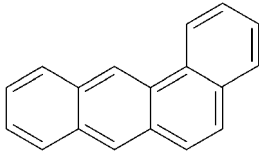


Benzo[*a*]anthracen

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2006)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1990)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2007)	3 A
BAT-Wert	–
Synonyma	Benz[<i>a</i>]anthracen (alte IUPAC-Nomenklatur 1979, Moss 1998) Tetraphen (neue IUPAC-Nomenklatur 1993, Moss 1998) 1,2-Benzanthren 1,2-Benzanthracen 1,2-Benzanthrazen 2,3-Benzophenanthren Benzo[<i>b</i>]phenanthren Naphthanthracen
Chemische Bezeichnung	Benzo[<i>a</i>]anthracen
CAS-Nr.	56-55-3
Formel	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)C=C3C(=C2)C=CC4=CC=CC=C34</chem>
Molmasse	C ₁₈ H ₁₂ 228,3 g/mol
Schmelzpunkt	161 °C (WHO 1998)
Siedepunkt (k. A. zu hPa)	438 °C (NTP 2007)
log K _{OW}	5,61 (WHO 1998)

Die Zusammenstellung der Daten zu Benzo[*a*]anthracen basiert im Wesentlichen auf dem Environmental Health Criteria 202 der WHO (1998). Benzo[*a*]anthracen ist auch in der Begründung „PAH“ 2008 aufgeführt. Benz[*a*]anthracen bezeichnet den mit der

2 Benzo[a]anthracen

IUPAC-Nomenklatur 1979 übereinstimmenden Namen für diese Verbindung. In der Veröffentlichung der IUPAC-Nomenklatur aus dem Jahr 1993 wird bei der Bezeichnung „Benz“ die Einfügung eines „o“ vor der folgenden Klammer verfügt, wenn in dieser Klammer ein Vokal steht. In der IUPAC-Nomenklatur aus dem Jahr 1993 wird allerdings auch der Ersatz des Namens Benz[a]anthracen durch den Namen „Tetraphen“ verfügt (Moss 1998). Diese Begründung wird jedoch unter dem Namen Benzo[a]anthracen veröffentlicht, weil dieser vor allem im arbeitsmedizinischen und toxikologischen Bereich bekannt ist.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Benzo[a]anthracen zeigt im Tierexperiment genotoxische und kanzerogene Wirkung. Bei jungen Mäusen werden nach oraler, dermaler, subkutaner und intraperitonealer Applikation in Leber, Haut und Lunge Tumoren hervorgerufen. Zur haut-, schleimhautreizenden, allergenen und reproduktionstoxischen Wirkung liegen keine Untersuchungen vor (siehe auch Begründung „PAH“ 2008).

2 Wirkungsmechanismus

Die Metabolisierung von Benzo[a]anthracen über Cytochrom-P450-Enzyme und Epoxidhydrolase führt zu folgenden Dihydrodiolen: trans-3,4-Dihydroxy-3,4-dihydrobenzo[a]anthracen, trans-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydrobenzo[a]anthracen, trans-8,9-Dihydroxy-8,9-dihydrobenzo[a]anthracen, trans-10,11-Dihydroxy-10,11-dihydrobenzo[a]anthracen. Das aus dem Epoxid 3,4-Epoxy-3,4-dihydrobenzo[a]anthracen entstehende 3,4-Dihydroxy-3,4-dihydrobenzo[a]anthracen stellt das proximale Kanzerogen dar, das durch weitere Metabolisierung in das ultimale Kanzerogen 3,4-Dihydroxy-1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[a]anthracen (anti-Form) übergeht und zu DNA-Addukten führt.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

PAH und ihre Metaboliten werden sowohl inhalativ als auch über den gastrointestinalen Trakt und über die Haut gut aufgenommen. Nach Inhalation der als Gas vorliegenden PAH wird der größere Anteil schnell exhalieret, metabolisiert oder über den gastrointestinalen Trakt ausgeschieden; nur ein kleiner Anteil gelangt in den Lungenkreislauf (Slooff et al. 1989).

Zur Bestimmung der perkutanen Penetration von Benzo[a]anthracen wurde eine Diffusionszelle verwendet, in der menschliche Haut eingesetzt worden war. Nach 72 Stunden wurden 14,2% der Konzentration des in Aceton gelösten Benzo[a]anthracens in der Rezeptorflüssigkeit der Diffusionszelle bestimmt. Die Resorptionsrate betrug etwa 0,6 ng/cm² und Stunde (aus Abbildung abgeschätzt). Bei dieser sehr geringen Resorptionsrate ist zu berücksichtigen, dass die aufgetragene Menge mit 342 ng/cm² auch sehr gering war (Sartorelli et al. 2001).

3.2 Metabolismus

Benzo[*a*]anthracen wird wie alle PAH zu Epoxiden und Dihydrodiolen metabolisiert (Jacob und Grimmer 1979; Jacob et al. 1983; s. Abschnitt 2). Die Verweilzeit der PAH in den Geweben bestimmt die Metabolisierungsrate. PAH-metabolisierende Enzyme sind in allen Geweben präsent und sowohl an der Detoxifizierung als auch an der Bildung der ultimalen kanzerogenen Metaboliten beteiligt (Slooff et al. 1989). 3,4-Dihydroxy-1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*a*]anthracen wird als das ultimale Kanzerogen angesehen (Levin et al. 1978).

4 Erfahrungen beim Menschen

Biomonitoring von PAH-Metaboliten

Die Ausscheidung von Phenanthren- und Pyrenmetaboliten im Harn spiegelt nicht die innere Belastung durch krebserregende PAH wider, da diese Verbindungen biologisch inaktiv sind und nicht als Surrogate für andere PAH verwendet werden können. Dementsprechend wurden Versuche unternommen, Metaboliten toxikologisch relevanterer PAH wie Benzo[*a*]anthracen oder Benzo[*a*]pyren analytisch zu erfassen. Es bleibt jedoch das Problem, dass die Metaboliten von höher siedenden PAH vorzugsweise mit den Faeces und nicht im Harn (in der Ratte meist <1%) ausgeschieden werden. Die Konzentration der Metaboliten im Harn ist daher extrem gering und die analytische Fehlerbreite hoch. Darauf basierende Aussagen sind somit unsicher (Jacob et al. 1990). Für 3-Hydroxybenzo[*a*]anthracen wurde im Urin eine Nachweisgrenze von 8 ng/l bestimmt. In nach Schichtende gesammeltem Harn von Arbeitern (n=19) einer Fabrik zur Herstellung feuerfester Materialien konnten Konzentrationen von 15–1871 ng 3-Hydroxybenzo[*a*]anthracen/g Kreatinin gemessen werden (Gündel und Angerer 2000). In einer anderen Untersuchung wurden in der Luft an diesem Arbeitsplatz personenbezogen 0,049 bis 10,08 µg Benzo[*a*]anthracen/m³, stationär 0,0006 bis 2,0 µg Benzo[*a*]anthracen/m³ bestimmt (Gündel et al. 2000). Diese Daten zeigen, dass sich an Arbeitsplätzen die Konzentrationen von Benzo[*a*]anthracen über mehrere Zehnerpotenzen erstrecken können.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

4 Benzo[a]anthracen

5.2.2 Orale Aufnahme

Die tägliche orale Applikation von 50, 100 oder 150 mg Benzo[a]anthracen/kg KG bei Wistar-Ratten über den Zeitraum von vier Tagen ergab hinsichtlich der Wirkung auf die Carboxylase-Aktivität in den Geweben von Magen, Leber oder Niere einen NOAEL von 150 mg/kg KG. Weitere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die Carboxylase-Aktivität in der Darmmucosa war nach Applikation der höchsten Dosis vermindert, was aber nicht als advers bewertet wurde (Nousiainen et al. 1984).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Eine wöchentliche, über 40 Wochen andauernde subkutane Injektion von 0,25 mg Benzo[a]anthracen (kolloidale Lösung in wasserhaltiger Gelatine) pro Tier resultierte bei 20 Mäusen in einer Anreicherung von Eisen in den Lymphdrüsen und einer Verringerung der Anzahl lymphatischer Zellen. Pathologische Veränderungen wurden in lymphatischem Gewebe nicht beobachtet. Bei Organgewicht und Eisengehalt der Milz zeigten sich keine Unterschiede zwischen behandelten Tieren und Kontrolltieren. Andere Organe wurden nicht untersucht (Hoch-Ligeti 1941).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im bakteriellen Mutagenitätstest mit den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 erwies sich Benzo[a]anthracen als mutagen. Keine Mutationen wurden in dem Stamm TA1538 und in einigen Experimenten mit den Stämmen TA1535 und TA1537 gefunden. Die DNA-Synthese war in Rattenepithelzellen nach Behandlung mit Benzo[a]anthracen um 30% gehemmt. Es wurden DNA-Addukte in Epithelzellen und Blutlymphozyten und außerplanmäßige DNA-Synthese in HeLa-Zellen beobachtet. Keine DNA-Schädigungen traten in Hamsterbacken-Epithelzellen auf, und in Brustdrüsen-Epithelzellen von Ratte und Mensch war das Ergebnis nicht eindeutig (WHO 1998).

5.6.2 In vivo

In *Drosophila melanogaster* wurde eine schwache genotoxische Wirkung von Benzo[*a*]anthracen in Somazellen und Keimzellen nachgewiesen. In Maus und Ratte wurden in Zellen aus der Milz und aus dem Knochenmark DNA-Addukte nachgewiesen. Im Test auf SCE im Knochenmark des chinesischen Hamsters und in der Rattenlunge erhöhte sich die Zahl der SCE nach Behandlung mit Benzo[*a*]anthracen. Im Mikronukleus-Test an Erythrozyten aus dem Knochenmark oder der Milz der Ratte und im Knochenmark des Chinesischen Hamsters wurden Mikronuklei induziert (WHO 1998). Chromosomale Aberrationen wurden im Knochenmark des Chinesischen Hamsters und in Oozyten von NMRI-Mäusen nachgewiesen (Péter et al. 1979; WHO 1998).

5.7 Kanzerogenität

Maus: Orale Studien

Männlichen B6AF1/JMäusen, 40 Tieren je Gruppe im ersten und 20 Tieren je Gruppe im zweiten Experiment, wurden jeweils ab dem 7. bis 8. Tag nach der Geburt Benzo[*a*]anthracen per Schlundsonde dreimal wöchentlich, fünf Wochen lang, insgesamt 15 Dosen (entsprechend insgesamt 1,5 mg Benzo[*a*]anthracen pro Tier) appliziert. Bei den im ersten Experiment nach 441 Tagen getöteten Tieren der Kontrollgruppe wurden bei vier von 39 Tieren Lungenadenome beobachtet. Bei den nach 437 Tagen getöteten behandelten Tiere zeigten sich bei 37 von 39 Tieren Lungenadenome und bei 18 Tieren Hepatome. Im zweiten Experiment (Tötung der Kontrolltiere nach 600 Tagen, der behandelten Tiere nach 547 Tagen) wurden bei sechs von 20 Kontrolltieren Lungenadenome und bei zwei von 20 Hepatome beobachtet. In der Gruppe der behandelten Tiere hatten 19 von 20 Lungenadenome und 20 von 20 Hepatome (Klein 1963). Bei C57BL-Mäusen wurden nach mehrmaliger oraler Applikation von Benzo[*a*]anthracen (0,5 mg/Maus, 29 Tiere; 4 und 8 mg/Maus, je 27 Tiere) bei je einem der mit 4 oder 8 mg Benzo[*a*]anthracen/Maus behandelten Tiere ein Papillom im Vormagen beobachtet. Bei den Kontrolltieren traten keine Papillome auf (Bock und King 1959).

Dermale Studien

Bei sechs bis acht Wochen alten weiblichen Swiss-Mäusen (20 Tiere) wurde nach einmaliger Applikation von Benzo[*a*]anthracen (1 mg gelöst in Benzol) die Behandlung mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat über ein Jahr fortgesetzt. Nach 58 bis 60 Wochen wurden bei zehn von 20 Tieren 17 Papillome beobachtet (van Duuren et al. 1970). In einem weiteren Initiations-Promotions-Experiment erhielten 30 acht Wochen alte weibliche CD-1-Mäuse einmalig Benzo[*a*]anthracen (2,2 µmol entsprechend 500 µg) und danach wurde mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat weiterbehandelt. Nach 35 Wochen zeigten sich bei 18 der 29 überlebenden Tiere Papillome. Die Kontrolltiere waren ohne Tumor-Befund (Scribner 1973). Bei einem an sieben bis neun Wochen alten weiblichen CD-1-Mäusen (30 Tiere) durchgeführten Initiations-Promotions-Experiment (Initiation: 0,2 µmol Benzo[*a*]anthracen/Maus entsprechend 50 µg/Maus; danach Promotion: 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat) trugen nach 26 Wochen 17 der 30 Tiere Papillome, von den 29 Tieren der nur mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat behandelten Kontrollgruppe zwei, von den nur mit Benzo[*a*]an-

6 Benzo[a]anthracen

thracen behandelten Kontrolltiere keines einen Tumor (Slaga et al. 1978). Acht Wochen alte weibliche CD-1-Mäuse (30 Tiere pro Gruppe) wurden einmalig mit 0,4; 1,0 oder 2,0 μmol Benzo[a]anthracen pro Tier (entsprechend 90, 230 oder 460 μg pro Tier), darauf folgend mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat weiter behandelt. Beobachtet wurden nach 20 Wochen bei vier von 28 (Gruppe 0,4 μmol), bei sechs von 30 (Gruppe 1,0 μmol) und bei sieben von 30 (Gruppe 2,0 μmol) Tieren Hauttumoren, bei den 30 Tieren der Kontrollgruppe trat ein Tumor auf (Wood et al. 1977). In einem zweiten Versuch wurden nach 27 Wochen bei fünf von 30 der mit 1,0 μmol (228 μg) bzw. 11 von 30 der mit 2,5 μmol (570 μg) behandelten Tiere Papillome beobachtet. Bei den 30 Tieren mit Lösemittel-Applikation wurde bei einem ebenfalls ein Papillom festgestellt (Wood et al. 1980).

Die dermale Applikation von 70 μg Benzo[a]anthracen pro Tier zweimal wöchentlich über 20 Wochen rief bei 30 jungen weiblichen „weißen“ Mäusen (k. w. A.) (Miller und Miller 1963) keine Tumoren hervor. Bei 20 C3H-Mäusen verursachte eine 0,5%ige Lösung in Aceton, zweimal pro Woche über 21 Monate, keine Tumoren (Stevenson und von Haam 1965). Bei 40 weiblichen Swiss-Mäusen pro Gruppe wurden nach wöchentlicher Behandlung mit 0,438 μmol (entsprechend 99,8 μg) in Aceton gelöstem Benzo[a]anthracen nach 70 Wochen bei den überlebenden 39 Tieren ein und bei den 29 mit dem Lösemittel Aceton behandelten Tieren kein Papillom beobachtet (Cavalieri et al. 1977). Bei männlichen „weißen“ Mäusen (k. w. A.) zeigten sich nach dermalen Behandlung mit Benzo[a]anthracen (0,5%ige Lösung in Aceton, einmal wöchentlich) über ein Jahr bei den von 75 eingesetzten noch lebenden neun Tieren 18 gutartige Papillome (Graffi et al. 1953).

Subkutane Studien

Die Wirkung von Benzo[a]anthracen wurde an jungen Swiss-Mäusen nach subkutaner Applikation untersucht. In Polyethylenglykol gelöstes Benzo[a]anthracen wurde 70 bis 78 Neugeborenen am Tag der Geburt und am 1. und 2. Tag nach der Geburt appliziert (Kontrolltiere wurden mit Polyethylenglykol behandelt). Die überlebenden Tiere wurden am Tag 21 entwöhnt. Nach 70 bis 75 Wochen wurde das Experiment beendet (Grover et al. 1975). Die Ergebnisse für Benzo[a]anthracen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Nach einmaliger subkutaner Behandlung von C57BL-Mäusen mit 0,05; 0,2; 1 mg Benzo[a]anthracen pro Tier (50 Tiere pro Gruppe); 5 mg Benzo[a]anthracen pro Tier (40 Tiere) oder mit 10 mg Benzo[a]anthracen pro Tier (30 Tiere) traten nach 22 bis 28 Monaten Sarkome mit folgenden Inzidenzen auf: 5/47, 11/46, 15/40, 20/36 bzw. 5/18. Bei der Dosis von 5 mg Benzo[a]anthracen wurden die Inzidenzen bei vier weiteren Tiergruppen angegeben mit 7/34, 4/35, 10/37 und 8/38. Die 31 Tiere der Lösungsmittelkontrolle (Tricaprylin) waren ohne positiven Befund (Steiner und Edgcomb 1952). Je zehn männlichen und weiblichen „schwarzen“ Mäusen (120 Tage alt) wurde einmal pro Woche über einen Zeitraum von 10 Wochen 1 mg Benzo[a]anthracen pro Tier, gelöst in Erdnussöl, subkutan appliziert. Nach 60 bis 80 Wochen wurden bei acht männlichen und sechs weiblichen Tieren Sarkome festgestellt. Bei den Kontrolltieren (20 Tiere pro Geschlecht) traten keine Sarkome auf (Boyland und Sims 1967).

Bei 30 jungen weiblichen „weißen“ Mäusen wurde einmalig 1 mg Benzo[a]anthracen pro Tier subkutan appliziert. Es zeigte sich nach 15 Monaten ein negatives Ergebnis

Tab. 1. Wirkung von Benzo[a]anthracen bei jungen Swiss-Mäusen nach Applikation (s.c) am Wurf-tag und den beiden folgenden Tagen (Grover et al. 1975)

Dosis [µg pro Tier]	Anzahl, Geschlecht Tag 21	Anzahl, Geschlecht nach 70 bis 75 Wo	Anzahl der Tiere mit Tumoren	
			Leber	Lunge
0	26, ♂	22, ♂	4	3
	24, ♀	23, ♀	1	1
50	32, ♂	25, ♂	9	5
	26, ♀	21, ♀	2	7
100	28, ♂	19, ♂	15	5
	18, ♀	13, ♀	0	5
200	19, ♂	15, ♂	15	4
	19, ♀	18, ♀	2	10

(Miller und Miller 1963). Bei 20 C3H-Mäusen wurden nach einmaliger subkutaner Injektion von 5 mg Benzo[a]anthracen pro Tier nach 21 Monaten keine Tumoren beobachtet (Stevenson und von Haam 1965).

Intraperitoneale Studien

Neugeborenen Swiss-Webster-Mäusen beiderlei Geschlechts wurden intraperitoneal 40 nmol Benzo[a]anthracen pro Tier (ca. 9 µg) innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt und später 80 nmol (ca. 18 µg) am achten Tag und 160 nmol (ca. 36 µg) am 15. Tag verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten das Lösungsmittel DMSO. Die Tiere wurden nach 25 Tagen entwöhnt, nach 26 Wochen getötet und makroskopisch untersucht (Wislocki et al. 1979). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Andere Applikationsarten

Die einmalige intravenöse Injektion von 44 µmol (10 mg) Benzo[a]anthracen/kg KG an acht bis zwölf Wochen alten Strain-A-Mäusen führte bei zwei von elf Tieren zu Lungentumoren. Bei den Kontrolltieren wiesen vier von neunzehn Tieren Tumoren auf (k. w. A.) (Shimkin und Stoner 1975).

Tab. 2. Wirkung von Benzo[a]anthracen bei jungen Swiss-Webster-Mäusen nach intraperitonealer Applikation (pro Tier 40 nmol (9 µg) nach Geburt, 80 nmol (18 µg) am 8. Tag und 160 nmol (36 µg) am 15. Tag) (Wislocki et al. 1979)

Verbindung	Anzahl Tiere bei Applikation nach Geburt	Anzahl Tiere Tag 25 (Entwöhnung)	Anzahl Tiere 26. Woche (Tötung)	Anzahl Tiere mit Lungentumoren
Benzo[a]anthracen	140	87	85	14
Kontrolle (DMSO)	100	48 ♂	47 ♂	10
		39 ♀	38 ♀	4
		43 ♂	43 ♂	7
		26 ♀	24 ♀	2

8 Benzo[a]anthracen

Nach Einbringung von in Paraffinpellets eingearbeitetem Benzo[a]anthracen (ca. 2 mg Benzo[a]anthracen) in die Blase von 77 C57IFF1-Mäusen wurden nach 40 Wochen bei den überlebenden 52 Tieren ein Papillom und 17 Karzinome, bei den von 106 eingesetzten Kontrolltieren überlebenden 89 Tieren ein Papillom und vier Karzinome festgestellt (Clayson et al. 1968).

Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, dass bei der Maus das Auftreten von Tumoren nach Benzo[a]anthracen-Applikation nur bei sehr jungen oder jungen Tieren beschrieben wird. Dies könnte mit der höheren Zellteilungsrate zusammenhängen.

Ratten, Goldhamster:

Nach längerer dermaler Applikation einer 0,35%igen Lösung von Benzo[a]anthracen zweimal wöchentlich fünf Monate lang an 25 Donryu-Ratten wurden bei den nach 18 Monaten noch lebenden neun Tieren keine Gehörgang-Tumoren beobachtet (Tawfic 1965). Die einmalige subkutane Applikation von 2 mg Benzo[a]anthracen pro Tier zeigte bei 20 Albino-Ratten (k. w. A.) nach 15 Monaten ein negatives Ergebnis (Miller und Miller 1963). Bei acht 25 Tage alten Long-Evans-Ratten wurden 2,5 mg Benzo[a]anthracen intramuskulär in die Hinterpfote injiziert, und die Tiere wurden nach 270 Tagen getötet. Es zeigten sich keine Sarkome. Bei acht bis zehn Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe wurde Benzo[a]anthracen (2 mg pro Tier entsprechend 13 mg/kg KG) an Lebenstag 50, 53 und 56 intravenös in die Brustwarze appliziert. Nach Tötung am Tag 98 wurden keine Brusttumoren beobachtet (Pataki und Huggins 1969). Auch nach Injektion von Benzo[a]anthracen (0,91 und 3,7 mg pro Tier) als feines Pulver einmalig in die Brustdrüsen von 20 Sprague-Dawley-Ratten war das Ergebnis nach 20 Wochen negativ (Cavalieri et al. 1988). Die Applikation der Substanz bei je fünf männlichen und fünf weiblichen Syrischen Goldhamstern (pro Tier acht Tropfen einer 0,5%igen Lösung von Benzo[a]anthracen zweimal wöchentlich) dermal über einen Zeitraum von 10 Wochen verlief negativ (Shubik et al. 1960). In Paraffinöl gelöstes Benzo[a]anthracen (20 mM) wurde bei zwei Gruppen von 26 Syrischen Goldhamstern jeweils zweimal wöchentlich in einer Gruppe fünf und in der anderen 20 Wochen lang auf das Epithel der Hamsterbacken aufgetragen. Mitgeführt wurde eine Gruppe von 20 Kontrolltieren. Die Bildung von Foci der γ -Glutamyltranspeptidase (GGTP) als Hinweis auf Schädigungen des Epithels wurde im Gewebe der Hamsterbacken nicht beobachtet (Solt et al. 1987). Nach intratrachealer Applikation einer Mischung aus Eisenoxidstaub und Benzo[a]anthracen in Kochsalzlösung bei 48 (30 wöchentliche Applikationen, Gesamtdosis 15 mg Benzo[a]anthracen pro Tier) oder 36 (15 wöchentliche Applikationen, Gesamtdosis 45 mg Benzo[a]anthracen) männlichen Syrischen Goldhamstern wurden keine Tumoren in Larynx, Trachea, Bronchien oder Lunge beobachtet (Sellakumar und Shubik 1974).

In diesen Untersuchungen wurden durch Benzo[a]anthracen bei Ratten und Goldhamstern keine Tumoren induziert.

6 Bewertung

Aufgrund der bei jungen Mäusen in Leber, Haut und Lunge hervorgerufenen Tumoren wird Benzo[a]anthracen in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft. Die Zuordnung von Benzo[a]anthracen in die Liste der Pyrolyseprodukte aus organischem Material

wird beibehalten. Die tierexperimentellen Daten belegen die genotoxische und kanzerogene Wirkung von Benzo[a]anthracen. Da in vivo DNA-Addukte nachgewiesen und SCE, Mikronuklei und chromosomale Aberrationen in Somazellen sowie chromosomale Aberrationen in Oocyten von NMRI-Mäusen induziert wurden, erfolgt eine Einstufung in die Keimzellmutagenitäts-Kategorie 3 A.

Zur reproduktionstoxischen Wirkung von Benzo[a]anthracen liegen keine Daten vor. Für Benzo[a]anthracen werden von mehreren Autoren Äquivalenzfaktoren für die kanzerogene Wirkung angegeben, s. Begründung „PAH“ 2008.

Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten bei Mensch und Tier vor. Die sensibilisierende Wirkung kann daher nicht bewertet werden, und es erfolgt weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

Zur Aufnahme nach dermalen Applikation liegt lediglich eine Untersuchung vor, bei der in vitro an menschlicher Haut die Hautpenetration nachgewiesen wurde. Benzo[a]anthracen zeigt im Tierversuch sowohl genotoxische als auch kanzerogene Wirkungen. Für derartige Stoffe ist keine unbedenkliche Belastung abschätzbar. Daher muss auch bei geringen perkutan resorbierten Mengen davon ausgegangen werden, dass das kanzerogene Risiko erhöht ist. Benzo[a]anthracen wird deshalb mit „H“ markiert. Dies ist auch konsistent mit der „H“-Markierung anderer PAH (siehe Begründung „PAH“ 2008).

7 Literatur

- Bock FG, King DW (1959) A study of the sensitivity of the mouse forestomach toward certain polycyclic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 23: 833–838
- Boyland E, Sims P (1967) The carcinogenic activities in mice of compounds related to benz[a]anthracene. *Int J Cancer* 2: 500–504
- Cavalieri E, Mailander P, Pelfrence A (1977) Carcinogenic activity of anthanthrene on mouse skin. *Z Krebsforsch* 89: 113–118
- Cavalieri E, Rogan E, Smith D (1988) Carcinogenicity of aromatic hydrocarbons directly applied to rat mammary gland. *Cancer Res Clin Oncol* 114: 3–9
- Clayson DB, Pringle JAS, Bonser G, Wood M (1968) The technique of bladder implantation: further results and an assessment. *Brit J Cancer* 22: 825–832
- van Duuren BL, Sivak A, Goldschmidt BM, Katz C, Melchionne S (1970) Initiating activity of aromatic hydrocarbons in two-stage carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 44: 1167–1173
- Graffi A, Vlamynck E, Hoffmann F, Schulz I (1953) Untersuchungen über die geschwulstauslösende Wirkung verschiedener chemischer Stoffe in der Kombination mit Crotonöl. *Arch Geschwulstforsch* 5: 110–126
- Grover PL, Sims P, Mitchel BCU, Roe FJ (1975) The carcinogenicity of polycyclic hydrocarbon epoxides in newborn mice. *Br J Cancer* 31: 182–188
- Gündel J, Angerer J (2000) High-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the determination of 3-hydroxybenzo[a]pyrene and 3-hydroxybenz[a]anthracene in the urine of polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed workers. *J Chromatogr B* 738: 47–55
- Gündel J, Schaller KH, Angerer J (2000) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a fireproof stone producing plant: biological monitoring of 1-hydroxy-pyrene, 1-, 2-, 3- and 4-hydroxyphenanthrene, 3-hydroxybenz[a]anthracene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 270–274
- Hoch-Ligeti C (1941) Studies on the changes in the lymphoid tissue of mice treated with carcinogenic and noncarcinogenic hydrocarbons. *Cancer Res* 1: 484–488
- Jacob J, Grimmer G (1979) Metabolitenprofil von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen nach Vorbehandlung mit verschiedenen Induktoren mikrosomaler Monooxygenasen der Rattenleber. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 360: 1525–1534

10 Benzo[a]anthracen

- Jacob J, Schmoldt A, Raab G, Hamann M, Grimmer G (1983) Induction of specific monooxygenases by isosteric heterocyclic compounds of benz[a]anthracene, benzo[c]phenanthrene and chrysene. *Cancer Lett* 20: 341–348
- Jacob J, Brune H, Grimmer G, Heinrich U, Mohtashamipour E, Norpoth K, Pott F, Wenzel-Hartung R (1990) Urinary and faecal excretion of metabolites after various modes of administration of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) to rats. In: Seemayer NH, Hadnagy W (Hrsg) *Environmental Hygiene II*, Springer-Verlag, Berlin, 87–90
- Klein M (1963) Susceptibility of strain B6AF1/J hybrid infant mice to tumorigenesis with 1,2-benzanthracene, deoxycholic acid, and 3-methylcholanthrene. *Cancer Res* 23: 1701–1707
- Levin W, Thakker DR, Wood AW, Chang EL, Lehr RE, Jerina DM, Conney AH (1978) Evidence that Benzo[a]anthracene 3,4-diol-1,2-epoxide is an ultimate carcinogen on mouse skin. *Cancer Res* 38: 1705–1710
- Miller JA, Miller EC (1963) The carcinogenicities of fluoro derivatives of 10-methyl-1,2-benzanthrene. II. Substitution of the K region and the 3', 6-, and 7-positions. *Cancer Res* 23: 229–239
- Moss GP (1998) Nomenclature of fused and bridged fused ring systems. *Pure and Appl Chem* 70: 143–216
- Nousiainen U, Törrönen R, Hänninen O (1984) Differential induction of various carboxylesterases by certain polycyclic aromatic hydrocarbons in the rat. *Toxicology* 32: 243–251
- NTP (National Toxicology Program) (2007) Benzo[a]anthracen, CAS 56-55-3. Hazardous substances data bank (HSDB), Datenbankauszug
- Pataki J, Huggins C (1969) Molecular site of substituents of benz[a]anthracene related to carcinogenicity. *Cancer Res* 29: 506–509
- Péter S, Palme GE, Röhrborn G (1979) Mutagenicity of polycyclic hydrocarbons. III. Monitoring genetic hazards of benz[a]anthracene. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 27: 199–204
- Sartorelli P, Montomoli L, Sisinni AG, Bussani R, Cavallo D, Foà V (2001) Dermal exposure assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons: in vitro percutaneous penetration from coal dust. *Toxicol Ind Health* 17: 17–21
- Scribner JO (1973) Brief communication: Tumor initiation by apparently noncarcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 50: 1717–1719
- Sellakumar A, Shubik P (1974) Carcinogenicity of different polycyclic hydrocarbons in the respiratory tract of hamsters. *J Natl Cancer Inst* 53: 1713–1719
- Shimkin MB, Stoner GD (1975) Lung tumours in mice: Application to carcinogenesis bioassay. In: Klein G, Weinhouse S (Hrsg) *Advances in cancer research*, Volume 1. New York, Raven Press, 1–58
- Shubik P, Pietra G, Della Porta G (1960) Studies of skin carcinogenesis in the Syrian golden hamster. *Cancer Res* 20: 100–105
- Slaga TJ, Hubermann E, Selkirk JK, Harvey RG, Bracken WM (1978) Carcinogenicity and mutagenicity of benz[a]anthracene diols and diol-epoxides. *Cancer Res* 38: 1699–1704
- Slooff W, Janus JA, Matthijsen AJCM, Montizaan CK, Ros JPM (1989) Integrated criteria document PAH. Report-No. 758474011. National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Niederlande
- Solt DB, Polverini PJ, Calderon L (1987) Carcinogenic response of hamster buccal pouch epithelium to 4 polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Oral Pathol* 16: 294–302
- Steiner PE, Edgcomb JH (1952) Carcinogenicity of 1,2-benzanthracene. *Cancer Res* 12: 657–659
- Stevenson JL, von Haam E (1965) Carcinogenicity of benz[a]anthracene and benzo[c]phenanthrene derivatives. *Am Ind Hyg Assoc J* 26: 475–478
- Tawfic HN (1965) Studies on ear duct tumors in rats. Part II: Inhibitory effects of methylcholanthrene and 1,2-benzanthracene on tumor formation by 4-dimethylaminostilbene. *Acta Pathol Jpn* 15: 255–260
- WHO (World Health Organization) (1998) Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. IPCS – Environmental health criteria Nr. 202, WHO, Genf
- Wislocki PG, Buenning MK, Levin W, Lehr RE, Thakker DR, Jerina DM, Conney AH (1979) Tumorigenicity of the diastereomeric benz[a]anthracene 3,4-diol-1,2-epoxides and the (+) and (–)-enantiomers of benz[a]anthracene in newborn mice. *J Natl Cancer Inst* 63: 201–204

- Wood AW, Levin W, Chang RL, Lehr RE, Schaefer-Ridder M, Karle JM, Jerina DM, Conney AH (1977) Tumorigenicity of five dihydrodiols of benz[*a*]anthracene on mouse skin: exceptional activity of benz[*a*]anthracene 3,4-dihydrodiol. Proc Natl Acad Sci USA 74: 3176–3179
- Wood AW, Levin W, Chang RL, Huang MT, Ryan DE, Thomas PE, Lehr RE, Kumar S, Koreeda M, Akagi H (1980) Mutagenicity and tumor-initiating activity of cyclopenta[*cd*]pyrene and structurally related compounds. Cancer Res 40: 642–649

abgeschlossen am 28.03.2007