantworten im Nasenepithel von Ratten nach subchronischer inhalativer Exposition gegenüber Naphthalin (aus: Clewell et al. (2014))

| <u>Endpunkt</u> | <u>Männliche Ratte</u> <u>Respiratorisches Epithel</u> | <u>Weibliche Ratte</u> <u>Olfaktorisches Epithel</u> |
|----------------------------------|---|--|
| | <u>BMD (BMDL)</u> | <u>BMD (BMDL)</u> |
| <u>Glutathion-Homeostase</u> | <u>0,5 ppm</u> | <u>16,1 ppm</u> |
| <u>Entzündung</u> | <u>0,7 ppm</u> | <u>11,1 ppm</u> |
| <u>Proliferation</u> | <u>0,9 ppm</u> | <u>8,4 ppm</u> |
| <u>Empfindlichster Parameter</u> | <u>0,4 (0,3) ppm</u> <u>Einfluss niedriger Dosen von Arsenit auf Glukose</u> | <u>6 (3,7) ppm</u> <u>NO-abhängige CFTR Aktivierung</u> |

Aoshiba et al. (2014)

In einer Studie zum Wirkmechanismus von Naphthalin in der (C57/BL6J) Maus wurde den männlichen Tieren (n=5; Kontrolle n=7) über 14 Wochen, 1mal/Woche, 200 mg Naphthalin/kg Körpergewicht in Maisöl intraperitoneal verabreicht. Die Verabreichung führte zur Schädigung von Clarazellen, Hyperproliferation von Epithel-Vorläuferzellen, zu Fibroblastenproliferation, peribronchialer Kollagendeposition und zur Hochregulierung von fibrogenen Zytokinen zur Transformation des Wachstumsfaktors β (TGFB) und des Bindegewebes (CTGF). COPD, Asthma und Bronchiolitis werden mit Atemwegsfibrose in Verbindung gebracht. Dabei soll nach mechanistischem Verständnis auch eine epithelial-mesenchymale Transition (EMT) eine Rolle spielen. In der Studie konnte jedoch kein solcher Zusammenhang zwischen Fibrosierung und EMT gefunden werden (Watanabe et al., 2016).

Interessant scheint die Lungenepithelschädigung und Fibrotisierung nach nicht-inhalativer Exposition. Aufgrund der i.p. Verabreichung sind jedoch quantitative Aussagen für eine AGW-Ableitung nicht möglich.

Ike et al. (2016)

In dieser Studie wurde die Hepatotoxizität von Naphthalin nach subakuter oraler Applikation an männliche Wistarratten (n=3/Gruppe) in Dosen von 0, 49, 98 und 147 mg/kg über 14 Tage analysiert. ALT-, ALP- und AST-Aktivitäten und Gesamtprotein im Serum wurden erfasst. Bei den exponierten Ratten waren die Serumwerte für ALT, ALP und AST und die mittlere Gesamt-Proteinkonzentration erhöht, jedoch nicht signifikant. Die Autoren schlussfolgern, dass es sich bei den Befunden um marginale Effekte, die auf eine mögliche Dysfunktion der Leber aufgrund der Naphthalinexposition hinweisen, handeln könnte und befürworten eine Studie mit längerer Expositionsdauer.

Die Bildung von **Katarakten** konnte auch im Tierversuch nach oraler Verabreichung von Naphthalin bei Meerschweinchen, Mäusen und Rattenstämmen mit der Fähigkeit zur Pigmentbildung beobachtet werden. Die verabreichten Dosierungen lagen dabei im Bereich von ≥ 500 mg/kg KG · d (ECB, 2003; Greim, 1995) und sind damit für die Bewertung im Niedrigdosisbereich nicht relevant.

5.4 Reproduktionstoxizität

5.4.1 Fertilität, Reproduktionskapazität

Humanbeobachtungen

Meeker et al. (2004) untersuchten insgesamt 272 Personen aus einer Klinik für Infertilität in Massachusetts auf ihre Spermienqualität und prüften (unter anderem) eine mögliche Korrelation zu 1-Naphthol. 1-Naphthol ist ein Metabolit von Naphthalin, aber auch von Chlorpyrifos. Die Spermienkonzentration war negativ mit der Konzentration von 1-Naphthol korreliert mit ORs für ansteigende Naphthol-Konzentrations-Tertile (1,0; 4,2 (95% CI: 1,4-13,0); 4,2 (95% CI: 1,4-12,6); p-Wert für Trend: 0,01) bei 35 Personen, die für diese Untersuchung zur Verfügung standen. Die Spermienmotilität war negativ mit der Konzentration von 1-Naphthol korreliert mit ORs für ansteigende Tertile (1,0; 2,5 (95% CI: 1,3-4,7); 2,4 (95% CI: 1,2-4,5); p-Wert für Trend: 0,01) bei 119 Personen, die für diese Untersuchung zur Verfügung standen. Die Spermienmorphologie war nur nichtsignifikant gegenüber dem untersten Tertil verändert. In einer weiteren Untersuchung von Meeker et al. (2007) ordnen die Autoren die Spermienmotilitätsveränderungen dem Carbaryl zu, finden aber eine Assoziation zwischen Naphthalin-Exposition und Spermien-DNA-Schädigung (was in der Studie von Meeker et al. (2004) nicht untersucht wurde). Dieser Befund zur Genotoxizität wurde auch von Han et al. (2011) bestätigt (vgl. Abschnitt 5.5.2).

Xia et al. (2009) führten ebenfalls an 546 Personen eine Spermienanalyse durch und untersuchten Zusammenhänge mit PAK-Konzentrationen im Urin. Für 1-Hydroxynaphthalin und 2-Hydroxynaphthalin und andere untersuchte Naphthalin-Metaboliten wurde keine entsprechende Korrelation gezeigt.

Eine Studie auf verschiedene PAK-Metaboliten in Korrelation zur Samenqualität wurde auch in einer Infertilitätsklinik in Wuhan, China (n=933) durchgeführt (Yang et al., 2017). Die Autoren fanden eine inverse Korrelation zwischen 1-Hydroxynaphthalin und der Spermienmenge, Spermienkonzentration und Prozentsatz von Spermien mit normaler Morphologie (p, Trend < 0,05) und zwischen der Summe (1-Hydroxynaphthalin + 2-Hydroxynaphthalin) und Spermienkonzentration (p, Trend = 0,04). Yang et al. sehen die Studie als „suggestive“ auf eine spermenschädigende Wirkung von Naphthalin und als zusätzlichen Hinweis auf eine reproduktionstoxische Wirkung von PAK für Männer.

Tierexperimentelle Daten

Im veröffentlichten ECHA-Registrierungsdokument (ECHA, 2017) werden zahlreiche (unveröffentlichte oder dort nicht als Veröffentlichung identifizierte) Studien zur Reproduktionstoxizität dokumentiert, durchgängig mit negativem Befund oder mit nicht signifikantem Befund aus histologischen Untersuchungen zu Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane (männliche und weibliche Tiere, Ratte, Maus und Kaninchen). Auch im Rahmen des NTP-Programms durchgeführte Untersuchungen erbrachten keine entsprechenden Hinweise (Abdo et al., 2001; NTP, 1992; 2000). Eine im Rahmen des NTP-Programms³ durchgeführte Studie, die vergleichbar zu den Bedingungen der OECD 414-Richtlinie durchgeführt wurde, erbrachte keine entsprechenden Hinweise auf ein reproduktionstoxisches Potential.

³ <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-10046-p.html>

5.4.2 Entwicklungstoxizität

Humanbeobachtungen

Es liegen Fall-Studien zu hämatologischen Effekten bei Neugeborenen nach maternalen Exposition gegenüber Naphthalin vor, jedoch keine epidemiologischen Daten (ATSDR, 2005).

Tierexperimentelle Daten

Naphthalin kann die Plazentaschranke überschreiten. Die Substanz wurde vom 7. bis 14. Trächtigkeitstag an weibliche CD-1 Mäuse in einer Dosis von 300 mg/kg/ Tag (subletale Dosis) mit Schlundsonde verabreicht. Die maternale Überlebensrate und Gewichtszunahme waren signifikant reduziert. Die Anzahl lebender Neugeborener pro Wurf war an Tag 1 und 3 postpartum signifikant reduziert. Die Autoren sehen bei hoher maternaler Toxizität geringe Fetotoxizität und sehen damit nur mäßigen bis geringen Anlass zu weiteren Tests (Plasterer et al., 1985).

Im veröffentlichten ECHA-Registrierungsdokument (ECHA, 2017) werden mehrere (unveröffentlichte oder dort nicht als Veröffentlichung identifizierte) Studien zur Entwicklungstoxizität dokumentiert, durchgängig mit negativem oder mit nicht signifikantem Befund. Mehrere im Rahmen des NTP-Programms⁴ durchgeführte Teratogenitätsstudien erbrachten keine Hinweise auf ein entwicklungstoxisches Potential.

5.5 Gentoxizität

5.5.1 *in vitro*

In Standardtests zur Prüfung der Mutagenität an Bakterien zeigte Naphthalin in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System (S9-Mix aus Leber von Ratten oder Hamstern) in allen untersuchten Stämmen von *Salmonella typhimurium* (Ames-Tests an TA97, 98, 100, 1535, 1537, 1538, TM677, UHT 8413 und 8414) bei Testung bis in zytotoxische Konzentrationsbereiche sowie in Tests auf DNA-Reparatur (SOS-Test) und auf Prophageninduktion in *Escherichia coli* durchweg keine mutagene oder gentoxische Wirkung. Ein einzelner positiver Befund im "Mutatox-Test" an *Vibrio fischeri* (seit 2007 *Aliivibrio fischeri*) in Anwesenheit von S9-Mix (aus Rattenleber) wird angesichts der fehlenden mutagenen Wirkung in allen Ames-Tests als nicht aussagekräftig angesehen (Brusick, 2008; IARC, 2002; Schreiner, 2003).

In der einzigen vorliegenden Mutagenitätsprüfung an Säugerzellen wurde bei MCL-5-Zellen (eine "metabolisch kompetente" B-lymphoblastoide Humanzelllinie) in Abwesenheit von S9-Mix keine mutagene Wirkung im TK- und HPRT-Locus beobachtet; ein Test in Anwesenheit von S9-Mix wurde nicht durchgeführt (IARC, 2002).

Naphthalin führte in Rattenhepatozyten weder zu einer vermehrten DNA-Reparatursynthese (UDS) noch zu DNA-Einzelstrangbrüchen (EPA, 2004). In J774A.1-Makrophagen kam es ab einer Naphthalinkonzentration von 200 µM zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme der DNA-Fragmentierung bei gleichzeitigem Anstieg der Konzentration an Superoxid- und Hydroxylradikalen, der außerdem mit einer gesteigerten Lipidperoxidation einherging (Bagchi et al., 1998b; Greim, 2001).

Naphthalin führte in CHO-Zellen in Abwesenheit von S9-Mix (aus Rattenleber) in einer von zwei Testreihen zu einer schwachen Erhöhung der Rate von Schwesterchromatidaustauschen

⁴ <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-10046-p.html>

(SCE), in Anwesenheit von S9-Mix brachte die erste Testreihe ein unklares Ergebnis, die zweite ein positives. Die SCE-Raten lagen bei der höchsten nicht zytotoxischen Konzentration 40 - 50 % über dem Niveau der Lösemittelkontrolle (DMSO); die Positivkontrollen zeigten in der höchsten nicht zytotoxischen Konzentration in allen diesen Testreihen etwa 10fach höhere SCE-Raten als Naphthalin (NTP, 2000). In Kulturen von Humanlymphozyten führte Naphthalin hingegen in An- und Abwesenheit von S9-Mix aus Menschenleber nicht zum vermehrten Auftreten von SCE (IARC, 2002).

In Anwesenheit von S9-Mix (aus Rattenleber) induzierte Naphthalin in CHO-Zellen Chromosomenaberrationen; ohne exogenes metabolisches Aktivierungssystem wurde kein derartiger Effekt beobachtet (NTP, 2000). In einer nur als Zusammenfassung veröffentlichten Untersuchung an 72 h alten Mäuseembryonen wurde die durch Naphthalin induzierte erhöhte Rate von Chromosomenaberrationen durch Zusatz von S9-Mix noch verstärkt (Gollahon et al., 1990).

Im Mikrokernstest an MCL-5-Zellen (s. o.) führte Naphthalin (30 µg/ml) zu einem signifikant vermehrten Auftreten von CREST-negativen Mikrokernen (Schreiner, 2003).

Recio et al. (2012) untersuchten menschliche TK6 Lymphoblasten über einen breiten Konzentrationsbereich (0,065-5 µM) auf Mikronuklei-Induktion unter Aktivierung des Metabolismus durch Rattenleber S9 Mix und GSH im nichtzytotoxischen und zytotoxischen Bereich. Sie fanden einen NOEL und eine BMCL₁₀ von ≥ 2,5 µM mit einem Anstieg der Mikronuklei in höherem Konzentrationsbereich ohne GSH-Supplementierung. Bei Zusatz von GSH wurde Zytotoxizität und Gentoxizität bis zu Konzentrationen von 500 µM unterbunden.

Kapuci et al. (2014) zeigten für Humanlymphozyten im TUNEL Assay konzentrationsabhängig DNA Fragmentierungen bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen für Naphthalin (ab 10 µM). Die Autoren sehen die DNA-Schädigung als Folge von oxidativem Stress und direkter DNA-Bindung.

Gentoxische Substanzen, bei denen eine Naphthalin-Gruppe in einer Seitenkette enthalten ist, reagieren deutlich stärker mutagen im AMES-Test als solche gentoxischen Substanzen ohne die Naphthalin-Gruppe. Die Autoren interpretieren dies als einen DNA-Interkalator-Effekt von Naphthalin (Banks et al., 2016).

Buchholz (2016) untersuchte olfaktorisches und respiratorisches Epithel von Ratten, Mäusen und Affen auf DNA- Addukte nach Exposition gegenüber Naphthalin im Vergleich zur Positivkontrolle Benzo(a) pyren. Bei allen Geweben war bei 250 µM Naphthalin eine deutlich erhöhte Anzahl von DNA-Addukten festzustellen. Allerdings konnte die Art der Addukte aus technischen Gründen noch nicht identifiziert werden und die Stabilität der Addukte wurde nicht erfasst. Es handelt sich DNA-Addukte im Zielgewebe (kanzerogene Effekte), allerdings war die Addukthäufigkeit nicht mit der Tumorzahligkeit korreliert.

Metabolite des Naphthalins

Im Ames-Test wirkte 1,2-Naphthochinon an *S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100 und TA104 (bis auf TA 104 nur in Abwesenheit von S9-Mix getestet) mutagen; die stärkste Wirkung wurde in TA100 beobachtet, gefolgt von TA97a und TA104. Keine mutagene Wirkung hatten 1,4-Naphthochinon und 1-Naphthol (an TA98, TA100, TA1535, TA1537) (EPA, 2004).

1,4-Dihydroxynaphthalin wirkte auf *S. typhimurium* TA2637 in Anwesenheit von S9 aus Rattenleber mutagen. Auf den Stamm TA104, der auf Mutationen infolge oxidativer DNA-Schäden anspricht, wirkte die Substanz in Abwesenheit von S9-Mix mutagen, wobei die Aktivität durch zugesetzte Katalase um etwa 50 % vermindert wurde (Cal EPA, 2004)⁵.

⁵ <https://oehha.ca.gov/media/downloads/air/comments/naphthcom32004.pdf> ; assessed 05/2017

Bei der Reaktion von 1,2-Naphthochinon mit isolierter DNA (aus Kalbsthymus) sind als Reaktionsprodukte stabile DNA-Addukte sowie instabile N³-Adenin- und N⁷-Guaninaddukte nachgewiesen worden; aus letzteren können durch Abspaltung der modifizierten Basen apurinische DNA-Bereiche entstehen. Eine entsprechende Reaktion wurde auch mit 1,2-Dihydroxynaphthalin bei Aktivierung durch Tyrosinkinase, Prostaglandin-H-Synthase oder Mikrosomen (aus 3-methylcholanthreninduzierter Rattenleber) beobachtet (Saeed et al., 2007).

1- und 2-Naphthol induzierten in Kulturen von Rattenleberzellen keine vermehrte DNA-Reparatursynthese (EPA, 2004). Kapuci et al. (2014) zeigten jedoch für Humanlymphozyten im TUNEL Assay DNA Fragmentierungen bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen für 1-Naphthol und 2-Naphthol (ab 25 µM). Die Autoren sehen die DNA-Schädigung als Folge von oxidativem Stress und direkter DNA-Bindung.

1,2-Dihydroxynaphthalin und 1,2-Naphthochinon induzierten in Kulturen von MCF-7-Zellen (einer Humanbrustkrebs-Zelllinie) DNA-Einzelstrangbrüche (Comet-Assay); die entsprechenden 1,4-Isomeren zeigten diese Wirkung nicht. Getestet wurde bei den höchsten Konzentrationen, die während der Inkubationszeit selbst noch nicht zytolethal wirkten. Diese Konzentrationen führten jedoch zu einem Absinken der intrazellulären GSH-Konzentration, und zu einem Anstieg der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), wobei die 1,4-Isomeren jeweils stärkere Effekte zeigten als die 1,2-Isomeren (Lin et al., 2007).

Sowohl 1,2- wie auch 1,4-Naphthochinon, nicht aber Naphthalin-1,2-oxid, führten in Humanlymphozyten in An- und Abwesenheit von S9-Mix zum vermehrten Auftreten von SCE (EPA, 2004).

1,4-Naphthochinon induzierte in MCL-5-Zellen (s. o.) keine Mutationen im TK- und HPRT-Locus), führte im Mikrokerntest (0,1 mg/l) jedoch zu einem signifikant vermehrten Auftreten von CREST-positiven Mikrokernen; das 1,2-Isomer wurde nicht untersucht (Schreiner, 2003).

5.5.2 *in vivo*

Eine Studie mit gegenüber Bitumen beruflich exponierten Personen zeigte vermehrt 8-oxodGuo-Addukte und DNA-Strangbrüche, wobei jedoch keine Korrelation zu Naphthalin-Metaboliten im Blut oder mit PAK-Konzentrationen in der Luft gefunden werden konnte (Marczynski et al., 2011).

Die Gentoxizität von Flugbenzin (Jet Propulsion Fuel JP-8) wurde bei Angehörigen der US-Air Force in Leukozyten mit dem Comet-Assay untersucht. Die Exposition lag bei 2,7; 63,6 und 643,9 µg/m³ Naphthalin. Es zeigte sich kein Hinweis auf DNA-Schädigung (Krieg et al., 2012).

Die Bindung von Naphthalin und mehrerer seiner Metaboliten (s. u.) an DNA wurde in der Haut von weiblichen SENCAR-Mäusen nach 4-stündiger dermaler topischer Applikation (500 und 1200 nmol, in Aceton) untersucht. Im ³²P-Postlabelling-Assay konnte die Bildung stabiler DNA-Addukte nachgewiesen werden (ca. 1 – 1,5 µmol/mol DNA-P, keine Dosisabhängigkeit). Außerdem wurden die instabilen N³-Adenin- und N⁷-Guaninaddukte des 1,2-Dihydroxynaphthalins nachgewiesen (letztere nur bei der höheren Dosis), aus denen durch Abspaltung der modifizierten Basen apurinische DNA-Bereiche entstehen können. Bei beiden Dosen überwog die Bildung stabiler gegenüber der Bildung der instabilen Addukte (Saeed et al., 2009)(Cavalieri, 2006⁶).

⁶ Cavalieri, E. From aromatic hydrocarbons to estrogens and then back to benzene and naphthalene. Naphthalene State-of-the-Science Symposium, Monterey, CA, October 9-12, 2006

In Rattenhepatozyten führte Naphthalin weder zu Einzelstrangbrüchen (orale Verabreichung von zweimal 359 mg/kg) noch zu einer gesteigerten DNA-Reparatursynthese (orale Verabreichung, 600 – 1600 mg/kg) (Greim, 1995).

Bei Mäusen wurde nach einmaliger Verabreichung von ≥ 32 mg/kg ($\geq 1/10$ LD₅₀) eine Fragmentierung der DNA in Leber- und Hirnzellen festgestellt (Rate gegenüber Kontrollen maximal verdoppelt); Mäuse mit defizientem p-53-Tumorsuppressorgen reagierten empfindlicher (Rate 4fach höher als bei Kontrollen) und ließen diesen Effekt bereits bei 3 mg/kg erkennen. Die erhöhte Rate der DNA-Fragmentierung ging mit einer erhöhten Lipidperoxidation in den Geweben einher (ATSDR, 2005; Bagchi et al., 2000; Greim, 2001). Auch bei Ratten führte die orale Verabreichung von Naphthalin (einmalig 1100 mg/kg: 1/2 LD₅₀ oder 110 mg/kg: 1/10 LD₅₀ über bis zu 120 Tagen) zu einem Anstieg von Lipidperoxidation und DNA-Fragmentierung in der Leber bzw. dem Gehirn der Tiere (Bagchi et al., 1998a; Greim, 2001). Da eine DNA-Fragmentierung auch im Zuge einer Apoptose als Folge einer toxischen Einwirkung auf Zellen auftritt, können diese Befunde nicht als Indiz auf eine primäre oder sekundäre gentoxische Wirkung⁷ von Naphthalin oder dessen Metaboliten gewertet werden.

Karagiannis et al. (2012) verabreichten eine Einmaldosis von 200 mg/kg Naphthalin intraperitoneal an C57/BL6 Mäuse und betrachteten Lungenfunktion, Schädigung des Respirationsepithels sowie DNA- Doppelstrangbrüche im Lungengewebe, 12-,24-,48- und 72-Stunden nach Exposition. Nach 12 Stunden wurden signifikante Epithelschäden beobachtet, die später geringer wurden. Nach 24 Stunden mit einem Maximum nach 48 Stunden wurden DNA-Strangbrüche gefunden. Bailey et al. (2016) sehen aufgrund der klaren Zytotoxizität und der Reihenfolge der Effekte, dass diese Zytotoxizität Voraussetzung der beobachteten Gentoxizität sei.

Meng et al. (2011) exponierten männliche und weibliche F344 Ratten (n=5/Gruppe) inhalativ gegenüber 0; 0,1; 1,0; 10 und 30 ppm Naphthalin für 13 Wochen (6h/d; 5d/w). es wurde die p53 Mutationsfraktion erfasst. Bei weiblichen Tieren ergaben sich keine signifikanten Änderungen gegenüber der Kontrolle. In männlichen Tieren zeigte sich bei 30 ppm eine signifikant herabgesetzte Mutationsrate im olfaktorischen und im respiratorischen Epithel. Im respiratorischen Epithel war ein dosisabhängiger Trend zu erkennen. Die Autoren vermuten, dass die Zytotoxizität im respiratorischen Epithel zu einem Verlust der p53 Mutation beigetragen haben könne. Die Autoren sehen in ihren Beobachtungen, dass keine direkte mutagene Aktivität für die Kanzerogenität von Naphthalin maßgeblich sei.

Zwei Untersuchungen an Swiss- bzw. CD-1-Mäusen erbrachten nach oraler Verabreichung (bis 500 mg/kg, Auswertung nach 24 h) sowie nach intraperitonealer Verabreichung (bis 250 mg/kg, Auswertung nach 30, 48, 72 h) keinen Hinweis auf eine Induktion von Mikrokernen. Im Mikrokerntest an Larven des Spanischen Rippenmolchs (*Pleurodeles waltl*) führte Naphthalin (bis 0,5 ppm im Hälterungswasser) zu einem schwach positiven Befund (im Vergleich zur Kontrolle etwa Verdoppelung der Rate an Mikrokernen in Erythrozyten) (Schreiner, 2003).

In einem "Wing-Spot-Test" an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* induzierte Naphthalin somatische Mutationen und Rekombinationen (Verdoppelung der Anzahl von "wing spots") (ATSDR, 2005). In anderen entsprechenden Untersuchungen führten die nicht kanzerogenen polyzyklischen Aromaten Phenanthren und Anthracen ebenfalls zu somatischen Mutationen und Rekombinationen (Brusick, 2008; Brusick et al., 2008).

⁷ Differenzierung primäre/ sekundäre Gentoxizität nach Leitfaden, Abschnitt 2.2. Primäre Gentoxizität: unmittelbare DNA-Interaktion durch Muttersubstanz (direkt) bzw. Metaboliten (indirekt), z.B. Addukte, Mutationen. Sekundäre Gentoxizität: initialer Schritt findet nicht an DNA statt (z.B. oxidativer Stress, Interferenz mit mitotischem Prozess etc.) (AGS, 2013)

Metabolite des Naphthalins

Orjuela et al. (2012) untersuchten in 113 fünfjährigen Kindern 1- und 2-Naphtholkonzentrationen im Urin in möglicher Korrelation zu Chromosomenaberrationen (CA) und Translokationen in Lymphozyten und fanden bei zweifacher Erhöhung der Urin-Naphtholkonzentration gegenüber der Kontrolle geschlechtsadjustierte Odds Ratios (OR) für CA von 1,63 (95% CI: 1,21; 2,19) für 1-Naphthol und von 1,44 (95% CI: 1,02; 2,04) für 2-Naphthol sowie für Translokationen OR (1-Naphthol): 1,55 (95% CI: 1,11;2,17) und OR (2-Naphthol): 1,92 (95% CI: 1,20-3,08). Die Autoren interpretieren dies als Naphthalin-induzierte dosisabhängige klastogene Effekte. Sie verweisen darauf, dass zwar 1-Naphthol im Urin auch von Carbarylexposition her stammen könne, dass jedoch 2-Naphthol im Urin eindeutig von Naphthalin her stamme. Bailey et al. (2016) verweisen jedoch darauf, dass andere PAK Metaboliten in der Studie nicht erfasst worden seien, die einen Einfluss auf das gentoxische Geschehen gehabt haben könnten. Deshalb sei es nicht möglich, den Anstieg der Chromosomenaberrationen auf die Naphthalinexposition zurückzuführen.

In zwei Studien wird nach Untersuchungen im COMET-Assay Naphthalin eine mögliche Spermien-DNA-Schädigung zugeordnet (Han et al., 2011; Meeker et al., 2007). Es werden jedoch jeweils unterschiedliche Metaboliten für diese Assoziation herangezogen (1-Naphthol; 2-Hydroxynaphthalin) und es ist anzunehmen, dass auch andere PAK zu den Effekten beigetragen haben. Aus diesem Grund ist eine Bewertung der Befunde derzeit nicht möglich.

Im Test auf Bildung von stabilen und instabilen DNA-Addukten in Hautzellen von SENCAR-Mäusen (s.o.) wurden nach Behandlung allen untersuchten Metaboliten (jeweils 500 nmol/Test an 1,2-Naphthochinon, 1,2-Dihydroxynaphthalin, 1-Naphthol und Naphthalin-1,2-dihydrodiol) stabile DNA-Addukte sowie auch die instabilen N3-Adenin- und N7-Guaninaddukte des 1,2-Dihydroxynaphthalins nachgewiesen. Am stärksten war die Adduktbildung mit 1,2-Naphthochinon, am geringsten mit Naphthalin-1,2-dihydrodiol. Im Vergleich zum N7-Guanin- wurde das N3-Adeninaddukt in erheblich geringerem Umfang nachgewiesen. Die Bildung stabiler DNA-Addukte war mit allen untersuchten Metaboliten geringer, die des N7-Guaninaddukts höher als mit Naphthalin selbst; die Bildung des N3-Adeninaddukts war (mit Ausnahme des Naphthalin-1,2-dihydrodiols) mit der bei einer äquimolaren Dosis an Naphthalin vergleichbar (Saeed et al., 2009)(Cavalieri, 2006⁸).

5.6 Kanzerogenität

5.6.1 Humandaten

Bei 15 Personen, welche 20 – 30 Jahre mit der Reinigung von Naphthalin beschäftigt waren, wurden insgesamt 7 Krebsfälle beobachtet, darunter 4 Fälle von Kehlkopfkrebs und je ein Fall mit Magenkarzinom, Blinddarmkarzinom und malignem Lymphom. Alle betroffenen Arbeiter waren Raucher und gleichzeitig gegenüber Teer, Dimethylphenol und Dichlorethylether exponiert, so dass keine verlässlichen Schlüsse hinsichtlich einer kanzerogenen Wirkung von Naphthalin gezogen werden können. In einer anderen Untersuchung von 23 Fällen kolorektaler Karzinome ohne Hinweise familiärer Polyposis zeigte sich, dass etwa 11 dieser Personen ein naphthalinhaltiges Mittel gegen anorektale Beschwerden eingenommen hatten; den übrigen Personen war nicht bekannt, ob sie ein derartiges Mittel erhalten hatten. Auch

⁸ Cavalieri, E. From aromatic hydrocarbons to estrogens and then back to benzene and naphthalene. Naphthalene State-of-the-Science Symposium, Monterey, CA, October 9-12, 2006

hieraus sind keine Aussagen zu einer kanzerogenen Wirkung von Naphthalin ableitbar (Greim, 1995; IARC, 2002). Eine neuerliche Auswertung epidemiologischer Daten durch Griego et al. (2008) ergab keine neuen verwertbaren Studien. Lewis (2012) sieht ebenfalls keine ausreichenden Humandaten für die Bewertung der Kanzerogenität von Naphthalin. Er berichtet eine zusätzliche Fall-Kontrollstudie, aus der sich kein erhöhtes Risiko auf Oropharyngeal-Krebs nach Naphthalinexposition ergibt. Die Studie ist jedoch wegen der schlechten Expositionscharakterisierung und der kleinen Anzahl von Fällen für eine qualifizierte Bewertung unzureichend. Es wird auch auf eine Studie von Magee et al. (2010, im Folgenden) verwiesen.

Tumoren des olfaktorischen Neuroepithels (im medizinischen Sprachgebrauch auch "Ästheseuroblastome" genannt), wie sie bei Ratten nach inhalativer Naphthalinexposition beobachtet werden (s.o.), stellen beim Menschen äußerst selten auftretende Neubildungen dar. Bis zum Jahre 2000 sind seit der Erstbeschreibung dieses Tumors im Jahre 1924 weltweit lediglich etwa 1000 derartige Fälle in der medizinischen Literatur beschrieben worden (Wittkamp, 2001). In einer Untersuchung in Südkalifornien lag die Inzidenz dieses Tumors in einer Bevölkerungsgruppe von 7 Millionen Einwohnern während eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren bei lediglich 1 – 2 Neuerkrankungen/Jahr, und für den Zeitraum 1973 – 2006 werden für die gesamten USA nur 910 Fälle von nasalen Tumoren berichtet, darunter 66 olfaktorische Neuroblastome (Magee et al., 2010). Es liegen keine Berichte vor, in denen dieser Tumor in Zusammenhang mit einer Naphthalinexposition gebracht wird. Die Autoren plädieren daher für eine Reevaluierung der EPA-Risikoquantifizierung (EPA, 1998), die weit höhere Fallzahlen voraussagt.

Nach Angaben der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) liegen mehrere berufliche Krebserkrankungsfälle vor, bei denen nach damaligem Verständnis eine Naphthalinexposition wahrscheinlich eine Rolle gespielt hat. Die Entschädigung der an Tumoren des Respirationstraktes (darunter auch des Larynx) Erkrankten erfolgte aufgrund der damaligen Öffnungsklausel nach § 551, Abs. 2, der Reichsversicherungsordnung (AGS, 2011).

Lewis (2012) suchten nach epidemiologischer Literatur zur Kanzerogenität von Naphthalin, fanden jedoch keine qualifizierten Studien, die einen entsprechenden Zusammenhang nahelegen würden.

5.6.2 Tierexperimentelle Daten

Inhalativ

Adkins et al. (1986)

In einer älteren Studie mit weiblichen A/J-Mäusen (je 30 Tiere/Dosis) führte die 6-monatige inhalative Exposition gegenüber 10 oder 30 ppm (52, 157 mg/m³) Naphthalin im Vergleich zur Kontrolle zu keiner signifikant erhöhten Inzidenz von Lungentumoren; allerdings traten unter der Naphthalinbehandlung vermehrt multiple Adenome auf (mehr Tumoren pro tumortragende Maus) (Greim, 1995; IARC, 2002). Wegen der kurzen Expositionsdauer und der hohen Sensitivität dieses Stammes für die Entstehung von Lungentumoren ist diese Studie für quantitative Krebs-Risikobewertungen nicht geeignet.

NTP (1992)

In einer 2-Jahres-Studie des NTP wurden B6C3F₁-Mäuse 6 h/d, 5 d/w für 104 Wochen gegenüber 0 ppm (75 Tiere/Geschlecht), 10 ppm (52 mg/m³, 75 Tiere/Geschlecht) oder 30 ppm Naphthalin (157 mg/m³, 150 Tiere/Geschlecht) exponiert. Bei beiden Naphthalinkonzentrationen war das Körpergewicht der Tiere im Vergleich zu der Kontrolle über die Studiendauer leicht vermindert, die Überlebensrate wurde durch die Naphthalinexposition nicht verkürzt. Bei den weiblichen Tieren der höheren Konzentrationsgruppe (30 ppm) traten signifikant häufiger benigne Lungentumore (bronchoalveoläre Adenome) auf, eines der Tiere entwickelte ein bronchoalveoläres Karzinom. Bei 10 ppm war die Inzidenz hingegen niedriger als in der Kontrollgruppe, und sowohl bei 10 ppm wie in der Kontrollgruppe lag die Inzidenz an Adenomen unterhalb derer von historischen Kontrollen. Bei männlichen Tieren traten nach Naphthalinbehandlung ebenfalls vermehrt Adenome und bei mehreren Tieren auch Karzinome der Lunge auf, die Inzidenzen waren jedoch auch bei der höheren Dosierung im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant erhöht. Beide Konzentrationen an Naphthalin verursachten bei beiden Geschlechtern starke nicht-neoplastische Schäden der Atemwege, und zwar dosisabhängig zunehmend bronchoalveoläre Entzündungen mit alveolärer Hyperplasie, Makrophagenansammlung und Lymphozyteninfiltration sowie bei praktisch allen naphthalin-exponierten Tieren leichte chronische Entzündungen der Nase sowie Hyperplasien des respiratorischen und Metaplasien des olfaktorischen Epithels (North et al., 2008; NTP, 1992).

Tabelle 8: Inzidenz von Tumoren und nicht-neoplastischen Lungenveränderungen bei Mäusen nach inhalativer Naphthalinexposition (North et al., 2008; NTP, 1992)

| Spezies, Stamm, Geschlecht, Versuchsdauer | Effekt | Konzentration | | | |
|--|------------------------|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | 0 | 10 ppm 52 mg/m ³ | 30 ppm 157 mg/m ³ | |
| Maus, B6C3F₁, 104 Wochen (6 h/d, 5 d/W.) | Lunge | | | | |
| | ♂ | Adenome | 7/70 | 15/69 | 27/135 ^b |
| | ♀ | | 5/69 | 2/65 ^a | 28/135* ^b |
| | ♂ | Karzinome | 0/70 | 3/69 | 7/135 ^b |
| | ♀ | | 0/69 | 0/65 | 1/135 ^a |
| | ♂ | Adenome + -karzinome | 7/70 | 17/69 | 31/135 ^b |
| | ♀ | | 5/69 | 2/65 | 29/134* ^b |
| | ♂ | bronchioalveolare Entzündungen | 0/70 | 21/69* | 56/135* |
| | ♀ | | 3/69 | 13/65* | 52/135* |
| | ♂ | Histiozyteninfiltration | 1/70 | 12/69* | 16/135* |
| | ♀ | Lymphozyteninfiltration | 11/69 | 21/65 ^b | 46/134* |
| | ♂ | Chronische Entzündung | 0/70 | 19/69* | 15/135* |
| | ♀ | | 3/69 | 13/65* | 52/134* |
| | ♂ | Granulomatose Entzündung | 0/70 | 19/69* | 15/135* |
| | ♀ | | 0/69 | 38/65* | 42/134* |
| | ♀ | Drüsenepithelentzündung | 1/69 | 3/65 | 15/134* |
| | Nasales Epithel | | | | |
| | ♂ | Entzündung | 0/70 | 67/69* | 133/135* |
| | ♀ | | 1/69 | 65/65* | 134/134* |
| | ♂ | Metaplasie des olfaktorischen Epithels | 0/70 | 66/69* | 134/135* |
| | ♀ | | 0/69 | 65/65* | 134/134* |
| | ♂ | Hyperplasie des respiratorischen Epithels | 0/70 | 66/69* | 134/135* |
| | ♀ | | 0/69 | 64/65* | 134/134* |

*: $p \leq 0,001$ im Vergleich zur Kontrolle; ^a: keine erhöhte Inzidenz im Vergleich zu historischen Kontrollen;
^b: positiver Trend ($p < 0,01$).

NTP (2000), Abdo et al. (2001)

In einer weiteren Inhalationsstudie des NTP wurden F-344-Ratten (49 Tiere pro Konzentration und Geschlecht) gegenüber 0, 10, 30 und 60 ppm (0, 52, 157 und 314 mg/m³) Naphthalin über 105 Wochen an 6 h/d, 5 d/w exponiert (Tabelle 9) (Abdo et al., 2001; NTP, 2000)). Die Körpergewichtsentwicklung der exponierten männlichen, nicht aber der weiblichen Tiere war gegenüber den Kontrollen leicht (< 10 %) vermindert. Die Überlebensdauer wurde durch die Exposition nicht verkürzt. Bei praktisch allen exponierten Tieren zeigten sich verschiedene nichtneoplastische Veränderungen der Nase in Form von Atrophien, Entzündungen, Hyper- und Metaplasien des olfaktorischen bzw. des respiratorischen Epithels. Nur in diesen beiden Geweben traten in den exponierten Gruppen Tumoren auf, und zwar maligne Neuroblastome des olfaktorischen Epithels sowie Adenome des

respiratorischen Epithels. Bei beiden handelt es sich um seltene Tumoren, die weder in der mitgeführten noch in den historischen Kontrollen des NTP jemals beobachtet worden waren.

Tabelle 9: Inzidenz von Tumoren der Nase und nicht-neoplastischen Veränderungen im nasalen Epithel bei Ratten nach inhalativer Naphthalinexposition (Abdo et al., 2001; NTP, 2000)

| Spezies, Stamm, Geschlecht, Versuchsdauer | Effekt | Konzentration | | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| | | 0 | 10 ppm 52 mg/m ³ | 30 ppm 157 mg/m ³ | 60 ppm 314 mg/m ³ | |
| Ratte, F344, 105 Wochen (6 h/d, 5 d/W.) | Olfaktorisches Epithel | | | | | |
| | ♂ | Neuroblastome | 0/49 | 0/49 ^b | 4/48 ^b | 3/48 ^b |
| | ♀ | | 0/49 | 2/49 ^b | 3/49 ^b | 12/49* |
| | ♂ | Atypische Hyperplasie | 0/49 | 48/49* | 45/48* | 46/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 48/49* | 48/49* | 43/49* |
| | ♂ | Atrophie | 3/49 | 49/49* | 48/48* | 47/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 49/49* | 49/49* | 47/49* |
| | ♂ | Chronische Entzündung | 0/49 | 49/49* | 48/48* | 48/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 47/49* | 47/49* | 45/49* |
| | ♂ | Hyaline Degeneration | 3/49 | 46/49* | 40/48* | 38/48* |
| | ♀ | | 13/49 | 46/49* | 49/49* | 45/49* |
| | Respiratorisches Epithel | | | | | |
| | ♂ | Adenome | 0/49 | 6/49* | 8/48* | 15/49* |
| | ♀ | | 0/49 | 0/49 | 4/49 | 2/49 |
| | ♂ | Hyaline Degeneration | 0/49 | 20/49* | 19/48* | 19/48* |
| | ♀ | | 8/49 | 33/49* | 34/49* | 28/49* |
| | ♂ | Hyperplasie | 3/49 | 21/49* | 29/48* | 29/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 18/49* | 22/49* | 23/49* |
| | ♂ | Hyperplasie der Becherzellen | 0/49 | 25/49* | 29/48* | 26/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 16/49* | 29/49* | 20/49* |
| | ♂ | Hyperplasie der Drüsen | 1/49 | 49/49* | 48/48* | 48/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 48/49* | 48/49* | 42/49* |
| | ♂ | Metaplasie der Drüsen | 0/49 | 3/49 | 14/48* | 26/48* |
| | ♀ | | 0/49 | 2/49 | 20/49* | 20/49* |
| ♂ | Metaplasie des Plattenepithels | 0/49 | 3/49 | 14/48* | 26/48* | |
| ♀ | | 0/49 | 2/49 | 20/49* | 20/49* | |

*: $p \leq 0,001$ im Vergleich zur Kontrolle; ^b: positiver Trend ($p < 0,01$).

Die Adenome zeigten eine irreguläre Gestalt, wuchsen exophytisch, waren gestielt oder saßen dem Gewebe breitflächig auf und verlegten bei einem Teil der Tiere teilweise die nasalen Atemwege. Das neoplastische Gewebe der Adenome war meist gut differenziert und zeigte einen drüsigen Aufbau mit fibrovaskulärer Hülle. Einige Adenome bestanden allerdings auch aus weniger gut differenzierteren Zellen mit großen Zellkernen und einem oder mehreren auffallenden Nucleoli (NTP, 2000).

oral

28 Ratten (BD I und BD III, etwa 100 d alt, keine näheren Angaben) wurden über das Futter gegenüber Naphthalin (gelöst in Öl) in Dosen von 10 – 20 mg/d an 6 d/w für 100 Wochen exponiert (durchschnittlich ca. 42 mg/kg · d) und bis zu ihrem Ableben beobachtet (mittlere Lebenszeit 800 d). Die histopathologische Untersuchung beschränkte sich auf "abnorme Gewebe", es zeigten sich keine erhöhten Tumorraten. Wegen kleiner Tiergruppen und ungenügender Datendokumentation sind diese Befunde als nicht valide zu betrachten (Greim, 1995; IARC, 2002).

dermal

In einer älteren Studie wurden Inzucht(SW)-Mäuse (Geschlecht nicht berichtet) lebenslang mit Benzol (25 Tiere) oder 0,5 % Naphthalin in Benzol (21 Tiere) zweimal pro Woche dermal behandelt. 170 unbehandelte Tiere dienten als Kontrollen. 5 Tumore des lymphatischen Systems bei den Tieren der Naphthalin-Gruppe wurden vermutlich durch das Lösungsmittel Benzol verursacht, denn derartige Tumoren traten auch in der Kontrollgruppe auf. Weiterhin traten in der gegenüber Naphthalin exponierten Gruppe gutartige Tumoren der Lunge (3 Tieren mit Lungenadenom) sowie der Niere auf (1 Tier mit Hypernephron), gegenüber 1 Tier mit Lungenadenom in der Benzolgruppe. Wegen der Mischexposition mit Benzol sind die Befunde hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung von Naphthalin nicht bewertbar. In einem Initiations-/Promotionsprotokoll zeigte Naphthalin einen hemmenden Effekt auf die Tumorinduktion durch Benzo[a]pyren (Greim, 1995).

subkutan

Bei Ratten, die mit Naphthalin behandelt worden waren (38 Tiere, Stamm, Alter und Geschlecht nicht berichtet, 500 mg Naphthalin/kg als 15 %-ige Lösung in Sesamöl, jeweils 7 Injektionen binnen 14 d über insgesamt 3,5 Monate), war die Mortalität infolge von Atemwegsinfekten stark erhöht. Nur 5/38 behandelten und 11/38 Kontrolltieren waren nach 12 Monaten und 0/38 bzw. 4/38 am Ende der Studie nach 18 Monaten noch am Leben. Bei den behandelten Tieren traten 5 Sarkome und ein Fibroadenom auf gegenüber je einem Sarkom und einem Fibroadenom in der Kontrollgruppe (IARC, 2002).

In einer anderen Untersuchung wurden nach subkutaner Verabreichung von 20 mg Naphthalin in "gereinigtem Öl" über 40 Wochen an 10 Ratten (BD I und BD III, 100 d alt, insgesamt 10 Tiere/Gruppe, keine weiteren Angaben) die Tiere bis zum natürlichen Tod nach im Mittel 700 Tagen beobachtet. Die histopathologische Untersuchung beschränkte sich auf "abnorme Gewebe", es wurden bei keinem Tier Tumoren festgestellt (IARC, 2002). Wegen der geringen Tierzahlen, der geringen Überlebensrate und der begrenzten Auswertungstiefe sind die Befunde dieser Studien als nicht valide zu betrachten.

intraperitoneal

CD-1-Mäuse erhielten am 1., 8. und 15. Tag ihres Lebens Injektionen von Naphthalin in DMSO, die Gesamtdosis betrug 1,75 µmol/Tier. Am 21. Tag wurden die Tiere entwöhnt. 31 männliche und 16 weibliche behandelte Tiere sowie je 21 männliche und weibliche Tiere der Lösemittelkontrolle überlebten zumindest die ersten 6 Monate. 52 Wochen nach Beginn der Untersuchung wurden die Tiere auf Organveränderungen hin untersucht. Im Vergleich zur Lösemittelgruppe konnte keine erhöhte Tumorzinzidenz bei den mit Naphthalin behandelten Tieren festgestellt werden (IARC, 2002).

In einer anderen Untersuchung erhielten 10 Ratten (BD I und BD III, etwa 100 d alt, keine näheren Angaben) wöchentliche Injektionen von 20 mg Naphthalin (als 2 %-ige Lösung in Öl) über insgesamt 40 Wochen und wurden bis zu ihrem Tod beobachtet (mittlere Lebenszeit 900 d). Die histopathologische Untersuchung beschränkte sich auf "abnorme Gewebe", dabei

wurden keine Tumoren gefunden (Greim, 1995; IARC, 2002). Wegen kleiner Tiergruppen und ungenügender Datendokumentation sind die Befunde dieser Studien als nicht valide zu betrachten.

5.6.3 *in vitro*-Daten

In verschiedenen *In-vitro*-Untersuchungen an Embryonalzellen von Ratten und Mäusen, Brustdrüsenzellen und 3T3-Fibroblasten von BALB/c-Mäusen, BHK-21C13-Nierenzellen des Syrischen Hamsters und diploiden WI-38-Humanfibroblasten (in Anwesenheit von S9-Mix) ließ Naphthalin, z.T. bei Testung bis in den zytotoxischen Konzentrationsbereich, kein Potential zur Zelltransformation erkennen (Greim, 1995). Nach oraler Verabreichung von 100 mg/kg an F344-Ratten mit partieller Hepatektomie war die Zahl von transformierten (γ -glutamyltransferase-negativen) Foci nicht erhöht (ATSDR, 2005).

6. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Der Stand des Wissens und bestehende Unsicherheiten und Lücken hinsichtlich des Wirkprinzips bei der Entstehung von Tumoren bei Mäusen und Ratten waren Gegenstand eines Expertensymposiums ("Naphthalene State-of-the-Science Symposium"), (Belzer et al., 2008; Bogen et al., 2008; Brusick et al., 2008; North et al., 2008).

Dabei sind folgende wesentliche Schlussfolgerungen gezogen worden:

- Das Auftreten von Tumoren im Nasengewebe der Ratten wird durch die gleichzeitige, histologisch nachweisbare fokale Zellproliferation erheblich verstärkt, wenn nicht überhaupt erst ermöglicht.
- Die erhöhte Inzidenz von Tumoren in der Lunge von Mäusen war bei einer Konzentration (30 ppm) zu verzeichnen, die in derselben Region der Lunge zytotoxisch wirkte, während bei einer weniger stark zytotoxischen Konzentration von 10 ppm keine signifikant erhöhte Tumorzinzidenz gefunden wurde.
- Die zytotoxischen Wirkungen von Naphthalin erfordern eine metabolische Aktivierung.
- Es bestehen deutliche gewebsregion- und speziesspezifische Unterschiede hinsichtlich der metabolischen Aktivierung von Naphthalin.
- Die Anatomie und Physiologie der Zielgewebe ist grundsätzlich bei Nagern, nichtmenschlichen Primaten und Menschen hinreichend gut genug verstanden, um speziesspezifische PBPK-Modelle für nasale und pulmonale Wirkungen zu parametrisieren.

Als kritische Bereiche, in denen bestehende Unsicherheiten geklärt werden müssen, um eine verbesserte Krebsrisiko-Abschätzung für den Menschen vornehmen zu können, wurden nach dem Symposium folgende angesehen:

- Zytotoxische Metaboliten des Naphthalins, deren Wirkungsmechanismen und Niedrigdosiseffekte, auch im Gewebe von nichtmenschlichen Primaten und im menschlichen Gewebe, sind aufzuklären,
- Inhalationsstudien an Mäusen, Ratten und Affen sind erforderlich, um Aufnahme und Metabolisierung von Naphthalin im Atemtrakt *in vivo* besser charakterisieren zu können,
- PBPK-Modelle zur inhalativen Exposition von Affen müssen in *In-vivo*-Studien in Verbindung mit Untersuchungen zur Zytotoxizität (s.o.) validiert werden, und
- *In-vivo*-Studien sind zur Validierung eines PBPK-Modells für Naphthalin beim Menschen erforderlich.

Es besteht kein Zweifel, dass starke lokale Entzündungsreaktionen, wie sie in den chronischen Studien bei praktisch allen Tieren auftraten, die Entstehung der Tumoren in den betroffenen Geweben begünstigen. Diese Wirkungen werden durch toxische Metabolite des Naphthalins verursacht. Unklarheiten bestehen jedoch darüber, inwieweit gentoxische Effekte von Naphthalin bzw. dessen Metaboliten an diesen Wirkungen beteiligt sind: Die MAK-Kommission (Greim, 2001) hat auf eine gentoxische Wirkung von Naphthalin *in vivo* geschlossen. In späteren Übersichtsarbeiten und Bewertungen wird eine ursächliche Beteiligung gentoxischer Wirkungen an der Tumorentstehung bezweifelt; die in einzelnen Untersuchungen beobachteten gentoxischen Wirkungen in Form von Induktion von Mikrokernen und Chromosomenaberrationen werden als Folgen einer zytotoxischen Wirkung von reaktiven Naphthalinmetaboliten angesehen, die erst bei Überschreitung eines Schwellenwerts auftreten sollen (Brusick, 2008; Schreiner, 2003). Diskutiert werden dabei sowohl eine zytotoxische Wirkung infolge der Bindung reaktiver Naphthalinmetaboliten an Proteine als auch infolge der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) durch ein enzymatisch

katalysiertes Redoxcycling der Naphthalinchinone, wobei ROS zu einer sekundären indirekten gentoxischen Wirkung durch oxidative DNA-Schädigung beitragen könnten.

Auf Basis einer Genexpressionsanalyse bei Ratten mit Exposition über 90 Tage gegenüber Naphthalin zeigt sich insbesondere eine Relevanz von oxidativem Stress bei 10 und 30 ppm inhalativer Exposition (Clewell et al., 2014). Auch bei Mäusen mit intraperitonealer Naphthalinexposition wurden Metabolomics-Marker für oxidativen Stress gefunden, unter anderem die verstärkte Exhalation von Ethan (Hong et al., 2014).

In neueren Untersuchungen konnte eine Bindung von Naphthalinmetaboliten (1,2-Naphthochinon) an DNA und die Bildung von instabilen Purinbasen-Addukten in der Haut von SENCAR-Mäusen nachgewiesen werden (Saeed et al., 2009; Saeed et al., 2007). Es ist bisher nicht untersucht, ob derartige Reaktionen auch in den Zielzellen der kanzerogenen Effekte stattfinden und dort Mutationen verursachen können und inwieweit diese ursächlich an einer kanzerogenen Wirkung beteiligt sind. Die N⁷-Guanin Addukte werden als nicht stabil angesehen (Bailey et al., 2016). Kim et al. (2000) zeigten stabile N⁶-Addukte von dem Tetradiolepoxide von Naphthalin. Die Relevanz dieses Metaboliten wird jedoch bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen und ohne gravierende GSH-Depletion als gering eingeschätzt (Bailey et al., 2016).

Bailey hat die in vitro- Studie von Buchholz (2016) mit erhöhten DNA-Addukten im Zielgewebe von Mäusen und Ratten sowie in den Atemwegen von Affen noch nicht berücksichtigt. Diese Studie beinhaltet Unsicherheiten über die Identität der Addukte und zur Stabilität und ist deshalb noch unzureichend, um mechanistische Schlussfolgerungen zu ziehen, begründet jedoch einen Verdacht auf einen gentoxischen Mechanismus. Die Autoren kündigen Folgeauswertungen an.

Die beobachteten Speziesunterschiede (Ratte, Maus) in der Kanzerogenität sind nicht durch unterschiedlicher Resorptionsraten bestimmt (Morris, 2013). Im Atemtrakt bei Ratten sind unterschiedliche CYP450-Isoenzyme relevant. Außerdem wird für die Ratte ein Zusammenhang mit der Bildung von Chinon-Iminen als Metaboliten von Naphthalin diskutiert, die für die Rattentumoren für die Tumoren im Respirationstrakt verantwortlich sein könnten, deren Relevanz beim Menschen jedoch als unwahrscheinlich angesehen werden (Piccirillo et al., 2012).

Eine neuerliche Arbeit bei Epoxidhydrolase-defizienten Mäusen (Carratt et al., 2016) zeigt, dass auch anderen Metaboliten eine relevante Rolle bei der Zytotoxizität und daraus folgender Kanzerogenität von Naphthalin zukommen könnte. Die Autoren schlussfolgern: „The 1,2-[naphthoquinone] is often suspected of being the toxic metabolite of [naphthalene]; however, our results suggest that other metabolites, perhaps a [naphthalene]-epoxide or the 1,4-[naphthoquinone], or a pathway that is currently unknown, may be contribute to intrapulmonary toxicity and subsequent carcinogenesis.”

Recio et al. (2012) konnten eine Effektschwelle für Gentoxizität (Mikronuklei) in vitro in Humanzellen zeigen, die abhängig von der Metabolisierung (Rattenleber-S9-Mix) und vom Glutathiongehalt (Glutathiontransferaseaktivität) war. Die Autoren betonen, dass geeignete in vivo-Daten fehlen, um quantitative Aussagen zu einer möglichen Effektschwelle für Gentoxizität beim Menschen abzuleiten.

Kokel et al. (2006) zeigten in einer Studie mit *Caenorhabditis elegans* eine Apoptosehemmung durch Naphthalin als einen möglichen Mechanismus der Tumorpromotion.

Bailey et al. (2016) vermuten auf Basis einer aktuellen und umfangreichen Analyse der substanzspezifischen Datenlage ebenfalls, dass ein nicht-mutagenes Wirkprinzip bei der Kanzerogenese von Naphthalin maßgeblich ist. Inhaliertes Naphthalin wird danach beim

Menschen wahrscheinlich nur begrenzt im Atemtrakt metabolisiert, jedoch stark in der Leber. Es ist unwahrscheinlich, dass Metaboliten, die in der Leber gebildet wurden, zur Kanzerogenese im Atemtrakt des Menschen beitragen. Trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten zum Mechanismus erwarten die Autoren eine Kanzerogenität erst bei „hohen zytotoxischen“ Konzentrationen. Die verfügbaren Daten sind danach aber bisher unzureichend, um einen spezifischen MoA zu identifizieren. Es wird erwartet, dass zahlreiche Enzyme beim Kanzerogeneseprozess eine Rolle spielen und verschiedene Metaboliten involviert sind. Die Relevanz der Beobachtungen im Versuchstier für den Menschen sei nicht auszuschließen, jedoch unklar. Unter anderem müsse geprüft werden:

- Die Relevanz der im Explantat von Affen vorgefundenen Proteinaddukte (Van Winkle, 2014; Van Winkle et al., 2014) beim Nager und im Menschen in vivo,
- das Ausmaß der Glutathiondepletion bei der Ratte bei weniger als 1 ppm Expositionshöhe und Abschätzung des entsprechenden Schwellenwerts als BMD,
- die mechanistischen Unterschiede der Beteiligung von CYP2A13 und CYP2A5 gegenüber CYP2F im Metabolismus von Naphthalin,
- mehr zum Verständnis der Tumoren in der Maus nach Naphthalinexposition,
- der Einfluss von Polymorphismen auf die Intraspeziesvariabilität bei Naphthalin.

Zusammengefasst sprechen die Befunde dafür, dass im Wesentlichen zytotoxische Effekte und dadurch hervorgerufene Entzündungsreaktionen maßgeblich für die beobachtete krebs-erzeugende Wirkung bei Mäusen und Ratten sind. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sekundär genotoxische Wirkungen von Naphthalin-Metaboliten zu der kanzerogenen Wirkung von Naphthalin in hohen Konzentrationen beitragen.

7. Ableitung eines AGW und Abschätzung der kanzerogenen Wirkstärke

7.1 Nichtkanzerogene Effekte

Die Ableitung eines AGW für nichtkanzerogene Wirkung beinhaltet die Bewertung von respirationstoxischen Effekten als kritischen Endpunkt. Hierfür liegen tierexperimentelle Daten und Humanstudien vor. Andere Endpunkte (insbesondere die hämatotoxische Wirkung) wurde erst bei höheren Konzentrationen beobachtet.

Hinsichtlich der Reproduktionstoxizität liegen zwar Hinweise aus Humanstudien vor, nachdem Spermienparameter Veränderungen bei erhöhten Metaboliten- Konzentrationen von Naphthalin im Urin bei Personen zeigten, die wegen Fertilitätsproblemen in klinischer Behandlung waren (Yang et al., 2017). Da jedoch eine Koexposition mit anderen PAK bestand, reichen die Hinweise nicht dafür aus, ein reproduktionstoxisches Potenzial von Naphthalin anzunehmen, da zu den gleichen Metaboliten auch von fehlenden Zusammenhängen berichtet wird (Xia et al., 2009) und da auch tierexperimentelle Daten hier keine entsprechenden Anhaltspunkte ergaben.

7.1.1 Tierexperimentelle Studien

Bailey et al. (2016) berechneten unter Verwendung des pharmakokinetischen Modells von Campbell et al. (2014) eine HEC für nichtkanzerogene Effekte in der Ratte von 3,3 mg/m³ nach Umrechnung auf 24 Stunden Exposition über 7 Tage/Woche, wobei dieser Wert die niedrigste BMDL₁₀ darstellt (Hyperplasie, männliche Ratte). Der Wert entspricht nach Rückrechnung auf den Arbeitsplatz einer Konzentration von 9,24 mg/m³ (x20m³/10m³; x7 Tage/5 Tage pro Woche) und wurde aus einer 90-Tagesstudie gewonnen. Sehr ähnliche BMDL-und HEC-Werte (HEC: 3,3 ppm entsprechend 16,5 mg/m³ für 6h-Exposition der Ratte, bezogen auf 8 Stunden: HEC-BMDL₁₀ =8,25 mg/m³) werden auch auf Basis einer Studie zu Transkriptionsantworten in der Studie des Hamner-Instituts, Research Triangle Park (Clewell et al., 2014; Dodd et al., 2012) gefunden und errechnet.

Ausgehend von diesem POD (9,24 mg/m³) wären folgende Extrapolationsfaktoren zu diskutieren, um einen AGW zu ermitteln:

- Extrapolation auf chronische Expositionsdauer. Die Daten aus Tabelle 6 sprechen nicht eindeutig gegen einen Zeitextrapolationsfaktor von 2; das Auftreten von Adenomen im respiratorischen Epithel von Ratten nur nach chronischer Expositionsdauer lassen kein Abweichen vom Default-Zeitextrapolationsfaktor zu.
→ Faktor 2
- Intraspeziesvariabilität beim Menschen: gegenüber Default von 5 (Inter- und Intraspeziesvariabilität) reduzierter Faktor 3, da keine Interspeziesvariabilität einbezogen werden muss.
→ Faktor 3
- Die BMDL₁₀ wurde modelliert und entspricht einem NOAEC bei den experimentellen Daten. Demnach ist eine 10% Effektzinzidenz beim POD möglich. Wegen der sehr schlechten Modellierung (vgl. Abbildung 4 (D) in Bailey et al., 2016) wird jedoch dem experimentellen Wert (BMDL₁₀ = NOAEC = POD) der Vorzug

gegeben und kein zusätzlicher Faktor zur Abschätzung einer Effektschwelle herangezogen.

→ Faktor 1

Bei Berücksichtigung dieser Faktoren ergäbe sich ein (zunächst nur versuchsweise abgeleiteter) AGW von $(9,24:6=)$ $1,54 \text{ mg/m}^3$

7.1.2 Humandaten

Sucker et al. (2016) berichten in einer Querschnittsstudie von einem NOAEC (marginale Effekte, leicht erhöhte subjektive Symptome „unangenehmer Geruch“, „Augen-/Nasenbeschwerden“) bei $\geq 2,46 \text{ mg/m}^3$ (arithmetischer Mittelwert: $6,97 (\pm 3,10) \text{ mg/m}^3$ bei einem Kollektiv von „Hochexponierten“ ($n=22$). Die Biomonitoring-Werte (Summe 1- und 2-Naphthol) lagen bei diesem Teilkollektiv bei $1489 \pm 999 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Ausgehend von diesem POD ist ein Faktor 3 zum Schutz empfindlicher Personengruppen (Default) anzunehmen. Ein Abweichen vom Default erscheint nicht angemessen (begrenzte Personenzahl, nur 1 Geschlecht getestet, wirksames Agens ist ein Metabolit, wodurch eine Variabilität zwischen Personen in der Enzymausstattung anzunehmen ist).

Es ergibt sich ein (zunächst nur versuchsweise abgeleiteter) AGW von $7/3= 2,3 \text{ mg/m}^3$.

7.1.3 Aggregierte Betrachtung:

Die Extrapolation auf Basis der Daten im Tierversuch (Abschnitt 7.1.1) und auf Basis der Humandaten (Abschnitt 7.1.2) passen sehr gut zusammen:

- Vorläufiger AGW (Humandaten, nichtkanzerogene Effekte) $2,3 \text{ mg/m}^3$
- Vorläufiger AGW (Tierexperimentelle Daten, nichtkanzerogene Effekte) $1,54 \text{ mg/m}^3$, nach Berücksichtigung von Speziesdifferenzen (basiert auf humanäquivalente Konzentrationen).

In dieser Situation erfolgt die abschließende AGW-Ableitung auf Basis der Humandaten. Bei den Humandaten ist eine kleinere Extrapolationsstrecke erforderlich, so dass auch ein möglicher Einfluss des aggregatzustands von Naphthalin (Aerosole, gasförmig?) sicherer dem Expositionsszenario am Arbeitsplatz entspricht (hier könnten Unterschiede bei der höheren absoluten Konzentration im Tierversuch zu berücksichtigen sein). Die Daten aus dem Tierversuch stützen jedoch den abgeleiteten Wert. Nach Abrundung ergibt sich ein

AGW von 2 mg/m^3 (0,4 ppm).

Dieser AGW bietet zugleich ausreichende Sicherheit vor einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von Naphthalin (vgl. Abschnitt 7.2).

7.2 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

Qualifizierte Daten aus epidemiologischen Untersuchungen liegen nicht vor. Im Tierversuch wurden nach inhalativer Exposition gegenüber Naphthalin Lungentumoren bei Mäusen und Tumoren im Nasenepithel von Ratten beobachtet.

Es bestehen speziesspezifische Unterschiede im Metabolismus von Naphthalin zwischen Mäusen und Menschen, wobei bei Mäusen im Vergleich zu Menschen von einer stärkeren metabolischen Aktivierung und geringeren Detoxifizierung der Metaboliten in der Lunge auszugehen ist (Cruzan et al., 2009). Die Befunde zur Lungenkrebs erzeugenden Wirkung von Naphthalin bei Mäusen werden daher für eine quantitative Krebsrisikoabschätzung und Ableitung einer ERB beim Menschen nicht herangezogen.

Die bei Ratten nach inhalativer Naphthalinexposition auftretenden Neuroblastome des olfaktorischen Epithels sowie die Adenome des respiratorischen Epithels stellen beim Menschen sehr seltene Tumoren dar, bei denen ein Zusammenhang mit einer Naphthalinexposition nicht bekannt ist.

Gemäß Kapitel 3.1, Abs. (3) des Leitfadens (AGS, 2013) spricht eine "Tumorlokalisation, die von den Beobachtungen aus epidemiologischen Studien beim Menschen abweicht, [nicht] gegen deren Humanrelevanz... Die resultierende Risikoquantifizierung ist jedoch als unsicherer zu betrachten." Dies trifft auf die genannten Tumoren bei Ratten zu.

Allerdings ist nach übereinstimmender Bewertung aus neueren Untersuchungen zum Wirkprinzip ein nicht-mutagener Wirkmechanismus bei der Kanzerogenese anzunehmen, der zudem nur in höheren Konzentrationen, die bereits deutlich zytotoxisch sind, relevant sein dürfte (Bailey et al., 2016). Nach dem Ansatz von Bailey et al. bestehen zwar relevante Lücken im Verständnis zum „mode of action“ bei der Kanzerogenese, andererseits kann mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei Naphthalin um ein Schwellenwertkanzerogen handelt. Diese Annahme wird unter anderem durch die Genexpressionsdaten aus dem Tierversuch gestützt, die einen empfindlichen Parameter auf Vorläufereffekte einer möglichen Kanzerogenität darstellen (Bailey et al., 2016; Clewell et al., 2014) und die erst in Konzentrationen relevante Veränderungen zeigen, die bei der Ableitung des AGW für nichtkanzerogene Effekte berücksichtigt sind. Der im Default im Leitfaden angesetzte zusätzliche Sicherheitsfaktor bei Schwellenwertkanzerogenen ist insofern implizit berücksichtigt,

- a) weil auch empfindlichere Parameter als die zytotoxische Wirkung für die AGW-Ableitung (nichtkanzerogene Wirkung) beachtet wurden,
- b) weil eine Risikoquantifizierung auf Basis der im Tierexperiment gezeigten Adenome im respiratorischen Epithel bei Modellierung einer sublinearen Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Berücksichtigung pharmakokinetischer Überlegungen zur geringeren Empfindlichkeit des Menschen gegenüber der Ratte beim oben vorgesehenen AGW nur auf ein sehr niedriges Krebsrisiko im Bereich $< 4:10000$ ergeben würde (nicht gezeigt).

Vor diesem Hintergrund wird auf eine ERB-Ableitung verzichtet und von einem Schwellenwertkanzerogen ausgegangen, bei dem die vorsichtig abgeleitete Schwelle auf Basis nichtkanzerogener Wirkungen im Respirationstrakt der Ratte zugleich als Schwelle für mögliche Kanzerogenität angesehen wird. Diese Wirkschwelle entspricht dem auf Basis der Humandaten abgeleiteten AGW.

7.3 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Es liegen mehrere Bewertungen zur nichtkanzerogenen und kanzerogenen Wirkstärke und zur Einstufungsfrage von Naphthalin hinsichtlich der krebserzeugenden Wirkung vor, die insbesondere bei Berücksichtigung neuerer Daten zu ähnlichem Ergebnis wie bei der vorliegenden AGW-Ableitung führen.

ECHA (2017)

In der veröffentlichten Version der REACH-Registrierungsdaten werden eine Einstufung von Naphthalin in die Verdachtskategorie für Kanzerogenität (Canc.Cat. 2; H351) und der H-Satz H302 (Gesundheitsschädlich bei Verschlucken) dokumentiert. Diese Einstufung entspricht der harmonisierten Einstufung für humanrelevante Endpunkte. Es wird ein DNEL von 25 mg/m³ für den Arbeitsplatz (Langzeit) angegeben, wobei dieser mit Humanerfahrung, bestehenden internationalen Arbeitsplatzgrenzwerten und der Anwendung der ECHA-Guidance R.8 (2012) begründet wird. Die Frage eines auf Basis der Kanzerogenität abgeleiteten DNEL oder DMEL wird nicht erörtert.

NTP (2016)

NTP bewertet im 14. „Report on Carcinogens“ Naphthalin als wahrscheinliches Humankanzerogen („reasonable anticipated to be a human carcinogen“). Es wird insbesondere auf die Ergebnisse im Tierexperiment von den beiden NTP-Studien verwiesen (NTP, 1992; 2000), die schlechte Datenlage aus Humanerfahrungen erwähnt und die widersprüchliche Datenlage zur Gentoxizität auf Basis älterer Quellen (vor 2002) dokumentiert. Der Bericht berücksichtigt keine neueren experimentellen Daten, Modellierungen und Bewertungsansätze.

CoRAP (ECHA, 2015)

Naphthalin wurde bereits 2003 im Rahmen der Altstoffbewertung durch das ECB bewertet (ECB, 2003, Rapporteur UK). In einer „Justification for the selection of a substance for CoRAP inclusion“ wird auf aktualisierte Bewertungen durch SCOEL und den deutschen AGS verwiesen und eine relevante Diskrepanz zwischen bestehendem DNEL und den Befunden in den tierexperimentellen Studien zur Respirationstoxizität vermerkt. Außerdem seien möglicherweise die Expositionsannahmen der ECB-Bewertung veraltet, so dass eine Absicherung der Vorgaben (RCR < 1) erforderlich sei. Das Begründungspapier von 2015 enthält keinen Hinweis auf eine Überprüfung der derzeit bestehenden Kanzerogenitätsbewertung.

Alberta Government (2015)

In einer neuerlichen Bewertung einer kanadischen Behörde zur Begründung eines Luftqualitätswerts wird davon ausgegangen, dass zwar einige Hinweise auf Gentoxizität bestehen, jedoch wahrscheinlich ein nicht-gentoxischer Mechanismus für die krebserzeugende Wirkung im Tierversuch verantwortlich ist. Einige neuere Studien (wie die von Dodd et al., 2012) sind in der Dokumentation noch nicht eingeschlossen. Eine abschließende Schlussfolgerung (Humanrelevanz der Kanzerogenität, Schwellenwert für respirationstoxische Effekte) wird nicht gezogen.

ANSES (2013)

Die „Agence nationale de sécurité alimentation, environnement, travail“ (ANSES) hat kürzlich (2013) eine Bewertung von Naphthalin für den Umweltbereich vorgenommen. Die Frage eines gentoxischen Wirkmechanismus wird als nicht eindeutig geklärt betrachtet. Es wird unterstellt, dass Naphthalin wie ein gentoxisches Kanzerogen ohne Schwellenwert zu behandeln sei (bei niedriger Bewertung der Verlässlichkeit). Als „Valeurs toxicologiques de Référence“ (VTR) werden für die Allgemeinbevölkerung ausgewiesen:

- a) Ein Wert für nichtkanzerogene Effekte basierend auf respirationstoxischen Effekten (olfaktorisches und respiratorisches Epithel) in der F344 Ratte (NTP, 2000) mit POD von 52 mg/m³ (LOAEC) und einem Gesamtextrapolationsfaktor von 250, nach Umformung auf kontinuierliche Exposition (24h, 7d/w). Die humanäquivalente Konzentration wird identisch zur Konzentration im Versuchstier angenommen.
- b) Risiken für Kanzerogenität auf Basis der in der gleichen NTP-Studie beobachteten Neuroblastome in der Ratte (NTP, 2000) mit einer BMDL₁₀ von 99,6 mg/m³ (auch als Humanäquivalent) mit einem unit risk von $5,6 \times 10^{-3} / \text{mg/m}^3$.

Dabei wurden auch u.a. die Bewertung der HCN (2012), die Ergebnisse des Naphthalin-Expertensymposiums 2008 sowie die Arbeiten von Rhomberg et al. (2010) zur Kenntnis genommen, jedoch inhaltlich nicht diskutiert. Nach IFA (2017) wird auch in Frankreich ein OEL von 50 mg/m³ geführt.

Innenraumkommission (Ad-hoc-AG, 2013)

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden veröffentlichte 2013 einen Innenraumrichtwert für Naphthalin. Als Ausgangspunkt (POD) für die Bewertung wurde die Studie von Dodd et al. (2012) mit subchronischer Exposition von Ratten und den dort beobachteten respirationstoxischen Effekten, wobei ein NOAEC von 1 ppm (5 mg/m³) angenommen wurde. Es wurde ein Zeitextrapolationsfaktor von 2 eingesetzt, ein Interspeziesfaktor von 1 (keine HEC-Berechnung über pharmakokinetische Modellierung), ein Intraspeziesfaktor von 10 und eine „Kinder“-faktor von 2 (entsprechend den methodischen Defaultvorgaben des „Basisschemas“ der Kommission für das Innenraumszenario) und ein weiterer Anpassungsfaktor, da die F344-Ratte als weniger sensitiv im Vergleich zur Sprague-Dawley-Ratte gewertet wird. Für die Kanzerogenität erfolgt keine gesonderte Bewertung unter Hinweis auf eine Bewertung von Meng et al. (2011): „Diese Ergebnisse [sprechen] eher für die Annahme einer sekundären als einer primären gentoxischen Wirkung von Naphthalin.“

Gezondheidsraat Nederlande (HCN, 2012)

In der niederländischen Bewertung wird die Kanzerogenität von Naphthalin im Tierversuch bestätigt (insbesondere für die Ratte). Es wird ein nicht-gentoxischer Mechanismus der Kanzerogenese angenommen. In Anlehnung an eine Bewertung von Rhomberg et al. (2010) wird jedoch die Humanrelevanz der im Tier beobachteten kanzerogenen Effekte in Frage gestellt, da eine deutliche Glutathiondepletion als Voraussetzung anzunehmen und nur im Tierexperiment zu erwarten sei. Entsprechend stuft der Gesundheitsrat die Datenlage als unzureichend für eine Bewertung des kanzerogenen Potenzials ein (Kategorie 3) (HCN, 2012). Ein Arbeitsplatzgrenzwert wird in dieser Dokumentation nicht ermittelt. Nach IFA (2017) wird auch in den Niederlanden ein OEL von 50 mg/m³ geführt.

SCOEL (2010)

Der "Wissenschaftliche Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen" der EU (**SCOEL**) hat Naphthalin als wahrscheinlich nicht-genotoxisches Kanzerogen eingestuft, für das ein praktischer Schwellenwert befürwortet und ein gesundheitsbasierter Grenzwert vorgeschlagen werden können. „The majority of arguments are towards a classification of naphthalene as a non-genotoxic carcinogen, for which a OEL may be established” (SCOEL, 2010). Dieser Wert wird jedoch noch nicht ausgewiesen, weil zum Zeitpunkt der Bewertung durch SCOEL einige relevante Daten fehlten, worauf SCOEL mit Bezug auf eine Veröffentlichung von Small et al. (2008) hinweist.

Cal-EPA (2009)⁹

Das OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) der kalifornischen Umweltbehörde Cal-EPA hat auf Basis der Studie des NTP (2000) an Ratten mittels eines LMS (Linearized Multistage) Modells ein Unit Risk von $3,4 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,034 pro mg/m^3) abgeleitet. Bei der Berechnung wurde sowohl die Inzidenz von Adenomen im respiratorischen Epithel wie auch von Neuroblastomen im olfaktorischen Epithel bei männlichen Ratten berücksichtigt. Letztere tragen zum Unit Risk jedoch nur in untergeordnetem Maß bei, ohne deren Berücksichtigung ergibt sich ein Unit Risk von 0,030 pro mg/m^3 .

Von der Cal EPA wurden außerdem quantitative Risikoabschätzungen mittels Benchmarkberechnungen (Multistage oder quantal-lineares Modell) vorgenommen. Dabei ergibt sich für nasale (respiratorische und olfaktorische) Tumoren bei männlichen Ratten ein LED_{10} von 8,1 mg/m^3 und ein Unit Risk von 0,031 pro mg/m^3 . Bei der Bewertung des Verfahrens ist zu beachten: a) die Ausklammerung von vorzeitig gestorbenen Tieren aus der Basis für die Berechnung der Krebsinzidenz (die Überlebensrate bei den exponierten und den Kontrolltieren war jedoch vergleichbar), b) die Aggregation aller Tumorlokalisationen (kombiniert), c) die Berücksichtigung eines Vertrauensbereichs für die BMD_{10} .

Die auf Basis der nasalen Tumoren bei weiblichen Ratten bzw. Lungentumoren bei weiblichen Mäusen mittels LMS oder Benchmarkverfahren errechneten Unit Risks weisen durchweg geringere Risiken aus.

Auf Basis dieser Krebsrisiko-Abschätzung wird vom OEHHA für Arbeitsplatzexposition (5 d/Woche, 50 Wochen/a, 40 Arbeitsjahre, 10 m^3 Atemvolumen/Schicht) ein 1:1000-Risiko bei 0,03 ppm (0,15 mg/m^3) abgeleitet (Alexeeff, 2009). Wegen der fehlenden Umrechnung auf eine Humanäquivalente Konzentration und wegen der Linearitätsannahme überschätzt diese Rechnung das Krebsrisiko von Naphthalin.

Cal/OSHA (2008)

Die kalifornische Arbeitsschutzbehörde (Division of Occupational Safety and Health: DOSH oder Cal/OSHA) hat in einem Entwurf zur Bewertung der Exposition mit Naphthalin am Arbeitsplatz vorgeschlagen, keine Risikobewertung auf Basis der im Tierversuch beobachteten Tumoren vorzunehmen, da diese Effekte als sekundäre Folgen der zytotoxischen Wirkungen betrachtet werden sollten und quantitative Krebsrisiko-Abschätzungen nicht im Einklang mit beobachteten Tumorinzidenzen beim Menschen stehen. Stattdessen wird vorgeschlagen, einen gesundheitsbasierten Wert abzuleiten. Als Grundlage wird eine LOAEC von 10 ppm (50 mg/m^3) für Hyperplasien des nasalen Epithels aus der Kanzerogenitätsstudie des NTP an Mäusen (NTP, 1992) zur Bewertung nichtkanzerogener Wirkung herangezogen,

⁹ <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixb.pdf>; assessed 05/2017; ##zitat in Referenz##

von dem mit einem Faktor 10 auf einen NOAEC extrapoliert und auf Arbeitsplatzexposition (von 6 h/d auf 8 h/d) umgerechnet wird. Mit Hinweis auf toxikokinetische Befunde und auf vergleichende Untersuchungen zur Proteinbindung von Naphthalinmetaboliten im nasalen Epithel von Ratten und Affen wird ein Interspeziesfaktor von 1 als ausreichend angesehen und zur Ableitung herangezogen. Damit ergibt sich ein OEL von 0,75 ppm (3,9 mg/m³) (Cal/OSHA, 2008). Als stützend für einen abgeschätzten NAEC von 1 ppm wird ein NOAEC (akut) in der Maus genannt.

ATSDR (2005)

ATSDR hat für die chronische Inhalation auf Basis eines LOAEL von 10 ppm in einer chronischen Studie an Ratten (NTP, 2000) einen MRL (minimal risk level) von 3 µg/m³ für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet. Dazu wurde der LOAEL von 10 ppm mithilfe der jeweiligen Quotienten von extrathorakalen Minutenvolumen : Atemwegsoberfläche bei Ratten und Menschen in einen humanäquivalenten LOAEL von 0,2 ppm (1 mg/m³) umgerechnet und ein Extrapolationsfaktor von 300 verwendet (10 zur Extrapolation auf einen NOAEL, 3 zur Interspeziesextrapolation, 10 für Interspeziesextrapolation).

IARC (2002)

Die IARC (2002) sieht für Naphthalin die Evidenz für eine kanzerogene Wirkung auf Basis von Befunden bei Menschen als inadäquat und auf Basis tierexperimenteller Studie als ausreichend ("sufficient evidence") an. In der Gesamtbewertung wurde Naphthalin als mögliches Humankarzinogen eingestuft (Gruppe 2B). Eine quantitative Risikoabschätzung wurde nicht vorgenommen.

DFG, MAK-Kommission (2001)

Von der MAK-Kommission (Greim, 2001) wurde Naphthalin aufgrund der Gentoxizität *in vivo* und der Tumorentstehung bei inhalativer Exposition von Mäusen und Ratten (NTP, 1992, 2000) in Kategorie 2 der Kanzerogene eingestuft und kein MAK-Wert abgeleitet. Eine quantitative Risikoabschätzung wurde nicht vorgenommen. Eine Neubewertung liegt nur für den biologischen Referenzwert vor (BAR-Wert; Zitat 2016 ergänzen##). In dieser neuerlichen Bewertung wird auf die Bewertung von SCOEL (2010) verwiesen mit dem Hinweis auf einen wahrscheinlich nicht-gentoxischen Mechanismus der Kanzerogenese ohne schlussfolgernde Einordnung.

ACGIH (2001)

ACGIH leitete einen Arbeitsplatzgrenzwert von 10 ppm (50 mg/m³) ab, der stellvertretend für die vielen internationalen OELs in gleicher Höhe zu diskutieren ist. Der Wert basiert auf Beobachtungen von Augenreizung beim Menschen bei 15 ppm. Es wird als Unsicherheit diskutiert, ob damit auch hinreichender Schutz vor hämolytischen Effekten bei empfindlichen Personen (Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel) bestehe. Die Ableitung wurde vermutlich 2001 von früheren Bewertungen ohne umfassende Aktualisierung übernommen und ist auch seither nicht überarbeitet.

EPA (1998)

Die US-amerikanische Umweltbehörde EPA sieht in der IRIS-Zusammenfassung von 1998 für Naphthalin Verdachtsmomente hinsichtlich der humankarzinogenen Wirkungen, hält die Substanz jedoch in dieser Hinsicht nicht für bewertbar. Quantitative Risikoabschätzungen für

den inhalativen oder oralen Pfad wurden nicht vorgenommen. Hinsichtlich nicht-karzinogener Effekte wurde eine RfC von 3 µg/m³ abgeleitet auf Basis der Entzündungsreaktionen in den Atemwegen von Mäusen (NTP, 1992) (LOAEL: 10 ppm, 52 mg/m³) unter Umrechnung auf kontinuierliche Exposition) und mithilfe eines Extrapolationsfaktors von insgesamt 3000 (Interspezies: 10, Intraspezies: 10, Extrapolation auf einen NOAEL: 10, Faktor wegen unsicherer Datenlage, insbesondere Fehlen einer 2-Generationenstudie und einer zweiten chronischen Studie an einer zweiten Tierart) (EPA, 1998).

Diese Bewertung ist in Überarbeitung: In einer vorläufigen Fassung (EPA, 2004) wurde Naphthalin als wahrscheinliches Humankanzerogen bei Inhalation betrachtet (likely to be carcinogenic to humans by inhalation). In dieser Bewertung wird ein unit risk von 0,089 (pro mg/m³) für die Gesamtzahl von Nasentumoren vorgeschlagen (central tendency). Nach Umrechnung auf ein Arbeitsplatzszenario entspricht dies einem Risiko von 1% pro mg/m³, d.h. 0,01/ mg/m³ (Nasentumoren, Gesamt). Das 4:1000-Risiko läge bei 0,4 mg/m³. Magee et al. (2010) kritisieren, dass angesichts der Statistiken für Naphthalinexposition einerseits (abnehmende Entwicklung) und Neuroblastome bzw. Nasentumoren andererseits (US-Bevölkerung; zunehmende Entwicklung, sehr niedrige Inzidenz) die EPA-Schätzung eindeutig zu hohe Werte liefert und nicht mit dem beobachteten Zeitverlauf übereinstimmt.

In einer neuerlichen Meldung der EPA von 2014¹⁰ wird auf die Notwendigkeit der Einholung weiterer Kommentierungen verwiesen, bevor ein neuer Bewertungsentwurf veröffentlicht wird.

7.4 Schlussfolgerung

Danach ergibt sich ein AGW, der für nichtkanzerogene (respirationstoxische) Effekte abgeleitet wurde, der jedoch zugleich ausreichenden Schutz vor möglicher Kanzerogenität bietet, wobei angenommen wurde, dass Naphthalin ein Schwellenwertkanzerogen darstellt.

| Basisstudie(n) | Konzentration |
|--|--|
| Humandaten Sucker (2016) Human-Querschnittsstudie, NOAEC (n=23, Hochexponierte, arithmetischer Mittelwert) | POD: 6,97 mg/m³ |
| Extrapolation: Intraspeziesvariabilität: 3; →GESAMT: 3 | AGW: 2,3 mg/m ³ |
| Gerundeter Wert nach Extrapolation | AGW: 2 mg/m³ , 0,4 ppm |

Diskussion:

Als zentrale Unsicherheiten bei dem abgeleiteten AGW sind zu nennen:

- Grundsätzliche Frage der Einstufung als humanrelevantes Kanzerogen von Naphthalin (die Substanz ist einer Verdachtskategorie zugeordnet).

¹⁰ https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=309638 , Besucht im April, 2017

- Die Rolle der Gentoxizität wird derzeit überwiegend als nachgeordnet eingeschätzt, allerdings ist (sekundäre) Gentoxizität grundsätzlich nicht auszuschließen. Der Nachweis einer Schwelle bei gentoxischen Effekten ist mit relevanten Unsicherheiten verbunden. Die neuerlich beobachteten DNA-Addukte in vitro im Zielgewebe von Ratten, Mäusen und Affen nach Naphthalinexposition in vergleichbarer Dosierung wie bei Benzo(a)pyren (Buchholz, 2016) bedürfen entsprechend der Abklärung.
- Grundsätzlich sind die Speziesunterschiede bei der Respirationstoxizität von Naphthalin noch immer nicht gut quantitativ verstanden und entsprechen nicht sicher der Grundannahme gleicher Empfindlichkeit von Tier und Mensch. Bei der neuerlichen Studie von Sucker et al. (2016) könnte der NOAEC auch höher liegen. In dieser Studie wurden jedoch keine höheren Naphthalinkonzentrationen untersucht und bewertet. Auch eine hochqualifizierte Studie zur Schwelle für sensorische Reizung wäre wünschenswert.
- Beim Kurzzeitwert verbleiben Unsicherheiten, wenn auch für empfindliche Personen sicher vor kurzfristigen und reversiblen sensorischen Reizeffekten geschützt werden soll. Qualifizierte erste Effektkonzentrationen mit leichten Effekten nach Kurzzeitexposition des Menschen fehlen.

Kurzzeitwert:

Als Kurzzeitwert wird bei Kategorie I (lokale Effekte) ein Überschreitungsfaktor von 4 als zulässig betrachtet. Auf Basis des AGW (time weighted average) von 2 mg/m³ ergibt sich eine Kurzzeitkonzentration von bis zu 8 mg/m³. Dieser Wert entspricht etwa dem NOAEC aus Humanstudien (Sucker et al., 2016). Bei diesem NOAEC traten auch kurzfristige Spitzenkonzentrationen >> 8 mg/m³ auf, ohne zu eindeutig adversen Effekten zu führen. Eine qualifizierte Dokumentation einer entsprechenden Effektschwelle bei Kurzzeitexposition liegt jedoch nicht vor.

Entwicklungstoxizität:

Es gibt keine Hinweise auf entwicklungstoxische Effekte bei Einhaltung des hier vorgesehenen AGW: Kategorie Y

Hautresorption:

Eine relevante Hautaufnahme von Naphthalin ist auf Basis toxikokinetischer Daten und auf dem Hintergrund von DNA-Addukten bei dermalen Exposition zu beachten: H („skin“-Notierung)

Biomonitoring:

Eine Überwachung der inneren Belastung kann durch die analytische Bestimmung von 1- und 2-Naphthol im Urin naphthalinexponierter Personen erfolgen (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2007; Preuss et al., 2004).

Die Probenahme erfolgt am Expositionsende bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition (##BAR, Drexler 2016 zitieren##). Neuerlich wurde eine Möglichkeit zum Biomonitoring von Naphthochinon-Merkaptursäurekonjugaten im menschlichen Urin entwickelt, deren Relevanz jedoch noch unzureichend abgeklärt ist (Klotz und Angerer, 2016).

8. Literatur

- Abdo, K.M.; Grumbein, S.; Chou, B.J.; Herbert, R. (2001)
Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphthalene vapors
Inhalation Toxicology, 13, 931-950
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001)
Naphthalene
In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed., 2011, Cincinnati, OH, 4p
- Ad-hoc-AG (2013)
Richtwerte für Naphthalin und Naphthalin-ähnliche Verbindungen in der Innenraumluft.
Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden
Bundesgesundheitsblatt, 56, 1448-1459
- 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, 17, 311-322
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2011)
Begründung zu Naphthalin in TRGS 900
online: http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html__nnn=true
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013)
Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013
Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- Alberta Government (2015)
Assessment Report on Naphthalene for Developing Ambient Air Quality Objectives. 2013 Update
<http://aep.alberta.ca/air/legislation/ambient-air-quality-objectives/documents/AssessmentReport-Naphthalene-Dec16-2015.pdf>
- Alexeeff, G. (2009)
Letter to the Chief of the Department. of Occupational Safety and Health, Oakland, California
http://www.dir.ca.gov/DOSH/DoshReg/OEHHA%20naphthalene%20letter%20to%20DOSH_3_091.pdf
- ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2013)
Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalène. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. Saisines n° « 2009-SA-0345 »
France. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0345Ra.pdf>

Aoshiba, K.; Tsuji, T.; Itoh, M.; Semba, S.; Yamaguchi, K.; Nakamura, H.; Watanabe, H. (2014)

A murine model of airway fibrosis induced by repeated naphthalene exposure
Experimental and Toxicologic Pathology, 66, 169-177

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2005)

Toxicological Profile for Naphthalene, 1-Methylnaphthalene, and 2-Methylnaphthalene
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp67.pdf>

Bagchi, D.; Bagchi, M.; Balmoori, J.; Vuchetich, P.J.; Stohs, S.J. (1998a)

Induction of oxidative stress and DNA damage by chronic administration of naphthalene to rats

Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology, 101, 249-257

Bagchi, D.; Balmoori, J.; Bagchi, M.; Ye, X.; Williams, C.B.; Stohs, S.J. (2000)

Role of p53 tumor suppressor gene in the toxicity of TCDD, endrin, naphthalene, and chromium (VI) in liver and brain tissues of mice

Free Radical Biology and Medicine, 28, 895-903

Bagchi, M.; Bagchi, D.; Balmoori, J.; Ye, X.; Stohs, S.J. (1998b)

Naphthalene-induced oxidative stress and DNA damage in cultured macrophage J774A.1 cells

Free Radical Biology and Medicine, 25, 137-143

Bailey, L.A.; Nascarella, M.A.; Kerper, L.E.; Rhomberg, L.R. (2016)

Hypothesis-based weight-of-evidence evaluation and risk assessment for naphthalene carcinogenesis

Critical Reviews in Toxicology, 46, 1-42

Banks, T.M.; Clay, S.F.; Glover, S.A.; Schumacher, R.R. (2016)

Mutagenicity of *N*-acyloxy-*N*-alkoxyamides as an indicator of DNA intercalation part 1: evidence for naphthalene as a DNA intercalator

Org Biomol Chem, 14, 3699-3714

Belzer, R.B.; Bus, J.S.; Cavalieri, E.L.; Lewis, S.C.; North, D.W.; Pleus, R.C. (2008)

The naphthalene state of the science symposium: objectives, organization, structure, and charge

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, S1-S5

Bogen, K.T.; Benson, J.M.; Yost, G.S.; Morris, J.B.; Dahl, A.R.; Clewell, H.J., III; Krishnan, K.; Omiecinski, C.J. (2008)

Naphthalene metabolism in relation to target tissue anatomy, physiology, cytotoxicity and tumorigenic mechanism of action

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, S27-S36

Brusick, D. (2008)

Critical assessment of the genetic toxicity of naphthalene

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, S37-S42

Brusick, D.; Small, M.S.; Cavalieri, E.L.; Chakravarti, D.; Ding, X.; Longfellow, D.G.; Nakamura, J.; Rogan, E.C.; Swenberg, J.A. (2008)
Possible genotoxic modes of action for naphthalene
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, S43-S50

Buchholz, B.A. (2016)
Mechanism for Clastogenic Activity of Naphthalene. LLNL-TR-695881
LLNL, Lawrence Livermore National Laboratory. <https://e-reports-ext.llnl.gov/pdf/825890.pdf>

Buckpitt, A.; Boland, B.; Isbell, M.; Morin, D.; Shultz, M.; Baldwin, R.; Chan, K.; Karlsson, A.; Lin, C.; Taff, A.; West, J.; Fanucchi, M.; van Winkle, L.; Plopper, C. (2002)
Naphthalene-induced respiratory tract toxicity: metabolic mechanisms of toxicity
Drug Metabolism Reviews, 34, 791-820

Buckpitt, A.; Morin, D.; Murphy, S.; Edwards, P.; Van Winkle, L. (2013)
Kinetics of naphthalene metabolism in target and non-target tissues of rodents and in nasal and airway microsomes from the Rhesus monkey
Toxicology and Applied Pharmacology, 270, 97-105

Cal/OSHA, C.D.o.O.S.a.H.D. (2008)
Naphthalene, October 27, 2008. Draft
www.dir.ca.gov/dosh/doshreg/naphthalene-10-27-08.doc

Campbell, J.L.; Andersen, M.E.; Clewell, H.J. (2014)
A hybrid CFD-PBPK model for naphthalene in rat and human with IVIVE for nasal tissue metabolism and cross-species dosimetry
Inhalation Toxicology, 26, 333-344

Carratt, S.A.; Morin, D.; Buckpitt, A.R.; Edwards, P.C.; Van Winkle, L.S. (2016)
Naphthalene cytotoxicity in microsomal epoxide hydrolase deficient mice
Toxicology Letters, 246, 35-41

Cho, T.M.; Rose, R.L.; Hodgson, E. (2006)
In vitro metabolism of naphthalene by human liver microsomal cytochrome P450 enzymes
Drug Metabolism and Disposition, 34, 176-183

Cichocki, J.A.; Smith, G.J.; Mendoza, R.; Buckpitt, A.R.; Van Winkle, L.S.; Morris, J.B. (2014)
Sex differences in the acute nasal antioxidant/antielectrophilic response of the rat to inhaled naphthalene
Toxicological Sciences, 139, 234-244

Clewell, H.J.; Efremenko, A.; Campbell, J.L.; Dodd, D.E.; Thomas, R.S. (2014)
Transcriptional responses in the rat nasal epithelium following subchronic inhalation of naphthalene vapor
Toxicology and Applied Pharmacology, 280, 78-85

Cruzan, G.; Bus, J.; Banton, M.; Gingell, R.; Carlson, G. (2009)
Mouse specific lung tumors from CYP2F2-mediated cytotoxic metabolism: an endpoint/toxic response where data from multiple chemicals converge to support a mode of action

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 55, 205-218

DeStefano-Shields, C.; Morin, D.; Buckpitt, A. (2010)
Formation of covalently bound protein adducts from the cytotoxicant naphthalene in nasal epithelium: species comparisons
Environmental Health Perspectives, 118, 647-652

Dodd, D.E.; Gross, E.A.; Miller, R.A.; Wong, B.A. (2010)
Nasal olfactory epithelial lesions in F344 and SD rats following 1- and 5-day inhalation exposure to naphthalene vapor
International Journal of Toxicology, 29, 175-184

Dodd, D.E.; Wong, B.A.; Gross, E.A.; Miller, R.A. (2012)
Nasal epithelial lesions in F344 rats following a 90-day inhalation exposure to naphthalene
Inhalation Toxicology, 24, 70-79

EC, European Commission (2008)
Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006
Official Journal of the European Union, L 353, 1-1355

ECB, European Chemicals Bureau (2003)
European Union Risk Assessment Report: Naphthalene. 1st Priority List, Vol. 33
EUR 20763 EN. European Commission. Joint Research Centre

ECHA, European Chemicals Agency (2012)
Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012
http://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf

ECHA, European Chemicals Agency (2015)
Justification for the selection of a candidate CoRAP substance: Naphthalene. Update
Submitted by: United Kingdom. <https://echa.europa.eu/documents/10162/d601b0fe-07b0-4b95-bb97-9a9d763123c5>

ECHA, European Chemicals Agency (2017)
Information on Chemicals - Registered Substances
Online: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>

EPA, Environmental Protection Agency (1998)
Toxicological Review of Naphthalene
U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC

EPA, Environmental Protection Agency (2004)
Toxicological Review of Naphthalene. NCEA-S-1707. External Review Draft
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
https://cfpub.epa.gov/si/research_lab_publications.cfm?Acronym=NCEA

- Fukami, T.; Katoh, M.; Yamazaki, H.; Yokoi, T.; Nakajima, M. (2008)
Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants:
naphthalene, styrene, and toluene
Chemical Research in Toxicology, 21, 720-725
- Genter, M.B.; Marlowe, J.; Kevin Kerzee, J.; Dragin, N.; Puga, A.; Dalton, T.P.; Nebert,
D.W. (2006)
Naphthalene toxicity in mice and aryl hydrocarbon receptor-mediated CYPs
Biochemical and Biophysical Research Communications, 348, 120-123
- Gollahon, L.S.; Iyer, P.; Martin, J.E.; Irvin, T.R. (1990)
Chromosomal damage to preimplantation embryos in vitro by naphthalene
The Toxicologist, 10, 274
- Greim, H. (1995)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von
MAK-Werten, Loseblattsammlung, 21. Lfg
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim
- Greim, H. (2001)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von
MAK-Werten, Loseblattsammlung, 33. Lfg
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Griego, F.Y.; Bogen, K.T.; Price, P.S.; Weed, D.L. (2008)
Exposure, epidemiology and human cancer incidence of naphthalene
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, S22-S26
- Han, X.; Zhou, N.; Cui, Z.; Ma, M.; Li, L.; Cai, M.; Li, Y.; Lin, H.; Ao, L.; Liu, J.; Cao, J.
(2011)
Association between urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and sperm DNA
damage: a population study in Chongqing, China
Environmental Health Perspectives, 119, 652-657
- HCN, Health Council of the Netherlands (2012)
Evaluation of the Carcinogenicity and Genotoxicity. Naphthalene. No. 2012/30
Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert
Committee on Occupational Safety (DECOS), a Committee of the Health Council of the
Netherlands, The Hague. <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/healthy-working-conditions>
- Hong, J.H.; Lee, W.C.; Hsu, Y.M.; Liang, H.J.; Wan, C.H.; Chien, C.L.; Lin, C.Y. (2014)
Characterization of the biochemical effects of naphthalene on the mouse respiratory system
using NMR-based metabolomics
Journal of Applied Toxicology, 34, 1379-1388
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 82. Some
Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene
WHO, World Health Organization, Geneva

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2017)
GESTIS - Internationale Grenzwerte für chemische Substanzen
<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index.jsp>

Ike, C.; Arome, O.; Affiong, E.; Ogechukwu, A.; Chimere, U. (2016)
Liver enzymes and total protein levels as index of hepatotoxicity of naphthalene
IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences, 11, 28-31

Kapuci, M.; Ulker, Z.; Gurkan, S.; Alpsoy, L. (2014)
Determination of cytotoxic and genotoxic effects of naphthalene, 1-naphthol and 2-naphthol on human lymphocyte culture
Toxicology and Industrial Health, 30, 82-89

Karagiannis, T.C.; Li, X.; Tang, M.M.; Orłowski, C.; El-Osta, A.; Tang, M.L.; Royce, S.G. (2012)
Molecular model of naphthalene-induced DNA damage in the murine lung
Human and Experimental Toxicology, 31, 42-50

Kim, H.Y.; Finneman, J.I.; Harris, C.M.; Harris, T.M. (2000)
Studies of the mechanisms of adduction of 2'-deoxyadenosine with styrene oxide and polycyclic aromatic hydrocarbon dihydrodiol epoxides
Chemical Research in Toxicology, 13, 625-637

Klotz, K.; Angerer, J. (2016)
Quantification of naphthoquinone mercapturic acids in urine as biomarkers of naphthalene exposure
Journal of Chromatography B, 1012-1013, 89-96

Kokel, D.; Li, Y.; Qin, J.; Xue, D. (2006)
The nongenotoxic carcinogens naphthalene and *para*-dichlorobenzene suppress apoptosis in *Caenorhabditis elegans*
Nature Chemical Biology, 2, 338-345

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2007)
Naphthalin/Naphthole und Human-Biomonitoring
Bundesgesundheitsblatt, 50, 1357-1364

Krieg, E.F.; Mathias, P.I.; Toennis, C.A.; Clark, J.C.; Marlow, K.L.; B'Hymer, C.; Singh, N.P.; Gibson, R.L.; Butler, M.A. (2012)
Detection of DNA damage in workers exposed to JP-8 jet fuel
Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 747, 218-227

Lanosa, M.J.; Willis, D.N.; Jordt, S.; Morris, J.B. (2010)
Role of metabolic activation and the TRPA1 receptor in the sensory irritation response to styrene and naphthalene
Toxicological Sciences, 115, 589-595

Lee, M.G.; Phimister, A.; Morin, D.; Buckpitt, A.; Plopper, C. (2005)
In situ naphthalene bioactivation and nasal airflow cause region-specific injury patterns in the nasal mucosa of rats exposed to naphthalene by inhalation

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 314, 103-110

Lewis, R.J. (2012)

Naphthalene animal carcinogenicity and human relevancy: overview of industries with naphthalene-containing streams

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 62, 131-137

Li, L.; Wei, Y.; Van Winkle, L.; Zhang, Q.Y.; Zhou, X.; Hu, J.; Xie, F.; Kluetzman, K.; Ding, X. (2011)

Generation and characterization of a *Cyp2f2*-null mouse and studies on the role of CYP2F2 in naphthalene-induced toxicity in the lung and nasal olfactory mucosa

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 339, 62-71

Lin, C.-H.; Huang, C.-C.; Wang, T.-W.; Wang, Y.-J.; Lin, P.-H. (2007)

Disparity in the induction of glutathione depletion, ROS formation, poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation, and apoptosis by quinonoid derivatives of naphthalene in human cultured cells

Chemico-Biological Interactions, 165, 200-210

Magee, B.; Samuelian, J.; Haines, K.; Chappel, M.; Penn, I.; Chin, D.; Anders, D.; Hinz, J. (2010)

Screening-level population risk assessment of nasal tumors in the US due to naphthalene exposure

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 57, 168-180

Marczynski, B.; Raulf-Heimsoth, M.; Spickenheuer, A.; Pesch, B.; Kendzia, B.; Mensing, T.; Engelhardt, B.; Lee, E.H.; Schindler, B.K.; Heinze, E.; Welge, P.; Bramer, R.; Angerer, J.; Breuer, D.; Kafferlein, H.U.; Bruning, T. (2011)

DNA adducts and strand breaks in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen: associations between exposure and effect

Archives of Toxicology, 85, Suppl. 1, S53-64

Meeker, J.D.; Barr, D.B.; Serdar, B.; Rappaport, S.M.; Hauser, R. (2007)

Utility of urinary 1-naphthol and 2-naphthol levels to assess environmental carbaryl and naphthalene exposure in an epidemiology study

Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 17, 314-320

Meeker, J.D.; Ryan, L.; Barr, D.B.; Herrick, R.F.; Bennett, D.H.; Bravo, R.; Hauser, R. (2004)

The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality

Environmental Health Perspectives, 112, 1665-1670

Meng, F.; Wang, Y.; Myers, M.B.; Wong, B.A.; Gross, E.A.; Clewell, H.J.; Dodd, D.E.; Parsons, B.L. (2011)

p53 codon 271 CGT to CAT mutant fraction does not increase in nasal respiratory and olfactory epithelia of rats exposed to inhaled naphthalene

Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 721, 199-205

Morris, J.B. (2013)

Nasal dosimetry of inspired naphthalene vapor in the male and female B6C3F1 mouse

Toxicology, 309, 66-72

Morris, J.B.; Buckpitt, A.R. (2009)
Upper respiratory tract uptake of naphthalene
Toxicological Sciences, 111, 383-391

North, D.W.; Abdo, K.M.; Benson, J.M.; Dahl, A.R.; Morris, J.B.; Renne, R.; Witschi, H. (2008)
A review of whole animal bioassays of the carcinogenic potential of naphthalene
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, Suppl. 2, S6-14

NTP, National Toxicology Program (1992)
Toxicology and Carcinogenesis Studies of Naphthalene in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies).
TR 410
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

NTP, National Toxicology Program (2000)
Toxicology and Carcinogenesis Studies of Naphthalene in F344/N Rats (Inhalation Studies).
TR 500
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

NTP, National Toxicology Program (2016)
14th Report on Carcinogens (RoC). Naphthalene
U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html>

Orjuela, M.A.; Liu, X.; Miller, R.L.; Warburton, D.; Tang, D.; Jobanputra, V.; Hoepner, L.; Suen, I.H.; Diaz-Carreno, S.; Li, Z.; Sjodin, A.; Perera, F.P. (2012)
Urinary naphthol metabolites and chromosomal aberrations in 5-year-old children
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 21, 1191-1202

Phimister, A.J.; Lee, M.G.; Morin, D.; Buckpitt, A.R.; Plopper, C.G. (2004)
Glutathione depletion is a major determinant of inhaled naphthalene respiratory toxicity and naphthalene metabolism in mice
Toxicological Sciences, 82, 268-278

Piccirillo, V.J.; Bird, M.G.; Lewis, R.J.; Bover, W.J. (2012)
Preliminary evaluation of the human relevance of respiratory tumors observed in rodents exposed to naphthalene
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 62, 433-440

Plasterer, M.R.; Bradshaw, W.S.; Booth, G.M.; Carter, M.W.; Schuler, R.L.; Hardin, B.D. (1985)
Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives
Journal of Toxicology and Environmental Health, 15, 25-38

Preuss, R.; Angerer, J.; Drexler, H. (2003)
Naphthalene - an environmental and occupational toxicant
International Archives of Occupational and Environmental Health, 76, 556-576

- Preuss, R.; Drexler, H.; Bottcher, M.; Wilhelm, M.; Brüning, T.; Angerer, J. (2005)
Current external and internal exposure to naphthalene of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries
International Archives of Occupational and Environmental Health, 78, 355-362
- Preuss, R.; Koch, H.M.; Wilhelm, M.; Pischetsrieder, M.; Angerer, J. (2004)
Pilot study on the naphthalene exposure of German adults and children by means of urinary 1- and 2-naphthol levels
International Journal of Hygiene and Environmental Health, 207, 441-445
- Price, P.S.; Jayjock, M.A. (2008)
Available data on naphthalene exposures: strengths and limitations
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 51, Suppl. 2, S15-S21
- Recio, L.; Shepard, K.G.; Hernández, L.G.; Kedderis, G.L. (2012)
Dose-response assessment of naphthalene-induced genotoxicity and glutathione detoxication in human TK6 lymphoblasts
Toxicological Sciences, 126, 405-412
- Rhomberg, L.R.; Bailey, L.A.; Goodman, J.E. (2010)
Hypothesis-based weight of evidence: a tool for evaluating and communicating uncertainties and inconsistencies in the large body of evidence in proposing a carcinogenic mode of action - naphthalene as an example
Critical Reviews in Toxicology, 40, 671-696
- Saeed, M.; Higginbotham, S.; Gaikwad, N.; Chakravarti, D.; Rogan, E.; Cavalieri, E. (2009)
Depurinating naphthalene-DNA adducts in mouse skin related to cancer initiation
Free Radical Biology and Medicine, 47, 1075-1081
- Saeed, M.; Higginbotham, S.; Rogan, E.; Cavalieri, E. (2007)
Formation of depurinating N3adenine and N7guanine adducts after reaction of 1,2-naphthoquinone or enzyme-activated 1,2-dihydroxynaphthalene with DNA. Implications for the mechanism of tumor initiation by naphthalene
Chemico-Biological Interactions, 165, 175-188
- Schreiner, C.A. (2003)
Genetic toxicity of naphthalene: a review
Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, 6, 161-183
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2010)
Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for naphthalene. SCOEL/SUM/90. March 2010
European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion
- Small, M.J. (2008)
Methods for assessing uncertainty in fundamental assumptions and associated models for cancer risk assessment
Risk Analysis, 28, 1289-1308

Sucker, K.; Zschesche, W.; Hummel, T.; Breuer, D.; Raulf, M.; Weiß, T.; Pallapies, D.; Bünger, J.; Brüning, T. (2016)

Exposure to Naphthalene in the Abrasives Industry

IPA, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Sudakin, D.L.; Smit, E.; Cardenas, A.; Harding, A.K. (2013)

Naphthalene biomarkers and relationship with hemoglobin and hematocrit in white, black, and Hispanic adults: Results from the 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey

Journal of Medical Toxicology, 9, 133-138

Sudakin, D.L.; Stone, D.L.; Power, L. (2011)

Naphthalene mothballs: emerging and recurring issues and their relevance to environmental health

Current topics in toxicology, 7, 13

Van Winkle, L.S. (2014)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naphthalene. MLTW 1/7/14

Van Winkle, L.S.; Cichocki, J.; Mendoza, R.; Edwards, P.; Morris, J.B. (2014)

Sex differences in glutathione levels and cytotoxicity following naphthalene or acrolein exposure in nasal epithelium. Abstract No. 1218

The Toxicologist, 138, 322.

Waidyanatha, S.; Troester, M.A.; Lindstrom, A.B.; Rappaport, S.M. (2002)

Measurement of hemoglobin and albumin adducts of naphthalene-1,2-oxide, 1,2-naphthoquinone and 1,4-naphthoquinone after administration of naphthalene to F344 rats

Chemico-Biological Interactions, 141, 189-210

Waidyanatha, S.; Zheng, Y.; Serdar, B.; Rappaport, S.M. (2004)

Albumin adducts of naphthalene metabolites as biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 13, 117-124

Watanabe, O.; Tsuji, T.; Kikuchi, R.; Itoh, M.; Nakamura, H.; Aoshiba, K. (2016)

Little evidence for epithelial-mesenchymal transition in a murine model of airway fibrosis induced by repeated naphthalene exposure

Experimental and Toxicologic Pathology, 68, 517-520

West, J.A.A.; Pakeham, G.; Morin, D.; Fleschner, C.A.; Buckpitt, A.R.; Plopper, C.G. (2001)

Inhaled naphthalene causes dose dependent clara cell cytotoxicity in mice but not in rats

Toxicology and Applied Pharmacology, 173, 114-119

Willems, B.A.T.; Melnick, R.L.; Kohn, M.C.; Portier, C.J. (2001)

A physiologically based pharmacokinetic model for inhalation and intravenous administration of naphthalene in rats and mice

Toxicology and Applied Pharmacology, 176, 81-91

Wittkamp, M. (2001)

Ästhesioneuroblastome. Eine Analyse von 26 Fällen - Therapiemodalitäten und Langzeitergebnisse. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin. Medizinische Fakultät der Heinrich- Heine - Universität Düsseldorf
<https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-2460/460.pdf>

Xia, Y.; Han, Y.; Zhu, P.; Wang, S.; Gu, A.; Wang, L.; Lu, C.; Fu, G.; Song, L.; Wang, X. (2009)

Relation between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and human semen quality

Environmental Science & Technology, 43, 4567-4573

Yang, P.; Wang, Y.X.; Chen, Y.J.; Sun, L.; Li, J.; Liu, C.; Huang, Z.; Lu, W.Q.; Zeng, Q. (2017)

Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and human semen quality in China
Environmental Science & Technology, 51, 958-967

Zhang, Z.; Kleinstreuer, C. (2011)

Deposition of naphthalene and tetradecane vapors in models of the human respiratory system
Inhalation Toxicology, 23, 44-57