

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1448–1459  
 DOI 10.1007/s00103-013-1836-9  
 Online publiziert: 25. September 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

# Richtwerte für Naphthalin und Naphthalin-ähnliche Verbindungen in der Innenraumluft

## Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

### Vorbemerkung

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte hatte vor 10 Jahren die gesundheitlichen Wirkungen einer inhalativen Exposition gegenüber Naphthalin bewertet und erstmals Richtwerte für Naphthalin in der Innenraumluft abgeleitet [1]. In der Zwischenzeit ist eine Reihe neuer Studien, insbesondere im Niedrigdosisbereich sowie zum Wirkungsmechanismus von Naphthalin, erschienen. Mit dieser Fortschreibung soll der aktuelle Kenntnisstand zu Naphthalin berücksichtigt werden.

Naphthalin ist im europäischen Gefahrstoffrecht als krebverdächtig (Karz. 2) eingestuft [2]. Nach dem fortgeschriebenen Basisschema [3] können Richtwerte auch für krebverdächtige Stoffe in der Innenraumluft abgeleitet werden, wenn ein Wirkungsmechanismus vorliegt, der einen Schwellenwert für den empfindlichsten toxischen Endpunkt begründet. Diese Voraussetzung trifft für Naphthalin zu. Nach übereinstimmender Auffassung internationaler und nationaler Gremien [4, 5, 6, 7, 8] stellt die zytotoxisch entzündliche Wirkung im nasalen Gewebe der Ratte die empfindlichste Wirkung von Naphthalin dar. Diese Wirkung tritt bei einer Konzentration auf, die um mehr als eine Größenordnung unterhalb der bei der Ratte beobachteten krebserzeugenden

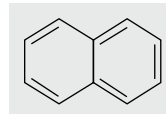
Wirkungskonzentration von Naphthalin liegt. Angesichts des Fehlens belastbarer Humandaten geht auch die Ad-hoc-Arbeitsgruppe für ihre Ableitung von Richtwerten für Naphthalin in der Innenraumluft weiterhin von diesem Endpunkt aus.

Im Rahmen einer gesundheitlichen Bewertung ausgewählter Verunreinigungen der Innenraumluft hatte die Weltgesundheitsorganisation Ende 2010 erstmals auch einen Leitwert für Naphthalin in der Innenraumluft veröffentlicht [7]. Festgelegt wurde ein Jahresmittelwert von 0,01 mg Naphthalin/m<sup>3</sup>. Mit dieser Fortschreibung soll auch geprüft werden, ob diese Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation zu Naphthalin in das deutsche Verfahren zur Ableitung von Richtwerten [3] übertragen werden kann.

Systematische Messungen der letzten Jahre haben aufgezeigt, dass beim Vorkommen des bicyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffs Naphthalin in der Innenraumluft auch mit dem Auftreten weiterer bicyklischer und tricyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe zu rechnen ist. Diese Verbindungen werden von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe im Folgenden unter der Bezeichnung „Naphthalin-ähnliche Verbindungen“ zusammengefasst. Angesichts des Vorkommens und des toxiologischen Kenntnisstands stellt Naphthalin die Leitsubstanz für diese Stoffgruppe dar.

### 1 Stoffidentifizierung [7]

Systematischer Name: Naphthalin  
 Synonyme: Naphthalen  
 CLP-Index-Nr.: 601-052-00-2  
 EG-Nummer: 202-049-5  
 CAS-Nummer: 91-20-3  
 Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>  
 Strukturformel:



Umrechnung (bei 20°C und 1013 hPa):  
 1 ml/m<sup>3</sup> = 5,3 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup>  
 = 0,19 ml/m<sup>3</sup>

### 2 Exposition

#### 2.1 Innenraumluft

Die Verwendung von Naphthalin und mögliche Quellen einer Exposition gegenüber Naphthalin in der Innenraumluft sind in der vorangegangenen Veröffentlichung zu Richtwerten für Naphthalin [1] dargestellt worden. Neben Tabakrauch und anderen Verbrennungsprodukten geben vor allem teerhaltige Bauprodukte (in Feuchtesperren, Dachpappen, Klebern oder Anstrichen mit Teer oder Karbolium) oder erhitzte Naturdämmstoff-

fe (z. B. Kork) auch heute noch Anlass zu Beschwerden.

Zum Vorkommen von Naphthalin in der Luft von Wohnungen, Kindergärten, Schulen und Büroräumen in Deutschland liegen einige neuere Angaben (■ Tab. 1) vor. Bis auf die repräsentative Studie aus dem Kinderumweltsurvey [9] erfolgten die Messungen zumeist anlassbezogen und nach einer mindestens 8 h zurückliegenden Lüftung. Bei den in ■ Tab. 1 vorgestellten Messungen in niedersächsischen Schulen erfolgte in den letzten Jahren die Messung nach einem Nutzungszyklus mit regelhafter Lüftung (16 von 107 Messungen).

In den letzten Jahren ist eine Reihe von Geruchsproblemen in Bürogebäuden bekannt geworden, die u. a. auf Naphthalin-Ausdünstungen aus teerhaltigen Bodenaufbauten zurückgeführt wurden. Vereinzelt zeigten sich Naphthalin-Ausdünstungen auch aus Kautschuk-Bodenbelägen, die (wie alle Bodenbeläge) für die Zulassung zur Verwendung in Innenräumen Angaben zum Emissionsverhalten vorlegen müssen. In Einzelfällen, vor allem in Wohnungen, stammten auffällige Naphthalin-Konzentrationen in der Innenraumluft auch aus dem Gebrauch naphthalinhaltiger Mottenkugeln.

Während in Deutschland die Verwendung naphthalinhaltiger Mottenkugeln seit Jahrzehnten rückläufig ist, wird Naphthalin als Haushaltsinsektizid in Südeuropa, in den USA sowie in den tropischen Zonen noch eingesetzt [7, 15] und gelegentlich nach Deutschland eingeführt. Beispielsweise lag in einer aktuellen Untersuchung von 288 Haushalten in Michigan (USA) der Median der Innenraumluftkonzentration bei 1, das 95. Perzentil bei 22 und der Maximalwert bei 556 µg Naphthalin/m<sup>3</sup> [16]. In einer Studie in Bürogebäuden fanden sich 2006 in europäischen Büroräumen im Mittel 6,5 µg Naphthalin/m<sup>3</sup> mit einem Maximalwert von 11 µg/m<sup>3</sup>, während in Büroräumen in Singapur im Mittel 144 µg Naphthalin/m<sup>3</sup> mit einem Maximalwert von 310 µg/m<sup>3</sup> anzutreffen waren [17].

## 2.2 Innere Exposition

Eingeatmetes Naphthalin lässt sich im Körper zuverlässig anhand seiner Stoff-

wechselprodukte 1- und 2-Naphthol im Urin nachweisen [7]. Die Human-Bio-monitoring-Kommission nennt als Orientierungswerte für Nichtraucher <30 µg 1-Naphthol/l und <20 µg 2-Naphthol/l Urin [18]. Bei der Bewertung von Naphthol-Konzentrationen im Harn ist zu beachten, dass neben eingeatmetem Naphthalin auch Naphthalin aus Lebensmitteln (in der Regel in geringem Maße) sowie aus der Verstoffwechslung von 1-Naphthyl-N-methylcarbammat, einem Insektizid, oder von Naphthylsulfonsäure, das als Zuschlagsstoff für Zement und Gipskarton, Dispergiermittel und Gerbstoff verwendet wird, zur inneren Belastung beitragen kann [18].

## 3 Toxikokinetik

Die Resorptionsrate eingeatmeten Naphthalins bei üblichen Konzentrationen in Innenräumen ist nicht bekannt. Bei einer Exposition von Ratten gegenüber 5 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> und einer Flussrate von 0,15 l/min betrug die Resorptionsrate im oberen Atemtrakt über 50%, gegenüber 53 oder 160 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> sank dieser Anteil auf 30% [19]. Zur Verteilung eingeatmeten Naphthalins im Körper des Menschen liegen keine Angaben vor.

Wie in der vorangegangenen Veröffentlichung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe [1] bereits dargestellt, bestehen zwischen Ratte, Maus und Mensch deutliche Unterschiede in der enzymatischen Ausstattung der Gewebe im Atemtrakt, um eingeatmetes Naphthalin abzubauen [20]. Beim Menschen weist vor allem CYP2A13, aber auch CYP1A2 eine hohe Aktivität für die Oxidation von Naphthalin zu 1- und 2-Naphthol auf. CYP2A13 ist beim Menschen vorwiegend im Atemtrakt angesiedelt und zeigt die höchste Aktivität in der Nasenschleimhaut [21].

Demgegenüber sind mit dem CYP2F2 bei der Maus und dem CYP2F4 bei der Ratte 2 Vertreter der CYP2F-Familie wesentlich an der Oxidation von Naphthalin zum Naphthalinepoxid beteiligt und damit für die lokale Toxizität von Naphthalin-Metaboliten im Atemtrakt von Nagetieren verantwortlich [20]. Bei Mäusen verringerte eine Vorbehandlung mit einem CYP2F-Inhibitor (5-Phenylpentin-1) eine Schädigung des respiratorischen Epi-

thels auch in Anwesenheit von intaktem CYP1A1 und CYP1A2 [22]. Entsprechend blieben bei Cyp2f2-null-Mäusen nach Gabe von Naphthalin toxische Wirkungen des Naphthalins weitgehend aus [23].

CYP2F2 und CYP2F4 sind inzwischen als strukturell ähnlich erkannt [24]. Beim Menschen konnte aus dieser Familie nur das CYP2F1 und dieses bisher nur in der Lunge, aber nicht in nasalem Gewebe nachgewiesen werden [25]. Allerdings ist die enzymatische Aktivität von CYP2F1 gegenüber Naphthalin sehr gering: In menschlichen lymphoblastoiden Zellen exprimiertes CYP2F1 wies im Vergleich zum CYP2F2 in der Maus eine mehr als tausendfach niedrigere Umsatzrate gegenüber Naphthalin auf [26]. Auch beim Rhesusaffen finden sich nur sehr geringe Aktivitäten des CYP2F1 [27].

Als Schutzmechanismen vor toxischen Wirkungen des Naphthalins sind beim Menschen die schnellere Desaktivierung des Naphthalinepoxids und eine ausreichende Verfügbarkeit von Glutathion anzusehen. Beim Mensch gelingt die enzymatische Öffnung des Epoxidrings effektiver als bei der Maus [28]. In einer Untersuchung an humanen TK6-Lymphoblasten verhinderte der Zusatz einer physiologischen Glutathion-Menge die Bildung von Mikrokernen in Naphthalin-exponierten Zellen [29].

Die kovalente Bindung von Naphthalin-Metaboliten an Proteine der Nasenschleimhaut von Ratten oder Rhesusaffen oder des Lungengewebes von Mäusen unterscheidet sich dagegen nur wenig. In In-vitro-Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-Naphthalin wiesen Rhesusaffen und Ratten ein ähnliches Ausmaß der Proteinbindung auf, im Lungengewebe der Maus fanden sich etwa doppelt so hohe Addukt-Konzentrationen [30].

Naphthalin wird überwiegend in Form seiner Stoffwechselprodukte in den Harn ausgeschieden. Die Elimination aus dem Blut erfolgt biphasisch. Als Halbwertszeiten der Ausscheidung von 1-Naphthol beim Menschen werden 1–2 bzw. 14–46 h genannt [31].

Insgesamt lässt sich aus der bei der Maus spezifischen und im Vergleich zum Menschen stärker ausgeprägten metabolischen Aktivierung von Naphthalin bei gleichzeitiger geringerer Entgiftung der

Stoffwechselprodukte eine geringe Relevanz der Ergebnisse der Untersuchungen an der Maus für den Menschen ableiten [7, 23, 32, 33]. Die in verschiedenen Übersichten [7, 34] dargestellten und bewerteten Ergebnisse von Wirkungsuntersuchungen zu Naphthalin an der Maus werden deshalb hier nicht wiedergegeben.

## 4 Wirkungen

Belastbare Arbeitsplatzstudien oder bevölkerungsbezogene Untersuchungen zur Wirkung eingeatmeten Naphthalins beim Menschen fehlen nach wie vor. Für die gesundheitliche Bewertung einer inhalativen Exposition gegenüber Naphthalin werden deshalb Ergebnisse von Untersuchungen an der Ratte herangezogen. Nach übereinstimmender Auffassung [4, 7, 8, 35] stellen zytotoxisch entzündliche Veränderungen im Geruchsepithel der Ratte den kritischen Endpunkt dar. Aus In-vitro-Untersuchungen an nasalen Epithelien der Ratte ist bekannt, dass Naphthalin im olfaktorischen Epithel schneller als im respiratorischen Epithel verstoffwechselt wird [36]. Diese höhere Aktivität wird auf die im Vergleich zum respiratorischen Epithel etwa 6-fach höheren Cytochrom-P450-Gehalte im olfaktorischen Epithel der Ratte zurückgeführt [37].

Zum Zeitpunkt der ersten Bewertung durch die Ad-hoc-Arbeitsgruppe [1] lagen eine unveröffentlichte subakute und eine unveröffentlichte subchronische Studie an Ratten sowie eine chronische Studie an Ratten und Mäusen vor. Mit diesen Studien konnte jedoch nicht die Frage beantwortet werden, ob der Schweregrad der in allen Studien beobachteten zytotoxischen Wirkung eingeatmeten Naphthalins mit steigender Expositionsdauer zunehmen könnte [32]. In den letzten Jahren wurden deshalb weitere Studien durchgeführt, die dieser Fragestellung nachgegangen sind.

### 4.1 Wirkungen im Atemtrakt

Das Nasengewebe von Ratten erwies sich in einer neuen Studie als besonders empfindlich gegenüber einer inhalativen Exposition von Naphthalin: Nach einmaliger 6-stündiger Exposition gegenüber 0, 0,5, 1,6, 6, 60 oder 160 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> tra-

ten ab 6 mg/m<sup>3</sup> bei fast allen Fischer 344 (F344)- und Sprague-Dawley (SD)-Ratten (jeweils 5 Tiere pro Stamm und Geschlecht) Nekrosen im olfaktorischen Epithel auf, bei einzelnen SD-Ratten auch bereits bei 0,5 und 1,6 mg/m<sup>3</sup>. Nekrosen im respiratorischen Epithel wurden bei beiden Rattenstämmen erst ab 60 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> beobachtet. Bei dieser einmaligen Exposition traten nur wenige Entzündungszellen auf [38].

Zur Wirkung eingeatmeten Naphthalins an Ratten nach subakuter Exposition liegen 2 Studien vor. In einer neuen Studie wurden jeweils 10 männliche oder weibliche F344- oder SD-Ratten an 5 Tagen jeweils 6 h pro Tag gegenüber 0,5, 5 oder 50 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> exponiert; die Kontrollgruppe umfasste jeweils 5 Tiere [38]. In der 0,5 mg/m<sup>3</sup>-Gruppe ergaben sich bei fast allen Tieren keine Veränderungen; lediglich 2 von 10 weiblichen SD-Ratten zeigten im olfaktorischen Epithel minimale nekrotische Veränderungen (Stufe 1 auf der 5-stufigen Skala). In der 5 mg/m<sup>3</sup>-Gruppe wiesen alle weiblichen und fast alle männlichen Ratten minimale Nekrosen (Stufe 1 einer 5-stufigen Skala) im olfaktorischen Epithel auf, in der 50 mg/m<sup>3</sup>-Gruppe Nekrosen in mäßiger Ausprägung (Stufe 3). Die nekrotischen Veränderungen waren mit einer minimalen bis geringen Einwanderung von Entzündungszellen verknüpft, eine schuppige Metaplasie trat nicht auf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen aus der unveröffentlichten, im europäischen Risikobewertungsbericht [39] als valide eingestuft 4-wöchigen Inhalationsstudie (0, 5, 17, 55, 153, 372 mg Naphthalin/m<sup>3</sup>, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche) an jeweils 5 männlichen oder weiblichen SD-Ratten, bei der sich ebenfalls bei 5 mg/m<sup>3</sup> minimale Veränderungen im olfaktorischen Epithel zeigten [40]. Erste Hypertrophien des respiratorischen Epithels fanden sich bei 55 mg/m<sup>3</sup>.

In einer neuen subchronischen Studie atmeten jeweils 10 männliche oder weibliche F344-Ratten über 14 Wochen an 5 Tagen pro Woche und 6 h pro Tag 0, 0,5, 5, 53 oder 160 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> ein [41]. In der 5 mg/m<sup>3</sup>-Expositionsgruppe traten keine Veränderungen im olfaktorischen Epithel auf, während im respiratorischen Epithel aller Tiere minimale Hyperplasien

(Stufe 1,0) beobachtet wurden. Dies wurde in der subakuten Studie nicht gesehen. In der 53 mg/m<sup>3</sup>-Gruppe fanden sich im olfaktorischen Epithel bei fast allen Tieren Nekrosen in geringer Ausprägung (Stufe 1,4–2), und im respiratorischen Epithel zeigten sich minimale schuppige Metaplasien (8 von 10 Tieren mit Stufe 0,9).

Insgesamt waren die nekrotischen Schäden am olfaktorischen Epithel in der subchronischen Studie etwas schwächer ausgeprägt als in der subakuten oder akuten Studie bei denselben Konzentrationen. Allerdings wurden in der subchronischen Studie nur F344-Ratten und nicht die gegenüber Naphthalin etwas empfindlicheren SD-Ratten untersucht. Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer weiteren unveröffentlichten, im europäischen Risikobewertungsbericht [39] ebenfalls als valide eingestuft 13-wöchigen Inhalationsstudie (0, 11, 51 oder 306 mg Naphthalin/m<sup>3</sup>, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche) an jeweils 10 männlichen oder weiblichen SD-Ratten, bei der im olfaktorischen Epithel bei 11 mg/m<sup>3</sup> geringe nekrotische Veränderungen (Stufe 2) auftraten [42]. Veränderungen des respiratorischen Epithels zeigten sich ab 51 mg Naphthalin/m<sup>3</sup>.

In der bereits 2000 veröffentlichten chronischen Studie des US-amerikanischen Nationalen Toxikologie-Programms (US-NTP) an F344-Ratten über 105 Wochen (6 h/Tag, 5 Tage/Woche) gegenüber 0, 53, 160 oder 320 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> wiesen fast alle Tiere bereits in der niedrigsten, aber im Vergleich mit den vorstehend genannten Studien relativ hohen Dosisgruppe im nasalen olfaktorischen Epithel Atrophien, degenerative Veränderungen, atypische Hyperplasien und chronische Entzündungen (Stufe 1,9–2,0) auf. Im respiratorischen Epithel zeigten sich eine minimale Degeneration, gering ausgeprägte Hyperplasien sowie bei etwa einem Drittel der Tiere schuppige Metaplasien (Stufe 1,6–2,1) [43, 44]. Angesichts der beobachteten hohen Entzündungsrate wird angenommen, dass bereits bei der untersten gewählten Konzentration die maximal tolerable Dosis überschritten war [45].

## Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

## Richtwerte für Naphthalin und Naphthalin-ähnliche Verbindungen in der Innenraumluft

## Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluft-Hygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft fest. Naphthalin ist ein potenziell flüchtiger bicyklischer Kohlenwasserstoff mit einem Geruch nach Mottenkugeln. Verunreinigungen der Innenraumluft mit Naphthalin stammen zumeist aus der Verwendung teerhaltiger Bauprodukte, gelegentlich auch aus der Verwendung von Mottenkugeln. In Deutschland ist Naphthalin in der Luft der meisten Innenräume, wenn überhaupt, nur in geringen Konzentrationen nachweisbar (Mediane um  $0,001 \text{ mg/m}^3$ , 95. Perzentile bis  $0,004 \text{ mg/m}^3$ ). Zu den ebenfalls noch flüchtigen Naphthalin-ähnlichen Verbindungen zählen methylierte und dimethylierte Naphthaline sowie tricyclische aromatische Kohlenwasserstoffe wie Acenaphthen, Acenaphthylen, Anthracen, Fluoren und Phenanthren. Obwohl Methyl- und Dimethylnaphthaline üblicherweise nur in geringen Konzentrationen in der Innenraumluft vorkommen, wird vermutet, dass sie zum mottenkugelartigen Geruch beitragen. Die Konzentrationen an tricyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen liegen in den meisten Fällen unter  $0,001 \text{ mg/m}^3$ . Vor diesem Hinter-

grund wird Naphthalin als Leitsubstanz dieser Stoffgruppe in der Innenraumluft angesehen. Zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten Naphthalins beim Menschen liegen keine belastbaren Daten vor. Tierexperimentell stellen zytotoxisch entzündliche Veränderungen im nasalen Epithel der Ratte den kritischen Endpunkt dar. In einer subchronischen Inhalationsstudie an Ratten (Dodd et al., *Inhal Toxicol* 24:70–79, 2012) traten bei  $5 \text{ mg Naphthalin/m}^3$  marginale Effekte auf. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe leitet aus dieser Studie eine chronische NAEC von  $2,5 \text{ mg Naphthalin/m}^3$  ab. Für die zeitliche Anpassung von 6 auf 24 h und 5 auf 7 Tage dient ein Faktor von 5,6, mit einem Faktor von 2 wird die Verwendung von F344-Ratten anstelle der empfindlicheren Sprague-Dawley-Ratten berücksichtigt. Mit einem Interspeziesfaktor von 1 und einem Faktor von 10 für die interindividuelle Variabilität der Bevölkerung sowie einem Faktor von 2 wegen ungenügender Daten zur Wirkung von Naphthalin bei Kindern ergibt sich ein Richtwert I (Vorsorgewert) in Höhe von  $0,01 \text{ mg Naphthalin/m}^3$ . Als Richtwert II (Gefahrenwert) wird  $0,03 \text{ mg Naphthalin/m}^3$  festgelegt. Naphthalin ist in der Europäischen Union als krebverdächtig eingestuft. Bei Ratten trat eine krebserzeugende Wirkung ab  $53 \text{ mg/m}^3$  auf (nasale ol-

faktorische Neuroblastome). Zuverlässige Hinweise zu einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von Naphthalin beim Menschen fehlen. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist der Auffassung, dass die genannten Richtwerte vor einer zytotoxisch entzündlichen Wirkung und damit auch vor einer langfristig möglichen krebserzeugenden Wirkung von Naphthalin hinreichend schützen, zumal die Studie von Meng et al. (*Mutat Res* 721:199–205, 2011) einen ersten Hinweis auf eine nicht primär genotoxische Wirkung von Naphthalin gibt. Der Kenntnisstand zur gesundheitlichen Wirkung der Naphthalin-ähnlichen Verbindungen ist deutlich geringer. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe empfiehlt, die für Naphthalin abgeleiteten Richtwerte vorläufig auch als Summenwert für die Gesamtgruppe der bi- und tricyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe zu verwenden. Allerdings erscheint eine Messung auf die tricyclischen Verbindungen in der Innenraumluft nur dann angemessen, wenn es sich um direkt emittierende Bauprodukte wie z. B. Asphaltbodenplatten handelt.

## Schlüsselwörter

Naphthalin · Innenraumluft · Zytotoxizität · Entzündung · NAEC · Richtwert

## Indoor air guide values for naphthalene and naphthalene-like compounds

## Abstract

The German Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the States' Supreme Health Authorities is issuing indoor air guide values to protect public health. Naphthalene is a potentially volatile two-ring hydrocarbon with a mothball-like odor. Indoor air contaminations usually originate from tar-containing building products, sometimes from the use of mothballs. In Germany, indoor air concentrations of naphthalene are usually low, near the detection limit (medians of about  $0.001 \text{ mg/m}^3$ , 95th percentiles up to  $0.004 \text{ mg/m}^3$ ). Naphthalene-like volatile compounds have been defined to cover methyl- and dimethylnaphthalenes and tricyclic aromatic hydrocarbons (e.g., acenaphthene, acenaphthylene, anthracene, fluorene and phenanthrene). Though methylnaphthalenes and dimethylnaphthalenes usually show low indoor air concentrations, they have been suspected to add to the mothball-like odor. Tricyclic aromatic hydrocarbons mostly occur below  $0.001 \text{ mg/m}^3$  of indoor air. Against this background naphthalene is seen to be the key component of this group of substances in in-

door air. No valid human data is available with respect to health effects of inhaled naphthalene. Based on animal data cytotoxic-inflammatory lesions in the rat nasal epithelium are regarded as the critical endpoint. In a subchronic inhalation study in rats (Dodd et al., *Inhal Toxicol* 24:70–79, 2012), minimal effects were observed following an exposure to  $5 \text{ mg naphthalene/m}^3$ . From this study the Ad-hoc Working Group derived a chronic NAEC of  $2.5 \text{ mg naphthalene/m}^3$ . Time scaling was considered by a factor of 5.6 extrapolating from 6 to 24 h and 5 to 7 days, a factor of 2 applied for the use of F344 rats instead of the more sensitive Sprague-Dawley rats. Incorporating an interspecies factor of 1, an intraspecies factor of 10 and a factor of 2 for insufficient data on the toxicity of naphthalene in children resulted in a precautionary value of  $0.01 \text{ mg naphthalene/m}^3$  and a hazard-based guide value of  $0.03 \text{ mg naphthalene/m}^3$ . In the European Union, naphthalene has been classified as a suspected human carcinogen. In rats, carcinogenicity (nasal olfactory neuroblastoma) was seen at  $53 \text{ mg naphthalene/m}^3$ . In con-

trast no valid human data on carcinogenicity of naphthalene is available. The Ad-hoc Working Group holds that the derived guide values sufficiently prevent cytotoxic-inflammatory effects of naphthalene and consequently from its long-term impacts such as potential carcinogenicity. This opinion is supported by a study of Meng et al. (*Mutat Res* 721:199–205, 2011) initially pointing to a missing primary genotoxicity of naphthalene. Only few data are available for health evaluation of naphthalene-like compounds. Therefore, the indoor air guide values for naphthalene are recommended by the Ad-hoc Working Group to be used as preliminary indoor air guide values for the sum of bicyclic and tricyclic aromatic hydrocarbons, too. Indoor air measurement of tricyclic aromatic hydrocarbons should be restricted to the occurrence of directly emitting building products such as asphalt floor coverings.

## Keywords

Naphthalene · Indoor air · Cytotoxicity · Inflammation · NAEC · Guide value



**Tab. 1** Konzentration von Naphthalin in der Innenraumluft von Wohnungen, Kindertagesstätten, Schulen und Büroräumen in Deutschland

Innenraum/ Zeitraum	N	BG (µg/m <sup>3</sup> )	N > BG (% >BG)	Median (µg/m <sup>3</sup> )	95. Per- zentile (µg/m <sup>3</sup> )	Maxi- mum (µg/m <sup>3</sup> )	Litera- tur
Wohnungen 2003–2006	555	1	38 (7)	<1	1,2	4,9	[9]
Wohnungen, Büros, Schulen 2002–2006	1615	0,5	387 (23)	1	3,4	2090	[10]
Kitas, Schulen SH 2005–2007	285	1	69 (24)	<1	3,7	22	[11]
Kitas, Schulen NI 2001–2012	107	1	9 (8)	1	3	13	[12]
Innenraum- arbeitsplätze ohne Gefahr- stoffumgang 2001–2010	1025	10	22 (2)	<10	<10	n. a.	[13]
Büros <sup>a</sup> MV 2008–2011	113	1	95 (85)	4	35	105	[14]
Büros <sup>a</sup> NI 2001–2012	89	1	8 (9)	1	37	45	[12]

n. a. nicht angegeben.<sup>a</sup>Messungen erfolgten teilweise aufgrund von Geruchsbeschwerden.

## 4.2 Kanzerogenität

Belastbare Humandaten zum Vorkommen von Krebserkrankungen nach einer Exposition gegenüber Naphthalin liegen nicht vor [7, 34, 46]. In einer neuen Fall-Kontrollstudie wurde die Häufigkeit des Auftretens von Krebsfällen in den Atemwegen und im Rachenbereich in Betrieben, in denen eine Exposition gegenüber Naphthalin möglich war, untersucht [47]. Nach Angaben der Gesundheitsabteilung des untersuchten Betriebes traten keine Nasentumoren in dem Betrieb auf.

In der im vorigen Abschnitt vorgestellten Langzeitstudie an F344-Ratten mit 0, 53, 160 oder 320 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> nahm bei den weiblichen Tieren die Anzahl an Neuroblastomen des olfaktorischen Epithels dosisabhängig zu (0/49, 2/49, 3/49, 12/49) und erreichte in der höchsten Dosisgruppe Signifikanz. Die Neuroblastome traten erst spät auf, in der untersten Dosisgruppe kurz vor Studienende (nach 97 Wochen), in der mittleren und höchsten Dosisgruppe nach 69 bzw. 61 Wochen. Bei den männlichen Ratten traten nur vereinzelt (nicht signifikant) Neuroblastome auf (0/49, 0/49, 4/48, 3/48) [43, 44]. Im respiratorischen nasalen Epithel rief Naphthalin keine Karzinome, sondern vermehrt gutartige epitheliale Tu-

more (Adenome) hervor (m: 0/49, 6/49, 8/48, 15/49; w: 0/49, 0/49, 4/49, 2/49).

Auf der Grundlage dieser chronischen Inhalationsstudie an Ratten und unter der Annahme der gleichen Empfindlichkeit von Mensch und Ratte hatte die US-amerikanische Umweltbehörde in einem Entwurf von 2004 ein Risiko, nach lebenslanger Exposition gegenüber Naphthalin an einem olfaktorischen Neuroblastom zu erkranken, in Höhe von  $5 \times 10^{-2}$  pro mg Naphthalin/m<sup>3</sup> Luft abgeschätzt [48]. Angesichts der in Abschn. 3 dargestellten toxikokinetischen und -dynamischen Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Ratte und Mensch gegenüber eingeatmetem Naphthalin stellt sich allerdings die Frage, ob die Annahme einer gleichen Empfindlichkeit von Mensch und Ratte gegenüber Naphthalin belastbar ist. Deshalb wurde die von der amerikanischen Umweltbehörde abgeschätzte vorläufige Risikohöhe anhand tatsächlich in der Bevölkerung auftretender nasaler Tumore überprüft [49]. Bei Verwendung der von der US-amerikanischen Umweltbehörde geschätzten vorläufigen Risikokennzahl wäre in den USA jährlich mit etwa 65.900 Nasentumoren, davon etwa 29.000 olfaktorischen Neuroblastomen, zu rechnen. Eine Auswertung epidemiologischer Register ergab jedoch, dass in den USA

zwischen 1973 und 2006 jährlich durchschnittlich 910 nasale Tumore insgesamt bzw. davon 66 nasale Neuroblastome beobachtet wurden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die von der amerikanischen Umweltbehörde verwendete Annahme einer gleichen Empfindlichkeit von Mensch und Ratte gegenüber Naphthalin zu einer Überschätzung des Krebsrisikos durch Neuroblastome um mehr als 2 Größenordnungen führt. Eine neuere Abschätzung der amerikanischen Umweltbehörde, die diese Kritik aufnimmt, liegt bisher nicht vor.

Laut einer Abschätzung des Ausschusses für Gefahrstoffe [46] betrüge bei Annahme des Fehlens einer primären genotoxischen Wirkung von Naphthalin bzw. seiner Metaboliten sowie eines sublinearen Risikoverlaufs ein mögliches Risiko von Beschäftigten, nach einer Naphthalin-Exposition über die Dauer eines Arbeitslebens an gutartigen Tumoren des nasalen respiratorischen Epithels zu erkranken, etwa  $4 \times 10^{-4}$  bei einer Naphthalin-Konzentrationen von 1 mg/m<sup>3</sup> und etwa  $4 \times 10^{-5}$  bei 0,6 mg/m<sup>3</sup>. Bei einer entsprechenden Abschätzung mit den Daten zu olfaktorischen Neuroblastomen läge das Risiko für Beschäftigte, an einem bösartigen nasalen Tumor zu erkranken, mit  $8 \times 10^{-6}$  bei 0,5 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> etwas niedriger, aber um mehrere Größenordnungen niedriger als von der US-amerikanischen Umweltbehörde abgeschätzt [46].

## 4.3 Mutagenität

Naphthalin erwies sich in Standardtests an Prokaryozyten und Zellkulturen nicht als mutagen. DNA-Strangbrüche oder gesteigerte DNA-Reparatur nach Naphthalin-Exposition wurden in menschlichen Lymphozyten oder Rattenleberzellen nicht beobachtet. In kultivierten Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters beobachtete Chromosomenaberrationen und eine Induktion von Mikrokernen wurden als Folge einer zytotoxischen Wirkung reaktiver Naphthalin-Metaboliten angesehen. Insgesamt sprechen die vorliegenden Daten nicht für eine primäre genotoxische Wirkung von Naphthalin [7, 46, 50].

Naphthalin und seine Metaboliten Naphthol, Naphthadiole und 1,2-Naphthochinon bilden depurinierende DNA-

Addukte [51]. In einer In-vitro-Studie an nasalem Gewebe von SD-Ratten und Rhesusaffen wiesen beide Gewebearten nach Zusatz von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Naphthalin unter Gluthationmangel etwa gleiche Gesamtkonzentrationen an  $^{14}\text{C}$ -markierten Proteinaddukten auf [30]. Allerdings zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Art und Anzahl der Proteine.

Bisher war ungeklärt, ob die beobachtete Zytotoxizität von Naphthalin im nasalen Gewebe mit einer primären oder sekundären Genotoxizität verknüpft sein könnte [52]. Zur Abklärung eines möglichen genotoxischen Beitrags beim Wirkungsmechanismus von Naphthalin wurde das Auftreten der Mutation des p53-Codons 271 CGT nach CAT quantitativ im respiratorischen und olfaktorischen Epithel der Nase von Ratten nach einer Exposition gegenüber Naphthalin untersucht [53]. Acht bis 9 Wochen alte männliche und weibliche Ratten (jeweils 5 Tiere pro Gruppe) atmeten an 6 h pro Tag, 5 Tage pro Woche über 13 Wochen 0, 0,5, 5, 53 oder 160 mg Naphthalin/ $\text{m}^3$  ein. Die mittlere Konzentration an p53-Mutationen im nasalen Epithel betrug in der unbehandelten Gruppe 2- bis  $3 \times 10^{-5}$ . Bei den weiblichen Naphthalin-exponierten Ratten zeigte sich weder im respiratorischen noch im olfaktorischen Gewebe eine dosisabhängige Zunahme der Konzentration an p53-Mutationen. Bei den männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe nahm die Konzentration an p53-Mutationen im nasalen respiratorischen Epithel signifikant ab. Es wird angenommen, dass die durch Naphthalin hervorgerufene Zytotoxizität für den Verlust an p53-Mutationen im nasalen respiratorischen Epithel der männlichen Ratten verantwortlich ist. Nach Ansicht der Autoren der US-amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde unterstützt der fehlende Anstieg der Konzentration an p53-Mutationen die Annahme, dass die Bildung von Tumoren nach Gabe von Naphthalin nicht auf einem direkten genotoxischen Mechanismus beruht [53].

Orjuela et al. [15] fanden in den Lymphozyten von 5-jährigen Kindern aus Minderheiten der New Yorker Bevölkerung vermehrt chromosomale Aberrationen bei zunehmender Konzentration von 1- und 2-Naphthol im Urin. Die Expositionssituation in dieser Studie lässt sich

derzeit nicht abschließend bewerten, da Störgrößen wie z. B. Passivrauchen oder eine Biozidanwendung mit z. B. Carbaryl nicht hinreichend ausgeschlossen wurden (s. Abschn. 2.2).

#### 4.4 Reproduktionstoxizität

Valide Studien zur Reproduktionstoxizität von Naphthalin beim Menschen liegen nicht vor. Auch aus tierexperimentellen Untersuchungen ergaben sich keine hinreichenden Hinweise auf teratogene oder entwicklungstoxische Wirkungen durch Naphthalin [8, 39]. In den vorstehend genannten Langzeitstudien an Ratten oder Mäusen fanden sich keine Naphthalin-bedingten Wirkungen auf die Reproduktionsorgane [4, 43]. Ein- oder 2-Generationen-Studien zur Bewertung des Einflusses von Naphthalin auf reproduktive Parameter fehlen.

#### 4.5 Geruchswahrnehmung

Als Geruchswahrnehmungsschwelle wird üblicherweise die Konzentration bezeichnet, bei der die Hälfte angebotener Geruchsproben vom Untersuchungskollektiv wahrgenommen wird. Diese Definition ist jedoch insbesondere in älteren Studien nicht immer verwendet worden, sodass allein daraus bereits unterschiedliche Angaben resultieren können.

Für Naphthalin wird als niedrigste Geruchswahrnehmungsschwelle ein Wert von  $0,0075 \text{ mg}/\text{m}^3$  genannt [54]. Eine weitere Angabe zur Geruchswahrnehmung liegt bei  $0,45 \text{ mg}/\text{m}^3$  [55]. Da die Untersuchungsbedingungen nicht hinreichend veröffentlicht sind, sind diese Angaben nicht belastbar.

Nach wie vor ist nicht bekannt, ob der charakteristische Geruch durch Naphthalin oder (auch) durch andere Naphthalin-Derivate wie z. B. Methylnaphthaline bedingt ist. Da für Methylnaphthaline keine Geruchswahrnehmungsschwellen bekannt sind, kann diese Frage derzeit nicht beantwortet werden.

#### 5 Bewertung

Zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten Naphthalins liegen keine belastbaren Humandaten vor. Insbesondere tier-

experimentell beobachtete Entzündungsreaktionen im Atemtrakt sind beim Menschen bisher nicht beschrieben worden. In Vergiftungsfällen nach sehr hoher oraler oder dermalen Aufnahme von Naphthalin ( $>100 \text{ mg}$  pro Person) trat vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern eine hämolytische Anämie auf [7, 34]. In welchem Ausmaß eine inhalative Exposition zur Vergiftung beitrug, ist unbekannt. Aus den vorliegenden Einzelfallberichten zur hämolytischen Anämie lassen sich keine belastbaren Dosis-Wirkungs-Beziehungen ableiten [7]. Darüber hinaus fehlt für diesen Endpunkt ein tierexperimentelles Modell.

Zur Bewertung der gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten Naphthalins ziehen deshalb nationale wie auch internationale Gremien Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen heran. Nach übereinstimmender Auffassung [4, 5, 6, 7, 8, 32, 46] stellen zytotoxisch entzündliche Veränderungen im nasalen Epithel der Ratte den kritischen Endpunkt dar. Darüber hinaus liegt nun auch ein erster Hinweis vor, dass ein primärer genotoxischer Mechanismus, sofern überhaupt vorhanden, keine wesentliche Rolle spielt. Nach subchronischer Inhalation von  $0,5$ – $150 \text{ mg}$  Naphthalin/ $\text{m}^3$  nahm die Konzentration an p53-Codon 271 CGT nach CAT-Mutationen nicht zu [53]. Nach Ansicht der Autoren der US-amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde sprechen diese Ergebnisse eher für die Annahme einer sekundären als einer primären genotoxischen Wirkung von Naphthalin.

Zum Zeitpunkt der ersten Bewertung durch die Ad-hoc-Arbeitsgruppe [1] lagen eine unveröffentlichte subakute und eine unveröffentlichte subchronische Studie an Ratten sowie jeweils eine valide chronische Studie an Ratten und an Mäusen vor. Die niedrigsten untersuchten Konzentrationen betragen dabei  $5 \text{ mg}$  Naphthalin/ $\text{m}^3$  in der subakuten,  $11 \text{ mg}/\text{m}^3$  in der subchronischen und jeweils  $53 \text{ mg}/\text{m}^3$  in den beiden chronischen Studien. Der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Toxikologie, Ökotoxikologie und Umwelt hatte 2002 in seinem Risikobewertungsbericht die unveröffentlichte, aber verfügbare subakute Studie an Ratten als valide eingestuft und als Schlüsselstudie für die Risikobewertung von Naphthalin für die

**Tab. 2** Ausgangspunkte (Point of departure – POD), Extrapolationsfaktoren und Leitwerte für Naphthalin in der Innenraumluft verschiedener internationaler und nationaler Organisationen im Vergleich zum Richtwert I der Ad-hoc-Arbeitsgruppe von 2004 und von 2013 (s. Ableitung in Abschn. 5.2)

Gremium	POD (mg/m <sup>3</sup> )	Inter-spezies	Intra-spezies	Zeit	LOAEC/NOAEC	Leitwert (mg/m <sup>3</sup> )
Ad-hoc-AG (2004)	5 (LOAEC)	1	10×2 (Kind)	12	10	0,002 (Richtwert I)
EC-JRC (2005)	53 (LOAEC)	10	10	5,6	10	0,01
RIVM-NL (2007)	5 (LOAEC)	10	10	1	2	0,025
AFSSET-F (2009)	53 (LOAEC)	10	10	5,6	10	0,01
WHO (2010)	53 (severe LOAEC)	10	10	5,6	10	0,01 (Jahresmittel)
Ad-hoc-AG (2013)	2,5 (NAEC)	1	10×2 (Kind)	5,6×2	Entfällt	0,01 (Richtwert I)

menschliche Gesundheit angesehen und aus dieser Studie die subakute Expositionskonzentration von 5 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> als niedrigste beobachtete nachteilige Wirkungskonzentration (lowest observed adverse effect concentration – LOAEC) abgeleitet [32].

Angesichts der in den damals vorliegenden subchronischen und chronischen Studien eingesetzten höheren Konzentrationen konnte nicht die Frage beantwortet werden, ob sich die in allen Studien an Ratten beobachtete zytotoxische Wirkung eingeatmeten Naphthalins mit zunehmender Expositionsdauer verstärken könnte [32]. Mit der nun vorliegenden subakuten und subchronischen Studie [38, 41] wird diese Unsicherheit verringert. Im Vergleich ihrer akuten, subakuten und subchronischen Studie zeigten Dodd et al. [38, 41], dass eine Konzentration von 5 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> am olfaktorischen Epithel mit zunehmender Expositionsdauer nicht zu einer Zunahme des Schweregrades der beobachteten Effekte führt. Allerdings zeigten sich bei dieser Konzentration in der subchronischen Studie minimale Hyperplasien am respiratorischen Epithel, die in der subakuten Studie noch nicht zu sehen waren. Nach akuter, subakuter, subchronischer oder chronischer Exposition gegenüber 53 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> traten Entzündungen im olfaktorischen Gewebe der Ratte bereits nach subakuter Exposition auf, schuppige Metaplasien des respiratorischen Epi-

thels ab einer subchronischen Exposition [38, 41, 43].

### 5.1 Bestehende Regelungen

Im europäischen Gefahrstoffrecht ist Naphthalin als krebverdächtig (Karz. 2) eingestuft [2]. Bei dieser Einstufung gingen alle Organisationen, die in den letzten Jahren Naphthalin bewertet haben, ebenso wie auch die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte davon aus, dass sich die in der Langzeitstudie an Ratten beobachteten Tumore nur an den Stellen im Gewebe entwickeln, an denen Entzündungsreaktionen aufgetreten waren [7, 8, 39, 46]. Daraus wurde gefolgert, dass die Entstehung von Tumoren eine Folge der chronischen Entzündung des nasalen Epithels darstellen könnte. Für die langfristig zu einer Entzündung führende lokale Gewebeschädigung ließ sich in mehreren Studien eine Wirkungsschwelle beobachten.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte hatte 2004 als erstes Gremium auf einer begrenzten, aber aus Sicht des zuständigen Europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses [32] bewertbaren Datenlage auf der Basis einer subakuten LOAEC von 5 mg/m<sup>3</sup> Richtwerte für Naphthalin in der Innenraumluft abgeleitet [1]. **Tab. 2** zeigt, von welcher Wirkungskonzentration verschiedene Organisationen in den nachfolgenden Jahren ausgegangen sind, welche Extrapolationsfaktoren verwendet wurden und welche

Leitwerte für die Innenraumluft sich dabei ergeben haben.

Bis auf das niederländische Reichsinstitut für Volksgesundheit und Milieuhygiene [5] legten die anderen Organisationen eine LOAEC von 53 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> aus der US-NTP-Langzeitstudie [43] zugrunde. Besonders deutlich ging die Weltgesundheitsorganisation auf die eingeschränkte Eignung der LOAEC von 53 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> ein, weil sich bei dieser Konzentration bei fast allen Tieren eine chronische Entzündung gezeigt hatte, und bezeichnete die LOAEC von 53 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> als „severe LOAEC“ [7]. Da zu den damaligen Zeitpunkten die neuen Studien von Dodd et al. [38, 41] nicht vorlagen, ist die Verwendung der nur bedingt geeigneten LOAEC von 53 mg/m<sup>3</sup> in Verbindung mit einem Interspeziesfaktor von 10 nachvollziehbar.

Das niederländische Reichsinstitut ging wie die Ad-hoc-Arbeitsgruppe (2004) von einer LOAEC von 5 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> aus, verwendete aber angesichts der minimalen Effekte bei dieser LOAEC nur einen Faktor 2 zur Extrapolation von der LOAEC zur NOAEC [5].

Als erstes Gremium hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) die akute und subakute Studie von Dodd et al. [38] für den Endpunkt Entzündungsreaktionen im Atemtrakt der F344-Ratte bewertet und eine NOAEC von 1,6 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> abgeleitet [46]. Für eine Extrapolation auf eine Langzeitexposition am Arbeitsplatz hatte der AGS beim Vergleich der Inhalationsstudien an Ratten keine Wirkungsverstärkung gesehen (Extrapolationsfaktor von 1), für Interspezies-Unterschiede verwendete er wie die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen Faktor von 1, und die interindividuelle Variabilität von Beschäftigten berücksichtigte er mit einem Faktor von 3. Daraus ergab sich eine Wirkungsschwelle für Entzündungsreaktionen von 0,5 mg/m<sup>3</sup>. Zum Vergleich wurde eine risikobasierte Ableitung mithilfe eines Benchmark-Verfahrens vorgenommen. Da sich bei diesem Verfahren eine höhere Konzentration ergab, hat der AGS auf der Grundlage des nichtkanzerogenen Endpunktes (nasale Entzündungen) einen sog. Arbeitsplatzgrenzwert-analogen Schwellenwert von 0,5 mg Naphthalin/m<sup>3</sup> festgelegt. Nach Auffassung des AGS

**Tab. 3** Derivation of indoor air guide values<sup>a</sup>: key data

Substance	Naphthalene		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
<b>General Information</b>			
CLP INDEX No	601-052-00-2		
EC No	202-049-5		
CAS No	91-20-3		
CLP CMR Classification	Carc. 2		
Indoor Air Guide value status	Final		
Guide value II (RW II – Health hazard value)	0.03	mg/m <sup>3</sup>	
Guide value I (RW I -Precautionary value)	0.01	mg/m <sup>3</sup>	
Conversion factor: 1 ml/m <sup>3</sup> =	5.3	mg/m <sup>3</sup>	
Year	2013		
<b>Database</b>			
Key study/Author(s) (Year)	Dodd et al. [41]		Dodd DE, Wong BA, Gross EA, Miller RA (2012) Inhal Toxicol 24:70–79
Species	F344 rat		
Route/type of study	Inhalation		
Study length	Subchronic		
Inhalative exposure duration	6 h/d, 5 d/wk		
Critical endpoint	Lesion in nasal respiratory epithelium		
POD	NOAEC		
POD Value	5	mg/m <sup>3</sup>	
<b>Assessment factors</b>			
Dose-response assessment factor	n. a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	5.6		6 h/d, 5 d/wk to 24 h/d, 7 d/wk
Adjusted study length factor	2		Subchronic – chronic
Route-to-route extrapolation factor	n. a.		
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	n. a.		
Interspecies factor	1		Kinetic
	1		Dynamic: Humans do not seem to be more sensitive than rats following inhalative exposure to naphthalene
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Insufficient data in children
Other adjustment factors	2		F344 rat instead of the more sensitive Sprague-Dawley rat
Quality of whole database			
<b>Result</b>			
Total assessment factor (TAF)	448		
POD/TAF	0.011	mg/m <sup>3</sup>	Rounded guide value I: 0.01 mg/m <sup>3</sup>
LOAEC/NOAEC	3	mg/m <sup>3</sup>	Guide value II: 0.03 mg/m <sup>3</sup>

n. a. not applied.<sup>a</sup>Referring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012;55:279–90.

schützt dieser Arbeitsplatzgrenzwert Beschäftigte beim Umgang mit Naphthalin hinreichend sicher vor einer zytotoxisch entzündlichen Wirkung und damit auch vor einem vermuteten krebserzeugenden Wirkungspotenzial von Naphthalin.

## 5.2 Ableitung von Richtwerten für Naphthalin in der Innenraumluft

Belastbare Kenntnisse zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten Naphthalins beim Menschen fehlen. Die Ableitung

von Richtwerten stützt sich deshalb auf die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen.

Als kritischer Endpunkt wird die lokal schädigende Wirkung von Naphthalin in den nasalen Epithelien der Rat-



**Tab. 4** Messergebnisse aus 2 Bürogebäuden, teilweise mit Teer im Fußbodenaufbau, in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; BG =  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , n=113. (Nach [14]). Die gefundenen Dimethylnaphthalin-Isomere wurden mit 2,6-Dimethylnaphthalin als externem Standard quantifiziert und als Summe angegeben

	Naphthalin	Summe Methyl-naphthaline	Summe Dimethylnaphthaline	Insgesamt
n > BG (%)	96 (85)	90 (80)	31 (27)	96 (85)
Median	4	3	<1	7
95. Perzentil	35	15	3	50
98. Perzentil	53	18	4	74
Maximum	185	27	9	212

**Tab. 5** Messergebnisse aus Verdachtsräumen mit Teer im Fußbodenaufbau (n=111) in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . (Nach [60])

	Naphthalin	Acenaphthen	Acenaphthylen	Anthracen	Fluoren	Phenanthren	Summe
Median	0,9	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,2	1
90. Perzentil	3,8	0,5	<0,1	<0,1	0,3	0,7	5
Maximum	31	10	1,8	0,4	1,7	5,5	51

te angesehen. In Übereinstimmung mit der europäischen Risikobewertung [32, 39] hatte die Ad-hoc-Arbeitsgruppe 2004 als LOAEC eine Konzentration von 5 mg Naphthalin/ $\text{m}^3$  aus einer unveröffentlichten, aber zugänglichen und vom zuständigen europäischen Wissenschaftlichen Ausschuss als valide bewerteten subakuten Studie als Ausgangspunkt ihrer Richtwerteableitung gewählt. Zur Extrapolation von der subakuten auf eine chronische Exposition hatte die Ad-hoc-Arbeitsgruppe den damals vom AGS empfohlenen Extrapolationsfaktor von 12 verwendet.

Mit der akuten, subakuten und subchronischen Studie von Dodd et al. [38, 41] liegen erstmals systematische Ergebnisse zur Zytotoxizität von Naphthalin bei einer Konzentration von 5 mg/ $\text{m}^3$  vor. Bei dieser Konzentration zeigten sich in der subchronischen Studie minimale Hyperplasien am respiratorischen Epithel, die in der akuten Studie noch nicht zu sehen waren. Für die Expositionskonzentration 53 mg Naphthalin/ $\text{m}^3$  liegen Studien von akuter bis chronischer Dauer vor. Entzündungen im olfaktorischen Gewebe der Ratte traten bereits nach subakuter Exposition auf, schuppige Metaplasien des respiratorischen Epithels ab einer subchronischen Exposition [41, 43]. Mit dem Vorliegen von validen Ergebnissen aus der subchronischen Studie von Dodd et al. [41] werden diese Ergebnisse als Grund-

lage der Richtwerteableitung herangezogen, da sie einer chronischen Exposition eher nahekommen als einer subakuten Exposition.

### Richtwert II

Nach dem Basisschema [3] ist für die Festsetzung von Richtwerten für die Innenraumluft von der niedrigsten (beobachteten) nachteiligen Wirkungskonzentration auszugehen. Zur Abschätzung der niedrigsten nachteiligen Wirkungskonzentration zieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe die beiden subchronischen Inhalationsstudien heran.

In der unveröffentlichten, im europäischen Risikobewertungsbericht als valide eingestuft subchronischen Studie an SD-Ratten traten ab 11 mg Naphthalin/ $\text{m}^3$  erste nekrotische Veränderungen im olfaktorischen Epithel auf [42]. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe stuft diese Konzentration als subchronische LOAEC ein.

In der subchronischen Studie von Dodd et al. [41] traten nach Exposition gegenüber 5 mg Naphthalin/ $\text{m}^3$  bei allen Tieren minimale Hyperplasien (im Mittel 1,0 der 5-stufigen Skala) des nasalen respiratorischen Epithels auf. In Anlehnung an das Basisschema (Anhang B: Tabelle B3) [3] stuft die Ad-hoc-Arbeitsgruppe diese Hyperplasien als niedrigste beobachtete Wirkung ohne beobachtete nachteilige Wirkung nach subchronischer Exposition (NOAEC/LOEC<sub>subchron</sub>) ein. Nach dem

Basisschema kann die niedrigste nachteilige subchronische Wirkungskonzentration (lowest adverse effect concentration – LAEC<sub>subchron</sub>) aus der LOEC<sub>subchron</sub> wie folgt abgeschätzt werden: LAEC<sub>subchron</sub> = LOEC<sub>subchron</sub> × 3 = 15 mg/ $\text{m}^3$ .

Im Unterschied zu der unveröffentlichten subchronischen Studie an SD-Ratten wurde die subchronische Dodd et al. [41]-Studie an den gegenüber Naphthalin etwas weniger empfindlichen F344-Ratten durchgeführt. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe berücksichtigt diese geringere Empfindlichkeit der F344-Ratten mit einem Faktor von 2: LAEC<sub>subchron</sub> = 15 mg/ $\text{m}^3$  : 2 = 7,5 mg/ $\text{m}^3$ . Damit liegt die aus Dodd et al. [41] abgeschätzte subchronische LAEC mit 7,5 mg/ $\text{m}^3$  etwas niedriger als die subchronische LOAEC von 11 mg/ $\text{m}^3$  aus der unveröffentlichten subchronischen Studie.

Für die Ableitung des Richtwertes II werden folgende weitere Extrapolationsfaktoren [3] verwendet:

- Für die Extrapolation von einer subchronischen auf eine chronische Exposition ein Faktor von 2.
- Für die zeitliche Anpassung von 6 auf 24 h und 5 auf 7 Tage ein Faktor von  $(24/6 \cdot 7/5) = 5,6$ .
- Wie bereits in der Ableitung von 2004 begründet [1] und in Übereinstimmung mit dem AGS [46] wird für Interspezies-Unterschiede ein Faktor 1 angesetzt. Dieser Faktor wird auch durch die neuen Ergebnisse einer vergleichbaren Bindung von Naphthalin-Metaboliten an Proteine bei Ratten und Rhesusaffen unterstützt [30].
- Die interindividuelle Variabilität der Bevölkerung wird mit einem Faktor 10 berücksichtigt.
- Nach dem Basisschema [3] ist zu erörtern, ob ein zusätzlicher Faktor zum Schutz von Kindern erforderlich ist. Angesichts der beobachteten lokalen nasalen Effekte erscheint ein zusätzlicher Kinderfaktor, der üblicherweise eine im Vergleich zu Erwachsenen höhere Atemrate pro kg Körpergewicht von Kindern abbildet, auf den ersten Blick hier nicht angemessen. Andererseits hatte sich bei sehr hoher Aufnahme von Naphthalin (akute Vergiftung mit mehr als 100 mg pro

Person) eine erhöhte Empfindlichkeit von Säuglingen und Kleinkindern gezeigt [7]. Aussagekräftige Studien zur Empfindlichkeit von Kindern gegenüber Naphthalin (s. Abschn. 4.4) liegen jedoch nicht vor. Angesichts dieser fehlenden Kenntnisse hält die Ad-hoc-Arbeitsgruppe die Verwendung eines zusätzlichen Kinderfaktors von 2 hier für angemessen.

Damit ergibt sich als Richtwert II:  $7,5 \text{ mg/m}^3$ :  $[2 \times 5,6 \times 1 \times 10 \times 2] = 0,034 \text{ mg/m}^3$ . Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe legt als Richtwert II  $0,03 \text{ mg Naphthalin/m}^3$  fest.

### Richtwert I

Für die Ableitung des Richtwertes I geht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe gemäß Basischema von der subchronischen NOAEC von  $5 \text{ mg Naphthalin/m}^3$  aus der Dodd et al. [41]-Studie aus. Die Berücksichtigung der im Vergleich zu den SD-Ratten geringeren Empfindlichkeit der F344-Ratten mit einem Faktor von 2 führt zu einer  $\text{NAEC}_{\text{subchron}}$  von  $5 \text{ mg/m}^3$ :  $2 = 2,5 \text{ mg/m}^3$ . Mit den weiteren bei der Ableitung des Richtwertes II aufgeführten Faktoren ergibt sich als Richtwert I:  $2,5 \text{ mg/m}^3$ :  $[2 \times 5,6 \times 1 \times 10 \times 2] = 0,011 \text{ mg/m}^3$ . Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe legt als Richtwert I  $0,01 \text{ mg Naphthalin/m}^3$  fest.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Schritte zur Ableitung von Richtwerten für Naphthalin in der Innenraumluft gibt **Tab. 3**.

### Gesundheitliche Bewertung von Naphthalin-ähnlichen Verbindungen

Naphthalin tritt in der Innenraumluft in der Regel nicht alleine auf, sondern wird von Naphthalin-ähnlichen Verbindungen begleitet. Hierzu zählt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe die bicyklischen Methyl- und Dimethylnaphthaline sowie die trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe Acenaphthen, Acenaphthylen, Fluoren, Anthracen und Phenanthren. Naphthalin kann als Indikatorsubstanz für diese Stoffgruppe angesehen werden.

Hinsichtlich der bicyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe ergab eine Auswertung von Messergebnissen aus Bürogebäuden mit Vorkommen von Teer im Fußbodenaufbau folgendes Bild

**Tab. 4):** Bei niedrigen Konzentrationen scheinen die Methyl- und Dimethylnaphthaline zusammen in ähnlicher Konzentration vorzuliegen wie Naphthalin. Bei deutlich erhöhten Konzentrationen scheint der Anteil der Methyl- und Dimethylnaphthaline im Vergleich zum Naphthalin abzunehmen [14].

Zur gesundheitlichen Wirkung von methylierten Naphthalinen liegen bislang nur wenige Untersuchungen vor. Nach einmaliger Kurzzeitexposition von Ratten und Mäusen verhält sich 2-Methylnaphthalin ähnlich zytotoxisch in den Atemwegen wie Naphthalin, während 1-Methylnaphthalin eine etwas geringere Toxizität als Naphthalin aufweist [56, 57, 58]. In einer kürzlich veröffentlichten subakuten Inhalationsstudie wurden jeweils 5 männliche und weibliche Wistar-Ratten gegenüber 0, 2, 11 oder 51  $\text{mg 2-Methylnaphthalin/m}^3$  6 h pro Tag, 5 Tage pro Woche über 4 Wochen exponiert. Histopathologische Untersuchungen der Atemwege ergaben Entzündungsreaktionen und Zytotoxizität ab  $11 \text{ mg 2-Methylnaphthalin/m}^3$  bei 3 von 5 männlichen und 4 von 5 weiblichen Ratten [59]. Damit erweist sich 2-Methylnaphthalin als ähnlich toxisch wie Naphthalin, das in subakuten Studien zytotoxische, entzündliche Veränderungen im nasalen Epithel ab  $5 \text{ mg/m}^3$  hervorrief (s. Abschn. 4.1).

Insgesamt ist der Kenntnisstand zur Toxizität von methylierten Naphthalinen deutlich geringer als beim Naphthalin. Die bisher vorliegenden Kenntnisse legen jedoch nahe, diese Verbindungen als ähnlich toxisch wie Naphthalin anzusehen und bei auffälligen Naphthalin-Konzentrationen in der Innenraumluft mit zu bestimmen. Angesichts der noch fehlenden Kenntnisse zu 1-Methylnaphthalin sowie den Dimethylnaphthalinen erscheint es angemessen, Summenrichtwerte für diese Stoffgruppe als vorläufig zu bezeichnen.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe legt folgende vorläufige Summenrichtwerte für die Stoffgruppe der bicyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (Naphthalin, Methylnaphthaline, Dimethylnaphthaline) in der Innenraumluft fest:

vorläufiger Richtwert II =  $0,03 \text{ mg Summe bicyklische aromatische Kohlenwasserstoffe/m}^3$ ,

vorläufiger Richtwert I =  $0,01 \text{ mg Summe bicyklische aromatische Kohlenwasserstoffe/m}^3$ .

Da keine belastbaren Daten zur Geruchswahrnehmungsschwelle von Naphthalin vorliegen (s. Abschn. 4.5) und Angaben zu Geruchswahrnehmungsschwellen von methylierten Naphthalinen fehlen, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob der abgeleitete Summenrichtwert I auch ausreichend vor einer Geruchswahrnehmung durch Naphthalin und seine methylierten Derivate schützt. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe hält es für wünschenswert, dass die Geruchswahrnehmungsschwellen von Naphthalin, Methyl- und Dimethylnaphthalinen bestimmt werden.

Hinsichtlich trizyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe zeigten Messergebnisse aus Innenräumen mit Verdacht auf einen teerhaltigen Fußbodenaufbau einen nachweisbaren, aber im Vergleich zu Naphthalin deutlich geringeren Beitrag der trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe zur Gesamtbelastung der Naphthalin-ähnlichen Verbindungen auf **Tab. 5)**. Wesentlich trugen Acenaphthen und Phenanthren hierzu bei [60]. In Einzelfällen, insbesondere beim Vorhandensein von Asphaltplatten als Bodenbelag, können Phenanthren und Acenaphthen höhere Konzentrationen in der Innenraumluft als Naphthalin aufweisen [61].

Zur gesundheitlichen Wirkung trizyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe liegen nur sehr wenige, insgesamt unzureichende Ergebnisse vor. Inhalationsstudien zu Einzelstoffen aus dieser Gruppe fehlen weitgehend. Studien zur oralen Toxizität an der Maus nach subchronischer Gabe ergaben für Anthracen oder Fluoren im Vergleich zu Naphthalin ähnliche LOAEL bzw. NOAEL, beim Acenaphthen etwas höhere LOAEL bzw. NOAEL [62]. Zu Acenaphthylen oder Phenanthren liegen keine entsprechenden Daten vor. Im Unterschied zu den vier- und mehrringigen aromatischen Kohlenwasserstoffen, für die ein krebserzeugendes Potenzial angenommen wird [63], erwiesen sich die trizyklischen Verbindungen entweder als nicht krebserzeugend (Anthracen, Fluoren, Phenanthren) oder als fraglich krebserzeugend (Acenaphthen) [62, 63].

Zu Acenaphthylen liegen keine Untersuchungen vor. Für keinen der bislang untersuchten trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe liegen Hinweise auf ein keimzellmutagenes Potenzial vor [63].

Insgesamt weisen die trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe weniger Gemeinsamkeiten mit dem Benz(a)pyren als Leitkomponente der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK), sondern mehr Gemeinsamkeiten mit dem bizyklischen Naphthalin auf [63]. Vor diesem Hintergrund liegt es nach Auffassung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe nahe, hinsichtlich einer vorläufigen Bewertung die trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe in die Gruppe der Naphthalin-ähnlichen Verbindungen aufzunehmen.

Angesichts der üblicherweise niedrigen Konzentrationen der trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (s. **Tab. 5**) kann im Rahmen einer Untersuchung auf Naphthalin und Methyl-naphthalene in der Regel auf eine zusätzliche Messung dieser Stoffgruppe in der Innenraumluft verzichtet werden. Eine Ausnahme stellen PAK-haltige Bodenbeläge wie z. B. Asphaltplatten dar, die direkt in die Innenraumluft emittieren können. Beim Vorliegen derartiger Bauprodukte kann eine zusätzliche Messung auf trizyklische aromatische Kohlenwasserstoffe angezeigt sein. Für diesen besonderen Fall legt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur gesundheitlichen Bewertung folgende vorläufige Summenrichtwerte für die Gesamtgruppe der bizyklischen und trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe in der Innenraumluft fest:

vorläufiger Richtwert II = 0,03 mg Summe bi- und trizyklische aromatische Kohlenwasserstoffe/m<sup>3</sup>,

vorläufiger Richtwert I = 0,01 mg Summe bi- und trizyklische aromatische Kohlenwasserstoffe/m<sup>3</sup>.

Zur quantitativen Bestimmung der sowohl gasförmig als auch partikelgebunden vorliegenden, trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe werden unterschiedliche Probenahme- und Prüfverfahren angewandt. Nach derzeitiger Kenntnis der Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist jedoch nicht abschließend untersucht, inwieweit die verschiedenen Verfahren die trizyklischen aromatischen Kohlenwasserstoff-

fe quantitativ erfassen. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe wird deshalb an den zuständigen Normenausschuss des DIN und der Kommission Reinhaltung der Luft mit der Bitte herantreten, eine Klärung herbeizuführen.

## Anmerkungen

Der Text dieser Empfehlung wurde von Dr. Helmut Sagunski mit Beiträgen von Dr. Christoph Baudisch, Herrn Herbert Grams, Dr. Birger Heinzow, Herrn Thomas Lahrz und Dr. Bernhard Link erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im Juli 2013 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Juli 2012 abgeschlossen.

## Literatur

- Sagunski H, Heger W (2004) Richtwerte für die Innenraumluft: Naphthalin. Bundesgesundheitsblatt 47:705–712
- EC (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen und zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsbl. Europ. Union vom 31.12.2008, L 353:1–1355
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsblatt 55:279–290
- EC-JRC (2005) Critical appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU. The INDEX project. Final report. January 2005. European Commission, Joint Research Centre, Ispra
- RIVM-NL (2007) Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044:95–96
- AFSSET (2009) Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le naphthalene. Agence Francaise de la Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
- WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. World Health Organization, Copenhagen
- EU-SCOEL (2010) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for naphthalene. SCOEL/SUM/90. March 2010
- UBA (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 51:109–112
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3637.pdf>
- Ostendorp G, Riemer D, Harmel K, Heinzow B (2009) Aktuelle Hintergrundwerte zur VOC-Belastung in Schulen und Kindergärten in Schleswig-Holstein. Umweltmed Forsch Prax 14:135–152

- Grams H (2012) Mitteilung des NLGA. Unveröffentlichte Ergebnisse
- Hahn N von, Van Gelder R, Breuer D et al (2011) Ableitung von Innenraumarbeitsplatz-Referenzwerten. Gefahrstoffe Reinhaltung Luft 71:314–322
- Baudisch C (2011) Mitteilung des LAGUS-MV. Unveröffentlichte Ergebnisse
- Orjuela MA, Liu X, Miller RL et al (2012) Urinary naphthol metabolites and chromosomal aberrations in 5-year-old children. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 21:1191–1202
- Batterman S, Chin JY, Jia C et al (2012) Sources, concentrations, and risks of naphthalene in indoor and outdoor air. Indoor Air 22:266–278
- Zuraimi MS, Roulet CA, Tham KW et al (2006) A comparative study of VOCs in Singapore and European office buildings. Build Environ 41:316–329
- HBM-Komm (2007) Naphthalin/Naphthole und Human-Biomonitoring. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt 50:1357–1364
- Morris JB, Buckpitt AR (2009) Upper respiratory tract uptake of naphthalene. Toxicol Sci 111:383–391
- Buckpitt A, Boland B, Isbell M et al (2002) Naphthalene-induced respiratory tract toxicity: metabolic mechanisms of toxicity. Drug Metab Rev 34:791–820
- Fukami T, Katoh M, Yamazaki H et al (2008) Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolize chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene. Chem Res Toxicol 21:720–725
- Genter MB, Marlowe J, Kevin KJ et al (2006) Naphthalene toxicity in mice and aryl hydrocarbon receptor-mediated CYPs. Biochem Biophys Res Commun 348:120–123
- Li L, Wei Y, Van Winkle L et al (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. J Pharmacol Exp Ther 339:62–71
- Lewis DF, Ito Y, Lake BG (2009) Molecular modeling of CYP2F substrates: comparison of naphthalene metabolism by human, rat and mouse CYP2F subfamily enzymes. Drug Metabol Drug Interact 24:229–257
- Ding X, Kaminsky LS (2003) Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic, metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43:149–173
- Lanza DL, Code E, Crespi CL et al (1999) Specific dehydrogenation of 3-methylindole and epoxidation of naphthalene by recombinant human CYP2F1 expressed in lymphoblastoid cells. Drug Metabol Dispos 27:798–803
- Baldwin RM, Jewell WT, Fanucchi MV et al (2004) Comparison of pulmonary/nasal CYP2F expression levels in rodents and rhesus macaque. J Pharmacol Exp Ther 309:127–136
- Tingle MD, Pirmohamed M, Templeton E et al (1993) An investigation of the formation of cytotoxic, genotoxic, protein-active and stable metabolites from naphthalene by human liver microsomes. Biochem Pharmacol 46:1529–1538
- Recio L, Shepard KG, Hernandez LG, Kedderis GL (2012) Dose-response assessment of naphthalene-induced genotoxicity and glutathione detoxication in human TK6 lymphoblasts. Toxicol Sci 126:405–412

30. DeStefano-Shields C, Morin D, Buckpitt A (2010) Formation of covalently bound protein adducts from the cytotoxicant naphthalene in nasal epithelium: species comparison. *Environ Health Perspect* 118:647–652
31. Heikkilä P, Luotamo M, Pyy L, Riihimäki V (1995) Urinary 1-naphthol and 1-pyrenol as indicators of exposure to coal tar products. *Int Arch Occup Environ Health* 67:211–217
32. EC-CSTEE (2002) Opinion on the results of the risk assessment of naphthalene. 29th plenary meeting. European Commission, DG Health and Consumer Protection, Brussels
33. Cruzan G, Bus J, Banton M et al (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. *Regul Toxicol Pharmacol* 55:205–218
34. IARC (2002) Naphthalene. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human 82:367–435. International Agency for Research on Cancer, Lyon
35. Bogen KT, Benson JM, Yost GS et al (2008) Naphthalene metabolism in relation to target tissue anatomy, physiology, cytotoxicity and tumorigenic mechanism of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 51:527–536
36. Lee MG, Phimister A, Morin D et al (2005) In situ naphthalene bioactivation and nasal airflow cause region-specific injury patterns in the nasal mucosa of rats exposed to naphthalene by inhalation. *J Pharmacol Exp Ther* 314:103–110
37. Thornton-Manning JR, Dahl AR (1997) Metabolic capacity of nasal tissue interspecies comparisons of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Mutat Res* 380:43–59
38. Dodd DE, Gross EA, Miller RA, Wong BA (2010) Nasal olfactory epithelial lesions in F344 and SD rats following 1- and 5-day inhalation exposure to naphthalene vapor. *Int J Toxicol* 29:175–184
39. ECB (2003) Naphthalene. European Union Risk Assessment Report. EUR 20763 EN. European Commission, Joint Research Centre, European Chemicals Bureau, Ispra
40. Coombs DW (1993) Naphthalene 4-week inhalation study in rats. Huntingdon Research Center, Huntingdon
41. Dodd DE, Wong BA, Gross EA, Miller RA (2012) Nasal epithelial lesions in F344 rats following a 90-day inhalation exposure to naphthalene. *Inhal Toxicol* 24:70–79
42. Coombs DW, Kieran PC, Hardy CJ et al (1993) Naphthalene 13-week inhalation study in rats. Huntingdon Research Center, Huntingdon
43. US-NTP (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene (CAS no. 91-20-3) in F344/N rats (inhalation studies). National Toxicology Program. Techn Rep 500:1–176. [http://www.ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/tr500.pdf](http://www.ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr500.pdf)
44. Abdo KM, Grumbein S, Chou BJ, Herbert R (2001) Toxicity and carcinogenicity study in F344 rats following 2 years of whole-body exposure to naphthalene vapors. *Inhal Toxicol* 13:931–950
45. North DW, Abdo KM, Benson JM et al (2008) A review of whole animal bioassays of the carcinogenic potential of naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol* 51:56–514
46. AGS (2011) Begründung zu Naphthalin in TRGS 900. Ausgabe März 2011. Ausschuss für Gefahrstoffe. <http://baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Arbeitsplatzgrenzwerte.html>
47. Lewis RJ (2012) Naphthalene animal carcinogenicity and human relevancy: overview of industries with naphthalene containing streams. *Regul Toxicol Pharmacol* 62:131–137
48. US-EPA (2004) Toxicological review of naphthalene. External review draft. Revised June 2004. US Environmental Protection Agency
49. Magee B, Samuelian J, Haines K et al (2010) Screening-level population risk assessment of nasal tumors in the US due to naphthalene exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 57:168–180
50. Brusick D (2008) Critical assessment of the genetic toxicity of naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol* 51:537–542
51. Saeed M, Higginbotham S, Gaikwa N et al (2009) Depurinating naphthalene-DNA adducts in mouse skin related to cancer initiation. *Free Radic Biol Med* 47:1075–1081
52. Brusick D, Small MS, Cavalieri EL et al (2008) Possible genotoxic modes of action for naphthalene. *Regul Toxicol Pharmacol* 51:543–550
53. Meng F, Wang Y, Myers MB et al (2011) p53 codon 271 CGT to CAT mutant fraction does not increase in nasal respiratory and olfactory epithelia of rats exposed to inhaled naphthalene. *Mutat Res* 721:199–205
54. Devos M, Patte F, Rouault J et al (1990) Standardized human olfactory thresholds. IRL Press, Oxford
55. Amooore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3:272–290
56. Rasmussen RE, Do DH, Kim TS, Dearden LC (1986) Comparative cytotoxicity of naphthalene and its monomethyl- and mononitro-derivatives in the mouse lung. *J Appl Toxicol* 6:13–20
57. Korsak Z, Majcherek W, Rydzynski K (1998) Toxic effects of acute inhalation exposure to 1-methylnaphthalene and 2-methylnaphthalene in experimental animals. *Int J Occup Med Environ Health* 11:335–342
58. Lin CY, Wheelock AM, Morin D et al (2009) Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene. *Toxicology* 260:16–27
59. Swiercz R, Wasowicz W, Stetkiewicz J et al (2011) 4-week inhalation toxicity of 2-methylnaphthalene in experimental animals. *Int J Occup Med Environ Health* 24:399–408
60. Köhler M, Weis N, Zorn C (2004) Luftgetragene PAK-Belastungen in Innenräumen – Vorkommen, Quellen und Bewertung. AGÖF, Springe-Eldagsen
61. Mertens J, Köhler M, Mehnert J, Weis N (2010) Erfahrungen mit PAK-Belastungen durch Homogenasphaltplatten. AGÖF, Springe-Eldagsen
62. WHO (1998) Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environ Health Crit* 202. World Health Organization, Geneva
63. DFG (2008) Polycyclische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe*. 45. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim