

Kresylglycidylether (o-Isomer, Isomerengemisch)

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Keywords

Kresylglycidylether (o-Isomer, Isomerengemisch), Reizwirkung, Sensibilisierung, Genotoxizität, Epoxidharz-Systeme

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated cresyl glycidyl ether (o-isomer [2210-79-9], mixture of isomers [26447-14-3]) considering all toxicological end points.

The critical effect of cresyl glycidyl ether is skin sensitization in humans and animals. In rats, local irritation is observed after inhalation. Cresyl glycidyl ether is a direct mutagen in bacteria and the mutagenicity is considerably reduced by adding S9-mix. In Big Blue mice, cresyl glycidyl ether was not mutagenic in the liver and testes up to oral doses of 500 mg/kg body weight and day. Thus, the substance is not systemically genotoxic. There are no carcinogenicity studies. In rats, the structurally analogous substance phenyl glycidyl ether induced nasal tumours after inhalation of 12 ml/m³. Based on this structural relationship, cresyl glycidyl ether is suspected of being a locally acting carcinogen. The substance is therefore assigned to Carcinogen Category 3 B. As the substance is directly genotoxic in vitro and the local mutagenicity in vivo has not been clarified, a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived. A prenatal toxicity study found no developmental toxicity in rats up to the highest dose tested of 600 mg/kg body weight and day. The contact sensitizing potential is confirmed by new clinical data in humans and animal studies and the previous “Sh” notation is retained. There are no data for respiratory sensitization. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Kresylglycidylether (o-Isomer, Isomerengemisch). MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Okt;5(3):Doc048. DOI: [10.34865/mb221079d5_3or](https://doi.org/10.34865/mb221079d5_3or)

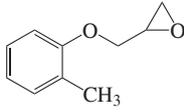
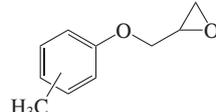
Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
09 Okt 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2013)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (2019)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Stoff	o-Isomer	Isomerengemisch
Synonyma	2,3-Epoxypropyl-o-tolyether Glycidyl-o-tolyether ((o-Tolyloxy)methyl)oxiran	Glycidyltolylether ((Tolyloxy)methyl)oxiran
Chemische Bezeichnung	2-[(2-Methylphenoxy)methyl]oxiran	Methylphenoxymethyloxiran
CAS-Nr.	2210-79-9	26447-14-3
Formel		
	<chem>C10H12O2</chem>	<chem>C10H12O2</chem>
Molmasse	164,2 g/mol	164,2 g/mol
Schmelzpunkt	< -69 °C (IFA 2018 a)	< -18 °C (IFA 2018 b)
Siedepunkt	260 °C bei 1013 hPa (ECHA 2018)	170 °C bei 100 hPa (IFA 2018 b)
Dichte	1,09 g/cm ³ bei 20 °C (IFA 2018 a)	1,14 g/cm ³ bei 25 °C (IFA 2018 b)
Dampfdruck	0,0514 hPa bei 20 °C; 0,0822 hPa bei 25 °C (IFA 2018 a)	2 hPa bei 20 °C (IFA 2018 b)
log K _{OW}	2,5 (ECHA 2018)	k. A.
Löslichkeit	840 mg/l Wasser bei 21 °C (IFA 2018 a)	praktisch unlöslich in Wasser (IFA 2018 b)
1 ml/m³ (ppm) ≅ 6,813 mg/m	1 mg/m³ ≅ 0,147 ml/m³ (ppm)	

Hinweis: Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Es liegt bereits eine Bewertung der hautsensibilisierenden Wirkung von Kresylglycidylether vor. Sowohl o-Kresylglycidylether als auch das Isomerengemisch werden als Reaktivverdünner in Epoxidharz-Systemen eingesetzt (Hartwig 2014).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Kaninchen wirkt o-Kresylglycidylether leicht hautreizend und nicht oder allenfalls leicht augenreizend.

Kresylglycidylether sind beim Menschen und beim Tier hautsensibilisierend.

Nach Inhalation führt o-Kresylglycidylether bei Ratten nach dreiwöchiger Kopf-Exposition als Aerosol ab 152 mg/m^3 zu Irritationen der nasalen Mukosa, deren Schweregrad mit der Konzentration zunimmt. Bei Ratten erweist sich nach 90-tägiger Schlundsondengabe die lokale Reizung als empfindlichste Wirkung. So kommt es im Vormagen ab $30 \text{ mg o-Kresylglycidylether/kg KG}$ und Tag zu Ulzerationen, Erosionen und entzündlichen Zellinfiltraten.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe sind bis zur höchsten Dosis von $600 \text{ mg o-Kresylglycidylether/kg KG}$ und Tag keine entwicklungstoxischen Wirkungen aufgetreten.

o-Kresylglycidylether und Kresylglycidylether-Isomerengemisch sind direkt mutagen und bewirken in Bakterien Basenpaarsubstitutionen. Der Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems führt zu einer erheblichen Reduktion der mutagenen Aktivität. o-Kresylglycidylether hat bei männlichen Big-Blue[®]-Mäusen in Leber und Hoden bis 500 mg/kg KG und Tag nach 28-tägiger Schlundsondengabe keine erhöhten Mutationsraten zur Folge. Bei Mäusen führt o-Kresylglycidylether nach Schlundsondengabe nicht zu klastogenen Effekten im Knochenmark.

Es liegen keine Studien zur Kanzerogenität oder Fertilität vor.

2 Wirkungsmechanismus

Bei der Hydrolyse des Epoxids von o-Kresylglycidylether entsteht der Glycerinether von o-Kresol. Dieser wurde unter dem Namen Mephenesin therapeutisch als Muskelrelaxans eingesetzt. Daher könnten mögliche Wirkungen von o-Kresylglycidylether und Kresylglycidylether-Isomerengemisch auf das Nervensystem durch die Entstehung dieses Hydrolyseprodukts erklärt werden (Gardiner et al. 1992).

Die sensibilisierende, mutagene und reizende Wirkung dürfte auf die Reaktivität der Epoxidgruppe von o-Kresylglycidylether und Kresylglycidylether-Isomerengemisch zurückzuführen sein.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Männliche Wistar-Ratten erhielten einmalig i.p. $0,033$ bis $1,0 \text{ mmol o-Kresylglycidylether/kg KG}$ in Erdnussöl ($5,4$ bis $164,2 \text{ mg/kg KG}$). Im Urin wurden mittels GC/MS (Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) Metaboliten identifiziert und quantifiziert. Bis zu einer Dosis von $0,333 \text{ mmol o-Kresylglycidylether/kg KG}$ ($54,1 \text{ mg/kg KG}$) verlief die Ausscheidung des Hauptmetaboliten o-Kresylglycidylether-Merkaptursäure im Urin linear, anschließend nahm die Exkretion mit zunehmender Dosis nicht weiter zu. Der Prozentsatz von o-Kresylglycidylether-Merkaptursäure im Urin reduzierte sich mit zunehmender Dosis von o-Kresylglycidylether von 31% auf 11% . Innerhalb von sechs Stunden nach der Gabe von o-Kresylglycidylether wurden im Urin 93% der ausgeschiedenen kumulativen Gesamtmenge von o-Kresylglycidylether-Merkaptursäure gefunden. Die Autoren schätzten, dass die Eliminationshalbwertszeit weniger als drei Stunden beträgt (de Rooij et al. 1998).

In vitro wurde an der Haut von C3H-Mäusen, F344-Ratten sowie an dermatomierter Menschenhaut die perkutane Penetration und die Metabolisierung von in Aceton gelöstem ^{14}C -markiertem o-Kresylglycidylether untersucht. Die Dosis betrug $5 \mu\text{mol/cm}^2$ ($0,821 \text{ mg/cm}^2$). Etwa 10 , 18 bzw. 23% der Dosis wurden von Human-, Ratten- und Mäusehaut in 24 Stunden resorbiert. Mit Humanhaut waren nach fünf Stunden etwa 5% resorbiert und nach et-

wa zwölf Stunden wurde ein Plateau erreicht. Die Haut des Menschen erwies sich als am wenigsten permeabel (apparente Permeabilitätskonstante in 10^{-6} cm/h: Mensch: 93 ± 11 , Ratte: 134 ± 15 , Maus: 176 ± 32 , perkutane Penetration nach 24 Stunden in % der applizierten Dosis: Mensch: $10,2 \pm 1,6$; Ratte: $17,4 \pm 1,8$; Maus: $22,7 \pm 4,6$). Die Verzögerungszeit war mit menschlicher Haut am höchsten (Verzögerungszeit der Penetration in Stunden: Mensch: $0,96 \pm 0,23$; Ratte: $0,36 \pm 0,26$; Maus: $0,51 \pm 0,47$). Bei der Massenbilanz kam es bei allen drei Hautarten zu signifikanten Verlusten (Wiederfindung in % der applizierten Dosis: Mensch: 13 ± 3 , Ratte: 22 ± 3 , Maus: 26 ± 5), was auf die Flüchtigkeit der Substanz zurückzuführen ist. Die okklusive Applikation hatte eine etwa zweimal so hohe dermale Aufnahme von o-Kresylglycidylether zur Folge, zeigte jedoch keinen Effekt auf das Ausmaß des Metabolismus: der gleiche Prozentsatz passierte die Haut unverändert. Dies interpretierten die Autoren so, dass o-Kresylglycidylether mit der Zeit seinen eigenen Metabolismus beeinflusst. Bei allen drei Spezies wurden während der ersten Stunden der Penetration 86 bis 88 % zum Diol hydrolysiert, aber mit der Zeit wurde weniger o-Kresylglycidylether hydrolysiert. Der Prozentsatz der durch die Haut penetrierten, nicht metabolisierten Substanz nahm daher mit der Zeit zu: In den ersten neun Stunden permeierten 0,69 % der applizierten Dosis unverändert durch die menschliche Haut, in den nächsten neun Stunden betrug der Prozentsatz 2,9 % und in den letzten fünf Stunden 3,9 %. Bei Ratten- und Mäusehaut lagen die entsprechenden Prozentsätze bei 1,9; 6,3; 7,8 % (Ratten) und 2,6; 4,1; 6,7 % (Mäuse) (Boogaard et al. 2000 a).

Aus den Daten errechnet sich für Humanhaut ein Flux von $0,821 \text{ mg/cm}^2 \times 0,05 = 0,041 \text{ mg/cm}^2$ in fünf Stunden bzw. $8,2 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde. Aus diesem Flux lässt sich unter Annahme von Standardbedingungen (exponierte Hautfläche 2000 cm^2 , Expositionsdauer eine Stunde) eine Gesamtaufnahme von 16,4 mg berechnen. Mit der Permeabilitätskonstante K_p von $93 \times 10^{-6} \text{ cm/h}$ für Humanhaut ergibt sich bei unverdünnter Substanz (Dichte $1,1 \text{ g/cm}^3$) ein Flux von $102 \times 10^{-3} \text{ mg/cm}^2$ und Stunde und unter Standardbedingungen eine Aufnahme von 205 mg.

3.2 Metabolismus

o-Kresylglycidylether wird bei Inkubation mit Meerschweinchen-Leberhomogenat *in vitro* schnell in das entsprechende Diol umgewandelt (Gardiner et al. 1992).

Im Urin von männlichen Wistar-Ratten, die einmalig i.p. 0,033 bis 1,0 mmol o-Kresylglycidylether/kg KG in Erdnussöl (5,4 bis 164,2 mg/kg KG) erhalten hatten, wurden drei Metaboliten identifiziert: 10 % der Dosis als 3-(o-Kresyloxy)milchsäure, 11 bis 31 % als o-Kresylglycidylether-Merkaptursäure und 10 % als N-Acetyl-O-(o-kresyl)serin (Abbildung 1; de Rooij et al. 1998).

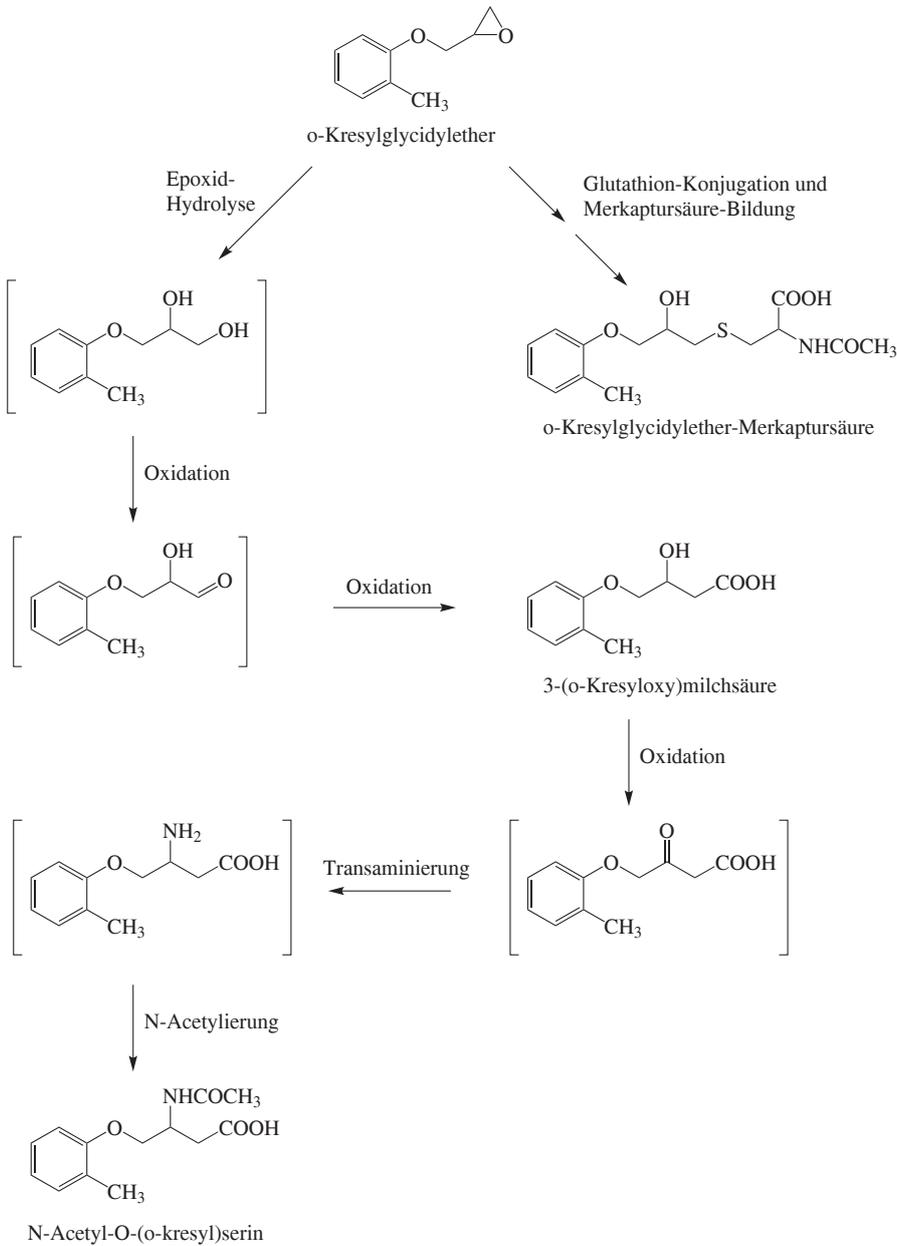


Abb. 1 Vorgeschlagerener Metabolismus von o-Kresylglycidylether bei Ratten. Metaboliten in Klammern wurden nicht nachgewiesen (nach de Rooij et al. 1998)

Die toxikokinetischen Konstanten für Mensch, Ratte und Maus aus einer In-vitro-Untersuchung sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Die metabolische Inaktivierung kann durch Glutathionkonjugation (Glutathion-S-Transferase) oder Hydrolyse des Epoxids (Epoxidhydrilase) erfolgen.

Tab. 1 Kinetische Parameter für die Umsetzung von *o*-Kresylglycidylether durch Zytosol und Mikrosomen aus Leber und Lunge von Mensch, Ratte und Maus (Boogaard et al. 2000 b)

Organ	Fraktion	Spezies	V_{max} (nmol/mg/min)	K_m (mM)	V_{max}/K_m (μ l/min/mg)	Anzahl Indivi- duen
enzymatische Konjugation						
Leber	Zytosol	Mensch	84,5	14,5	5,84	6
		Ratte	61,3	2,72	22,5	3
		Maus	150	6,63	22,7	2
Lunge	Zytosol	Mensch	50,1	20,9	2,40	6
		Ratte	29,0	5,79	5,01	2
		Maus	29,5	3,95	7,45	2
enzymatische Hydrolyse						
Leber	Zytosol	Mensch	12,7	0,062	204	6
		Ratte	1,16	0,019	60,2	2
		Maus	45,8	1,60	28,6	2
	Mikrosomen	Mensch	106	0,43	244	6
		Ratte	61,4	0,26	232	2
		Maus	23,2	0,086	268	2
Lunge	Zytosol	Mensch	0,40	0,013	30,7	6
		Ratte	keine Reaktion	–	–	4
		Maus	0,91	3,04	0,30	3
	Mikrosomen	Mensch	6,86	0,036	189	6
		Ratte	2,68	0,032	84,5	2
		Maus	8,08	0,049	165	2

Tab. 2 Geschätzte In-vivo-Clearance ($l \times h^{-1} \times kg^{-1}$) von *o*-Kresylglycidylether in Leber und Lunge (Boogaard et al. 2000 b)

Spezies	Zytosolische Glutathion-S-Transferase	Epoxidhydrolase
Leber		
Mensch	0,45	24
Ratte	3,6	19
Maus	3,7	10
Lunge		
Mensch	0,02	0,40
Ratte	0,07	0,06
Maus	0,03	0,32

Beide Entgiftungswege wurden mit ^{14}C -markiertem *o*-Kresylglycidylether in vitro in subzellulären zytosolischen und mikrosomalen Fraktionen aus Leber und Lunge von Mensch, F344-Ratten und C3H-Mäusen untersucht. Die Glutathion (GSH)-Konjugation von *o*-Kresylglycidylether verlief sehr schnell, und die Konjugationsraten waren im Zytosol von Menschen beträchtlich niedriger als bei Nagern. Damit stellt die GSH-Konjugation bei Nagern einen bedeutenderen Entgiftungsweg im Vergleich zu dem beim Menschen dar. Im Allgemeinen erwies sich die mikrosomale Epoxidhydrolase als effizienter als die zytosolische, und beim Menschen zeigten sich die Epoxidhydrolasen insge-

samt als effizienter als bei Nagern (Tabelle 1 und 2). Die Autoren weisen darauf hin, dass die hepatische Clearance durch die GSH-Konjugation ähnlich gut ist wie die für Epoxy- und Diepoxbutan, aber dass die Hydrolyse durch Epoxidhydrolase um zwei Größenordnungen höher liegt. Deshalb sollte das genotoxische Risiko deutlich geringer sein, als das von kleinen aliphatischen Epoxiden. Theoretisch ist durch die oxidative Dealkylierung die Bildung von Glycidaldehyd möglich (Boogaard et al. 2000 b). Dies wurde jedoch nicht untersucht.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.2 Wiederholte Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung der Kresylglycidylether wurde bereits ausführlich bewertet (Hartwig 2014). Seitdem gab es nur relativ wenige neue Befunde. Zur Epikutantestung mit Kresylglycidylether wird nach wie vor eine 0,25%ige Zubereitung des Isomerengemisches in Vaseline verwendet.

Zwischen 1991 und 2014 wurden 647 der im Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) untersuchten Patienten auch mit Kresylglycidylether getestet, wobei 16 von ihnen positiv reagierten. Gleichzeitige positive Reaktionen auf Phenylglycidylether fanden sich bei 14 dieser 16 Patienten (Aalto-Korte et al. 2015).

In den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) wurden im Zeitraum von 2002 bis 2011 insgesamt 93 406 Patienten mit dem Epoxidharz der Standardreihe getestet, wobei 1453 positive Reaktionen auftraten. Bei 575 der positiv reagierenden Patienten erfolgte auch eine Testung mit Kresylglycidylether, wobei 86 (15 %) von ihnen ebenfalls positiv reagierten. Außerdem wurde bei 20 von 8451 getesteten Patienten auch eine positive Reaktion auf Kresylglycidylether ohne begleitende Reaktion auf das Epoxidharz beobachtet. Eine gleichzeitige Testung mit Phenylglycidylether erfolgte bei 81 Kresylglycidylether-positiven Patienten, wobei sich in 77 Fällen Reaktionen auf beide Substanzen fanden (Geier et al. 2016 a, b).

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Bei elf Fabrikarbeitern, die gegen eine mittlere Luftkonzentration von unter 0,07 mg Kresylglycidylether/m³ (k. w. A.) acht Stunden pro Woche, drei Wochen lang exponiert waren, wurde keine signifikante Zunahme von chromosomalen Aberrationen in peripheren Blutlymphozyten gefunden (k. w. A.; Gardiner et al. 1992).

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die Studien zur akuten inhalativen Toxizität sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tab. 3 Untersuchungen zur akuten Toxizität von o-Kresylglycidylether nach inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Endpunkt	Literatur
Ratte, F344, 5 ♂, 5 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 403	6,1 ml/m ³ (40,9 mg/m ³), theoretisch maximal erreichbare Dampfkonzentration bei 20 °C: 3,7 ml/m ³ , Dampf, Ganzkörperexposition, 4 h, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006), Nachbeobachtung 14 Tage	4-h-LC ₅₀ > 6,1 ml/m ³ (40,9 mg/m ³); Mortalität: 0/10; während Exposition u. bei Nekropsie: keine auffälligen Befunde	Dow Chemical Company 1991 a; ECHA 2018
Ratte, Tif: RAIf, 10 ♂, 10 ♀	999 ± 45, 2746 ± 255, 3973 ± 370, 8142 ± 749 mg/m ³ , gravimetrisch bestimmt, Aerosol, nur Nase, 4 h, Zusammensetzung: 90 % o-Kresylglycidylether, 8 % o-Tolyl-alpha-myanesin, 2 % verschiedene Oligomere, jedes weniger als 1 % (Huntsman Advanced Materials 2019), Nachbeobachtung 14 Tage	4-h-LC ₅₀ 6090 mg/m ³ ; 3973 mg/m ³ : Mortalität: 4/20, 8142 mg/m ³ : Mortalität: 15/20, Ataxien; innerhalb von 2–4 h nach Expositionsbeginn bei allen Tieren: Dyspnoe, Exophthalmus, gesträubtes Fell, ventrale od. gekrümmte Haltung, verendete Tiere: kleine isoliert vorkommende Hämorrhagien in der Lunge, überlebende Tiere: ohne Auffälligkeiten	Ciba-Geigy Ltd 1978 a; ECHA 2018

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 403 an männlichen und weiblichen F344-Ratten lag der Vier-Stunden-LC₅₀-Wert (Dampf, Ganzkörperexposition) bei mehr als 6,1 ml **o-Kresylglycidylether**/m³ (40,9 mg/m³) (Dow Chemical Company 1991 a; ECHA 2018).

Aus einer weiteren Studie (Aerosol, Nur-Nase-Exposition) an männlichen und weiblichen Ratten ergab sich ein Vier-Stunden-LC₅₀-Wert von 6090 mg **o-Kresylglycidylether**/m³ (Ciba-Geigy Ltd 1978 a; ECHA 2018). Zudem werden

noch weitere Vier-Stunden-LC₅₀-Werte für Kresylglycidylether bei Ratten von 4800 bis 8500 mg/m³ (Aerosol) und bei Mäusen von 310 mg/m³ berichtet (k. w. A.; ECB 2000).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die Studien zur akuten oralen Toxizität werden in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4 Untersuchungen zur akuten Toxizität von *o*-Kresylglycidylether nach oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Endpunkt	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 401, Limit-Test	5000 mg/kg KG, Testsubstanz unverdünnt, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	LD ₅₀ > 5000 mg/kg KG; 5000 mg/kg KG: Mortalität: 3/10; gekrümmte Haltung, Piloarrektion, Lethargie, Atemrate ↓, Ptosis, Ataxie, Verlust des Aufrichtereflexes, vereinzelt: Koma, Auszehrung, Dehydrierung; Nekropsie: Hämorrhagien od. rot verfärbte Lungen, ungleichmäßige Blässe der Leber, dunkel verfärbte Nieren u. Hämorrhagien des Dünndarms; bei den bis zum Ende der 14-tägigen Nachbeobachtung überlebenden Tieren: isolierte 1 mm × 1 mm große Herde, über 25 % des nicht-glandulären Magenbereichs verteilt	ECHA 2018; Safepharma Laboratories Limited 1991 a
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 401	2000, 3000, 5000 mg/kg KG, Vehikel: 4 % CMC in destilliertem Wasser, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	LD ₅₀ 2800 mg/kg KG; Mortalität innerhalb von 24 h: 2000 mg/kg KG: 0/10, 3000 u. 5000 mg/kg KG: je 9/10; Nekropsie: ab 3000 mg/kg KG: rot verfärbte Lungen	ECHA 2018
Ratte, Tif RAC/f, 5 ♂ u. 5 ♀	2150, 3170, 6000 mg/kg KG, Vehikel: Polyethylenglykol, Zusammensetzung: 90 % <i>o</i> -Kresylglycidylether, 8 % <i>o</i> -Tolyl-alpha-myranesin, 2 % verschiedene Oligomere, jedes weniger als 1 % (Huntsman Advanced Materials 2019), Nachbeobachtung 7 Tage	LD ₅₀ 5800 mg/kg KG; Mortalität: 2150 u. 3170 mg/kg KG: je 0/10, 6000 mg/kg KG: 2/5 ♂ u. 4/5 ♀; Dyspnoe, Tränenfluss, Exophthalmus, gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung innerhalb von 2 h nach Behandlungsbeginn; Nekropsie der verendeten Tiere: Stauungen in der Leber	Ciba-Geigy Ltd 1972 a; ECHA 2018

CMC: Carboxymethylcellulose

Aus einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 401 (Limit-Test) ergab sich bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten ein oraler LD₅₀-Wert von mehr als 5000 mg ***o*-Kresylglycidylether**/kg KG (ECHA 2018; Safepharma Laboratories Limited 1991 a). In einer weiteren Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 401 an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten lag der orale LD₅₀-Wert bei etwa 2800 mg ***o*-Kresylglycidylether**/kg KG (ECHA 2018).

Aus einer Studie an männlichen und weiblichen Ratten ergab sich ein oraler LD₅₀-Wert von etwa 5800 mg ***o*-Kresylglycidylether**/kg KG (Ciba-Geigy Ltd 1972 a; ECHA 2018). Als weitere orale LD₅₀-Werte für Kresylglycidylether werden für Ratten 4300 und 5140 mg/kg KG, für Mäuse 1700 mg/kg KG und für Meerschweinchen 1650 mg/kg KG berichtet (k. w. A.; ECB 2000).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Tabelle 5 umfasst die Studien zur akuten dermalen Toxizität.

Tab. 5 Untersuchungen zur akuten Toxizität von *o*-Kresylglycidylether nach dermalen Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Endpunkt	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 402	2000 mg/kg KG, okklusiv, 24 h, Testsubstanz unverdünnt, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	LD ₅₀ > 2000 mg/kg KG; Mortalität: 0/10; während Exposition u. Nekropsie: keine auffälligen Befunde	ECHA 2018; Safepharma Laboratories Limited 1990
Kaninchen, Neuseeländer, 8 ♂, 8 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 402	2200 mg/kg KG, okklusiv, 24 h, Testsubstanz unverdünnt, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	LD ₅₀ > 2200 mg/kg KG; Mortalität: 5/16; an allen Applikationsstellen: schwere Ödeme u. Erytheme, die nach 14 Tagen nekrotisch waren	ECHA 2018
Ratte, Tif: RAI/f, 3 ♂, 3 ♀	2150 mg/kg KG, okklusiv, 24 h, Zusammensetzung: 90 % <i>o</i> -Kresylglycidylether, 8 % <i>o</i> -Tolyl-alpha-myranesin, 2 % verschiedene Oligomere, jedes weniger als 1 % (Huntsman Advanced Materials 2019), Nachbeobachtung: 7 Tage	LD ₅₀ > 2150 mg/kg KG; Mortalität: 0/6; keine Symptome u. an Applikationsstelle keine Reizungen, nach 7 Tagen Nachbeobachtung keine substanzbedingten Verände- rungen bei makroskopischer Untersuchung der Organe	Ciba-Geigy Ltd 1972 b; ECHA 2018

An männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten ergab sich im Test nach OECD-Prüfrichtlinie 402 unter 24-stündiger okklusiver Applikation ein dermalen LD₅₀-Wert von mehr als 2000 mg ***o*-Kresylglycidylether**/kg KG (ECHA 2018; Safepharma Laboratories Limited 1990). Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 402 unter 24-stündiger okklusiver Applikation an männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen erbrachte ebenfalls einen dermalen LD₅₀-Wert von mehr als 2200 mg ***o*-Kresylglycidylether**/kg KG (ECHA 2018). In einer weiteren Studie an männlichen und weiblichen Ratten mit 24-stündiger okklusiver dermalen Applikation von ***o*-Kresylglycidylether** ergab sich ein dermalen LD₅₀-Wert von mehr als 2150 mg/kg KG (Ciba-Geigy Ltd 1972 b; ECHA 2018). Für Kresylglycidylether werden weitere LD₅₀-Werte für Mäuse von 480 mg/kg KG und für Kaninchen von mehr als 2000 mg/kg KG erwähnt (k. w. A.; ECB 2000).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Studien zur wiederholten inhalativen Verabreichung von Kresylglycidylether sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6 Untersuchungen zur Wirkung von o-Kresylglycidylether nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 5 ♂, 5 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 412	4 Wochen, analytische Konzentrationen: 0; 0,6; 4 ml/m ³ (0; 4,0; 26,8 mg/m ³), Dampf, theoretisch maximal erreichbare Dampfkonzentration bei 20 °C: 3,7 ml/m ³ , Ganzkörperexposition, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, Kontrollgruppe: Luft, Reinheit: 91,06 %	4 ml/m ³ (26,8 mg/m ³): NOAEC, keine auffälligen Befunde	Dow Chemical Company 1991 b; ECHA 2018
Ratte, RAI f, 10 ♂, 10 ♀	3 Wochen, 0, 53 ± 4, 152 ± 4, 305 ± 10 mg/m ³ , gravimetrisch bestimmt, Aerosol, 80–90 % der Tröpfchen < 7 µm, Kopf-Exposition, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche, Zusammensetzung: 90 % o-Kresylglycidylether, 8 % o-Tolyl-alpha-myranesin, 2 % verschiedene Oligomere, jedes weniger als 1 % (Huntsman Advanced Materials 2019), mittlere Konzentrationsgruppe: 21 Tage Erholung	53 mg/m ³ : NOAEC für lokale Irritationen der nasalen Mukosa; ab 53 mg/m ³ : KG-Zunahme u. Futterverbrauch transient an 3 Tagen ↓; Dyspnoe, Exophthalmus; gesträubtes Fell bei Beginn der Exposition; ab 152 mg/m ³ : Stauungen u. leichte eitrig-entzündliche Ulzerationen der nasalen Mukosa (dosisabhängige Zunahme des Schweregrades, 6/10), nach 21 Tagen Erholung: teilweise re-epithelisierte Ulzeration, Fremdkörperreaktion u. chronisch entzündliche Infiltrationen (1/10); Hemmung der Spermatogenese in einem Hoden (1/10, als zufällig bewertet); bei 305 mg/m ³ : laterale od. ventrale Haltung, Aufblähen des Abdomens, Mortalität 15/20 (6 ♂ u. 9 ♀), verendete Tiere mit akuter Stauung, Blutungen im Myokard, in Lungen, Leber, Nieren, Nebennieren, Hypophyse, Ovarien u. Gehirn, ausgeprägte Stauungen der nasalen Mukosa mit eitrig-entzündlichen Ulzerationen, Depletion der Thymozyten im Thymus, Spermatogenese ↓ (♂: 5/10), Atrophie des lymphoiden Gewebes der Milz (6/20), Ulzerationen der Haut um das Maul (3/20); keine auffälligen Befunde bei ophthalmologischen, hämatologischen, klinisch-chemischen Untersuchungen, Organgewichten	Ciba-Geigy Ltd 1978 b; ECHA 2018

o-Kresylglycidylether hatte in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 412 an F344-Ratten nach vierwöchiger Ganzkörperexposition von bis zu 4 ml/m³ (26,8 mg/m³) keine auffälligen Befunde zur Folge. Die NOAEC liegt daher bei 4 ml/m³ (26,8 mg/m³), der höchsten Konzentration (Dow Chemical Company 1991 b; ECHA 2018).

In einer Studie an RAI-f-Ratten führte **o-Kresylglycidylether** nach dreiwöchiger Kopf-Exposition ab der niedrigsten Konzentration von 53 mg/m³, gegeben als Aerosol, zu transienten systemischen Effekten wie erniedrigter Körpergewichtszunahme und Futterverbrauch, Dyspnoe und Exophthalmus, was als marginaler Effekt anzusehen ist. Ab 152 mg/m³ kam es zu lokalen Irritationen der nasalen Mukosa, deren Schweregrad mit der Konzentration zunahm (Ciba-Geigy Ltd 1978 b; ECHA 2018). Die NOAEC für lokale Irritationen der nasalen Mukosa beträgt 53 mg/m³.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten je zehn Wistar-Han-Ratten pro Geschlecht und Dosis 90 Tage lang 0, 30, 100 oder 600 mg **o-Kresylglycidylether**/kg KG und Tag per Gavage. Ab der niedrigsten Dosis von 30 mg/kg KG und Tag kam es zu lokalen Reizwirkungen im Magen und Vormagen. Diese waren bei den niedrigeren Dosierungen gekennzeichnet durch Ulzerationen, Erosionen und entzündlichen Zellinfiltraten im Vormagen. Mit zunehmender Dosis traten auch Hyperplasien einschließlich Hyperkeratosen auf. Bis zur höchsten Dosis wurden keine systemischen Effekte festgestellt (ECHA 2018). Der NOAEL für systemische Toxizität lag bei 600 mg o-Kresyl-

glycidylether/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. Ein NOAEL für lokale Toxizität konnte nicht ermittelt werden. Der LOAEL betrug 30 mg o-Kresylglycidylether/kg KG und Tag, die niedrigste getestete Dosis.

Tab. 7 Untersuchungen zur Wirkung von o-Kresylglycidylether nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar-Han, 10 ♂, 10 ♀, OECD-Prüfrichtlinie 408	90 Tage, 0, 30, 100, 600 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Polyethylenglykol 400, Reinheit: k. A.	<p>< 30 mg/kg KG: NOAEL lokale Toxizität Vormagen/Magen; bei 30 mg/kg KG: Atemgeräusche (♀: 1/10); <u>Vormagen/Magen</u>: Grenzfalte zwischen Vormagen u. Magen erhöht (♂), verdickter Bereich im Magen (♂), Verschorfung im Magen (♂), fokale entzündliche Zellinfiltrate im Vormagen (♂), Ulzeration im Magen (♂), Erosionen im Vormagen (♂);</p> <p>ab 100 mg/kg KG: Speichelfluss ↑; Atemgeräusche (♂: 2/10); Leukozytenzahl ↑ (♀); <u>Vormagen/Magen</u>: Hyperkeratose (♂, ♀);</p> <p>600 mg/kg KG: NOAEL systemische Toxizität: Atemgeräusche; ein nicht substanzbedingter Todesfall (♀); vorübergehende KG-Zunahme ↓ (♂); rot-braun verfärbte Schnauze (♂: 1/10); Leukozytenzahl ↑ (♂); <u>Vormagen/Magen</u>: Grenzfalte zwischen Vormagen u. Magen erhöht (♀), verdickter Bereich im Magen (♀), Verschorfung im Magen (♀), fokale entzündliche Zellinfiltrate im Vormagen (♀), Erosionen im Vormagen (♀), Hyperplasie im Vormagen (♂, ♀); Caecum: Aufblähung (♀: 1/10); ohne auffällige Befunde: Futter- u. Wasserverbrauch, ophthalmologische, klinisch-chemische Untersuchungen, Organgewichte, Untersuchung des Verhaltens, der funktionellen Leistungsfähigkeit und der sensorischen Reaktivität</p>	ECHA 2018

5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer russischen Studie mit zehntägiger dermaler Applikation von 210 mg **Kresylglycidylether**/kg KG und Tag an Ratten wurde über Schädigungen des Nervensystems und der Leber berichtet (k. w. A.; ECB 2000). Da der NOAEL nach oraler Gabe in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 bei 600 mg/kg KG liegt und keine neurotoxischen Wirkungen und Lebereffekte beobachtet wurden, ist das Ergebnis der dermalen Studie unplausibel und wird nicht zur Bewertung der Aufnahme von Kresylglycidylether über die Haut herangezogen.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Unverdünnter **o-Kresylglycidylether** (0,5 ml; Reinheit: > 95 % (v/v); Huntsman BVBA 2006), nach OECD-Prüfrichtlinie 404 vier Stunden lang semi-okklusiv auf rasierte Haut appliziert, führte bei drei Neuseeländer-Kaninchen zu leichten Erythemen und Ödemen. Beobachtungen nach 1, 24, 48 und 72 Stunden ergaben im Mittel Reizwerte von 0,67 (Erytheme) und 0,27 (Ödeme). Der primäre Reizwert lag bei 1,2 von maximal 8. Innerhalb von sieben Tagen waren alle Effekte reversibel. Die Substanz wurde als leicht hautreizend bewertet (ECHA 2018).

o-Kresylglycidylether wurde in einer nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Vorstudie an sechs Neuseeländer-Kaninchen unter einmaliger offener Auftragung auf die intakte Haut sowie unter okklusiven Bedingungen auf abradierte und nicht abradierte Haut getestet. Bei offener Auftragung ergaben sich sehr starke Hyperämien, mäßige Schwellungen und oberflächliche Exfoliationen. Bei okklusiver Applikation kam es zu starken Verätzungen (k. w. A.; Dow Chemical Company 1972; ECHA 2018).

In einer weiteren Studie an je drei männlichen und weiblichen Russen-Kaninchen wurde unverdünnter **o-Kresylglycidylether** (Zusammensetzung: 90 % o-Kresylglycidylether, 8 % o-Tolyl-alpha-myanesin, 2 % verschiedene Oligomere, jedes weniger als 1 %; Huntsman Advanced Materials 2019) okklusiv 24 Stunden lang auf abradierete und nicht abradierete Haut aufgetragen. Die Prozedur wurde gemäß der Testmethode „Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics“ von 1959 durchgeführt. Nach 24 und 72 Stunden wurden die Hautstellen untersucht. Der primäre Reizwert betrug 5,2 von maximal 8. Die Testsubstanz wurde als mäßig hautreizend angesehen (Ciba-Geigy Ltd 1975; ECHA 2018). Bei weiteren, nicht näher beschriebenen Untersuchungen an Kaninchen erwies sich Kresylglycidylether als mäßig bis stark hautreizend (k. w. A.; ECB 2000; Gardiner et al. 1992).

Fazit: **o-Kresylglycidylether** wirkt bei Kaninchen in Tests nach gültigen Prüfrichtlinien leicht hautreizend.

5.3.2 Auge

An drei Neuseeländer-Kaninchen wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 405 das augenreizende Potenzial von unverdünntem **o-Kresylglycidylether** (0,1 ml; Reinheit: > 95 % (v/v); Huntsman BVBA 2006) untersucht. Zwei Tiere zeigten während der 24- bis 72-stündigen Beobachtungszeit einen Wert von 0,33 für die Rötung der Konjunktiven. Diese war jedoch vollständig reversibel. Der mittlere Reizwert über die gesamte Beobachtungszeit hinweg betrug 0,58. Die Substanz wurde als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2018).

Das augenreizende Potenzial von **o-Kresylglycidylether** (k.A. zur applizierten Menge) wurde an einem Neuseeländer-Kaninchen in einer Vorstudie nach nicht gültigen Prüfrichtlinien getestet. In ein Auge wurde die Testsubstanz gegeben und nach 30 Sekunden wieder ausgewaschen. Das andere Auge diente als Kontrolle. Die Testsubstanz führte zu einer leichten Hyperämie der Konjunktiven, die nach 24 Stunden vollständig zurück ging. Intraokulare Wirkungen und Effekte an der Cornea wurden nicht beobachtet. o-Kresylglycidylether wurde als nicht augenreizend bewertet (k. A. zu Reizwerten; Dow Chemical Company 1972; ECHA 2018).

In einer weiteren Studie an je drei männlichen und weiblichen Englischen Silber-Kaninchen wurde 0,1 g unverdünnter **o-Kresylglycidylether** (Zusammensetzung: 90 % o-Kresylglycidylether, 8 % o-Tolyl-alpha-myanesin, 2 % verschiedene Oligomere, jedes weniger als 1 %; Huntsman Advanced Materials 2019) eingesetzt. Die Testsubstanz wurde mittels eines Spatels in den unteren Bindehautsack des linken Auges eingebracht und die Augenlider für einige Sekunden offengehalten. Das rechte Auge diente als Kontrolle. Die behandelten Augen wurden 30 Sekunden danach mit 10 ml Wasser ausgewaschen. Untersuchungen erfolgten nach 24 Stunden, 2, 3, 4 und 7 Tagen. Die mittleren Reizwerte betragen jeweils 0 für Iris sowie Cornea und 0,8 für die Konjunktiven (maximale Werte für Cornea: 80, Iris: 10, Konjunktiven: 20). Alle Veränderungen waren innerhalb von 48 Stunden reversibel. Die Testsubstanz wurde als leicht augenreizend angesehen (Ciba-Geigy Ltd 1972 c; ECHA 2018). In einer weiteren, nicht näher beschriebenen Untersuchung führte Kresylglycidylether bei Kaninchen zu mäßigen Augenreizungen (k. w. A.; ECB 2000).

Fazit: **o-Kresylglycidylether** wirkt bei Kaninchen in Tests nach gültigen Prüfrichtlinien nicht oder allenfalls leicht augenreizend.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Die kontaktsensibilisierende Wirkung von **Kresylglycidylether** wurde in einem Maximierungstest an Meerschweinchen nachgewiesen. Befunde aus einer experimentellen Untersuchung an Meerschweinchen zur Kreuzreaktivität von Kresylglycidylether mit n-Butylglycidylether und C12/C14-Monoglycidylether sind nicht eindeutig zu bewerten (Hartwig 2014).

In einem modifizierten Local Lymph Node Assay (LLNA) mit Verwendung von nur zwei Testsubstanz-Konzentrationen in Aceton/Olivenöl (4:1) führte **o-Kresylglycidylether** (technisches Produkt, Reinheit 91,3 %) in 2- und 10%iger Konzentration an Gruppen zu je vier weiblichen CBA/Ca-Mäusen zu einem Stimulationsindex

von 4,7 bzw. 16,1. Hieraus wurde ein EC₃-Wert (o-Kresylglycidylether-Konzentration, die zur Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führt) in Höhe von 1,6 % extrapoliert (Heine et al. 2016).

In einem Direct Peptide Reactivity Assay führte **o-Kresylglycidylether** zu einer Depletion des Cystein-Peptids um 81,3 % und zu einer vollständigen Depletion des Lysin-Peptids (Heine et al. 2016).

Phenyl- und **o-Kresylglycidylether** lieferten auch im Keratinosens-Assay ein positives Ergebnis. Die Konzentrationen, die zu einer 50%igen Steigerung der Luciferase-Aktivität führten, betragen 16,1 bzw. 15,4 µM (geometrisches Mittel aus drei Messungen). Als IC₅₀-Werte (Konzentration, bei der 50 % der Zellen überleben) wurden Konzentrationen von 187,0 bzw. 151,2 µM (geometrisches Mittel aus drei Messungen) ermittelt (Heine et al. 2016).

Hingegen wurde im h-CLAT mit dem Isomerengemisch des **Kresylglycidylethers** ein negatives Ergebnis ermittelt (Heine et al. 2012).

Für Phenylglycidylether wurde ebenfalls ein positives Ergebnis im LLNA mit CBA/Ca-Mäusen berichtet, in dem 0,01-; 0,1-; 1,0-; 10- und 20%ige Zubereitungen von Phenylglycidylether in Aceton/Olivenöl (4:1) eingesetzt wurden. Der ermittelte EC₃-Wert beträgt demzufolge 0,46 % (Delaine et al. 2011; Niklasson et al. 2009, 2011).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Studien zur Fertilität liegen nicht vor.

Bei männlichen Ratten trat nach dreiwöchiger Aerosolexposition (Kopf-Exposition) bei 305 mg **o-Kresylglycidylether**/m³ eine verminderte Spermatogenese bei fünf von zehn Tieren auf. Bei 152 mg o-Kresylglycidylether/m³ war bei einem Tier in nur einem Hoden eine gehemmte Spermatogenese zu beobachten, die aufgrund des einseitigen Auftretens als zufällig angesehen wurde. Hingegen wurden keine Effekte auf die Reproduktionsorgane der weiblichen Tiere festgestellt (siehe Abschnitt 5.2.1; Ciba-Geigy Ltd 1978 b; ECHA 2018).

In einer weiteren Inhalationsstudie mit Dampf kam es bei Ratten bis zur höchsten Konzentration von 4 ml **o-Kresylglycidylether**/m³ (26,8 mg/m³) nicht zu Effekten an den Reproduktionsorganen männlicher und weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.2.1; Dow Chemical Company 1991 b; ECHA 2018).

In einer 90-tägigen Schlundsondenstudie an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 408 waren bis zur höchsten Dosis von 600 mg **o-Kresylglycidylether**/kg KG und Tag ebenfalls keine Effekte auf die Reproduktionsorgane männlicher und weiblicher Tiere zu verzeichnen (siehe Abschnitt 5.2.2; ECHA 2018).

In einer nicht näher beschriebenen Studie an Ratten, die inhalativ gegen 0; 2,6 oder 19,1 mg **o-Kresylglycidylether**/m³ exponiert waren, traten bei den männlichen Tieren erniedrigte Spermienbeweglichkeit, abnormale Spermienmorphologie sowie eine erhöhte Anzahl von Tubuli mit abgeblättertem Epithel auf. Bei den weiblichen Tieren kam es zu embryolethalen Effekten, insbesondere während der Präimplantationsphase (k. w. A.; IARC 1989).

In einem Dominant-Letal-Test an Mäusen mit dreimaliger dermaler Behandlung pro Woche wurde innerhalb von acht Wochen mit 1500 mg **o-Kresylglycidylether**/kg KG und Applikation eine geringere Anzahl von Implantationen bezogen auf die Trächtigkeit festgestellt. Auch die Trächtigkeitsrate war erniedrigt, die Anzahl der Todesfälle hingegen ähnlich wie in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 5.6.2; ECHA 2018; Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977). Präimplantationsverluste können durch das Absterben der Embryonen oder durch eine Reduktion der Spermienzahl aufgrund der Behandlung hervorgerufen werden und sind dann als zytotoxische Wirkung zu bewer-

ten. Da beide Möglichkeiten nicht ohne zusätzliche Untersuchungen voneinander unterschieden werden können, ist die Ursache des Effektes unklar.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 erhielten Sprague-Dawley-Ratten vom 5. bis zum 19. Gestationstag 0, 100, 300 oder 600 mg **o-Kresylglycidylether**/kg KG und Tag per Schlundsonde (24 Tiere/Gruppe, Lösungsmittel: Polyethylenglykol). Bei 600 mg/kg KG und Tag traten bei den Muttertieren verringerte Körpergewichtszunahme und reduzierte Futteraufnahme auf. Zudem wurden Ataxien, gekrümmte und liegende Haltung beobachtet. Der erhöhte Speichelfluss ab 100 mg/kg KG und Tag und die vereinzelt in allen Dosisgruppen und in der Kontrollgruppe auftretenden Atemgeräusche wurden auf die Applikationsart zurückgeführt. Die Feten wiesen keinerlei Auffälligkeiten auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 600 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, und der NOAEL für Maternaltoxizität bei 300 mg/kg KG und Tag (ECHA 2018). o-Kresylglycidylether zeigt keine teratogenen Wirkungen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Studien zur In-vitro-Genotoxizität von Kresylglycidylether sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tab. 8 Genotoxizität von Kresylglycidylether in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Genmutation Präinkubation	S. typhimurium TA98, S. typhimurium TA1537	o-Kresylglycidylether , 5 Konzentrationen (k. A.), bis Zytotoxizität od. Löslichkeitsgrenze, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	k. A.		-	-	Canter et al. 1986; ECHA 2018
	S. typhimurium TA100	-m. A.: 0; 3,3; 10; 33; 100; 334; +m. A.: 0; 10; 33; 100; 333; 667	-m. A.: 100 +m. A.: 667	Revertanten ↑: 33: 2- bzw. 3-fach (2 Versuche)	+	-	
	S. typhimurium TA1535	-m. A.: 0; 3,3; 10; 33; 100; 333; +m. A.: 0; 10; 33; 100; 333; 666	-m. A.: bei 333 +m. A.: bei 666	Revertanten ↑: 33: 4-fach, 100: 8,6-fach	+	-	
Genmutation Platten- inkorporation	S. typhimurium TA1535	o-Kresylglycidylether , 0, 500, 1000, 2000; k. A. zum Lösemittel, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	k. A.	Revertanten ↑: -m. A.: 500: 23-fach, 1000: 42-fach, 2000: 58-fach, +m. A. (aus Phenobarbital- induzierten Ratten): 500: 0,9-fach, 1000: 0,9-fach, 2000: 1,1-fach, +m. A. (aus Arochlor- induzierten Ratten): 500: 1,2-fach, 1000: 3,1-fach, 2000: 5,2-fach	+	-/+	Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977

Tab. 8 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	Zytotox. ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	S. typhimurium TA98	s. o.	k. A.		-	-	
Genmutation Platten- inkorporation	S. typhimurium TA98	Kresylglycidylether- Isomerengemisch , 0, 1, 10, 100, 1000, 5000; Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: k. A.	-m. A.: + bei 5000 +m. A.: keine		-	-	ECHA 2018; Litton Bionetics Inc 1978
	S. typhimurium TA100	s. o.	-m. A.: + bei 5000 +m. A.: keine	Revertanten ↑: 100: 1,8- bzw. 2,2-fach, 1000: 6,7- bzw. 4,3-fach (jeweils 2 Versuche)	+	-	
	S. typhimurium TA1535	s. o.	-m. A.: + bei 5000 +m. A.: + bei 5000	-m. A.: Revertanten ↑: 1: 2,4- bzw. 2,0-fach, 10: 4,4- bzw. 3,2-fach, 100: 12,5- bzw. 12,7-fach, 1000: 19,8- bzw. 19,8-fach (jeweils 2 Versuche), +m. A.: Revertanten ↑: 1: 2,6-fach, 10: 2,9-fach, 100: 3,3-fach, 1000: 8,8-fach	+	+	
	S. typhimurium TA1537	s. o.	-m. A.: + ab 1000 +m. A.: bei 5000		-	-	
	S. typhimurium TA1538	s. o.	-m. A.: + bei 5000 +m. A.: + bei 5000		-	-	
	Saccharomyces D4	s. o.	-m. A.: + bei 5000 +m. A.: keine		-	-	
UDS	Humanlympho- zyten	o-Kresylglycidylether , 0, 10, 100, 1000 µg/ml, in DMSO, Reinheit: > 95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	+ bei 100 µg/ml	10 µg/ml	+	n. d.	ECHA 2018; University of Texas 1977

^{a)} wenn nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe auf [µg/Platte]; DMSO: Dimethylsulfoxid; m. A.: metabolische Aktivierung; n. d.: nicht durchgeführt; UDS: Test auf Induktion der DNA-Reparatursynthese

o-Kresylglycidylether und das Kresylglycidylether-Isomerengemisch wirkten in den Salmonella-Stämmen TA100 und TA1535, den Indikatorstämmen für Basenpaarsubstitutionen, ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems mutagen (Canter et al. 1986; ECHA 2018; Gardiner et al. 1992; Litton Bionetics Inc 1978; University of Texas 1977). Die Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems führte dazu, dass in beiden Stämmen die mutagene Wirkung abgeschwächt (ECHA 2018; Litton Bionetics Inc 1978) oder keine mutagene Wirkung gefunden wurde (Canter et al. 1986; ECHA 2018; Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977). In den Salmonella-Stämmen TA98, TA1537 und TA1538 sowie in Saccharomyces D4 hatten *o*-Kresylglycidylether und das Kresylglycidylether-

Isomerengemisch bis zu einer Konzentration von 5000 µg/Platte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems keine vermehrten Mutationen zur Folge (Canter et al. 1986; ECHA 2018; Litton Bionetics Inc 1978). In einem UDS-Test in Humanlymphozyten verursachte o-Kresylglycidylether ab 10 µg/ml eine verstärkte DNA-Reparatursynthese (ECHA 2018; University of Texas 1977).

Fazit: o-Kresylglycidylether und Kresylglycidylether-Isomerengemisch wirken in Bakterien in Form von Basenpaarsubstitutionen direkt mutagen. Der Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems führt zu einer erheblichen Reduktion bis fast zur völligen Aufhebung der mutagenen Aktivität.

5.6.2 In vivo

Tabelle 9 beinhaltet die Studien zur In-vivo-Genotoxizität.

o-Kresylglycidylether führte im Host-Mediated-Assay nicht zu mutagenen Effekten (Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977). Bei männlichen C57BL/6-Big-Blue[®]-Mäusen hatte o-Kresylglycidylether in einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 488 keine erhöhten Mutationsraten in Leber und Hoden bis 500 mg/kg KG und Tag nach 28-tägiger Gabe per Schlundsonde zur Folge (BioReliance Corporation 2019). Für o-Kresylglycidylether hätte der Magen als Gewebe des Erstkontaktes nach oraler Gabe untersucht werden sollen, ist jedoch nicht auf Mutationen untersucht worden. In einem Test an MutaTM-Mäusen war nach fünftägiger dermalen Gabe von 500 mg o-Kresylglycidylether/kg KG und Tag die Mutationsrate sieben und 28 Tage nach Applikationsende in Haut und Leber nicht erhöht. Im Knochenmark kam es beim ersten, nicht jedoch beim zweiten Untersuchungszeitpunkt zu einer erhöhten Mutationsrate. Diese lag im Bereich der historischen Kontrollen des Labors, weshalb sie als nicht biologisch relevant angesehen wurde (Covance Laboratories Limited 2000; ECHA 2018). Die Untersuchung ist von eingeschränkter Validität, da mit nur fünf Tagen die Applikationsdauer sehr kurz war und mit der Positivkontrolle nur die Haut geprüft wurde, nicht jedoch Knochenmark und Leber.

Tab. 9 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von Kresylglycidylether

Testsystem	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur	
Genmutationen Host-mediated Assay	Maus, ICR, je 10 ♀, i.p. inokulierte Keime, S. typhimurium	o-Kresylglycidylether , 5 Tage, 0, 125 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, k. A. zum Vehikel; Reinheit: >95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	–	Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977	
Genmutation	C57BL/6 Big Blue [®] -Maus, 6 ♂, Leber, Hoden (5 ♂ untersucht), OECD-Prüfrichtlinie 488	o-Kresylglycidylether , 0, 125, 250, 500 mg/kg KG u. Tag, 28 Tage, Untersuchung am 56. Tag, Gavage, 10 ml/kg KG, Vehikel: Maiskeimöl, keine mitlaufende Positivkontrollgruppe, Daten als Positivkontrolle aus Versuch desselben Jahres mit Ethylnitrosoharnstoff: 40 mg/kg KG u. Tag, 3 aufeinander folgende Tage (1. bis 3. Tag), Untersuchung am 31. Tag; Reinheit: >85,5 %	–	Leber, Hoden: Mutationsraten im Bereich der Kontrollen; <u>Vorstudie:</u> 5 ♂, 250, 500, 1000 mg/kg KG, 5 Tage, bei 1000 mg/kg KG: erschwerte Atmung bei 2 Tieren, keine Mortalität; Knochenmark, Drüsenmagen, Duodenum gesammelt, aber nicht auf Mutationen analysiert, Leber, Hoden, Knochenmark, Magen, Duodenum makroskopisch unauffällig, keine Todesfälle, keine klinischen Befunde, als Ort des ersten Kontaktes bei oraler Gabe wäre der Drüsenmagen zu untersuchen gewesen, ist jedoch nicht untersucht worden	BioReliance Corporation 2019

Tab. 9 (Fortsetzung)

Testsystem		Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Genmutation	Muta™-Maus, 5 ♂, Haut, Leber, Knochenmark	o-Kresylglycidylether , 0, 500 mg/kg KG, 5 aufeinander folgende Tage, 1 Anwendung/Tag, 2 ml/kg KG dermal auf rasierte Rückenhaut (offene Auftragung), Vehikel: Aceton, Positivkontrolle Benzo[a]pyren: 0,25 mg/kg KG, 5 aufeinander folgende Tage, Untersuchung am 12. Tag; Untersuchungen am 12. u. 33. Tag (7 u. 28 Tage nach Applikationsende), Reinheit: >99 %	–	Knochenmark: Mutationsrate beim ersten Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikant für Rang-transformierte u. nicht-transformierte Analyse ↑ (64,9 ± 24,3%; Kontrolle: 38,5 ± 4,8%; historische Kontrolle aus 16 Versuchen: 47,9 ± 23,0%), jedoch nicht beim zweiten Untersuchungszeitpunkt, nicht biologisch relevant; Haut, Leber: Mutationsraten im Bereich der Kontrollen; <u>Vorstudie</u> : 3 ♂, 500, 1000, 2000 mg/kg KG, 4 Tage, ab 1000 mg/kg KG: Schwellung des Abdomens, Augen geschlossen, getrübte Augen, Piloarrektion, Lethargie, geschwollene Hinterbeine, starke Reizung an Applikationsstelle; 1 Tier bei 1000 mg/kg KG in extremis getötet; eingeschränkte Validität: mit 5 Tagen sehr kurze Expositionszeit (laut OECD-Prüfrichtlinie 488 von 2013: tägliche Applikation 4 Wochen lang; Prüfrichtlinie 488 seit 2011); Positivkontrolle: nur Haut untersucht, nicht Knochenmark u. Leber	Covance Laboratories Limited 2000; ECHA 2018
MN	Maus, BKM, 5 ♂ u. 5 ♀, Knochenmark, OECD-Prüfrichtlinie 474	o-Kresylglycidylether , 0, 2000 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde, Vehikel: Erdnussöl, Untersuchungen nach 24, 48, 72 h, Reinheit: ca. 95 %	–	NCE/PCE unverändert; Vorversuch: einmalig 2000 mg/kg KG entspricht MTD, Positivkontrolle: Cyclophosphamid	ECHA 2018; Safepharm Laboratories Limited 1991 b
MN	Maus, B6C3F1, 10 ♀, Knochenmark	o-Kresylglycidylether , 0, 125 mg/kg KG, 5 Tage, Schlundsonde, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung nach 4 h, Reinheit: >95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	–	NCE/PCE: k. A.	ECHA 2018; University of Texas 1977
DLT	Maus, B6D2F1, 10 ♂ u. 60 ♀	o-Kresylglycidylether , 0, 1500 mg/kg KG, 8 Wochen, 3 mal/Woche, dermale Behandlung der ♂: 10–20 % der Körperoberfläche, rasierte u. chem. depilierte Haut, k. A. zur Okklusion, Testsubstanz: unverdünnt, Negativkontrolle: 0,9 % Kochsalzlösung, Positivkontrolle: TEM, Reinheit: >95 % (v/v) (Huntsman BVBA 2006)	+/-	Anzahl Implantationen/Trächtigkeit ↓ (2 Wochen nach Behandlung: 6,970; Kontrolle: 8,277; Anzeichen für Präimplantationsverluste, Postimplantationsverluste nicht erhöht), Trächtigkeit ↓ (2 Wochen nach Behandlung: 63,6%; Kontrolle: 83,5%); Todesfälle/Trächtigkeit (2 Wochen nach Behandlung: 0,029; Kontrolle: 0,020)	ECHA 2018; Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977

DLT: Dominant-Letal-Test; MN: Mikronukleustest; MTD: maximal tolerierbare Dosis; NCE/PCE: Verhältnis normochromatischer zu polychromatischen Erythrozyten; TEM: Triethylenmelamin

In zwei Mikronukleustests an Mäusen mit einmaliger Schlundsondengabe von 2000 mg/kg KG bzw. fünftägiger Gabe von 125 mg/kg KG und Tag hatte o-Kresylglycidylether keine klastogenen Effekte zur Folge (ECHA 2018; Gardiner et al. 1992; Safepharm Laboratories Limited 1991 b; University of Texas 1977). In einem Dominant-Letal-Test an Mäusen mit dreimaliger dermalen Behandlung pro Woche über einen Zeitraum von acht Wochen kam es mit 1500 mg o-Kresylglycidylether/kg KG und Applikation zu einer geringeren Anzahl von Implantationen bezogen auf die Trächtigkeit und zu einer erniedrigten Trächtigkeitsrate. Die Postimplantationsverluste waren nicht erhöht, die Anzahl der Todesfälle ähnlich wie in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 5.5.1; ECHA 2018; Gardiner et al. 1992; University of Texas 1977). Da die Postimplantationsverluste nicht erhöht waren, deutet die erniedrigte Anzahl an Präimplantationen eher auf eine systemische Toxizität als auf einen genotoxischen Effekt hin (Gardiner et al. 1992). Präimplantationsverluste können durch das Absterben der Embryonen oder durch eine Reduktion der Spermienzahl aufgrund der Behandlung hervorgerufen werden und sind dann als zytotoxische Wirkung zu bewerten. Da beide Möglichkeiten nicht ohne zusätzliche Untersuchungen voneinander unterschieden werden können, ist ein Präimplantationsverlust allein kein sicheres Indiz für die Induktion von dominanten Letalmutationen.

Fazit: o-Kresylglycidylether hat bei Mäusen nach Schlundsondengabe keine klastogenen Effekte im Knochenmark zur Folge. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 488 führt die Substanz bei männlichen Big-Blue®-Mäusen in Leber und Hoden bis 500 mg/kg KG und Tag nach 28-tägiger Schlundsondengabe nicht zu erhöhten Mutationsraten. Bei Muta™-Mäusen treten in einer Studie mit eingeschränkter Validität nach dermalen fünftägiger Applikation keine mutagenen Effekte in Haut, Leber und Knochenmark auf. In einem Dominant-Letal-Test an Mäusen mit dreimaliger dermalen Behandlung pro Woche, über einen Zeitraum von acht Wochen, sind die Präimplantationsverluste ohne vermehrte Postimplantationsverluste kein sicheres Indiz für die Induktion von dominanten Letalmutationen.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

Männliche C3H/HeJ-Mäuse (3 Tiere/Gruppe) erhielten einmalig i.p. 0 oder 4 mg o-Kresylglycidylether/Tier in Tricaprylin. Im Blut betrug der Hämoglobinadduktspiegel 24 Stunden danach 1,0 pmol N-[2-Hydroxy-3-(1-methylphenoxy)propyl]valin/mg Globin. Der Hämoglobinbindungsindex lag bei 1,3 pmol/g Globin pro μmol o-Kresylglycidylether/kg KG. Die Adduktspiegel von drei Beschäftigten in der Styrollaminierung, die nicht gegen Glycidylether exponiert waren, befanden sich unter der Nachweisgrenze von 0,1 pmol/g Globin (Pérez et al. 1997).

6 Bewertung

Kresylglycidylether wirken hautsensibilisierend. Bei Ratten steht nach Inhalation die lokale Reizwirkung in der Nase im Vordergrund. Aus In-vitro-Studien ist zudem der Verdacht auf eine mutagene Wirksamkeit gegeben.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Daten beim Menschen liegen nicht vor.

Nach Inhalation führt o-Kresylglycidylether bei Ratten mit dreiwöchiger Kopf-Exposition als Aerosol ab 152 mg/m³ zu erniedrigter Körpergewichtszunahme und Irritationen der nasalen Mukosa, deren Schweregrad mit der Konzentration zunimmt. Die NOAEC liegt bei 53 mg/m³ (Ciba-Geigy Ltd 1978 b; ECHA 2018). Als Dampf hat o-Kresylglycidylether bei Ratten nach vierwöchiger Ganzkörperexposition von bis zu 4 ml/m³ (26,8 mg/m³) keine auffälligen systemischen und lokalen Befunde zur Folge (Dow Chemical Company 1991 b; ECHA 2018). Bei Ratten erweist sich nach 90-tägiger Gabe per Gavage die lokale Reizung als empfindlichste Wirkung. So treten ab 30 mg o-Kresylglycidylether/kg KG und Tag Ulzerationen, Erosionen und entzündliche Zellinfiltrate im Vormagen auf. Der NOAEL für systemische Toxizität liegt in dieser Untersuchung bei 600 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (ECHA 2018).

Der systemische NOAEL, berechnet aus der Konzentration von 53 mg/m³, beträgt etwa 15 mg/kg KG (0,81/min/kg KG, 100 % Resorption, 6 h/Tag).

Ein MAK-Wert kann aus den vorliegenden Daten jedoch nicht abgeleitet werden, weil Kresylglycidylether in vitro sich eindeutig als direktes Mutagen erwiesen hat und die Mutagenität in vivo nicht geklärt ist. Die strukturähnliche Verbindung Phenylglycidylether ist in vitro ebenfalls mutagen und führt bei Ratten nach Inhalation zu Nasentumoren (Greim 1991).

Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Sprague-Dawley-Ratten treten bis zur höchsten Dosis von 600 mg o-Kresylglycidylether/kg KG und Tag per Gavage keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Bei dieser Dosis sind bei den Muttertieren reduzierte Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme zu beobachten (ECHA 2018). Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Kanzerogenitätsstudien zu Kresylglycidylether liegen nicht vor.

o-Kresylglycidylether und Kresylglycidylether-Isomerengemisch wirken in Bakterien direkt mutagen (Basenpaar-substitutionen). Die mutagene Wirkung wird durch Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems erheblich reduziert, was auf eine effiziente Entgiftung hinweist. o-Kresylglycidylether führt bei Mäusen nach Schlundsondengabe nicht zu klastogenen Effekten im Knochenmark und in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 488 bei männlichen Big-Blue[®]-Mäusen in Leber und Hoden nicht zu mutagenen Effekten. Der Verdacht auf eine mutagene Wirkung in vivo ist durch diese negativen Untersuchungen nach Schlundsondengabe und das negative Untersuchungsergebnis an Muta[™]-Mäusen nach dermalen fünftägiger Applikation nicht ausgeräumt, da unklar bleibt, wie die Substanz nach Inhalation reagiert, und die Applikationsdauer ist mit nur fünf Tagen bei der dermalen Studie sehr kurz. Aus In-vitro-Versuchen geht hervor, dass bei der metabolischen Inaktivierung von o-Kresylglycidylether bei Ratten und Mäusen die Glutathionkonjugation im Vordergrund steht, beim Menschen dagegen spielt die Epoxidhydrolyse eine größere Rolle (Boogaard et al. 2000 b). Insgesamt deuten die Daten auf eine gute Entgiftung hin, quantitative Untersuchungen in vivo, insbesondere nach Inhalation, fehlen jedoch. Aufgrund der direkten mutagenen Wirkung in vitro ergibt sich ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Dieser wird auch durch die Strukturverwandtschaft zu Phenylglycidylether, der in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft ist, untermauert. Phenylglycidylether verursacht bei Ratten nach zweijähriger Inhalation bei 12 ml/m³ Reizwirkungen an der Nase und Nasentumoren. Histologisch handelt es sich bei den Tumoren um Karzinome, die von der Epidermis der vorderen Nasenhöhle ausgehen. Bei 1 ml/m³ treten keine Tumoren auf (Greim 1991). Es ist anzunehmen, dass Kresylglycidylether aufgrund der Strukturverwandtschaft zu Phenylglycidylether sehr ähnlich reagieren. Kresylglycidylether sind sehr reaktive Verbindungen, bei denen die Expositionsart für die Ausprägung der Effekte sehr stark im Vordergrund steht, insbesondere bei der Inhalation. Kresylglycidylether werden daher in Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft.

In einer vergleichenden Untersuchung zur mutagenen Wirkung an Salmonella-typhimurium-Stämmen ergab sich, dass ohne metabolische Aktivierung die Effekttärke bei TA100 von o-Kresylglycidylether und Phenylglycidylether ähnlich hoch ist (Canter et al. 1986). Mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wird aufgrund von Epoxidhydrolasen jedoch bei o-Kresylglycidylether die mutagene Aktivität erheblich reduziert. Es bleibt unklar, wie o-Kresylglycidylether nach Inhalation bei direktem Kontakt im nasalen Epithel reagiert, und ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirksamkeit kann nicht ausgeräumt werden.

Keimzellmutagene Wirkung. o-Kresylglycidylether und Kresylglycidylether-Isomerengemisch wirken in Bakterien direkt mutagen (Basenpaarsubstitutionen). Der Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems führt zu einer erheblichen Reduktion bis fast zur völligen Aufhebung der mutagenen Aktivität. o-Kresylglycidylether hat bei Mäusen nach Schlundsondengabe keine klastogenen Effekten im Knochenmark zur Folge. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 488 führt die Substanz bei männlichen Big-Blue[®]-Mäusen in Leber und Hoden bis 500 mg/kg KG und Tag nach 28-tägiger Schlundsondengabe nicht zu erhöhten Mutationsraten. Die Studie untermauert, dass

die Substanz nach Schlundsondengabe systemisch nicht mutagen wirkt. Jedoch wurde der Drüsenmagen als Ort des ersten Kontaktes nicht untersucht. Bei Muta™-Mäusen kommt es nach fünftägiger dermalen Gabe nicht zu mutagenen Effekten in Haut, Leber und Knochenmark. Auf die sehr kurze Applikationsdauer ist oben bereits hingewiesen worden. Daher kann mit dieser Studie die In-vitro-Mutagenität nicht entkräftet werden.

In einem Dominant-Letal-Test an Mäusen mit dreimaliger dermalen Behandlung pro Woche über einen Zeitraum von acht Wochen sind die Präimplantationsverluste ohne vermehrte Postimplantationsverluste kein sicheres Indiz für die Induktion von dominanten Letalmutationen. In der dreiwöchigen Studie mit inhalativer Kopf-Exposition gegen o-Kresylglycidylether kommt es bei 305 mg/m³ bei fünf von zehn der männlichen Tiere zu einer erniedrigten Spermatogenese (Ciba-Geigy Ltd 1978 b; ECHA 2018). Dies ist als Hinweis zu verstehen, dass die Substanz die Keimzellen erreichen kann.

Der strukturähnliche Phenylglycidylether wirkt ebenfalls direkt mutagen in Bakterien (Basenpaarsubstitutionen). In jeweils einem Test an Säugetierzellen hat sich Phenylglycidylether als nicht klastogen und nicht mutagen gezeigt. In einem Mikronukleustest an Mäusen und in einem Dominant-Letal-Test erweist sich die Substanz bei Mäusen bei bis zu 1000 mg/kg KG als nicht klastogen bzw. induziert bei Ratten nach Inhalation von bis zu 12 ml/m³ keine dominanten Letalmutationen.

Insgesamt werden auf dieser Datenbasis Kresylglycidylether nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft. Diese Einstufung wird auch durch die Genotoxizitätstests mit Phenylglycidylether, insbesondere durch den negativen Dominant-Letal-Test, unterstützt.

Hautresorption. Aus einer In-vitro-Studie mit Humanhaut ergibt sich eine maximale Aufnahme von 205 mg o-Kresylglycidylether unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche.

Der orale subchronische systemische NOAEL für o-Kresylglycidylether beträgt bei Ratten 600 mg/kg KG. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosis als systemischen NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1 : 4), die angenommene orale Resorption von 100 %, die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7 : 5), das Körpergewicht (70 kg) des Menschen, eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1 : 2) und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1 : 2). Damit errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 3675 mg.

Da log K_{OW}, Molmasse und Wasserlöslichkeit für das Kresylglycidylether-Isomerengemisch und für o-Kresylglycidylether ähnlich sind und auch von einer ähnlichen Toxizität auszugehen ist, gelten diese Abschätzungen auch für das Gemisch.

Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und o-Kresylglycidylether sowie das Kresylglycidylether-Isomerengemisch werden nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Auch neuere klinische Befunde über allergische Reaktionen auf Kresylglycidylether aus klinisch-epidemiologischen Untersuchungen zeigen, dass Kresylglycidylether hautsensibilisierend wirken. Positive Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen belegen ebenfalls das Sensibilisierungspotential der Stoffe. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen gibt es nach wie vor nicht. Kresylglycidylether werden daher weiterhin mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Aalto-Korte K, Kuuliala O, Henriks-Eckerman M-L, Suuronen K (2015) Contact allergy to reactive diluents and related aliphatic epoxy resins. *Contact Dermatitis* 72: 387–397. DOI: [10.1111/cod.12369](https://doi.org/10.1111/cod.12369)
- BioReliance Corporation (2019) In vivo mutation assay at the cII locus in Big Blue[®] transgenic C57BL/6 mice with a 5-day dose range finder. Test substance: 2, 3-epoxypropyl o-tolyl ether (EPOTE). Study No. AF57GT.170.BTL, 20 Dec 2019, Rockville, MD, unveröffentlicht
- Boogaard PJ, Denneman MA, van Sittert NJ (2000 a) Dermal penetration and metabolism of five glycidyl ethers in human, rat and mouse skin. *Xenobiotica* 30: 469–483. DOI: [10.1080/004982500237488](https://doi.org/10.1080/004982500237488)

- Boogaard PJ, de Kloe KP, Bierau J, Kuiken G, Borkulo PE, Watson WP, van Sittert NJ (2000 b) Metabolic inactivation of five glycidyl ethers in lung and liver of humans, rats and mice in vitro. *Xenobiotica* 30: 485–502. DOI: [10.1080/004982500237497](https://doi.org/10.1080/004982500237497)
- Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1986) Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutat Res* 172: 105–138. DOI: [10.1016/0165-1218\(86\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0165-1218(86)90069-8)
- Ciba-Geigy Ltd (1972 a) Acute oral LD₅₀ in the rat. Study No. Siss 1179, 01 Mar 1972, Sisseln, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Ltd (1972 b) Acute dermal LD₅₀ in the rat. Study No. Siss 1179, 14 Feb 1972, Sisseln, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Ltd (1972 c) Irritation to the rabbit eye. Study No. Siss 1179, 20 Jan 1972, Sisseln, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Ltd (1975) Skin irritation in the rabbit after single application. Study No. Siss 4796, 09 Sep 1975, Sisseln, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Ltd (1978 a) Acute inhalation toxicity in the rat. Study No. Siss 6432, 11 Jan 1978, Sisseln, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Ltd (1978 b) 21-day aerosol inhalation study in rats followed by a 21-day recovery period. Study No. Siss 6432, 05 Dec 1978, Sisseln, unveröffentlicht
- Covance Laboratories Limited (2000) *o*-Cresyl glycidyl ether: induction of LacZ⁻ mutations in tissues of treated Muta™ mice. Study No. 1439/81-D6181, Nov 2000, Harrogate, unveröffentlicht
- Delaine T, Niklasson IB, Emter R, Luthman K, Karlberg A-T, Natsch A (2011) Structure-activity relationship between the in vivo skin sensitizing potency of analogues of phenyl glycidyl ether and the induction of Nrf2-dependent luciferase activity in the KeratinoSens in vitro assay. *Chem Res Toxicol* 24: 1312–1318. DOI: [10.1021/tx200196s](https://doi.org/10.1021/tx200196s)
- Dow Chemical Company (1972) Preliminary toxicology information. Study No. I-000240-007, 21 Jun 1972, Midland, MI, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1991 a) *ortho*-Cresyl glycidyl ether: an acute vapor inhalation study in Fischer 344 rats. Study No. K-000240-002, 07 Jun 1991, Midland, MI, unveröffentlicht
- Dow Chemical Company (1991 b) *ortho*-Cresyl glycidyl ether: four-week vapor inhalation toxicity study in Fischer 344 rats. Study No. K-000240-003, 13 Jun 1991, Midland, MI, unveröffentlicht
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) [(Tolyloxy)methyl]oxirane, CAS No.: 26447-14-3. IUCLID dataset, 18 Feb 2000. ECB, Ispra
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on 2,3-epoxypropyl *o*-tolyl ether (CAS Number 2210-79-9), joint submission, first publication 17 Mai 2013, last modification 26 Sep 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14553>, abgerufen am 11 Okt 2018
- Gardiner TH, Waechter JM Jr, Wiedow MA, Solomon WT (1992) Glycidyl compounds used in epoxy resin systems: a toxicology review. *Regul Toxicol Pharmacol* 15: 1–77. DOI: [10.1016/0273-2300\(92\)90075-k](https://doi.org/10.1016/0273-2300(92)90075-k)
- Geier J, Lessmann H, Hillen U, Skudlik C, Jappe U (2016 a) Sensitization to reactive diluents and hardeners in epoxy resin systems, IVDK data 2002–2011. Part I: reaction frequencies. *Contact Dermatitis* 74: 83–93. DOI: [10.1111/cod.12491](https://doi.org/10.1111/cod.12491)
- Geier J, Lessmann H, Hillen U, Skudlik C, Jappe U (2016 b) Sensitization to reactive diluents and hardeners in epoxy resin systems, IVDK data 2002–2011. Part II: concomitant reactions. *Contact Dermatitis* 74: 94–101. DOI: [10.1111/cod.12490](https://doi.org/10.1111/cod.12490)
- Greim H (Hrsg) (1991) Phenylglycidylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 17. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb12260d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12260d0017)
- Hartwig A (Hrsg) (2014) Kresylglycidylether. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 57. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb2644714d0057](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2644714d0057)
- Heine K, Kalberlah F, Hassauer M, Geier J, Lessmann H (2012) Ranking von Stoffen in Epoxidharzsystemen aufgrund ihrer sensibilisierenden Wirkstärken (FP-0324). DGUV, Sankt Augustin. <http://www.bgbau.de/fileadmin/Gisbau/Gesamtbericht.pdf>, abgerufen am 27 Feb 2019
- Heine K, Kalberlah F, Hassauer M, Geier J, Lessmann H (2016) Gutachten zur vergleichenden gesundheitlichen Bewertung von Epoxidharzsystemen unter Berücksichtigung der sensibilisierenden Wirkstärke (FP-0384). DGUV, Sankt Augustin. https://www.dguv.de/projektdatenbank/0384/ab_09.12.2016_fp384.pdf, abgerufen am 27 Feb 2019
- Huntsman BVBA (2006) 2,3-Epoxypropyl *o*-tolyl ether, CAS No.: 2210-79-9. IUCLID dataset, 21 Nov 2006. Huntsman BVBA, The Woodlands, TX
- Huntsman Advanced Materials (2019) E-Mail an die Kommission als Antwort auf die Frage zur Reinheit einer Testsubstanz. E-Mail, 29 Mai 2019
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1989) Some glycidyl ethers. In: *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting*, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Bd 47. IARC, Lyon, 237–262. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1679/99c031474795027a4681b66e486124ae4cd190af.pdf, abgerufen am 24 Jan 2018

- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018 a) 2,3-Epoxypropyl-*o*-tolylether. GESTIS-Stoffdatenbank. http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/494180.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisdeu:sdbdeu, abgerufen am 10 Okt 2018
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018 b) Glycidyltolylether, Isomere. GESTIS-Stoffdatenbank. http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/033530.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisdeu:sdbdeu, abgerufen am 10 Okt 2018
- Litton Bionetics Inc (1978) Mutagenicity evaluation in the Ames Salmonella/microsome plate test. Study No. 20838, Mar 1978, Kensington, MD, unveröffentlicht
- Niklasson IB, Broo K, Jonsson C, Luthman K, Karlberg A-T (2009) Reduced sensitizing capacity of epoxy resin systems: a structure-activity relationship study. *Chem Res Toxicol* 22: 1787–1794. DOI: [10.1021/tx900193s](https://doi.org/10.1021/tx900193s)
- Niklasson IB, Delaine T, Luthman K, Karlberg A-T (2011) Impact of a heteroatom in a structure-activity relationship study on analogues of phenyl glycidyl ether (PGE) from epoxy resin systems. *Chem Res Toxicol* 24: 542–548. DOI: [10.1021/tx100417r](https://doi.org/10.1021/tx100417r)
- Pérez HL, Plná K, Osterman-Golkar S (1997) Dosimetry of glycidyl ethers in mice by quantification of haemoglobin adducts. *Chem Biol Interact* 103: 1–16. DOI: [10.1016/s0009-2797\(96\)03744-1](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(96)03744-1)
- de Rooij BM, Commandeur JNM, Hommes JW, Aalbers T, Groot EJ, Vermeulen NPE (1998) Urinary metabolite profile of phenyl and *o*-cresyl glycidyl ether in rats: identification of a novel pathway leading to N-acetylserine O-conjugates. *Chem Res Toxicol* 11: 111–118. DOI: [10.1021/tx970020n](https://doi.org/10.1021/tx970020n)
- Safepharm Laboratories Limited (1990) *ortho*-Cresyl glycidyl ether: acute dermal toxicity (limit test) in the rat. Study No. 44/558, 27 Mar 1991, Derby, unveröffentlicht
- Safepharm Laboratories Limited (1991 a) *o*-Cresyl glycidyl ether: acute oral toxicity (limit test) in the rat. Study No. 44/557, 27 Mar 1991, Derby, unveröffentlicht
- Safepharm Laboratories Limited (1991 b) *o*-Cresyl glycidyl ether: micronucleus test in the mouse. Study No. 44/559, 27 Mar 1991, Derby, unveröffentlicht
- University of Texas (1977) Integrated mutagenicity testing program on several epoxy compounds. Study No. HOM-77-5, 28 Dec 1977, Galveston, TX, unveröffentlicht