

Kresol (alle Isomere)

MAK-Begründung, Nachtrag

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:

Kresol (alle Isomere),
Reizwirkung, maximale
Arbeitsplatzkonzentration,
MAK-Wert, Toxizität,
Spitzenbegrenzung,
Genotoxizität, Kanzerogenität,
Entwicklungstoxizität,
Hautresorption

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the Carcinogen Category and evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of all cresol isomers (*o*-cresol [95-48-7], *m*-cresol [108-39-4], *p*-cresol [106-44-5] and the mixture of isomers [1319-77-3]). Available publications are described in detail.

Cresol isomers are neither mutagenic in vitro nor in *Drosophila* and are not clastogenic in vivo. Malignant tumours were not observed in rats and mice fed a mixture of *m*- and *p*-cresol for 2 years. The results of a dermal initiation-promotion study with cresol isomers were positive after application of an initiator; cresols alone were not tested. Cresol isomers are no longer classified as carcinogenic based on the Commission's evaluation of this type of study together with the negative results yielded by the feeding study and the genotoxicity tests.

The critical effect is irritation. A NOAEC for local effects after repeated inhalation of cresol isomers is not available. Therefore, the MAK value has been derived by read-across with phenol, which is similar in structure and has comparable corrosive and physicochemical properties. The MAK value of 1 ml/m³ for cresol isomers is based on the NOAEC of 25 ml/m³ for phenol in a subacute inhalation study in rats. As the local effect is critical, the cresol isomers are assigned to Peak Limitation Category I with the default excursion factor of 1. There is an adequate margin between the NOAEL for developmental toxicity scaled to a concentration at the workplace and the MAK value. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and cresol isomers are assigned to Pregnancy Risk Group C. According to the results of an in vitro study, cresol isomers can be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. Hence, the "H" designation is retained. A sensitizing potential is not expected based on the data available.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Kresol (alle Isomere).
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Dez;5(4):Doc071.
DOI: [10.34865/mb131977d5_4ad](https://doi.org/10.34865/mb131977d5_4ad)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
21 Dez 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 (2019)	1 ml/m³ ≙ 4,5 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption (1958)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BLW (2003)	200 mg Kresol (Summe aller Isomere nach Hydrolyse)/l Urin
CAS-Nr.	o-Kresol: 95-48-7 m-Kresol: 108-39-4 p-Kresol: 106-44-5 Isomerengemisch: 1319-77-3
Dampfdruck	0,19–0,39 hPa (Greim 1999)
Wasserlöslichkeit	21–26 g/l (ATSDR 2008)
log K _{OW}	1,94–1,96 (Greim 1999)
pK _S (25 °C)	o-Kresol: 10,28 (NLM 2019 a) m-Kresol: 10,09 (NLM 2019 b) p-Kresol: 10,26 (NLM 2019 c)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 4,487 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,223 ml/m³ (ppm)

Die Kresole (alle Isomere) wurden 1999 in die Kategorie 3 für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft (Greim 1999). Im Jahr 2000 wurde diese Kategorie in 3 A und 3 B unterteilt (vgl. Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste) und die Kresole wegen ihrer tumorpromovierenden Eigenschaften an der initiierten Mäusehaut der Kategorie 3 A zugeordnet (Greim 2000). Aufgrund des Wirkungsmechanismus wäre demnach die Aufstellung eines MAK-Wertes möglich gewesen, geeignete Daten fehlten jedoch dafür. Da zu den meisten Endpunkten neue Daten vorliegen, erfolgt eine Reevaluierung.

o-Kresol und **p-Kresol** kommen als kristalline Festsubstanzen oder gelbliche Flüssigkeiten, **m-Kresol** als farblose bis gelbe Flüssigkeit vor. Trikresol, eine im Handel befindliche Mischung der drei Isomeren, ist eine farblose bis gelbe oder violette Flüssigkeit. Alle Kresolisomere besitzen einen starken phenolischen Geruch. **o-Kresol** wird zur Produktion von Novolak-Harzen, in Lösungsmitteln und Desinfektionsmitteln eingesetzt. **m-Kresol** ist ein Zwischenprodukt für die Herstellung von Herbiziden und Insektiziden, von Antioxidantien und von Explosivstoffen. Eingesetzt wird es auch im Parfüm- und Duftstoffbereich. **p-Kresol** ist in Formulierungen von Antioxidantien enthalten und findet in Parfümen, Duftstoffen und Farben Anwendung (NTP 2008).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die Kresole werden gut über den Gastrointestinaltrakt und in verdünnter Form über die Haut aufgenommen. Von einer inhalativen Aufnahme ist aufgrund systemischer Wirkungen bei inhalativer Exposition auszugehen, quantitative Untersuchungen hierzu fehlen.

An Haut und Augen wirken die Kresole stark reizend bis ätzend. Nach inhalativer Exposition kommt es zu Reizerscheinungen am Atemtrakt. Nach wiederholter oraler Aufnahme betreffen die beobachteten Effekte das Nervensystem, die Leber, die Nieren, das Knochenmark und die Reproduktionsorgane sowie aufgrund der Reizwirkung den oberen Gastrointestinaltrakt. Nach zweijähriger Futtergabe einer Mischung von m- und p-Kresol (60 : 40) ist die Körpergewichtsentwicklung bei der Maus ab einer Dosis von 300 mg/kg KG und Tag, bei der Ratte bei 720 mg/kg KG und Tag reduziert. Nach Gabe von **p-Kresol** bzw. der **60 : 40-Mischung aus m- und p-Kresol** mit dem Futter kommt es durch die daraus aufsteigenden Dämpfe auch zu Reizeffekten im Respirationstrakt. In-vitro-Experimente weisen auf eine unterschiedliche Toxizität der einzelnen Kresolisomere hin, die vermutlich durch Unterschiede in der metabolischen Aktivierung bedingt ist. Bei den oralen Toxizitätsstudien sind allerdings keine erheblichen und konsistenten Unterschiede zwischen den einzelnen Isomeren erkennbar.

Bei Ratten werden bis zu 450 mg **o-**, **m-** oder **p-Kresol**/kg KG und Tag keine teratogenen Effekte ausgelöst. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Sprague-Dawley-Ratten treten bei gleichzeitiger, teilweise massiver Maternaltoxizität bei 450 mg/kg KG und Tag viszerale (**o-Kresol**) bzw. skelettale Variationen (**p-Kresol**) auf. Bei Neuseeländer-Kaninchen führen die Kresolisomere bei gleichzeitiger, teilweise massiver Maternaltoxizität bei 100 mg/kg KG und Tag zu skelettalen und externen Variationen (**o-Kresol**) bzw. bei 150 mg/kg KG und Tag in zunächst geringer Inzidenz zu beginnenden teratogenen Effekten (**m-Kresol**). Bei **p-Kresol** werden bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag keine Effekte beobachtet. Teratogene Effekte verursacht nur das Isomer **m-Kresol** bei Kaninchen in einer Dosisfindungsstudie in geringer Inzidenz bei 150 mg/kg KG und Tag und mit zunehmender Inzidenz bei 300 mg/kg KG und Tag, wobei gleichzeitig massive Maternaltoxizität auftritt. In der Hauptstudie treten bis zur höchsten getesteten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag keine teratogenen Effekte auf.

Eine möglicherweise durch Kresole verursachte Kontaktsensibilisierung wurde bisher nur in zwei Untersuchungen an Patienten beschrieben, wobei unklar ist, inwieweit die wenigen positiven Befunde im Epikutantest Ausdruck einer Kreuzreaktion sind. Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen mit **p-Kresol** deuten nicht auf ein ausgeprägtes kontaktsensibilisierendes Potenzial hin.

Die Datenlage zur genotoxischen Wirkung in vitro ist auch in den nach 1999 erschienenen Studien uneinheitlich. In vivo wirken die Kresole nicht klastogen. In Studien zur mutagenen Wirkung mit Drosophila zeigen sich keine Effekte. Eine **60 : 40-Mischung aus m- und p-Kresol** führt bei männlichen F344-Ratten und weiblichen B6C3F1-Mäusen nach zweijähriger Gabe mit dem Futter zu keinen erhöhten Inzidenzen maligner Tumoren; weibliche Ratten und männliche Mäuse wurden nicht untersucht.

2 Wirkungsmechanismus

Wie bereits in der Begründung von 1999 (Greim 1999) beschrieben, weisen In-vitro-Experimente auf eine unterschiedliche Toxizität der einzelnen Kresolisomere hin. Dabei wurde das Ausmaß der Zytotoxizität durch Abgabe von Laktatdehydrogenase aus Rattenlebergewebe in das Inkubationsmedium bestimmt (Thompson et al. 1994). In diesem Versuchsansatz wirkt **p-Kresol** fünf- bis zehnmal stärker als **o-** und **m-Kresol**, was mit der Biotransformation des p-Kresols zu einem reaktiven Chinonmethid-Intermediat in Verbindung gebracht wird. Dieses kann kovalent an Makromoleküle binden oder den intrazellulären Glutathiongehalt reduzieren. Für diese Hypothese spricht, dass elektronenziehende Substituenten am aromatischen Ring die Bildung des Chinonmethids begünstigen oder eine Erniedrigung des Glutathiongehaltes im Inkubationsmedium die Toxizität erhöht. Umgekehrt nahm die toxische Wirkung bei Substitution durch Elektronendonatoren, Ersatz der Methylwasserstoffatome durch Deuterium, Inhibition der Cytochrom-P450 (CYP)-Aktivität oder Erhöhung der intrazellulären Thiolspiegel ab (Stouten 1998;

Thompson et al. 1996). Erhebliche und konsistente Unterschiede der Toxizität der einzelnen Isomere sind in den oralen Toxizitätsstudien im Tierversuch jedoch nicht erkennbar.

Als Mechanismus für die Bildung von Adenomen in den Nierentubuli wird vom NTP (2008) ein Mechanismus, ähnlich dem von Lau et al. (2001) für die Wirkung von Hydrochinon vorgeschlagenen, diskutiert. In nephrotoxischen Dosierungen induziert Hydrochinon bei männlichen Ratten Adenome in den Nierentubuli. Dies wird auf die Bildung des Glutathionkonjugats 2,3,5-Tris(glutathion-S-yl)hydrochinon zurückgeführt. Die Bildung von Benzochinonen aus **m-** und **p-Kresol** und des Chinonmethids aus **p-Kresol** kann aus der Identifizierung spezifischer Glutathionkonjugate nach Inkubation von Lebermikrosomen von Ratte und Mensch abgeleitet werden (NTP 2008; Thompson et al. 1996; Yan et al. 2005). Es ist zwar möglich, dass aus den Kresolisomeren geringe Mengen Glutathionkonjugate auch in vivo gebildet werden, allerdings werden wesentlich weniger Chinon-ähnliche reaktive Metaboliten aus Kresolen entstehen als aus Hydrochinon. Somit ist auch die Wahrscheinlichkeit der Nierentumorbildung bei Ratten nach Kresolexposition wesentlich geringer als nach Hydrochinongabe ähnlicher hoher Dosen (NTP 2008).

o-Kresol, **m-Kresol** und **p-Kresol** hemmen in Mitochondrien aus Rattenleber die Atmungskette und beschleunigen eine Schwellung der Mitochondrien (Kitagawa 2001).

Die Exposition von Endothelzellen der Nabelvene des Menschen (Human Umbilical Vein Endothelial Cells; HUVEC) gegen **p-Kresol** in Konzentrationen, die bei Patienten mit Nierenversagen gemessen werden, bewirkt eine Störung der Barrierefunktion der Endothelzellen (Cerini et al. 2004), verringert die Cytokin-induzierte Protein- und mRNA-Expression von ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1) und VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1). **p-Kresol** reduziert sowohl die Adhäsion der Monozytenzelllinie THP-1 an die HUVE-Zellen (Dou et al. 2002) als auch die Proliferation der HUVE-Zellen (Dou et al. 2004). Die Autoren diskutieren, dass das bei der bakteriellen Zersetzung von Aminosäuren im Darm gebildete **p-Kresol** an der Dysfunktion von Endothelzellen beteiligt sein könnte, die bei Patienten mit chronischem Nierenversagen beobachtet wird (Cerini et al. 2004; Dou et al. 2004).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Während **o-** und **m-Kresol** im physiologischen Stoffwechsel nicht vorkommen, entsteht **p-Kresol** bei der bakteriellen Zersetzung von Aminosäuren im Darm und ist somit normaler Stuhl- und Urinbestandteil. Der Referenzwert der physiologischen **p-Kresol**-ausscheidung im Urin liegt bei 70 mg/g Kreatinin (k. w. A.; Lewalter et al. 2003). In einer anderen Publikation wird bei beruflich nicht exponierten Personen ein mittlerer **p-Kresol**-Gehalt von $5,3 \pm 3,6$ mg/l Urin in konjugierter Form und $0,6 \pm 0,9$ mg/l in freier Form berichtet (Greim 1999; Lewalter et al. 2003; Ogata et al. 1995).

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Humandaten zeigen, dass perkutan, inhalativ oder auch oral aufgenommene Kresolisomere überwiegend als Konjugate über die Niere ausgeschieden werden. Über die Galle ausgeschiedene Konjugate unterliegen abhängig von der Hydrolyse durch die Darmbakterien einem enterohepatischen Kreislauf (Greim 1999; Lewalter et al. 2003).

Der Zusammenhang zwischen inhalativer Exposition und Ausscheidung von Kresol mit dem Urin ist in der Begründung zum Biologischen Leitwert tabellarisch dargestellt. Eine Studie mit 75 Kokerei-Arbeitern erfasste die Daten im Niedrigdosisbereich. Die Expositionsmessungen in der Atemzone erfolgten während der Arbeitsschicht und ergaben $0,22$ mg Gesamtkresole/m³ ($0,09$ mg **o-Kresol**/m³ und $0,13$ mg **p-** und **m-Kresol**/m³). Die Konzentration an Phenolkomponenten im Urin wurde nach der Schicht bestimmt und betrug 19 mg Gesamtkresole/l Urin (Bieniek 1997; Lewalter et al. 2003).

Mit Humanhaut wurden in vitro bei Applikation einer nicht hautschädigenden Konzentration (ca. 1 %) für alle drei Kresol-Isomere Permeabilitätskoeffizienten K_p von $2,54$ – $2,92 \times 10^{-4}$ cm und Minute ermittelt (Roberts et al. 1977). Ein K_p von $2,6 \times 10^{-4}$ cm und Minute entspricht 156×10^{-4} cm und Stunde. Der Flux bei einer nicht hautreizenden

Konzentration von 1 % (10 mg/cm³) beträgt dann 0,156 mg/cm² und Stunde. Bei Standardbedingungen (2000 cm² exponierte Hautfläche und eine Stunde Expositionszeit) ist die dermale Aufnahme damit 312 mg.

Acht männliche Probanden erhielten einmalig über eine Kapsel 133 mg einer Holzteer-Kreosotlösung (Hauptbestandteile (w/w): 11,3 % Phenol, 24,3 % Guajacol (2-Methoxyphenol), 13,7 % **p-Kresol**, 18,2 % Kreosol (2-Methoxy-4-methylphenol)). Die Serumkonzentrationen der konjugierten und nicht konjugierten Phenolverbindungen stiegen nach 15 Minuten an und erreichten ihren maximalen Wert nach einer halben Stunde (Schätzung aus einer Abbildung der Publikation). Für p-Kresol wurde für das Glucuronid eine maximale Serumkonzentration (c_{\max}) von $0,33 \pm 0,18$ mg/l, für das Sulfat eine c_{\max} von $0,17 \pm 0,07$ mg/l, für das nicht konjugierte p-Kresol eine c_{\max} von $0,12 \pm 0,05$ mg/l bestimmt (Ogata et al. 1995).

Nach oraler Gabe von jeweils 500 mg **o-** bzw. **m-Kresol**/kg KG oder 250 bzw. 500 mg **p-Kresol**/kg KG fanden sich bei Kaninchen 75–90 % der verabreichten Dosis in Form der unveränderten Substanz und von Konjugaten (60–70 % als Glucuronid-, 10–20 % als Sulfatkonjugate) innerhalb von 24 Stunden im Urin wieder (Bray et al. 1950). Aus dieser Studie wird für die orale Resorption bei Tieren ein Wert von 75 % als Worst Case abgeleitet.

Männlichen Wistar-Ratten (keine Angaben zur Anzahl) wurde per Schlundsonde einmalig ein **Gemisch von m-Kresol und p-Kresol** (100 mg p-Kresol und 160 mg m-Kresol kg/KG; „Kresolseifenlösung“) verabreicht. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Konzentrationen der Ausgangssubstanzen bzw. der konjugierten Formen in Blut, Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Niere, Muskel und Mageninhalt gemessen. Sowohl m-Kresol als auch p-Kresol waren im Magen nach 15 Minuten noch zu 50 %, nach acht Stunden nicht mehr nachweisbar. Im Blut wurde für die unkonjugierten Verbindungen nach einem Maximum bei 30 Minuten (ca. 16 µg/ml für m-Kresol, ca. 28 µg/ml für p-Kresol; abgelesen aus Abbildung) ein rapider Abfall innerhalb von zwei Stunden bestimmt; nach vier Stunden waren die Ausgangssubstanzen nicht mehr nachweisbar. Die Konzentrationen der Ausgangssubstanzen waren am höchsten in Leber, Milz und Niere. m-Kresol wird schneller sulfatiert und p-Kresol schneller glucuronidiert. Nach Aussagen der Autoren diffundiert die applizierte Kresolmischung direkt durch die Magen- und die Darmwand, da die Konzentrationen an nicht konjugierten Kresolen nicht nur in der Leber, sondern auch in der Milz sehr hoch waren (ATSDR 2008; Morinaga et al. 2004).

3.2 Metabolismus

Kresolisomere werden überwiegend mit Glucuron- oder Schwefelsäure konjugiert. Im Plasma ist auch nach akuten Kresolbelastungen in der Regel kein freies Kresol nachweisbar (Greim 1999; Lewalter et al. 2003).

Acht männliche Probanden erhielten einmalig über eine Kapsel 133 mg einer Holzteer-Kreosotlösung (Hauptbestandteile (w/w): 11,3 % Phenol, 24,3 % Guajacol (2-Methoxyphenol), 13,7 % **p-Kresol**, 18,2 % Kreosol (2-Methoxy-4-methylphenol)). Von der verabreichten Dosis von p-Kresol wurden 100 % als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugat mit dem Urin ausgeschieden (Ogata et al. 1995).

Beim Kaninchen werden die Kresole nach oraler Verabreichung hauptsächlich mit Glucuronsäure (60–70 %) oder Schwefelsäure (10–15 %) konjugiert. Daneben werden konjugiertes 2,5-Dihydroxytoluol (bei **o-** und **m-Kresol** < 3 %), freie und konjugierte p-Hydroxybenzoesäure (ca. 7 % oder < 3 %) sowie bei **p-Kresol** in Spuren 3,4-Dihydroxytoluol gebildet (Greim 1999).

Aufgrund der Ergebnisse nach Inkubation von **p-Kresol** mit Lebermikrosomen des Menschen und NADPH wurden die in Abbildung 1 dargestellten Metabolismuswege zu reaktiven Verbindungen postuliert: Durch Oxidation der Methylgruppe kommt es zur Bildung eines reaktiven Chinonmethid-Zwischenproduktes über zwei nacheinander ablaufende Einelektronenoxidations-Schritte. Das Chinonmethid kann durch Glutathion unter Bildung von Glutathionyl-4-methylphenol abgefangen werden, aber auch mit Makromolekülen wie der DNA reagieren. Daneben führt die Oxidation des aromatischen Rings zur Bildung von 4-Methyl-ortho-hydrochinon und weiter zum reaktiven 4-Methyl-ortho-benzochinon. Dieses kann durch Glutathionkonjugation inaktiviert werden. Von den drei möglichen Glutathionaddukten wird überwiegend das 3-(Glutathion-S-yl)-5-methyl-ortho-hydrochinon gebildet.

Als dritte Möglichkeit kann die Methylgruppe zum 4-Hydroxybenzylalkohol und dessen Metaboliten 4-Hydroxybenzaldehyd oxidiert werden. Bei der Bildung des Chinonmethids, von 4-Methyl-ortho-benzochinon und von 4-Hydroxybenzaldehyd sind hauptsächlich CYP2D6, CYP2E1 bzw. CYP1A2 beteiligt. Neben dem Chinonmethid wird dem 4-Methyl-ortho-benzochinon eine Rolle bei der Bildung von DNA-Addukten zugesprochen (Yan et al. 2005).

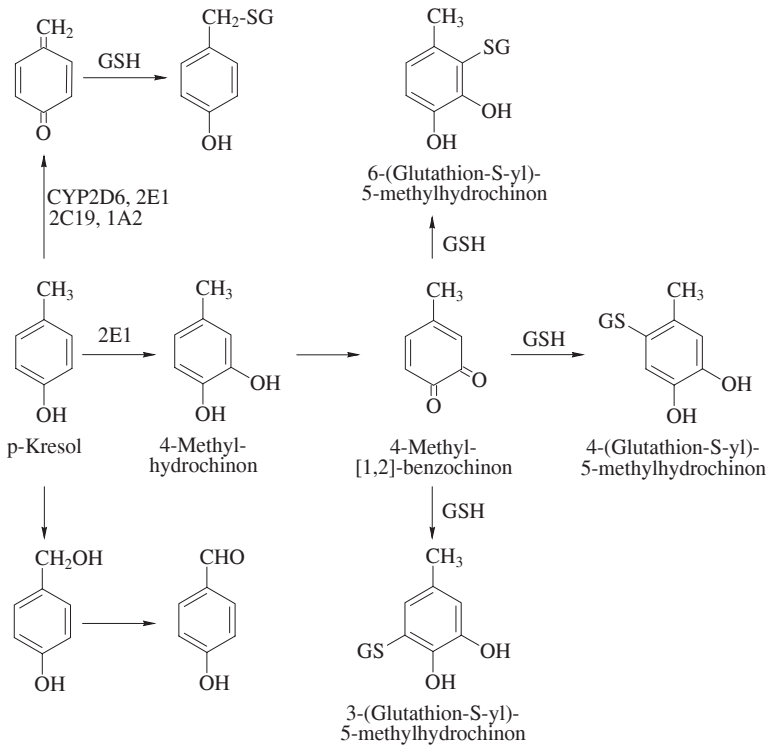


Abb. 1 Metabolismusschema von p-Kresol in Lebermikrosomen des Menschen (nach Yan et al. 2005)

Für **o**- und **m**-Kresol scheint das Ausmaß der Ringhydroxylierung durch Bildung von Dihydroxytoluolen eher gering zu sein (Greim 1999; Lewalter et al. 2003).

Zusammenfassung: Die Kresole werden überwiegend mit Glucuronsäure und Sulfat konjugiert, in geringem Umfang auch zu Dihydroxymetaboliten oder Hydroxybenzoesäure (**p**-Kresol) oxidiert. Aus p-Kresol entsteht außerdem ein reaktives Chinonmethid-Intermediat.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten wiederholte Exposition, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Einmalige Exposition

In einer in Russland durchgeführten Studie an Probanden wurde berichtet, dass bei 6 mg/m^3 ($1,34 \text{ ml/m}^3$) eine Reizung der Schleimhaut durch **o**-Kresol (Dampf/Aerosol-Mischung) erfolgt. Bei dieser Konzentration gaben acht von zehn Probanden Trockenheit, Verengung der Nase und Reizwirkung in der Kehle an. Allerdings wurden weder Art und Dauer der Exposition noch die analytischen Methoden bzw. Methoden zur Erfassung der berichteten Effekte

angegeben (Uzhdavini et al. 1972; WHO 1995). Diese Studie eignet sich daher nicht für die Ableitung eines MAK-Wertes.

Nach Einnahme von 70 bzw. 150 ml einer 50%igen Kresollösung wurden bei einer 26-jährigen Frau (Hashimoto et al. 1998) bzw. bei einem 42-jährigen Mann (Kamijo et al. 2003) eine Erhöhung der Aktivitäten von Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase im Serum und bei dem Mann eine Koagulopathie (Störung der Blutgerinnung) beobachtet. Die Erhöhung der Aktivitäten wird auf eine Leberzellschädigung durch Metaboliten des p-Kresols zurückgeführt (Hashimoto et al. 1998; Kamijo et al. 2003).

Bei einem 47-jährigen Mann führte ein Unfall mit **m-Kresol** nach dermalen Exposition zu Juckreiz, Verätzung von 15 % seiner Körperoberfläche und akutem Nierenversagen (Evers et al. 1994).

Biomonitoring

Anhand von Vergiftungsfällen wird berichtet, dass von einer schwerwiegenden Vergiftung auszugehen ist, wenn der Serumspiegel an Gesamtkresol beim Menschen über 10 mg/l liegt. Bei über 100 mg/l ist eine letale Wirkung möglich (Kamijo et al. 2003).

Allergene Wirkung

Es liegen nur sehr wenige Epikutantest-Befunde mit o-, m- und p-Kresol vor und weiterhin keine Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung der Kresole.

Zehn Patienten zeigten im Epikutantest eine positive Reaktion auf ein in 5%iger Konzentration getestetes Phenol-Formaldehyd-Harz vom Resol-Typ und auf mindestens eines von sechs potenziellen niedermolekularen Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukten (siehe Greim 2007). Davon reagierten vier auch positiv auf eine 0,87%ige Zubereitung von **o-Kresol** (Reinheit 99,5 %) in Ethanol. Bei drei von ihnen fand sich auch eine Reaktion auf eine 0,087%ige Zubereitung, und alle vier reagierten auch auf 0,001- bis 1%ige Zubereitungen des Phenol-Formaldehyd-Kondensationsproduktes 2-Methylolphenol. Eine 0,87%ige Zubereitung von **p-Kresol** führte, neben 1%igen Zubereitungen von 3- und 4-, nicht aber von 2-Methylolphenol, nur bei einem der zehn Personen zu einer positiven Reaktion. Niedrigere Konzentrationen lösten mit keiner Substanz eine Reaktion aus. Auf die 0,87%ige o-Kresol-Zubereitung reagierte keine von 20 Kontrollpersonen. o-Kresol und 2-Methylolphenol wurden in dem Phenol-Formaldehyd-Harz mittels HPLC und GC-MS lediglich zu 0,066 % bzw. 0,004 % nachgewiesen (Bruze und Zimerson 1997, 2002).

Von 100 Patienten mit Verdacht auf Sensibilisierung durch Textilfarbstoffe wurden 81 auch mit 2 % **m-Kresol** in Vaseline getestet, wobei zwei von ihnen positiv reagierten (k. w. A.) (Seidenari et al. 1991).

In einem Maximierungstest mit einer 4%igen Zubereitung von **p-Kresol** in Vaseline wurde bei keinem von 25 Freiwilligen eine Sensibilisierung festgestellt (Opdyke 1974).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Einer unveröffentlichten Studie zufolge war die einstündige Exposition gegen maximal 1220 mg **o-Kresol**/m³ bzw. 710 mg **m-/p-Kresol**/m³ (berechnet) auch bis zum Ende der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit nicht letal für Ratten. In anderen Veröffentlichungen wurden mittlere letale Konzentrationen von 29 bis 58 mg/m³ und 178 mg/m³ für Ratten bzw. Mäuse angegeben (Expositionsdauer und weitere relevante Informationen fehlen). Die Mäuse zeigten Muskelzuckungen bis hin zu Muskelkrämpfen, Hämaturie und nekrotische degenerative Veränderungen in der Lunge und der Leber sowie Atemtraktreizung (Stouten 1998).

Orale LD₅₀-Werte betragen für die Ratte 121, 242 bzw. 207 mg/kg KG für die Isomere o-, m- und p-Kresol. Für Kaninchen werden dermale LD₅₀-Werte von 890 und 1380 mg **o-Kresol**/kg KG, 2830 und 2050 mg **m-Kresol**/kg KG und 300 mg **p-Kresol**/kg KG berichtet (European Commission 2002).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Inhalationsstudie wurden Ratten vier Monate lang an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden pro Tag (die ersten zwei Monate) bzw. vier Stunden pro Tag (die letzten beiden Monate) gegen 0 oder $9 \pm 0,9$ mg **o-Kresol**/m³ (2 ml/m³) exponiert. Die Tiere zeigten zunehmend Verlust des Schutzreflexes, Leukozytose, vermindertes Verhältnis von erythroiden zu myeloischen Zellen im Knochenmark, verlängerte Narkosedauer durch Hexanol (k. w. A.; nach Aussagen der Autoren ein Hinweis auf gestörte Leberfunktion) sowie morphologische Veränderungen im Respirationstrakt (Entzündung und Reizung des oberen Respirationstraktes sowie Ödeme und perivaskuläre Sklerose in den Lungen) (Uzhdavini et al. 1972; WHO 1995). Diese Studie ist aufgrund mangelnder Dokumentation der Methodik nicht zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignet. Die Studie ist bereits in der Begründung von 1999 sekundär zitiert und als unvollständig dokumentiert beschrieben worden (Greim 1999).

In einer nur als Abstract veröffentlichten Studie wurde Phenol bzw. **m-Kresol** als mögliches antimikrobielles Konservierungsmittel für inhalierbares Insulin geprüft und dabei die Lungentoxizität untersucht. Dazu wurden je sechs männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten täglich (keine Angabe zur Dauer) 14 Tage lang gegen eine wässrige Formulierung von m-Kresol inhalativ nur über die Nase exponiert. Die mittlere Exposition wird mit 690 µg/kg KG und Tag angegeben, die tägliche Konzentration mit 27,4 µg/l (27,4 mg/m³). Der mediane massenbezogene aerodynamische Durchmesser des Aerosols (MMAD) betrug 1,6 bis 2,1 µm, die geometrische Standardabweichung (GSD) 1,6 bis 1,9. Nach der letzten Exposition wurden die Tiere getötet und eine Nekropsie vorgenommen. Gewebe aus dem Atemtrakt wurde mikroskopisch auf pathologische Schädigungen untersucht. Kein Tier starb oder wurde moribund. Es wurden keine substanzbedingten Schädigungen bei der makroskopischen Untersuchung beobachtet. Die histopathologische Untersuchung des Respirationstraktes ergab ebenfalls keine adversen Befunde (k. w. A.; Gopalakrishnan und Uster 2004). Aufgrund ungenauer Angaben und da sie nur als Abstract vorliegt, wird diese Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

Bewertungsrelevante Inhalationsstudien liegen für die Kresolisomere nicht vor. Das strukturähnliche **Phenol** besitzt ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaften wie die Kresolisomere (log K_{OW} 1,46; Wasserlöslichkeit 82,8 g/l; Dampfdruck 0,47 hPa; NLM 2019 d), wirkt ebenfalls ätzend und weist einen ähnlichen Metabolismus auf. Daher wird im Folgenden eine valide 14-Tage-Inhalationsstudie mit Phenol an Ratten beschrieben, um die lokale Wirkung der Kresole am Atemtrakt abzuschätzen.

Jeweils 20 männliche und 20 weibliche F344-Ratten pro Gruppe wurden gegen 0; 0,5; 5 oder 25 ml **Phenoldampf**/m³ (analytische Konzentrationen: 0; $0,52 \pm 0,078$; $4,9 \pm 0,57$ bzw. $25 \pm 2,2$ ml/m³) exponiert. Die Exposition erfolgte nur über die Nase 14 Tage lang an fünf Tagen pro Woche und sechs Stunden pro Tag. Jeweils zehn Tiere pro Geschlecht und Gruppe wurden nach Beendigung der Exposition 14 Tage lang nachbeobachtet, die übrigen Tiere direkt im Anschluss an die letzte Exposition untersucht. Die Gewebe des Nasen-Rachenraumes, des Larynx, der Trachea, der Lunge inklusive der Hauptbronchien, der Nieren, der Leber und der Milz der Kontroll- und 25-ml/m³-Gruppe wurden histopathologisch ausgewertet. Es wurden keine Anzeichen systemischer und lokaler Toxizität, auch keine neurologischen Symptome beobachtet. Körpergewichtsentwicklung, Futterverbrauch, klinische Pathologie, Organgewichte, makroskopische und histopathologische Untersuchungen waren ohne auffälligen Befund. Die NOAEC für systemische und lokale Effekte beträgt in dieser Studie 25 ml/m³ (Hoffman et al. 2001).

Valide Inhalationsstudien mit längerer Expositionsdauer liegen auch für Phenol nicht vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Je sieben fünf Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe erhielten mit der Schlundsonde täglich vier Wochen lang 0, 100, 300 oder 1000 mg **m-Kresol**/kg KG in Olivenöl. Eine zweite Gruppe von Tieren (sieben pro Geschlecht und Dosisgruppe) bekam mit der Schlundsonde 0 oder 1000 mg m-Kresol/kg KG und Tag in Olivenöl verabreicht und wurde nach einer behandlungsfreien Erholungsphase von zwei Wochen untersucht. Alle Tiere wurden nach einer japanischen Prüfrichtlinie (Test Guideline of the Japanese Chemical Control Act) hinsichtlich Verhalten, Körpergewicht, Futteraufnahme, Urinanalyse, Hämatologie, klinisch-chemischer Parameter im Blut, Befunde bei der Nekropsie, Organengewichte und Histopathologie (Leber: alle Behandlungsgruppen; restliche Organe: Kontrolle und Hochdosisgruppe) untersucht. Mortalität trat nicht auf. Ab der mittleren Dosisgruppe waren die relativen Lebergewichte der weiblichen Tiere erhöht, in der Hochdosisgruppe auch die der männlichen. Die weiblichen Ratten dieser Gruppe wiesen zudem erhöhte relative Nierengewichte auf und das relative Gehirngewicht der männlichen Tiere war erhöht. In der Hochdosisgruppe wurden Speichelfluss und Tremor, verzögerte Körpergewichtsentwicklung, verringerte Futteraufnahme und erniedrigter pH-Wert des Urins bei beiden Geschlechtern im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. In der vierten Behandlungswoche nahmen bei den männlichen Tieren die Wasseraufnahme und das Urinvolumen zu, und es kam zu einer geringen Erhöhung des Gesamtcholesteringehalts und der Harnsäure im Blut. Die Histopathologie war bei allen übrigen untersuchten Tieren ohne auffälligen Befund. Da keine histopathologischen Befunde auftraten, wurde der NOAEL von den Autoren auf 300 mg/kg KG festgesetzt (Koizumi et al. 2003).

Der NOAEL für **m-** und **p-Kresol** nach 13-wöchiger Gabe mit der Schlundsonde beträgt für Ratten jeweils 50 mg/kg KG und Tag, der für **o-Kresol** 175 mg/kg KG und Tag (Greim 1999).

Die 20-wöchige Gabe von 1,5%igem **p-Kresol** (ca. 1100 mg/kg KG und Tag) mit dem Futter an männliche Syrische Goldhamster führte bei allen 15 Tieren zu Vormagenhyperplasie (10/15 mäßige, 5/15 geringgradige Ausprägung). Das Körpergewicht und die relativen Lebergewichte waren im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöht (Greim 1999).

Seit der Begründung von 1999 (Greim 1999) ist eine Kanzerogenitätsstudie an männlichen F344-Ratten und eine an weiblichen B6C3F1-Mäusen veröffentlicht worden, die im Folgenden ausführlich dargestellt werden. Mit dem Futter wurde den Tieren eine **Mischung von m- und p-Kresol** (60 : 40; CAS-Nr. 1319-77-3) der Reinheit > 99,5 % verabreicht. Als höchste Dosis wurde mit 720 mg/kg KG und Tag diejenige verwendet, bei der sich in der 13-Wochen-Studie (NTP 1992 a) eine minimale toxische Wirkung gezeigt hatte (7 % verzögerte Körpergewichtsentwicklung (Ratte, Maus); erhöhte Inzidenzen an Hyperplasien des Nasenepithels (Ratte, Maus), erhöhte Inzidenz an Kolloid in der Schilddrüse (Ratte)). Die Tumorzinidenzen sind in Abschnitt 5.7.2 aufgeführt.

Gruppen von je 50 männlichen F344/N-Ratten erhielten die Kresolmischung 105 Wochen lang in Dosierungen von 0, 1500, 5000 oder 15 000 mg/kg Futter (0, 70, 230 oder 720 mg/kg KG und Tag). Bei klinischen Symptomen, Überlebensrate und Futterverbrauch zeigte sich kein Unterschied im Vergleich zu den Kontrolltieren. Bereits ab der niedrigsten Dosis von 70 mg/kg KG und Tag kam es in der Nase zu einem statistisch signifikanten Anstieg an Becherzellhyperplasien und Hyperplasien des respiratorischen Epithels. Die Anzahl an Plattenepithelmetaplasien des respiratorischen Epithels minimaler bis leichter Ausprägung war ab der mittleren Dosis statistisch signifikant erhöht, ebenso wie Entzündungen bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe. Die minimal bis mäßig ausgeprägten Becherzellhyperplasien zeigten sich als Zunahme der Anzahl an Becherzellen im respiratorischen Epithel entlang des Nasenseptums, oft verbunden mit Hypertrophie. Bei schwerwiegender Schädigung waren azinöse Strukturen zu erkennen. Diese Effekte in der Nase werden auf die Reizwirkung der aus dem Futter aufsteigenden Dämpfe von **p-Kresol** zurückgeführt und weder auf **m-Kresol** (siehe unten) noch auf eine systemische Wirkung, da solche Läsionen nicht bei Gabe von Kresolen per Schlundsonde (Greim 1999) beobachtet wurden. Auch in der 90-Tage-Fütterungsstudie mit der Mischung von **m- und p-Kresol** (60 : 40) kam es ab 123 mg/kg KG und Tag zu Reizerscheinungen am Nasenepithel (siehe Greim 1999; NTP 1992 a, 2008), ebenso wie in der 28-Tage-Fütterungsstudie, in der bei den männlichen bzw. weiblichen Ratten ab 261 bzw. 268 mg/kg KG und Tag Hyperplasien des respiratorischen Epithels und des Ösophagus und ab 877 bzw. 886 mg/kg KG und Tag Hyperplasien des Vormagens beobachtet wurden. Die Aussage, dass die

Effekte auf **p-Kresol** zurückzuführen sind, wird durch folgenden Vergleich untermauert: Die 28-tägige Futtergabe von bis zu 2470 mg **m-Kresol**/kg KG und Tag führte zu keinen Reizeffekten in der Nase, während **p-Kresol** ab 256 bzw. 242 mg/kg KG und Tag bei den männlichen bzw. weiblichen Tieren zu Hyperplasien des respiratorischen Epithels führte (NTP 1992 a, 2008). Neben den Wirkungen am Respirationstrakt wurden in der Zwei-Jahre-Studie Effekte in Niere und Leber beobachtet. Ab 230 mg/kg KG und Tag nahm der Schweregrad der Nephropathie zu. Bei der höchsten Dosis von 720 mg/kg KG und Tag war eine Verringerung der Körpergewichtsentwicklung um 15 % feststellbar. Neben Hyperplasien des Übergangsepithels des Nierenbeckens waren die Inzidenzen von eosinophilen Foci und einer Gefäßerweiterung der kleinen Blutgefäße in der Leber statistisch signifikant erhöht. In dieser Studie an Ratten beträgt der systemische NOAEL 70 mg/kg KG und Tag; für die lokale Wirkung handelt es sich hierbei um einen LOAEL, bedingt durch das Auftreten von Becherzellhyperplasie und Hyperplasie des respiratorischen Epithels in der Nase.

Weibliche B6C3F1-Mäuse erhielten die Kresol-Mischung 104 bis 105 Wochen lang in Konzentrationen von 0, 1000, 3000 oder 10 000 mg/kg Futter (0, 100, 300 oder 1040 mg/kg KG und Tag). Es wurden sowohl systemische als auch lokale Effekte bereits ab der niedrigsten Dosierung von 100 mg/kg KG und Tag beobachtet. Die Inzidenzen an minimal bis mäßig ausgeprägter Hyperplasie der Bronchiolen waren bei allen mit der Testsubstanz behandelten Tieren erhöht, der Schweregrad stieg mit der Konzentration an. In der Schilddrüse wurden in allen behandelten Gruppen minimale bis mäßige Follikel-Degenerationen festgestellt, deren Schweregrad unabhängig von der Dosis war. Bei 300 mg/kg KG und Tag war die Körpergewichtsentwicklung ab der zwölften Behandlungswoche verzögert und betrug am Ende 88 %. Im respiratorischen Epithel der Nase wurde ab dieser Dosis statistisch signifikant erhöhtes Auftreten an minimal bis schwer ausgeprägten Hyperplasien verzeichnet. Bei den Tieren der Hochdosisgruppe war die Körpergewichtsentwicklung verzögert und betrug ab der neunten Woche 75 % im Vergleich zu der der Kontrolltiere. Dies ging mit einem verminderten Futterverbrauch (13 % relativ zu den Kontrolltieren) einher. Bei zwei der mit 1040 mg/kg KG und Tag behandelten Tiere wurde außerdem eine Plattenepithelmetaplasie im respiratorischen Epithel der Nase beobachtet. Auch bei dieser Spezies kommt es in der höchsten Dosisgruppe zu einem Anstieg eosinophiler Foci in der Leber. Klinische Symptome traten nicht auf. Der systemische und lokale LOAEL für die weibliche B6C3F1-Maus beträgt 100 mg/kg KG und Tag. Die Lungeneffekte werden ebenfalls auf die Exposition gegenüber entweichenden Kresoldämpfen zurückgeführt (NTP 2008). Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt, die Inzidenzen der präneoplastischen Befunde auch in den Tabellen 4 und 5.

Tab. 1 Orale Kanzerogenitätsstudie mit **m- und p-Kresol (60 : 40)** (NTP 2008)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde
Ratte, F344, 50 ♂	105 Wochen , 0, 1500, 5000, 15000 mg/kg Futter (0, 70, 230, 720 mg/kg KG u. Tag)	70 mg/kg KG : NOAEL systemisch, LOAEL lokal; ≥ 70 mg/kg KG : <u>Nase</u> : Becherzellhyperplasie, Hyperplasie des respiratorischen Epithels; ≥ 230 mg/kg KG : <u>Nase</u> : Plattenepithelmetaplasie; <u>Niere</u> : Schweregrad Nephropathie ↑; 720 mg/kg KG : KG-Entwicklung ↓; <u>Nase</u> : Entzündung ↑; <u>Niere</u> : Hyperplasie des Übergangsepithels im Nierenbecken; <u>Leber</u> : eosinophile Foci ↑
Maus, B6C3F1, 50 ♀	104–105 Wochen , 0, 1000, 3000, 10000 mg/kg Futter (0, 100, 300, 1040 mg/kg KG u. Tag)	100 mg/kg KG : LOAEL systemisch, lokal; ≥ 100 mg/kg KG : <u>Lunge</u> : Hyperplasie der Bronchiolen; <u>Schilddrüse</u> : Follikeldegeneration (ohne Dosisabhängigkeit und ohne Zunahme des Schweregrades); ≥ 300 mg/kg KG : KG-Entwicklung ↓; <u>Nase</u> : Hyperplasie des respiratorischen Epithels; 1040 mg/kg KG : <u>Leber</u> : eosinophile Foci ↑

5.2.3 Dermale Aufnahme

Die in der Begründung von 1999 (Greim 1999) und im Abschnitt 5.7.1 beschriebenen dermalen Initiations-Promotions-Studien zeigen für die Kresolisomere eine dem Phenol ähnliche Tumor-Promotionswirkung an der Haut von Mäusen. Viele der Kresol-behandelten Tiere starben, wahrscheinlich aufgrund toxischer Wirkungen. Neuere Studien mit wiederholter dermalen Aufnahme liegen nicht vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Auf der Haut wirken die Kresole oder deren konzentrierte Lösungen ätzend, bei tiefem Eindringen auch gefäßschädigend (ATSDR 2008; Lewalter et al. 2003).

Am Kaninchenauge erwiesen sich **o**-, **m**- und **p**-Kresol als sehr stark reizend. Zu allen drei Stoffen liegen frühe Studien vor, bei denen die Nachbeobachtungszeit nur bis zu drei Tage betragen hat, so dass die Reversibilität der Befunde durch diese Studien nicht geklärt werden kann. Der primäre Reizindex nach dem Draize-Schema, als Mittelwert nach 24, 48 und 72 Stunden berechnet, betrug für **o**-Kresol 91,3/110, für **m**-Kresol 87,3/110 und für **p**-Kresol 89/110 (ECHA 2019 a, b, c). **Phenol** führte in einer Studie, die nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführt wurde, zu einem Irritationsindex von 105/110 und war ätzend am Auge. Am Ende der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit waren die Effekte nicht reversibel, und es wurden Keratokonus und kornealer Pannus an allen behandelten Augen beschrieben (ECHA 2019 d).

5.4 Allergene Wirkung

In einem offenen Epikutantest mit täglich wiederholter, insgesamt 21-maliger Applikation einer 4%igen Zubereitung von **p**-Kresol und Auslösebehandlung am 35. Tag wurde an Gruppen zu sechs bis acht weiblichen und männlichen Meerschweinchen keine Sensibilisierung festgestellt (Andersen 2006).

Bei einem als modifiziertem Draize-Test bezeichneten, unvollständig dokumentierten Test mit intradermaler Applikation an zehn Meerschweinchen ergab sich nach einer Induktionsbehandlung mit vier simultanen intradermalen **p**-Kresol-Injektionen (0,25 %, k. w. A.) und einer Auslösebehandlung (0,1 % intradermal und 10 % offen epikutan; k. w. A.) nach 14 Tagen keine Sensibilisierung. Auch nach einer zweiten Induktionsbehandlung (k. w. A.) wurde keine Sensibilisierung nachgewiesen (Sharp 1978).

Je 24 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erhielten in einem Maximierungstest zur Induktion intradermal 5%ige Zubereitungen von 2- (Gruppe A) oder 4-Methylphenol (Gruppe B) in Olivenöl/Aceton (9:1 und 8:2) und topisch 25%ige Zubereitungen der jeweiligen Stoffe in Ethanol. Einen Tag vor der okklusiven topischen Induktionsbehandlung wurde den Tieren eine 10%ige Natriumdodecylsulfat-Zubereitung in Vaseline offen appliziert. Zwei Tage nach der Auslösebehandlung, bei der kein Kresol mitgetestet wurde, bekamen die Tiere erneut Testsubstanz in Freund's Adjuvans (FCA) injiziert. Fünf Tage später erfolgte eine erneute Auslösebehandlung, bei der in Gruppe A auch 13,1 % **o**-Kresol und in Gruppe B 13,1 % **p**-Kresol (jeweils in Ethanol) appliziert wurden. Hierbei zeigten sich in Gruppe A Reaktionen bei sieben von 24 Tieren sowie bei vier von 12 Kontrolltieren, und in Gruppe B traten Reaktionen bei vier von 24 Tieren (und bei keinem von 12 Kontrolltieren) auf. Von den vier in Gruppe A auf **o**-Kresol ansprechenden Tieren reagierten drei auch auf 2-Methylphenol. Bei der ersten Auslösebehandlung hatte keines der Kontrolltiere auf 2-Methylphenol angesprochen, so dass Reaktionen bei der zweiten Auslösebehandlung möglicherweise auch als Ausdruck einer Sensibilisierung durch die erste Auslösebehandlung interpretiert werden können. Die zur Testung verwendeten Kresole enthielten maximal 0,05 % der Methylphenole (Bruze 1986).

In einem modifizierten Local Lymph Node Assay unter Verwendung von 5-Brom-2'-desoxyuridin führte die dreimalige Applikation von einmolaren Zubereitungen (10,8 %) der drei Kresole in Aceton/Olivenöl (4:1) bei Gruppen zu je drei männlichen BALB/cA-Mäusen zu keiner Verdreifachung der Lymphozytenproliferation. Der höchste Stimulationsindex (etwa 2,5) wurde für das **m**-Kresol ermittelt, während sich der Stimulationsindex für das **o**- und **p**-Kresol nicht wesentlich von dem der Vehikelkontrolle unterschied. Im Unterschied dazu ergaben sich mit 2,4-, 2,5- und 3,4-Dimethylphenol Stimulationsindices in Höhe von 3,7; 8,9 bzw. 10,1. Die 2,6- und 3,5-Dimethylphenole lieferten wiederum ein negatives Ergebnis (Yamano et al. 2007).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die Generationenstudien und Studien zur Fertilität mit Kresolen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Studien wurden bereits in der Begründung von 1999 beschrieben (Greim 1999).

Tab. 2 Generationenstudien und Studien zur Fertilität mit Kresolen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
o-Kresol			
Ratte, Sprague Dawley, je 25 ♂ u. ♀	2-Generationenstudie, F0: ♂: 10 Wochen vor Verpaarung, 3 Wochen während Verpaarung, ♀: 10 Wochen vor Verpaarung, 3 Wochen während Verpaarung, Gestation, 3 Wochen Laktation, F1: Beginn 11 Wochen vor Verpaarung u. sonst wie F0, 0, 30, 175, 450 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Behandlungsfrequenz: 5 Tage/Woche vor Verpaarung u. anschließend 7 Tage/Woche, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: 99,7%, US EPA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 416	30 mg/kg KG: NOAEL für Parentaltoxizität; ab 175 mg/kg KG: ♀ F1-Adulte: Hypoaktivität, Ataxie, Nässe in der Umgebung der Schnauze; ♂ F1-Adulte: Nässe in der Umgebung der Schnauze; 450 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität u. perinatale Toxizität; F0-Adulte: KG u. KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓; Mortalität ↑ (vor der Verpaarung: ♂: 12/25, ♀: 8/25, während Verpaarung u. Gestation: ♀: 2/25), permanent: hörbare Atmung, uringefärbtes Fell, transient: Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, nach Luft schnappen, schnelle u. erschwerte Atmung, Tränenfluss, Nässe in der Umgebung der Schnauze; F1-Adulte: Mortalität ↑ (vor der Verpaarung: ♂: 7/25, ♀: 9/25, während Verpaarung u. Gestation: ♂: 2/25, ♀: 1 nicht trächtiges u. 3 trächtige/25); ♂ F1-Adulte: KG vor der Verpaarung ↓, Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, hörbare, schnelle u. langsame Atmung; keine auffälligen Veränderungen bei: F1-, F2-Nachkommen: Wurfgröße, Lebensfähigkeit, Überlebensindex, KG bis PND 4, Geschlechterverhältnis; F0-, F1-Adulte: Verpaarungs-, Fertilitäts-, Gestationsindex, Reproduktionsorgane	Bushy Run Research Center 1989; DECOS 1998 in Greim 1999
Maus, CD-1 (Swiss), je 20 ♂ u. ♀, Kontrollen: je 40 ♂ u. ♀	kontinuierliche Fortpflanzungsstudie (Reproductive Assessment by Continuous Breeding), Elterntiere: 16 Wochen (1 Woche einzeln, 14 Wochen als Zuchtpaare, 1–3 zusätzliche Wochen), Nachkommen: bis zum PND 74 ± 10 , F1 nochmals verpaart, Studienende: Geburt der F2, 0; 0,05; 0,2; 0,5 % im Futter (F0: 0, 66, 263, 660 mg/kg KG u. Tag; F1: höchste Dosis: ♂: 773 mg/kg KG u. Tag, ♀: 1128 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: > 99 %	263 mg/kg KG: NOAEL für Parentaltoxizität; 263 mg/kg KG: F1-Nachkommen: adjustiertes KG ↓ (PND 21, nicht am GD 0 u. PND 4); 660 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität u. perinatale Toxizität; 660 mg/kg KG: ♀ F0-Adulte: abs. Gew. Niere ↓ (rel. Gew. nicht); keine auffälligen Veränderungen bei: F0-Adulte: Mortalität, Fertilität, durchschnittliche Anzahl von Würfen/Paar, Anteil lebend geborener Nachkommen, Geschlechterverhältnis, KG, Histologie der Hoden; MTD nicht erreicht; F1-Adulte: Paarung, Fertilität, Reproduktionsleistung, KG, Organgew., Histologie Reproduktionsorgane, Vaginalzytologie, Spermienparameter; 14-tägige Dosisfindungsstudie: bei 0,2 % im Futter: ohne auffällige Befunde; ab 1,0 % im Futter: Lethargie, Hockposition, Dehydrierung, rauhes Fell; bei 3 % im Futter Mortalität ↑; kein Crossover-Test durchgeführt	DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 c

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
m-Kresol			
Ratte , Sprague Dawley, je 25 ♂ u. ♀	2-Generationenstudie, F0: ♂: 10 Wochen vor Verpaarung, 3 Wochen während Verpaarung, ♀: 10 Wochen vor Verpaarung, 3 Wochen während Verpaarung, Gestation, 3 Wochen Laktation, F1: Beginn 11 Wochen vor Verpaarung u. sonst wie F0, 0, 30, 175, 450 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Behandlungsfrequenz: 5 Ta- ge/Woche vor Verpaarung u. anschließend 7 Tage/Woche, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: 99,4%, US EPA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 416	kein NOAEL für Parentaltoxizität; ab 30 mg/kg KG: ♂ F1-Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; 450 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität u. perinatale Toxizität; F0-Adulte: KG, KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓, Mortalität ↑ (vor der Verpaarung: ♂: 7/25, ♀: 5/25, während Verpaarung u. Gestation: ♂: 1/25, ♀: 1/25), Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, uringefärbtes Fell, hörbare Atmung, Verkrustungen im Bereich der Nase, Nässe in der Umgebung der Schnauze; F1-Adulte: Mortalität (vor der Verpaarung: ♂: 3/25, ♀: 4/25, während Verpaarung u. Gestation: ♀: 3/25); Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, uringefärbtes Fell, hörbare Atmung, Nässe in der Umgebung der Schnauze; ♂ F1-Adulte: Futteraufnahme ↓; F2-Nachkommen: KG u. KG-Zunahme ↓ (PND 7, 14, 21); keine auffälligen Veränderungen bei: F1-, F2-Nachkommen: Wurfgröße, Lebensfähigkeit, Überlebensin- dex, KG bis PND 4, Geschlechterverhältnis; F0-, F1-Adulte: Verpaarungs-, Fertilitäts-, Gestationsindex, Reproduktionsorgane	Bushy Run Research Center 1989; DECOS 1998 in Greim 1999
p-Kresol			
Ratte , Sprague Dawley, je 25 ♂ u. ♀	2-Generationenstudie, F0: ♂: 10 Wochen vor Verpaarung, 3 Wochen während Verpaarung, ♀: 10 Wochen vor Verpaarung, 3 Wochen während Verpaarung, Gestation, 3 Wochen Laktation, F1: Beginn 11 Wochen vor Verpaarung u. sonst wie F0, 0, 30, 175, 450 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Behandlungsfrequenz: 5 Ta- ge/Woche vor Verpaarung u. anschließend 7 Tage/Woche, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: 98,9%, US EPA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 416	30 mg/kg KG: NOAEL für Parentaltoxizität; 175 mg/kg KG: NOAEL für perinatale Toxizität; ab 175 mg/kg KG: F0-Adulte: Nässe in der Umgebung der Schnauze; F1-Adulte: Nässe in der Umgebung der Schnauze; ♀ F1-Adulte: uringefärbtes Fell; 450 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität; F0-Adulte: KG, KG-Zunahme u. Futteraufnahme ↓, Mortalität ↑ (vor der Verpaarung: ♂: 8/25, ♀: 5/25, während Verpaarung u. Gestation: ♂: 1/25, ♀: 2/25), Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, uringefärbtes Fell, hörbare Atmung; F1-Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓, Futterverbrauch ↓, Mortalität (vor der Verpaarung: ♂: 5/25, ♀: 8/25, während Verpaarung u. Gestation: ♂: 1/25, ♀: 1/25), Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, hörbare Atmung, Verkrustungen im Bereich der Nase; ♂ F1-Adulte: uringefärbtes Fell, Anzahl Spermien im Nebenhoden ↓ (3/18); F2-Nachkommen: Index Lebendgeburten ↓ (auch bei 30 mg/kg KG, nicht bei 175 mg/kg KG); keine auffälligen Veränderungen bei: F1-Nachkommen: Wurfgröße, Lebensfähigkeit, Überlebensindex, KG bis PND 4, Geschlechterverhältnis; F0-, F1-Adulte: Verpaarungs-, Fertilitäts-, Gestationsindex, Reproduktionsorgane	Bushy Run Research Center 1989; DECOS 1998 in Greim 1999

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
m/p-Kresol (60 : 40-Mischung)			
Maus, CD-1 (Swiss), je 20 ♂ u. ♀, Kontrollen: je 40 ♂ u. ♀	kontinuierliche Fortpflanzungsstudie (Reproductive Assessment by Continuous Breeding), Elterntiere: 16 Wochen (1 Woche einzeln, 14 Wochen als Zuchtpaare, 1–3 zusätzliche Wochen), Nachkommen: bis zum PND 74 ± 10, F1 nochmals verpaart, Studienende: Geburt der F2, 0; 0,25; 1,0; 1,5 % im Futter (F0: 0, 362, 1389, 1682 mg/kg KG u. Tag; F1: höchste Dosis: ♂: 2490 mg/kg KG u. Tag, ♀: 2939 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: m-Kresol: 99,2%; p-Kresol: 96,5%	kein NOAEL für Parentaltoxizität (♀); 362 mg/kg KG: NOAEL für Parentaltoxizität (♂); ab 362 mg/kg KG: ♀ F0-Adulte: KG beim Wurftermin ↓, rel. Gew. Leber ↑; F1-Adulte: KG ↓, klinische Zeichen wie Lethargie, Hockposition, rauhes Fell, Dehydrierung; ♀ F1-Adulte: rel. Gew. Leber ↑, rel. Gew. Ovar ↓; 1389 mg/kg KG: NOAEL für perinatale Toxizität; ab 1389 mg/kg KG: ♂ F0-Adulte: rel. Gew. Leber ↑, rel. Gew. Niere ↑; ♂ F1-Adulte: rel. Gew. Leber ↑, abs. u. rel. Gew. Prostata u. Samenbläschen ↓; 1682 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität; 1682 mg/kg KG: F0-Adulte: KG ↓, abs. Gew. Nebenhoden u. abs. u. rel. Samenbläschen ↓, Anzahl Nachkommen/Wurf ↓; MTD erreicht; F1-Nachkommen: adjustiertes KG ↓ (GD 0); keine auffälligen Veränderungen bei: F0-Adulte: Paarungsverhalten, Fertilität, Anteil lebend geborener Nachkommen, Geschlechterverhältnis, Spermienparameter, Histologie Hoden u. Nebenhoden; F1-Adulte: Spermienparameter, Länge des Östruszyklus; 14-tägige Dosisfindungsstudie: bis 0,5 % im Futter: ohne auffällige Befunde; ab 1,0 % im Futter: Lethargie, Hockposition, Schielen, rauhes Fell; bei 3 % im Futter: Mortalität ↑, KG-Verlust; Crossover-Test (höchste Dosis u. Kontrolle): keine klare Aussage zum betroffenen Geschlecht bzgl. Parameter adjustiertes KG der Nachkommen	DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 b

Gew.: Gewicht; MTD: maximal tolerable Dosis; PND: Postnataltag

Mit allen drei Kresolisomeren wurden Zwei-Generationenstudien ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 416 an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe und identischen Dosierungen durchgeführt, die bereits in der Begründung von 1999 (Greim 1999) aufgeführt sind. Die hier erneut dargestellten Daten sind der Originalstudie entnommen (Bushy Run Research Center 1989). Die höchste Dosis von 450 mg/kg KG und Tag führte bei keinem der drei Isomere zu Effekten auf die Fertilität und stellt somit den NOAEL für diesen Endpunkt dar.

Nach Gabe von **o-Kresol** mit bis zu 450 mg/kg KG und Tag wurden auch keine auffälligen Veränderungen bei Wurfgröße, Lebensfähigkeit, Überlebensindex und Körpergewichtsentwicklung bis zum 4. Postnataltag bei F1- und F2-Nachkommen beobachtet. Aufgrund von Hypoaktivität und Ataxie bei weiblichen F1-Adulten sowie Nässe in der Umgebung der Schnauze bei männlichen und weiblichen F1-Adulten ab 175 mg/kg KG und Tag ergibt sich ein NOAEL für Parentaltoxizität von 30 mg o-Kresol/kg KG und Tag. Der NOAEL für perinatale Toxizität liegt bei 450 mg o-Kresol/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. **m-Kresol** hatte bis zur höchsten Dosis von 450 mg/kg KG und Tag ebenfalls keine Effekte auf die Parameter bis zum 4. Postnataltag zur Folge. Ab der niedrigsten Dosis von 30 mg/kg KG und Tag kam es zu einem erniedrigten Körpergewicht und einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung bei den männlichen F1-Adulten. Daher kann kein NOAEL für Parentaltoxizität angegeben werden. Ab 175 mg **p-Kresol**/kg KG und Tag kam es bei den Adulten der F0- und der F1-Generation zu Nässe in der Umgebung der Schnauze und uringefärbtem Fell. Bei 450 mg/kg KG und Tag war der Index der Lebendgeburten in dieser Generation erniedrigt. Für Parentaltoxizität leitet sich somit ein NOAEL von 30 mg p-Kresol/kg KG und Tag ab. Der NOAEL für perinatale Toxizität beträgt 175 mg p-Kresol/kg KG und Tag (Bushy Run Research Center 1989).

In einer kontinuierlichen Fortpflanzungsstudie an CD-1-Mäusen kam es bis zur höchsten Dosis von 660 mg **o-Kresol**/kg KG und Tag, gegeben mit dem Futter, nicht zu Effekten auf die Fertilität. Der NOAEL für Parentaltoxizität liegt bei 263 mg/kg KG und Tag aufgrund der erniedrigten absoluten Nierengewichte bei 660 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen F0-Adulten. Der NOAEL für Fertilität liegt bei 660 mg o-Kresol/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. Das adjustierte Körpergewicht der F1-Nachkommen war am 21. Postnataltag, nicht jedoch am Tag der Geburt und am 4. Postnataltag erniedrigt (DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 c).

In einer weiteren kontinuierlichen Fortpflanzungsstudie mit Fütterungsgabe an CD-1-Mäuse traten bis zur höchsten Dosis von 1682 mg **m-/p-Kresol**/kg KG und Tag keine Effekte auf die Fertilität auf. Ein NOAEL für Maternaltoxizität kann aufgrund der erniedrigten Körpergewichte am Tag der Geburt und der erhöhten relativen Lebergewichte bei weiblichen F0-Adulten bei 362 mg/kg KG und Tag nicht abgeleitet werden. Zudem wurde eine erniedrigte Anzahl von Nachkommen der F0-Generation bei 1682 mg/kg KG und Tag festgestellt (DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 b).

Dominant-Letal-Tests

In einem Dominant-Letal-Test an ICR-Mäusen mit einmaliger Schlundsondengabe von 0, 75, 250 oder 750 mg **o-Kresol**/kg KG oder 0, 100, 275 oder 550 mg **p-Kresol**/kg KG war die Anzahl der lebenden und toten Implantate statistisch nicht signifikant verändert (CMA 1989 b; Greim 1999).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

5.5.2.1 Pränatale Behandlung

Die Studien zur Entwicklungstoxizität der Kresole sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Sprague-Dawley-Ratten und Neuseeländer-Kaninchen wurden bereits in der Begründung von 1999 erwähnt (Greim 1999).

Tab. 3 Entwicklungstoxizitätsstudien mit Kresolen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
o-Kresol			
Ratte , Sprague Dawley, 25 ♀, Kontrolle: 50 ♀	GD 6–15 , 0, 30, 175, 450 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 99,7%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 21, EPA TSCA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414	175 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; 450 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (4/25), KG-Zunahme ↓ (korrigiert um das gravide Uterusgewicht), Futtermittelaufnahme ↓, Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, hörbare u. erschwerte Atmung, Nässe in der Umgebung der Schnauze; Feten: viszerale Variation ↑ (Inzidenz dilatierter lateraler Ventrikel im Gehirn ohne Gehirnkompensation); keine auffälligen Befunde bei: Anzahl Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl lebender Feten, Feten KG/Wurf, Teratogenität	Bushy Run Research Center 1988; DECOS 1998 in Greim 1999
Kaninchen , Neuseeländer, 8 ♀, Kontrolle: 16 ♀	Dosisfindungsstudie, GD 6–18 , 0, 50, 150, 300, 500 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 99,7%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 29	ab 50 mg/kg KG: Muttertiere: Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, hörbare, erschwerte u. schnelle Atmung; ab 150 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (1/8), gesamter Wurf resorbiert (1/8), Feten: subepidermale Hämatome am Kopf ↑ (Variation); ab 300 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (4/8), gesamter Wurf resorbiert (1/8), KG-Zunahme ↓, Futtermittelaufnahme ↓; 500 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (8/8)	Bushy Run Research Center 1988

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen , Neuseeländer, 14 ♀, Kontrolle: 28 ♀	GD 6–18 , 0, 5, 50, 100 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 99,7%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 29, EPA TSCA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414 (abweichend davon geringere Tierzahl als 20)	5 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; 50 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität; ab 50 mg/kg KG: Muttertiere: Augenausfluss; 100 mg/kg KG: Muttertiere: Hypoaktivität, hörbare Atmung; Feten: Ossifikationsverzögerungen der Sternebrae ↑ (Variation), subepidermale Hämatome am Kopf ↑ (Variation); keine Todesfälle, keine auffälligen Befunde bei: KG-Zunahme, Futteraufnahme, Anzahl Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl lebender Feten, Feten KG/Wurf, Teratogenität	Bushy Run Research Center 1988; DECOS 1998 in Greim 1999
m-Kresol			
Ratte , Sprague Dawley, 25 ♀, Kontrolle: 50 ♀	GD 6–15 , 0, 30, 175, 450 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 99,4%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 21, EPA TSCA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414	175 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; 450 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität; Muttertiere: KG-Zunahme ↓ (korrigiert um das gravide Uterusgewicht), Futteraufnahme ↓, Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Nässe im Urogenitalbereich, hörbare Atmung, Nässe und Verkrustung in der Umgebung der Schnauze, rel. Lebergewicht ↑; keine auffälligen Befunde bei: Mortalität, Anzahl Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl lebender Feten, Feten KG/Wurf, Variationen u. Fehlbildungen	Bushy Run Research Center 1988; DECOS 1998 in Greim 1999
Kaninchen , Neuseeländer, 8 ♀, Kontrolle: 16 ♀	Dosisfindungsstudie, GD 6–18 , 0, 50, 150, 300, 500 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 99,4%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 29	ab 50 mg/kg KG: Muttertiere: Hypoaktivität, Ataxie, Zuckun- gen, hörbare, erschwerte u. schnelle Atmung, Fehlgeburt (1/8); ab 150 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (2/8), KG- Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓; Feten: Gaumenspalte (1 Fetus); ab 300 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (1/8), Fehlgeburt (1/8), Präimplantationsverluste ↑, Anzahl toter Feten/Wurf ↑; Feten: Gaumenspalte (1 Fetus), Anomalien der Vorderglied- maßen u. des Schultergürtels (4 Feten in 2 Würfen), kleine Zunge (4 Feten in 2 Würfen); 500 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (8/8)	Bushy Run Research Center 1988
Kaninchen , Neuseeländer, 14 ♀, Kontrolle: 28 ♀	GD 6–18 , 0, 5, 50, 100 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 99,4%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 29, EPA TSCA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414 (abweichend davon geringere Tierzahl als 20)	5 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; ab 50 mg/kg KG: Muttertiere: hörbare Atmung, Augenausfluss; 100 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität; keine Todesfälle, keine auffälligen Befunde bei: KG-Zunahme, Futteraufnahme, Anzahl Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl lebender Feten, Feten KG/Wurf, Variationen u. Fehlbildungen	Bushy Run Research Center 1988; DECOS 1998 in Greim 1999

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
p-Kresol			
Ratte , Sprague Dawley, 25 ♀, Kontrolle: 50 ♀	GD 6–15 , 0, 30, 175, 450 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 98,9%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 21, EPA TSCA Test-Richtlinien, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414	175 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; 450 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität ↑ (3/25), KG-Zunahme ↓ (korrigiert um das gravide Uterusgewicht), Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, Zittern, Bauchlage, Nässe im Urogenitalbereich, hörbare u. erschwerte Atmung, nach Luft schnappen, Verkrustungen im Bereich der Nase u. in der Umgebung der Schnauze, roter Ausfluss aus dem Maul, Futtermaufnahme ↓, rel. Lebergewicht ↑; Feten: KG/Wurf ↓, skelettale Variationen ↑ (Halswirbelzentrum doppelt gelappt, reduzierte Anzahl ossifizierter kaudaler Segmente, vermehrt nichtossifizierte Sternebrae); keine auffälligen Befunde bei: Anzahl Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl lebender Feten, Teratogenität	Bushy Run Research Center 1988; DECOS 1998 in Greim 1999
Ratte , Sprague Dawley, 13 ♀, Kontrolle: 17 ♀	GD 11 , 0, 100, 333, 667, 1000 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: Wasser, Tween 20, Propylenglykol, Ethanol 4:4:1:1, Untersuchung PND 1, 3, 6	ab 333 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Zunahme ↓; keine auffälligen Befunde bei: Postimplantationsverluste, Wurfgröße, Nachkommen: Lebensfähigkeit, KG	Kavlock 1990
Kaninchen , Neuseeländer, 8 ♀	Dosisfindungsstudie, GD 6–18 , 0, 50, 150, 300, 500 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 98,9%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 29	ab 50 mg/kg KG: Muttertiere: Hypoaktivität, Ataxie, Zuckungen, hörbare, erschwerte u. schnelle Atmung, Fehlgeburt (1/8); ab 150 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität (2/8), KG-Zunahme ↓; ab 300 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität (4/8), Futtermaufnahme ↓; 500 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität (7/8), Fehlgeburt (1/8)	Bushy Run Research Center 1988
Kaninchen , Neuseeländer, 14 ♀, Kontrolle: 28 ♀	GD 6–18 , 0, 5, 50, 100 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde, Reinheit: 98,9%, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 29, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414 (abweichend davon geringere Tierzahl als 20)	5 mg/kg KG: NOAEL für Maternaltoxizität; ab 50 mg/kg KG: Muttertiere: 2/14 verendet, Hypoaktivität, nach Luft schnappen, Zyanose, erschwerte, schnelle u. hörbare Atmung, Augenausfluss; 100 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungstoxizität; Muttertiere: Mortalität (5/14); keine auffälligen Befunde bei: KG-Zunahme, Futtermaufnahme, Anzahl Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl lebender Feten, Feten KG/Wurf, Variationen u. Fehlbildungen	Bushy Run Research Center 1988; DECOS 1998 in Greim 1999

GD: Gestationstag; PND: Postnataltag

Alle drei Isomere wurden in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Sprague-Dawley-Ratten und Neuseeländer-Kaninchen, die bereits in der Begründung von 1999 (Greim 1999) aufgeführt sind, in identischen Dosierungen untersucht. Die hier erneut dargestellten Daten sind jeweils der Originalstudie entnommen (Bushy Run Research Center 1988).

o-Kresol führte an Ratten bei der höchsten Dosis von 450 mg/kg KG und Tag bei den Muttertieren zu massiver Toxizität und bei den Feten vermehrt zu viszerale Variationen (dilatiertere laterale Ventrikel im Gehirn ohne Gehirnkompensation). Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität liegt bei 175 mg o-Kresol/kg KG und Tag. Dieses Isomer hatte an Kaninchen ab 50 mg/kg KG und Tag bei den Muttertieren vermehrt Augenausfluss zur Folge und bei den Feten bei 100 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Inzidenz von skelettalen Variationen (Ossifikationsverzö-

gerungen der Sternebrae) und externen Variationen (subepidermale Hämatome am Kopf) zur Folge. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen beträgt 50 mg o-Kresol/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität 5 mg o-Kresol/kg KG und Tag (Bushy Run Research Center 1988). Aus einer Zwei-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 450 mg o-Kresol/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (s. Abschnitt 5.5.1; Bushy Run Research Center 1989).

Aus der kontinuierlichen Fortpflanzungsstudie an CD-1-Mäusen ergibt sich eine NOAEL für perinatale Toxizität von 660 mg **o-Kresol**/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (s. Abschnitt 5.5.1; DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 c). An Ratten induzierte **m-Kresol** bei den Muttertieren bei der höchsten Dosis von 450 mg/kg KG und Tag erniedrigte Körpergewichtszunahme sowie klinische Symptome. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten beträgt 450 mg m-Kresol/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität 175 mg m-Kresol/kg KG und Tag. m-Kresol führte an Kaninchen ab 50 mg/kg KG und Tag bei den Muttertieren zu klinischen Symptomen. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt für Kaninchen bei der höchsten untersuchten Dosis von 100 mg m-Kresol/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität bei 5 mg m-Kresol/kg KG und Tag (Bushy Run Research Center 1988). Der NOAEL für perinatale Toxizität an Sprague-Dawley-Ratten, abgeleitet aus einer Zwei-Generationenstudie, liegt bei 450 mg m-Kresol/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (s. Abschnitt 5.5.1; Bushy Run Research Center 1989).

p-Kresol hatte an Ratten bei der höchsten Dosis von 450 mg/kg KG und Tag massive Maternaltoxizität zur Folge. Bei den Feten traten bei dieser Dosis erniedrigtes Körpergewicht pro Wurf sowie vermehrt skelettale Variationen (Halswirbelzentrum doppelt gelappt, reduzierte Anzahl ossifizierter kaudaler Segmente, vermehrt nicht ossifizierte Sternebrae) auf. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität beträgt 175 mg p-Kresol/kg KG und Tag. Bei den Kaninchen kam es ab 50 mg/kg KG und Tag ebenfalls zu starker Maternaltoxizität. Bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag wurden keine entwicklungstoxischen Effekte beobachtet. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt für Kaninchen bei 100 mg p-Kresol/kg KG und Tag und der für Maternaltoxizität bei 5 mg p-Kresol/kg KG und Tag (Bushy Run Research Center 1988). In einer Zwei-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten trat bei 450 mg/kg KG und Tag ein erniedrigter Index der Lebendgeburten auf. Der NOAEL für perinatale Toxizität beträgt 175 mg p-Kresol/kg KG und Tag (s. Abschnitt 5.5.1; Bushy Run Research Center 1989).

In den Dosisfindungsstudien zu den pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Kaninchen führte **m-Kresol** bei 150 mg/kg KG und Tag, gegeben per Schlundsonde, bei einem Fetus zu einer Gaumenspalte und bei 300 mg/kg KG und Tag ebenfalls bei einem Fetus zu einer Gaumenspalte sowie bei vier Feten aus zwei Würfen zu Anomalien der Vordergliedmaßen und des Schultergürtels. Diese Effekte gingen mit massiver Maternaltoxizität einher (Bushy Run Research Center 1988). Für die Teratogenität ergibt sich jedoch aus der Hauptstudie ein klarer NOAEL von 100 mg m-Kresol/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (Bushy Run Research Center 1988). Die beiden anderen Isomere hatten bis zur höchsten Dosis von 500 mg/kg KG und Tag in den Dosisfindungsstudien an Kaninchen keine teratogenen Effekte zur Folge (Bushy Run Research Center 1988).

p-Kresol führte bei Sprague-Dawley-Ratten nach einmaliger Schlundsondengabe am 11. Gestationstag ab 333 mg/kg KG bei den Muttertieren zu einer erniedrigten Körpergewichtszunahme. Am 1., 3. und 6. Postnataltag zeigten sich bei den Nachkommen keine Auffälligkeiten (Kavlock 1990).

Aus der kontinuierlichen Fortpflanzungsstudie an CD-1-Mäusen lässt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 1389 mg **m-/p-Kresol**/kg KG und Tag ableiten (s. Abschnitt 5.5.1; DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 b).

5.5.2.2 Postnatale Behandlung

Je zwölf Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe erhielten vom 4. bis zum 21. Postnataltag mit der Schlundsonde 0, 30, 100 oder 300 mg **m-Kresol**/kg KG und Tag (Vehikel: Maiskeimöl). Die sexuelle Reifung und die Entwicklung der Reflexe wurden durch die Behandlung nicht beeinträchtigt (Koizumi et al. 2003).

5.5.2.3 In vitro

In einer Whole-Embryo-Culture wurden Rattenembryonen (10. Gestationstag) von Sprague-Dawley-Ratten mit 0, 15, 25, 50 oder 75 µg **p-Kresol**/ml 42 Stunden lang mit und ohne Zusatz von Hepatozyten trächtiger Sprague-

Dawley-Ratten, isoliert am 10. Gestationstag, inkubiert. Ab 50 µg/ml traten ohne Zusatz von Hepatozyten vermehrt strukturelle Anomalien wie das Fehlen von Extremitätenknospen oder Schädigungen des Schwanzes auf (Oglesby et al. 1992). In der bereits oben beschriebenen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Ratten waren bei der höchsten getesteten Dosis von 450 mg p-Kresol/kg KG und Tag vermehrt skelettale Variationen bei den Feten zu beobachten (Halswirbelzentrum doppelt gelappt, reduzierte Anzahl ossifizierter kaudaler Segmente, vermehrt nichtossifizierte Sternebrae), jedoch keine skelettalen Fehlbildungen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die in der Begründung von 1999 (Greim 1999) bereits dargestellten Studien zur In-vitro-Genotoxizität werden im Folgenden kurz zusammengefasst und die nach 1999 publizierten Studien ausführlich beschrieben.

Adduktbildung in zellfreien Systemen

Die Inkubation von Kalbsthymus-DNA, Myeloperoxidase/H₂O₂ mit **p-Kresol** ergab drei (Haupt-)Addukte mit einer Häufigkeit von $0,7 \pm 0,1 \times 10^{-7}$ Nukleotiden. Wurde Kalbsthymus-DNA mit einem Chinonmethid-Derivat von p-Kresol inkubiert, wurden mit Hilfe von ³²P-Postlabeling ebenfalls drei Addukte detektiert, die identisch mit den in HL-60-Zellen gebildeten waren (s. unten). Die Autoren postulieren, dass die Aktivierung des p-Kresols zu einem Chinonmethid für die DNA-Addukte verantwortlich ist (Gaikwad und Bodell 2003).

Mutagene Wirkung in Bakterien

Die einzelnen Kresolisomere sowie die äquimolare Mischung aus **o**-, **m**- und **p-Kresol** zeigten in verschiedenen Salmonella-typhimurium-Stämmen sowohl in An- als auch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems keine mutagene Wirkung (Greim 1999). In den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98 und TA100 wurde für **o-Kresol** weder in An- noch in Abwesenheit eines exogenen Metabolisierungssystems eine mutagene Wirkung beobachtet (Kubo et al. 2002).

Tests auf DNA-schädigende Wirkung und Indikatortests in Säugerzellen

In HL-60-Zellen, die Myeloperoxidase enthalten, bildeten sich abhängig von der Konzentration an **p-Kresol** und H₂O₂ sowie der Behandlungszeit ebenfalls drei über ³²P-Postlabeling nachgewiesene DNA-Addukte. Keine Addukte wurden nach Inkubation der Zellen mit p-Kresol oder H₂O₂ alleine nachgewiesen. Die Reaktion des Chinonmethid-Derivats von p-Kresol mit Kalbsthymus-DNA ergab die identischen DNA-Addukte (s. oben). Die Bildung der DNA-Addukte führten die Autoren auf das als Zwischenprodukt entstehende Chinonmethid-Derivat von p-Kresol zurück (Gaikwad und Bodell 2003).

Eine äquimolare **o**-, **m**- und **p-Kresolmischung** war bei 0,5 bis 5 nl/ml (ca. 5–50 µM) mit einem Maximum bei 1 nl/ml (ca. 10 µM) positiv im UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten. Die höchste getestete Konzentration (100 nl/ml) war stark zytotoxisch. Bei Konzentrationen ab 10 nl/ml (ca. 100 µM) kam es zu einer Abnahme der Reparaturfähigkeit, was mit einer Hemmung der UDS erklärt wurde. Dies konnte durch die Beobachtung untermauert werden, dass es bei menschlichen Lymphozyten durch 25 µM p-Kresol zu einer Verminderung der durch UV-Bestrahlung induzierten DNA-Reparatursynthese kam. Als Einzelsubstanzen induzierten o- und m-Kresolisomere in Rattenhepatozyten keine DNA-Reparatursynthese. Somit scheint das p-Isomer für die Induktion der DNA-Reparatursynthese verantwortlich zu sein, Untersuchungen dazu liegen jedoch nicht vor (Greim 1999).

An embryonalen Zellen des Syrischen Goldhamsters (SHE-Zellen) kam es in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu einer statistisch signifikanten konzentrationsabhängigen Induktion von UDS nach Inkubation mit 0, 1, 3 oder 10 µM **m-Kresol** (Hamaguchi und Tsutsui 2000).

Im Comet-Assay in Spermatozyten der Maus und Lymphozyten des Menschen rief **o-Kresol** ab 1 µg/ml eine statistisch signifikante, konzentrationsabhängige Zunahme von DNA-Strangbrüchen hervor (Li et al. 2005).

Sowohl ein **äquimolares Gemisch der drei Kresolisomere** als auch reines **o-Kresol** induzierten SCE in CHO-Zellen. Erhöhungen der SCE-Häufigkeiten, die statistisch signifikant, generell aber sehr gering waren, wurden in beiden Studien sowohl in An- als auch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems beobachtet. Die wirksamen Konzentrationsbereiche lagen bei ca. 0,5 bis 1,25 mM (ohne metabolische Aktivierung) und ca. 1 bis 7 mM (mit metabolischer Aktivierung). Die Wirkungen waren in der Mehrzahl der Fälle mit teilweise eindeutig toxischen Effekten (Zellzyklusverzögerungen) assoziiert. In menschlichen Fibroblasten wurde keine Erhöhung der SCE-Häufigkeit nach Inkubation mit 0,8 bis 30 mM **o**-, **m**- oder **p-Kresol** festgestellt. Konzentrationen über 8 mM wirkten stark zytotoxisch. Auch in menschlichen Lymphozyten führten die drei Kresolisomere in den getesteten Konzentrationen von maximal 1 mM in Abwesenheit eines Metabolisierungssystems nicht zur Induktion von SCE (Greim 1999). In einer neueren Veröffentlichung verursachte die Behandlung von SHE-Zellen mit **m-Kresol** (Reinheit > 98 %) ab der niedrigsten Konzentration von 0,1 mM einen statistisch signifikanten, konzentrationsabhängigen Anstieg an SCE. Eine zytotoxische Wirkung wurde bei keiner der getesteten Konzentrationen (bis 1 mM) beobachtet (Miyachi und Tsutsui 2005).

Chromosenschädigende Wirkung

Strukturelle Chromosomenaberrationen wurden in CHO-Zellen mit **o**- und **p-Kresol** in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems induziert, wobei die positiven Befunde in Abwesenheit des Aktivierungssystems mit zytotoxischer Wirkung assoziiert waren, nach Zugabe des metabolischen Aktivierungssystems jedoch nicht. **m-Kresol** bewirkte im Gegensatz zu **o**- und **p-Kresol** auch bei stark zytotoxischen Konzentrationen keine Induktion von Aberrationen (Greim 1999).

In embryonalen Zellen des Syrischen Hamsters (SHE-Zellen) rief **m-Kresol** (Reinheit > 98 %; 0, 200, 400, 800, 1000 µM) ab 400 µM einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenzen an chromosomalen Aberrationen in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems hervor. Allerdings waren ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems überwiegend nur Gaps zu beobachten (Hikiba et al. 2005).

Genmutationstests in Säugierzellen

Es liegen vier TK^{+/-}-Mutationstests mit L5178Y-Mauslymphomzellen vor. Eine äquimolare **Mischung aus o-, m- und p-Kresol** führte ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu einer geringen und mit Zusatz zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Mutantenhäufigkeit, wobei keine Unterscheidung zwischen großen und kleinen Kolonien erfolgte. Die Tests mit den einzelnen Isomeren verliefen sowohl in An- als auch Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. Die Ergebnisse der Untersuchung von **p-Kresol** lagen jedoch nicht im Original vor und können deshalb nicht im Einzelnen beurteilt werden. Es bleibt unklar, weshalb einerseits das Gemisch aus drei Isomeren Mutationen induzierte, andererseits die drei Einzelsubstanzen inaktiv waren (Greim 1999).

Fazit

Die Kresolisomere wirken *in vitro* nicht mutagen in Bakterien und mit Ausnahme der äquimolaren Mischung auch nicht mutagen in Säugierzellen. In HL-60-Zellen werden DNA-Addukte durch **p-Kresol** gebildet. Mit **o-Kresol** kommt es zu DNA-Strangbrüchen. Indikatortests zur Klastogenität (UDS, SCE) verlaufen uneinheitlich, ebenso wie Tests auf Chromosomenaberrationen.

5.6.2 In vivo

Bei *Drosophila melanogaster* wurden nach Applikation von **p-Kresol** mit dem Futter (60, 300 und 600 µg/ml) keine geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen gesehen. Die höchste eingesetzte Konzentration entsprach der LD₅₀ (Greim 1999).

Bei männlichen DBA/2-Mäusen, denen **o-Kresol** (200 mg/kg KG), **m-Kresol** (200 mg/kg KG) oder **p-Kresol** (75 mg/kg KG) i.p. injiziert wurde, war die SCE-Häufigkeit im Knochenmark, den Alveolarmakrophagen und – bei

partiell hepatektomierten Tieren – in regenerierenden Leberzellen nicht erhöht. Die applizierten Dosen führten bei den Tieren zu toxischen Wirkungen, wie Lethargie, Piloarrektion und tränenden Augen (Greim 1999).

In einem Chromosomenaberrationstest erhielten männliche und weibliche ICR-Mäuse **m-Kresol** als einmalige Dosis von 0, 96, 320 oder 960 mg/kg KG per Schlundsonde appliziert. Drei der fünf behandelten männlichen Tiere der 960-mg/kg-Gruppe verendeten innerhalb von 48 Stunden. Die anderen Tiere wurden 6, 24 oder 48 Stunden nach der Applikation getötet. Eine Analyse des Knochenmarks ergab keine Induktion struktureller Chromosomenaberrationen durch die Testsubstanz, numerische Aberrationen wurden nicht erfasst (CMA 1989 a; Greim 1999). Bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen verursachte die 13-wöchige Behandlung mit bis zu 2723 bzw. 3205 mg **o-Kresol**/kg KG und Tag bzw. einer **60 : 40-Mischung aus m- und p-Kresol** (bis zu 1513 bzw. 1693 mg/kg KG und Tag) im Futter keine erhöhte Mikronukleushäufigkeit in den Erythrozyten des peripheren Blutes (Greim 1999; NTP 1992 a; Witt et al. 2000). Nach zweimaliger, im Abstand von 24 Stunden erfolgter intraperitonealer Applikation von 0, 20, 40 oder 80 mg **o-Kresol**/kg KG war die Inzidenz an Mikronuklei im Knochenmark von fünf männlichen Mäusen bei der niedrigen und der mittleren Dosisgruppe dosisabhängig erhöht. Nach Gabe der höchsten Dosis kam es jedoch zu einer Abnahme der Mikronukleushäufigkeit, was auf die gleichzeitig festgestellte zytotoxische Wirkung zurückzuführen ist. Die Abnahme an polychromatischen Erythrozyten war ab 40 mg/kg KG statistisch signifikant (Li et al. 2005).

In einem Dominant-Letal-Test wurde männlichen ICR-Mäusen eine einmalige Dosis von 0, 75, 250 oder 750 mg **o-Kresol**/kg KG oder 0, 100, 275 oder 550 mg **p-Kresol**/kg KG per Schlundsonde appliziert. In der ersten Woche nach der Behandlung starben mehrere Tiere der Hochdosisgruppen. Es wurden keine Hinweise auf eine Induktion von Dominant-Letal-Mutationen durch o- oder p-Kresol erhalten (CMA 1989 b; Greim 1999).

Fazit

o-, m- und p-Kresol zeigen in vivo keine klastogene Wirkung und führen in *Drosophila* nicht zu Mutationen in den Keimzellen (SLRL). Mutagenitätstests mit Säugetieren liegen nicht vor.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Zelltransformationstests

Wie in der Begründung von 1999 (Greim 1999) bereits ausführlich beschrieben, führte die äquimolare **Mischung aus o-, m- und p-Kresol** im Zelltransformationstest mit BALB/3T3-Mäusefibroblasten in Kokultur mit primären Rattenhepatozyten bei Konzentrationen, bei denen das Überleben der BALB/3T3-Zellen um maximal 50 % erniedrigt war, zu einer Erhöhung der Anzahl transformierter Foci gegenüber der Kontrolle. **o-Kresol** bewirkte in Anwesenheit metabolischer Aktivierung durch Kokultur mit Rattenhepatozyten und auch ohne metabolische Aktivierung einen Anstieg transformierter BALB/3T3-Mäusefibroblasten, wobei die Ergebnisse wegen fehlender Konzentrationsabhängigkeit bzw. nicht erreichter statistischer Signifikanz als negativ bewertet wurden. Im gleichen Versuchsansatz verursachte **m-Kresol** einen Anstieg an transformierten Zellen nach Kokultur mit Rattenhepatozyten, der allerdings statistisch nicht signifikant verlief. Ohne Rattenhepatozyten wurde ein negatives Ergebnis erhalten. In BALB/3T3-Zellen wurden durch **p-Kresol** Zelltransformationen induziert (k. w. A.) (Greim 1999).

Nach Inkubation von kultivierten Bronchialepithelzellen des Rindes kam es durch **m-Kresol** zu keinen Zellen vom Plattenepithel-Phänotyp. Die Zellproliferation blieb ebenfalls unbeeinflusst (Palmatier et al. 1997).

Kanzerogenitätsstudien

Bei Initiations-Promotions-Studien zeigten die Kresole an der Haut von Mäusen eine dem Phenol ähnliche Promotionswirkung. Experimente mit Kresol als Initiator wurden nicht durchgeführt. Inwieweit der durch die irritative

Wirkung der Kresole ausgelöste Proliferationsreiz die promovierende Wirkung beeinflusste, ließ sich nicht abschließend beurteilen, da in den entsprechenden Studien nähere Angaben zur Hautschädigung durch Kresoleinwirkung fehlten (Greim 1999). Die hier beschriebenen Initiations-Promotions-Versuche, in denen sich die Kresolisomere als Tumorpromotoren an der Mäusehaut gezeigt haben, werden von der Kommission inzwischen bei stark reizend wirkenden Substanzen als nicht einstufigsrelevant betrachtet (Schwarz et al. 2015).

5.7.2 Langzeitstudien

Im Jahr 2008 wurde eine orale Kanzerogenitätsstudie mit männlichen Ratten und weiblichen Mäusen durchgeführt. Das Fehlen der weiblichen Ratten und der männlichen Mäuse wurde mit dem Ergebnis einer Analyse einiger hundert von NCI und NTP durchgeführten Kanzerogenitätsstudien begründet, in der sich zeigte, dass von 311 auf kanzerogene Wirkung getesteten Chemikalien annähernd 96 % durch die Verwendung nur von männlichen Ratten und weiblichen Mäusen hätten korrekt beurteilt werden können.

Gruppen von je 50 männlichen F344/N-Ratten erhielten 105 Wochen lang eine **Mischung von m- und p-Kresol (60 : 40)** in Konzentrationen von 0, 1500, 5000 oder 15 000 mg/kg Futter (0, 70, 230, 720 mg/kg KG und Tag). Die Reinheit der Mischung wird mit > 99,5 % angegeben. Als höchste Dosis wurde diejenige verwendet, bei der sich in der 13-Wochen-Studie (NTP 1992 a) eine minimale toxische Wirkung gezeigt hatte. Bei klinischen Symptomen, Überlebensrate und Futtermittelverbrauch war im Vergleich mit den Kontrolltieren kein Unterschied, bei der Körpergewichtsentwicklung nur bei der höchsten Dosis eine Verringerung um 15 % feststellbar. Zielorgan war die Niere.

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen in der Zwei-Jahre-Studie mit Ratten sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tab. 4 Studie zur Kanzerogenität von **m- und p-Kresol (Gemisch 60 : 40)** mit männlichen F344-Ratten (NTP 2008)

Autor:	NTP 2008			
Stoff:	Mischung m- und p-Kresol (60 : 40) (> 99,5 % rein)			
Spezies:	Ratte , F344/N, je 50 ♂			
Applikation:	mit dem Futter			
Konzentration:	0, 1500, 5000, 15 000 mg/kg Futter (0, 70, 230, 720 mg/kg KG und Tag)			
Dauer:	105 Wochen			
Toxizität:	≥ 70 mg/kg KG und Tag : Effekte an der Nase (siehe Abschnitt 5.2.2); ≥ 230 mg/kg KG und Tag : Schweregrad Nephropathie ↑; 720 mg/kg KG und Tag : KG-Entwicklung ↓			
	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	70	230	720
Überlebende	33/50 (66 %)	34/50 (68 %)	33/50 (66 %)	31/50 (62 %)
Tumoren und Präneoplasien				
Niere: (Standardauswertung)				
Tubulushyperplasien	2/50 (4 %) (1,0) ^{a)}	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %) (2,0)
Tubulusadenome	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)
Nierenbecken, Übergangsepithel, Hyperplasie	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %) (2,0)	8/50 (16 %)** (1,9)
Nephropathie	47/50 (94 %) (1,4)	48/50 (96 %) (1,4)	46/50 (92 %) (1,7)	49/50 (98 %) (2,1)
Lipom	0/50 (0 %) ^{b)}	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Niere: (erweiterte Standardauswertung) ^{c)}				
Tubulushyperplasien	3/50 (6%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)
Tubulusadenome	0/50 (0%) ^{d)}	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
Niere: (Standardauswertung und erweiterte Standardauswertung kombiniert)				
Tubulushyperplasien	5/50 (10%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	1/50 (2%)
Tubulusadenome	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)
Nase:				
Becherzellhyperplasie	23/50 (46%) (1,1)	40/50 (80%)** (1,1)	42/50 (84%)** (1,2)	47/50 (94%)** (1,6)
respiratorisches Epithel, Hyperplasie	3/50 (6%) (1,0)	17/50 (34%)** (1,0)	31/50 (62%)** (1,0)	47/50 (94%)** (1,2)
respiratorisches Epithel, Platten-epithelmetaplasie	0/50 (0%)	1/50 (2%) (1,0)	8/50 (16%)** (1,0)	40/50 (80%)** (1,5)
Entzündung	17/50 (34%) (1,5)	19/50 (38%) (1,6)	19/50 (38%) (1,3)	28/50 (56%)* (1,4)
Leber:				
eosinophile Foci	14/50 (28%)	14/50 (28%)	13/50 (26%)	23/50 (46%)*
Hypophyse:				
Adenome	20/50 (40%)	14/50 (28%)	9/49 (18%)	8/50 (16%)
Karzinome	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

a) Durchschnittlicher Schweregrad der Schädigung bei den betroffenen Tieren; 1 = minimal, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = schwer

b) Historische Kontrolle: Inzidenzen bei Fütterungsstudien 0/297; Inzidenzen bei allen Applikationsarten 2/1436 (0,1 ± 0,5%), Bereich 0–2%

c) Erweiterte Auswertung: Analyse zusätzlicher Schnitte der Niere (3 aus linker Niere, 4 aus rechter Niere)

d) Historische Kontrollen bei Fütterungsstudien: 1/297 (0,4 ± 0,9%), Bereich 0–2%

Die Inzidenzen der Hypophysenadenome zeigten einen negativen Trend. Da die Inzidenz der renalen Tubulusadenome in der 720-mg/kg-Gruppe erhöht war und die der historischen Kontrollen überschritt, wurden von allen Tieren aller Gruppen weitere Schnitte angefertigt und ausgewertet. Dabei zeigten sich vier weitere Tubulushyperplasien, davon drei in der Kontrollgruppe und eine in der 230-mg/kg-Gruppe sowie ein Tubulusadenom in der höchsten Dosisgruppe. Werden bei den Tubulushyperplasien die Ergebnisse der Standardauswertung und der erweiterten Standardauswertung kombiniert, übersteigt die Inzidenz bei den Kontrolltieren die bei den behandelten Tieren. Die bei je einem Tier der niedrigen und hohen Dosisgruppe diagnostizierten Lipome sind bei F344/N-Ratten zwar selten, da jedoch keine Dosisabhängigkeit auftrat, wurden diese als nicht behandlungsbedingt bewertet. Als einziger neoplastischer Effekt durch die Kresolexposition wurde eine geringe Erhöhung der Inzidenzen an Nierentubulusadenomen beobachtet. Die Erhöhung war statistisch nicht signifikant, aber die Inzidenz war höher als in den historischen Kontrollen (NTP 2008). Möglicherweise spielt die Bildung von Chinon-ähnlichen reaktiven Metaboliten bei der Entstehung dieser Neoplasien (siehe Abschnitt 2) eine Rolle. Aufgrund der statistisch nicht signifikant erhöhten Inzidenz an Nierentubulusadenomen in der höchsten Dosisgruppe wurde die kanzerogene Wirkung des **Gemisches von m- und p-Kresol (60 : 40)** bei männlichen F344-Ratten von NTP (2008) mit „equivocal“ beurteilt. Die Kommission bewertet diese Studie als negativ, da keine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Nierenkarzinomen und anderen malignen Tumoren auftrat.

Gruppen von je 50 weiblichen B6C3F1-Mäusen erhielten 104 bis 105 Wochen lang eine **Mischung von m- und p-Kresol (60 : 40)** in Konzentrationen von 0, 1000, 3000 oder 10 000 mg/kg Futter (0, 100, 300, 1040 mg/kg KG und Tag). Die Reinheit der Mischung wurde mit > 99,5% angegeben. Die höchste Dosis führte in der 13-Wochen-Studie (NTP 1992 a) zu einer minimalen toxischen Wirkung.

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen der Zwei-Jahre-Fütterungsstudie mit Mäusen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tab. 5 Studie zur Kanzerogenität von **m- und p-Kresol (Gemisch 60 : 40)** an weiblichen Mäusen (NTP 2008)

Autor:	NTP 2008			
Stoff:	Mischung m- und p-Kresol (60 : 40) (> 99,5 % rein)			
Spezies:	Maus , B6C3F1, je 50 ♀			
Applikation:	mit dem Futter			
Konzentration:	0, 1000, 3000, 10 000 mg/kg Futter (0, 100, 300, 1040 mg/kg KG und Tag)			
Dauer:	104–105 Wochen			
Toxizität:	≥ 100 mg/kg KG und Tag : Effekte auf den Atemtrakt (siehe Abschnitt 5.2.2); Follikeldegeneration in der Schilddrüse (ohne Dosisabhängigkeit und ohne Zunahme des Schweregrades); ≥ 300 mg/kg KG und Tag : KG-Entwicklung ↓			
	Dosis (mg/kg KG und Tag)			
	0	100	300	1040
Überlebende	41/50 (82 %)	43/50 (86 %)	44/50 (88 %)	42/50 (84 %)
Tumoren und Präneoplasien				
Vormagen:				
Epithelhyperplasien	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/49 (0 %)	2/50 (4 %) (1,5) ^{a)}
Plattenepithelpapillom	0/50 (0 %) ^{b)}	1/50 (2 %)	1/49 (2 %)	10/50 (20 %)**
Lunge:				
Bronchien, Hyperplasie	0/50 (0 %)	42/50 (84 %)** (1,0)	44/49 (90 %)** (2,0)	47/50 (94 %)** (3,0)
Alveolarepithel, Hyperplasie	0/50 (0 %)	1/50 (2 %) (2,0)	0/49 (0 %)	3/50 (6 %) (2,7)
Nase:				
respiratorisches Epithel, Hyperplasie	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	28/49 (57 %)** (1,3)	45/49 (92 %)** (2,2)
respiratorisches Epithel, Plattenepithelmetaplasie	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/49 (0 %)	2/49 (4 %) (2,0)
Schilddrüse:				
Follikel, Degeneration	7/48 (15 %)	24/48 (50 %)**	24/49 (49 %)**	21/50 (42 %)**
Leber:				
eosinophile Foci	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	2/49 (4 %)	12/50 (24 %)**

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

^{a)} Durchschnittlicher Schweregrad der Schädigung bei den betroffenen Tieren; 1 = minimal, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = schwer

^{b)} Historische Kontrolle: 6/350, $1,8 \pm 1,8$ %, Bereich 0–4 %

In der Hochdosisgruppe wurden statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen an Plattenepithelpapillomen im Vormagen beobachtet, bei einer Maus in multipler Form. Daneben zeigten sich bei zwei Mäusen Hyperplasien des Epithels (NTP 2008; Sanders et al. 2009). Die bei Ratten und Mäusen auftretenden Vormagentumoren bei Applikation reizender Substanzen werden als nicht humanrelevant angesehen, da die Verweildauer der Stoffe im Magen des Menschen viel kürzer ist, die Magenschleimhaut den Magen vor Irritationen schützt und die Enzyme, die für die Säureproduktion notwendig sind, im Magen des Menschen an anderen Stellen lokalisiert sind als im Vormagen von Nagern (Laube et al. 2019).

Fazit: Die zweijährige Gabe des **Gemisches von m- und p-Kresol (60 : 40)** über das Futter führt weder bei männlichen F344-Ratten noch bei weiblichen B6C3F1-Mäusen zu malignen Tumoren.

6 Bewertung

Kritischer Effekt der Kresolisomere ist die lokale Reizwirkung bei Mensch und Tier.

MAK-Wert. Auch weiterhin liegen keine validen Inhalationsstudien vor, aus denen sich ein MAK-Wert ableiten lässt. Die in den Zwei-Jahre-Fütterungsstudien beobachteten Effekte am oberen Respirationstrakt von Ratten und Mäusen sind auf die Reizwirkung der Kresole zurückzuführen, die aus dem Futter abdampfen. Ein NOAEL für lokale Effekte lässt sich aus diesen Studien jedoch nicht ableiten. Da Kresole und das strukturähnliche **Phenol** in vergleichbarem Ausmaß lokal ätzend wirken (siehe Abschnitt 5.3) und ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaften besitzen (siehe Abschnitt 5.2.1), wird eine 14-Tage-Inhalationsstudie mit Phenol an Ratten (siehe Abschnitt 5.2.1) für die Ableitung des MAK-Wertes herangezogen. In dieser Studie beträgt die lokale und systemische NOAEC 25 ml Phenol/m³, die höchste getestete Konzentration (Hoffman et al. 2001).

Folgt man dem Vorgehen, wie es von Brüning et al. (2014) beschrieben wurde (Übertragung Tierversuch auf den Menschen, 1 : 3), ergibt sich ausgehend von der NOAEC für lokale Effekte von 25 ml/m³, unter Berücksichtigung, dass es sich um eine 14-Tage-Studie handelt und es zu einer möglichen Wirkungsverstärkung nach chronischer Exposition kommen kann (1 : 6), und der Anwendung des Preferred Value Approach ein MAK-Wert für Kresolisomere in Höhe von 1 ml/m³.

Zur toxikokinetischen Übertragung des systemischen NOAEL der Zwei-Jahre-Studie an Ratten von 70 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7 : 5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1 : 4), die experimentelle orale Resorption von mindestens 75 %, das Körpergewicht (70 kg) des Menschen, das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1 : 2). Daraus ergibt sich eine Konzentration von 64 mg/m³. Somit wird die systemische Toxizität bei einem MAK-Wert von 1 ml/m³ (4,5 mg/m³) vermieden.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert auf Basis der lokalen Reizwirkung abgeleitet wird, erfolgt die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungskategorie I. Es liegen keine quantitativen Angaben zur Reizwirkung beim Menschen vor, deshalb wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgesetzt.

Fruchtschädigende Wirkung. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Sprague-Dawley-Ratten treten bei gleichzeitiger, teilweise massiver Maternaltoxizität bei 450 mg/kg KG und Tag viszerale (**o-Kresol**) bzw. skelettale Variationen (**p-Kresol**) auf. Die NOAEL für Entwicklungstoxizität liegen bei 175 mg/kg KG und Tag (**o-, p-Kresol**) bzw. 450 mg/kg KG und Tag (**m-Kresol**, höchste getestete Dosis) (Bushy Run Research Center 1988). Bei Neuseeländer-Kaninchen führen die Kresolisomere bei gleichzeitiger, teilweise massiver Maternaltoxizität bei 100 mg/kg KG und Tag zu skelettalen und externen Variationen (**o-Kresol**) bzw. bei 150 mg/kg KG und Tag in zunächst geringer Inzidenz zu beginnenden teratogenen Effekten (**m-Kresol**). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 50 mg/kg KG und Tag (**o-Kresol**) bzw. 100 mg/kg KG und Tag (**m-, p-Kresol**) (Bushy Run Research Center 1988). Aus den Zwei-Generationenstudien an Sprague-Dawley-Ratten ergeben sich NOAEL für die perinatale Toxizität von 450 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (**o-, m-Kresol**), bzw. 175 mg/kg KG und Tag (**p-Kresol**) aufgrund des erniedrigten Index der Lebendgeburten in dieser Generation bei 450 mg p-Kresol/kg KG und Tag (Bushy Run Research Center 1989). Aus den beiden kontinuierlichen Fortpflanzungsstudien an CD-1-Mäusen lassen sich NOAEL für perinatale Toxizität von 660 mg **o-Kresol**/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 c;) bzw. von 1389 mg **m-/p-Kresol**/kg KG und Tag ableiten (DECOS 1998 in Greim 1999; NTP 1992 b).

Für Mäuse, Ratten und Kaninchen wird eine orale Aufnahme von 75 % als Worst Case verwendet (Abschnitt 3.1). Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für Entwicklungstoxizität und perinatale Toxizität in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Maus, Ratte bzw. Kaninchen und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1 : 7;

1 : 4 bzw. 1 : 2,4), die orale Resorption von 75 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Die damit errechneten Konzentrationen und Abstände zum MAK-Wert von 1 ml/m³ (\approx 4,5 mg/m³) sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Teratogene Effekte verursacht nur das Isomer **m-Kresol** bei Kaninchen in einer Dosisfindungsstudie in geringer Inzidenz bei 150 mg/kg KG und Tag und mit zunehmender Inzidenz bei 300 mg/kg KG und Tag, wobei gleichzeitig massive Maternaltoxizität auftritt. In der Hauptstudie ergibt sich für die Teratogenität ein eindeutiger NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag. Bei Ratten sind teratogene Effekte mit keinem Isomer ausgelöst worden (Bushy Run Research Center 1988). Für alle Isomere sind die Abstände der in eine Luftkonzentration umgerechneten NOAEL für Entwicklungstoxizität bzw. perinatale Toxizität zum MAK-Wert von 1 ml/m³ (\approx 4,5 mg/m³) ausreichend groß (s. Tabelle 6), daher werden alle Kresolisomeren sowie das Gemisch der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Tab. 6 Bewertungsrelevante NOAEL von Ratte und Kaninchen, toxikokinetische Umrechnung der NOAEL in eine Luftkonzentration und die sich daraus ergebenden Abstände zum MAK-Wert von 1 ml/m³ \approx 4,5 mg/m³

Spezies, Exposition	NOAEL: Endpunkt	Toxikokinetische Umrechnung ^{a)} (mg/m ³)	Abstand zum MAK-Wert von 4,5 mg/m ³	Literatur
o-Kresol				
Ratte, pränatal, Schlundsonde	175 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität (viszerale Variationen)	230	51	Bushy Run Research Center 1988
Kaninchen, pränatal, Schlundsonde	50 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität (skelettale u. externe Variationen)	109	24	Bushy Run Research Center 1988
Ratte, prä- u. postnatal, Schlundsonde	450 mg/kg KG u. Tag: perinatale Toxizität (höchste Dosis)	827 ^{b)}	184	Bushy Run Research Center 1989
Maus, prä- u. postnatal, Futter	660 mg/kg KG u. Tag: perinatale Toxizität (höchste Dosis)	693 ^{b)}	154	NTP 1992 c
m-Kresol				
Ratte, pränatal, Schlundsonde	450 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität (höchste Dosis)	590	131	Bushy Run Research Center 1988
Kaninchen, pränatal, Schlundsonde	100 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität (Teratogenität)	218	48	Bushy Run Research Center 1988
Ratte, prä- u. postnatal, Schlundsonde	450 mg/kg KG u. Tag: perinatale Toxizität (höchste Dosis)	827 ^{b)}	184	Bushy Run Research Center 1989

Tab. 6 (Fortsetzung)

Spezies, Exposition	NOAEL: Endpunkt	Toxikokinetiche Umrechnung ^{a)} (mg/m ³)	Abstand zum MAK-Wert von 4,5 mg/m ³	Literatur
p-Kresol				
Ratte, pränatal, Schlundsonde	175 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität (skeletale Variationen)	230	51	Bushy Run Research Center 1988
Kaninchen, pränatal, Schlundsonde	100 mg/kg KG u. Tag: Entwicklungstoxizität (höchste Dosis)	218	48	Bushy Run Research Center 1988
Ratte, prä- u. postnatal, Schlundsonde	175 mg/kg KG u. Tag: perinatale Toxizität (erhöhte Anzahl totgeborener Nachkommen)	322 ^{b)}	72	Bushy Run Research Center 1989
m-/p-Kresol				
Maus, prä- u. postnatal, Futter	1389 mg/kg KG u. Tag: perinatale Toxizität	1458 ^{b)}	324	NTP 1992 b

^{a)} (1:7, 1:4 oder 1:2,4) × 0,75 (orale Resorption Tier) / 1,0 (inhalative Resorption Mensch) × 70 kg KG / 10 m³
^{b)} Berücksichtigung der Umrechnung von 7 auf 5 Tage

Krebserzeugende Wirkung. In der oralen Zwei-Jahre-Studie mit männlichen F344-Ratten und weiblichen B6C3F1-Mäusen mit einer **Mischung von m- und p-Kresol (60:40)** wurden keine malignen Tumore beobachtet. Der Initiations-Promotionsversuch, in dem sich Kresol als Tumorpromotor an der Mäusehaut gezeigt hat, und dessen positives Ergebnis im Jahr 1999 zusammen mit einer uneinheitlichen Datenlage zur genotoxischen Wirkung zu einer Einstufung in die Kategorie 3 A für Kanzerogene geführt hat, wird von der Kommission inzwischen nicht mehr als einstufigsrelevant betrachtet (Schwarz et al. 2015). Genotoxizitätsstudien in vitro zeigen nach wie vor uneinheitliche Ergebnisse, in vivo wirken die Kresole nicht klastogen. Studien zur mutagenen Wirkung an Drosophila sind negativ verlaufen. Aus den Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an männlichen Ratten und weiblichen Mäusen ergibt sich zusammen mit der Datenlage zur genotoxischen Wirkung kein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Die Kresole werden daher aus der Kategorie 3 A für Kanzerogene entlassen.

Keimzellmutagene Wirkung. Die Kresolisomere wirken in vitro nicht mutagen in Bakterien und mit Ausnahme der äquimolaren Mischung auch nicht mutagen in Säugerzellen. In HL-60-Zellen werden DNA-Addukte durch **p-Kresol** gebildet. Mit **o-Kresol** kommt es zu DNA-Strangbrüchen. Indikatortests zur Klastogenität (UDS, SCE) verlaufen uneinheitlich, ebenso wie Tests auf Chromosomenaberrationen. In vivo zeigen die Stoffe in zahlreichen Tests, unter anderem zwei Dominant-Letaltests an Mäusen, nach oraler oder i.p. Gabe keine klastogene Wirkung. In Drosophila werden durch **o-** und **p-Kresol** keine Mutationen in den Keimzellen induziert (SLRL). Mutagenitätstests mit Säugetieren liegen nicht vor. Insgesamt führen die Daten nicht zu einer Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 312 mg bei Exposition gegen eine 1%ige, nicht mehr reizende Lösung von Kresol-Isomeren unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen.

Aus der aus dem systemischen NOAEL für Ratten oben umgerechneten Konzentration von 64 mg/m³ und einem Atemvolumen von 10 m³ errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 640 mg.

Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und die Kresol-Isomeren bleiben mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Angaben zur sensibilisierenden Wirkung beim Menschen beschränken sich auf wenige Einzelfälle von Patienten mit positivem Epikutantest auf eines der Kresol-Isomere. Die klinische Relevanz dieser Reaktionen ist unklar, möglicherweise handelt es sich um Kreuzreaktionen infolge einer Sensibilisierung gegen strukturell ähnliche Substanzen, z. B. niedermolekulare Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte. Klinisch-epidemiologische Befunde aus der Epikutantestung größerer Patientenkollektive liegen nicht vor. Die wenigen Befunde beim Menschen werden nicht durch positive Ergebnisse in experimentellen Untersuchungen am Tier ergänzt. Angaben über eine sensibilisierende Wirkung der Kresole an den Atemwegen liegen nicht vor, so dass die Substanzen weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert werden.

Literatur

- Andersen A (2006) Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol* 25 Suppl 1: 29–127. DOI: [10.1080/10915810600716653](https://doi.org/10.1080/10915810600716653)
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2008) Toxicological profile for cresols. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp34.pdf>, abgerufen am 09 Nov 2011
- Bieniek G (1997) Urinary excretion of phenols as an indicator of occupational exposure in the coke-plant industry. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 334–340. DOI: [10.1007/s004200050227](https://doi.org/10.1007/s004200050227)
- Bray HG, Thorpe WV, White K (1950) Metabolism of derivatives of toluene. 4. Cresols. *Biochem J* 46: 275–278. DOI: [10.1042/bj0460275](https://doi.org/10.1042/bj0460275)
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879. DOI: [10.1007/s00204-014-1346-z](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z)
- Bruze M (1986) Sensitizing capacity of 2-methylol phenol, 4-methylol phenol and 2,4,6-trimethylol phenol in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 14: 32–38. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1986.tb01149.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01149.x)
- Bruze M, Zimerson E (1997) Cross-reaction patterns in patients with contact allergy to simple methylol phenols. *Contact Dermatitis* 37: 82–86. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1997.tb00044.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb00044.x)
- Bruze M, Zimerson E (2002) Contact allergy to o-cresol – a sensitizer in phenol-formaldehyde resin. *Am J Contact Dermatitis* 13: 198–200. DOI: [10.1053/ajcd.2002.36637](https://doi.org/10.1053/ajcd.2002.36637)
- Bushy Run Research Center (1988) Developmental toxicity evaluation of o-, m-, or p-cresol administered by gavage to rabbits and rats with cover letter dated 070688. NTIS/OTS0517695. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0517695.xhtml>, abgerufen am 18 Jan 2019
- Bushy Run Research Center (1989) Two-generation reproduction studies on ortho-, meta- and para-cresols administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats (final reports). NTIS/OTS0529224. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0529224.xhtml>, abgerufen am 21 Jan 2019
- Cerini C, Dou L, Anfoso F, Sabatier F, Moal V, Glorieux G, De Smet R, Vanholder R, Dignat-George F, Sampol J, Berland Y, Brunet P (2004) P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. *Thromb Haemost* 92: 140–150. DOI: [10.1160/TH03-07-0491](https://doi.org/10.1160/TH03-07-0491)
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1989 a) Mutagenicity test on meta-cresol in the mouse bone marrow cytogenetic assay. Hazleton Laboratories, Report No 10002-0-451. NTIS/OTS0529219, EPA/OTS Doc ID 40-8960298. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0529219.xhtml>, abgerufen am 16 Mai 2019
- CMA (Chemical Manufacturers Association) (1989 b) Dominant lethal assays in mice with ortho- and para-cresol and single acute exposure dose selection studies on ortho- and para-cresol (final reports). NTIS/OTS0529223, EPA/OTS Doc ID 40-8960307. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0529223.xhtml>, abgerufen am 22 Mai 2019
- Dou L, Cerini C, Brunet P, Guilianelli C, Moal V, Grau G, de Smet R, Vanholder R, Sampol J, Berland Y (2002) p-Cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines. *Kidney Int* 62: 1999–2009. DOI: [10.1046/j.1523-1755.2002.t01-1-00651.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.t01-1-00651.x)
- Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P (2004) The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int* 65: 442–451. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2004.00399.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00399.x)

- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 a) Information on registered substances. Dataset on o-cresol (CAS Number 95-48-7), joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 29 Mar 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14924>, abgerufen am 20 Mai 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 b) Information on registered substances. Dataset on m-cresol (CAS Number 108-39-4), joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 16 Apr 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14110>, abgerufen am 20 Mai 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 c) Information on registered substances. Dataset on p-cresol (CAS Number 106-44-5), joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 16 Apr 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15980>, abgerufen am 20 Mai 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019 d) Information on registered substances. Dataset on phenol (CAS Number 108-95-2), joint submission, first publication 02 Mar 2011, last modification 07 May 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15508>, abgerufen am 20 Mai 2019
- European Commission (2002) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cresol (all isomers). SCOEL/SUM/96, Mar 2002. European Commission, Brussels
- Evers J, Aboudan F, Lewalter J, Renner E (1994) Hemodialysis in metacresol poisoning. *Clin Investig* 72: 472. DOI: [10.1007/bf00180526](https://doi.org/10.1007/bf00180526)
- Gaikwad NW, Bodell WJ (2003) Formation of DNA adducts in HL-60 cells treated with the toluene metabolite p-cresol: a potential biomarker for toluene exposure. *Chem Biol Interact* 145: 149–158. DOI: [10.1016/S0009-2797\(02\)00249-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(02)00249-1)
- Gopalakrishnan V, Uster P (2004) Fourteen-day repeat dose inhalation safety of phenol and m-cresol in rodents. International Society for Aerosols in Medicine, 13th International Congress September 17–21, Interlaken. *J Aerosol Med* 14: 386. DOI: [10.1089/089426801316970358](https://doi.org/10.1089/089426801316970358)
- Greim H (Hrsg) (1999) Kresol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 29. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb131977ismd0029](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb131977ismd0029)
- Greim H (Hrsg) (2000) Kresol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb131977ismd0030](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb131977ismd0030)
- Greim H (Hrsg) (2007) Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 43. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10895cond0043](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10895cond0043)
- Hamaguchi F, Tsutsui T (2000) Assessment of genotoxicity of dental antiseptics: ability of phenol, guaiacol, p-phenolsulfonic acid, sodium hypochlorite, p-chlorophenol, m-cresol or formaldehyde to induce unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Jpn J Pharmacol* 83: 273–276. DOI: [10.1254/jjp.83.273](https://doi.org/10.1254/jjp.83.273)
- Hashimoto T, Iida H, Dohi S (1998) Marked increases of aminotransferase levels after cresol ingestion. *Am J Emerg Med* 16: 667–668. DOI: [10.1016/s0735-6757\(98\)90171-1](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(98)90171-1)
- Hikiba H, Watanabe E, Barrett JC, Tsutsui T (2005) Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *J Pharmacol Sci* 97: 146–152. DOI: [10.1254/jphs.fjp04044x](https://doi.org/10.1254/jphs.fjp04044x)
- Hoffman GM, Brendan JD, Morris CR, Butala JH, Dimond SS, Gingell R, Waechter JM Jr (2001) Two-week (ten-day) inhalation toxicity and two-week recovery study of phenol vapor in the rat. *Int J Toxicol* 20: 45–52. DOI: [10.1080/10915810116904](https://doi.org/10.1080/10915810116904)
- Kamijo Y, Soma K, Kokuto M, Ohbu M, Fuke C, Ohwada T (2003) Hepatocellular injury with hyperaminotransferasemia after cresol ingestion. *Arch Pathol Lab Med* 127: 364–366
- Kavlock RJ (1990) Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology* 41: 43–59. DOI: [10.1002/tera.1420410106](https://doi.org/10.1002/tera.1420410106)
- Kitagawa A (2001) Effects of cresols (o-, m-, and p-isomers) on the bioenergetic system in isolated rat liver mitochondria. *Drug Chem Toxicol* 24: 39–47. DOI: [10.1081/dct-100103084](https://doi.org/10.1081/dct-100103084)
- Koizumi M, Noda A, Ito Y, Furukawa M, Fujii S, Kamata E, Ema M, Hasegawa R (2003) Higher susceptibility of newborn than young rats to 3-methylphenol. *J Toxicol Sci* 28: 59–70. DOI: [10.2131/jts.28.59](https://doi.org/10.2131/jts.28.59)
- Kubo T, Urano K, Utsumi H (2002) Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J Health Sci* 48: 545–554. DOI: [10.1248/jhs.48.545](https://doi.org/10.1248/jhs.48.545)
- Lau SS, Monks TJ, Everitt JI, Kleymenova E, Walker CL (2001) Carcinogenicity of a nephrotoxic metabolite of the “nongenotoxic” carcinogen hydroquinone. *Chem Res Toxicol* 14: 25–33. DOI: [10.1021/tx000161g](https://doi.org/10.1021/tx000161g)

- Laube B, Michaelsen S, Meischner V, Hartwig A, Epe B, Schwarz M (2019) Classification or non-classification of substances with positive tumor findings in animal studies: guidance by the German MAK Commission. *Regul Toxicol Pharmacol* 108: 104444. DOI: [10.1016/j.yrtph.2019.104444](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104444)
- Lewalter J, Rettenmeier AW, Leng G (2003) Kresol (alle Isomeren). In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*, 11. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb131977ismd0011](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb131977ismd0011)
- Li Y, Qu M, Sun L, Wu Y, Chen Y, Chen H, Kong Z, Liu Z (2005) Genotoxicity study of phenol and o-cresol using the micronucleus test and the comet assay. *Toxicol Environ Chem* 87: 365–372. DOI: [10.1080/02772240500043264](https://doi.org/10.1080/02772240500043264)
- Miyachi T, Tsutsui T (2005) Ability of 13 chemical agents used in dental practice to induce sister-chromatid exchanges in Syrian hamster embryo cells. *Odontology* 93: 24–29. DOI: [10.1007/s10266-005-0055-8](https://doi.org/10.1007/s10266-005-0055-8)
- Morinaga Y, Fuke C, Arai T, Miyazaki T (2004) Quantitative analysis of cresol and its metabolites in biological materials and distribution in rats after oral administration. *Leg Med (Tokyo)* 6: 32–40. DOI: [10.1016/j.legalmed.2003.08.005](https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2003.08.005)
- NLM (National Library of Medicine) (2019 a) Orthocresol. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/95-48-7>, abgerufen am 03 Mai 2019
- NLM (National Library of Medicine) (2019 b) Metacresol. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/108-39-4>, abgerufen am 03 Mai 2019
- NLM (National Library of Medicine) (2019 c) p-Cresol. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/106-44-5>, abgerufen am 03 Mai 2019
- NLM (National Library of Medicine) (2019 d) Phenol. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/108-95-2>, abgerufen am 27 Feb 2019
- NTP (National Toxicology Program) (1992 a) NTP Report on the toxicity studies of cresols (CAS Nos 95-47-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). NTP Tox 9. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox009.pdf, abgerufen am 17 Nov 2018
- NTP (National Toxicology Program) (1992 b) Final report on the reproductive toxicity of meta-/para-cresol (MPCRE) (CAS No. 1319-77-3) in CD-1 Swiss mice. Volume 1. NTIS/PB92191741. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB92191741.xhtml>, abgerufen am 23 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1992 c) Final report on the reproductive toxicity of ortho-cresol (OCRE) in CD-1 Swiss mice II. Volume 1. NTIS/PB92176890. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB92176890.xhtml>, abgerufen am 23 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (2008) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of cresols (CAS No. 1319-77-3) in male F344/N rats and female B6C3F1 mice (feed studies). NTP TR 550. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr550.pdf, abgerufen am 19 Nov 2018
- Ogata N, Matsushima N, Shibata T (1995) Pharmacokinetics of wood creosote: glucuronic acid and sulfate conjugation of phenolic compounds. *Pharmacology* 51: 195–204. DOI: [10.1159/000139335](https://doi.org/10.1159/000139335)
- Oglesby LA, Ebron-McCoy MT, Logsdon TR, Copeland F, Beyer PE, Kavlock RJ (1992) In vitro embryotoxicity of a series of para-substituted phenols: structure, activity, and correlation with in vivo data. *Teratology* 45: 11–33. DOI: [10.1002/tera.1420450103](https://doi.org/10.1002/tera.1420450103)
- Opdyke DLJ (1974) *Fragrance raw materials monographs*. p-Cresol. *Food Cosmet Toxicol* 12: 389–390
- Palmatier RN, Henry T, Rennard SI, Beckmann JD (1997) Induction and prevention of squamous transformation of bronchial epithelial cells by phenolic compounds. *Xenobiotica* 27: 1201–1214. DOI: [10.1080/004982597239796](https://doi.org/10.1080/004982597239796)
- Roberts MS, Anderson RA, Swarbrick J (1977) Permeability of human epidermis to phenolic compounds. *J Pharm Pharmacol* 29: 677–683. DOI: [10.1111/j.2042-7158.1977.tb11434.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11434.x)
- Sanders JM, Bucher JR, Peckham JC, Kissling GE, Hejtmančík MR, Chhabra RS (2009) Carcinogenesis studies of cresols in rats and mice. *Toxicology* 257: 33–39. DOI: [10.1016/j.tox.2008.12.005](https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.12.005)
- Schwarz M, Thielmann HW, Meischner V, Fartasch M (2015) Relevance of the mouse skin initiation-promotion model for the classification of carcinogenic substances encountered at the workplace. *Regul Toxicol Pharmacol* 72: 150–157. DOI: [10.1016/j.yrtph.2015.03.014](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.014)
- Seidenari S, Manzini BM, Danese P (1991) Contact sensitization to textile dyes: description of 100 subjects. *Contact Dermatitis* 24: 253–258. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1991.tb01718.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1991.tb01718.x)

- Sharp DW (1978) The sensitization potential of some perfume ingredients tested using a modified Draize procedure. *Toxicology* 9: 261–271. DOI: [10.1016/0300-483x\(78\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0300-483x(78)90009-4)
- Stouten H (1998) Cresols (o-, m-, p). DECOS and SCG basis for an occupational standard, *Arbete och Hälsa*, Bd 27. Arbetslivsinstitutet, Solna. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/4176/1/ah1998_27.pdf, abgerufen am 02 Jan 2015
- Thompson DC, Perera K, Fisher R, Brendel K (1994) Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 125: 51–58. DOI: [10.1006/taap.1994.1048](https://doi.org/10.1006/taap.1994.1048)
- Thompson DC, Perera K, London R (1996) Studies on the mechanism of hepatotoxicity of 4-methylphenol (p-cresol): effects of deuterium labeling and ring substitution. *Chem Biol Interact* 101: 1–11. DOI: [10.1016/0009-2797\(96\)03707-6](https://doi.org/10.1016/0009-2797(96)03707-6)
- Uzhdavini ER, Astaf'yeva IK, Mamayeva AA, Bakhtizina GZ (1972) [Inhalation toxicity of o-cresol]. *Tr Ufimskogo Nauchno-Issledovatel'skogo Inst Gig Prof Zabol* 7: 115–119
- WHO (World Health Organization) (1995) Cresols. IPCS, Environmental Health Criteria 168. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc168.htm>, abgerufen am 14 Jan 2015
- Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT (2000) Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Environ Mol Mutagen* 36: 163–194. DOI: [10.1002/1098-2280\(2000\)36:3<163::AID-EM1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1098-2280(2000)36:3<163::AID-EM1>3.0.CO;2-P)
- Yamano T, Ichihara M, Shimizu M, Noda T, Tsujimoto Y (2007) Immunomodulatory effects of mono-, di-, and trimethylphenols in mice. *Toxicology* 232: 132–137. DOI: [10.1016/j.tox.2006.12.021](https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.12.021)
- Yan Z, Zhong HM, Maher N, Torres R, Leo GC, Caldwell GW, Huebert N (2005) Bioactivation of 4-methylphenol (p-cresol) via cytochrome P450-mediated aromatic oxidation in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 33: 1867–1876. DOI: [10.1124/dmd.105.006387](https://doi.org/10.1124/dmd.105.006387)