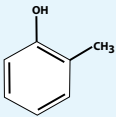
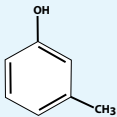



Richtwerte für Kresole in der Innenraumluft

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

1 Stoffidentifikation [1,2]

	o-Kresol	m-Kresol	p-Kresol	Kresol-Gemisch
Rationeller Name	2-Methylphenol	3-Methylphenol	4-Methylphenol	Methylphenole
Synonyme	2-Hydroxytoluol 1-Methyl-2-hydroxybenzol	3-Hydroxytoluol 1-Methyl-3-hydroxybenzol	4-Hydroxytoluol 1-Methyl-4-hydroxybenzol	Hydroxytoluol Methylhydroxybenzol
CLP-Index-Nr.	604-004-00-9	604-004-00-9	604-004-00-9	604-004-00-9
EG-Nr.	202-423-8	203-577-9	203-398-6	215-293-2
CAS-Nr.	95-48-7	108-39-4	106-44-5	1319-77-3
Summenformel	C ₇ H ₈ O	C ₇ H ₈ O	C ₇ H ₈ O	C ₇ H ₈ O
Strukturformel				

1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften [1]

	o-Kresol	m-Kresol	para-Kresol
Molekulargewicht (g/mol):	108,14	108,14	108,14
Schmelzpunkt (°C):	30,9	12,2	34,7
Siedepunkt (°C):	191	202	202
Dichte (g/cm ³ , 25°C):	1,14	1,03	1,15
Dampfdruck (hPa, 25°C):	0,39 [3]	0,19 [3]	0,15 [3]
Wasserlöslichkeit (g/l, 25°C):	26	23	22
Verteilungskoeff. (log KOW):	1,95	1,96	1,94
Umrechnung (25°C):	1 ml/m ³ = 4,4 mg/m ³		

1.2 Stoffeigenschaften, Produktion und technische Anwendung

Bei o- und p-Kresol handelt es sich um weiße kristalline Feststoffe, bei m-Kresol um eine gelbliche Flüssigkeit mit einem stechenden, phenolartigem Geruch. Die weltweite Jahresproduktion im Jahr 2000 betrug 28.500 Tonnen m-Kresol, 59.500 Tonnen p-Kresol und 128.000 Tonnen m/p-Kresol-Gemisch, für o-Kresol findet sich eine Angabe von 38.000 Tonnen in 1987 [4, 5].

o-Kresol dient als Lösungsmittel, zur Desinfektion und als Ausgangsstoff für die Herstellung von Herbiziden und Insektiziden [6]. Aus p-Kresol wird vor allem nach Alkylierung mit Isobuten Butylhydroxytoluol (BHT) hergestellt, das als Antioxidans und Alterungsschutzmittel für Kunststoffe, Schmieröle und Nahrungsmittel verwendet wird. m-Kresol findet Anwendung bei der Herstellung von Explosivstoffen, von Duftstoffen bzw. Parfüm oder bestimmter Kontaktherbizide und -insektizide. Mischungen aus m- und p-Kresolen dienen auch zur Herstellung von Trikresylphosphaten und Diphenylkresylphosphaten, die als Flammenschutzmittel und Weichmacher in PVC und anderen Kunststoffen eingesetzt werden [6].

Tab. 1 Vorkommen von Kresolen in der Luft ausgewählter Innenräume in Deutschland

Innenraum	N	BG [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	n > BG (% > BG)	Median [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	95. Perzentil [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Maximalwert [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
o-Kresol Büro, Wohnung, Schule, Kita u. a. 2002-06 [8]	78	1	9 (12)	<1	2,5	427
m-/p-Kresol Büro, Wohnung, Schule, Kita u. a. 2002-06 [8]	21	1	1 (5)	<1	<1	2
o-,m-,p-Kresol Büros (78), Wohnungen (25), Schulen + Kitas (23) 2004-09 [9]	142	1	6 (4)	<1	<1	18

2 Exposition

Kresole kommen in Pflanzenölen, in Petroleum und im Kohleteer vor und werden durch vulkanische Aktivitäten freigesetzt. Kresole entstehen bei Verbrennungsvorgängen, zum Beispiel in Abfallverbrennungsanlagen, beim Verbrennen von Kohle, Holz oder Kraftfahrzeugkraftstoffen sowie beim Tabakrauchen [6]. Die mittlere Kresol-Konzentration nach dem Rauchen von 6 Zigaretten verschiedener Marken in einem Innenraum (45 m^3) bewegte sich zwischen $0,17\text{-}3,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [7].

2.1 Innenraumluft

Bei einer Nachweisgrenze um $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lassen sich Kresole in der Innenraumluft nur selten nachweisen. **■ Tabelle 1** enthält überwiegend anlassbezogene Kresol-Messungen aus Deutschland, die in verschiedenen, zumeist 8 Stunden lang ungelüfteten Innenräumen (Wohnungen, Büros, Schulen u. a.) stattfanden. Die Probenahme erfolgte hierbei mit unterschiedlichen Sammelmedien (Tenax, Aktivkohle, XAD-2 bzw. -7 und Anasorb).

In einem alten Kasernengebäude, das nach Umbau Teil eines neu gebauten Bürokomplexes geworden war, wurden aufgrund von geruchlichen Auffälligkeiten Messungen durchgeführt. In dem Gebäude, in dem Wände von Sanitärräumen mit Teeranstrichen versehen worden waren, wurden Kresol-Konzentrationen bis $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen. Nach Sanierung dieser Sanitärräume lagen die Messwerte zwischen $1\text{-}3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In Räumen ohne Teeranstriche ließen sich keine Kresole nachweisen (Nachweisgrenze $\leq 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [10]. In einem Musikraum einer Schule betrug

die Konzentration an o-, m- und p-Kresol $27 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [11]. Nach dem Verlegen eines neuen PVC-Bodenbelags fanden sich $95 \mu\text{g}$ Phenol und $20 \mu\text{g}$ m/p-Kresol/ m^3 in der Raumluft einer Kindertagesstätte [12]. Der Bodenbelag enthielt Triphenyl- und Trikresylphosphat als Weichmacher oder Flammenschutzmittel.

2.2 Lebensmittel und Getränke

Kresole kommen als natürlicher Bestandteil von Pflanzen und als Produkt mikrobieller Aktivitäten vor. Kresole wurden in nicht genannten Konzentrationen in Nahrungsmitteln wie Tomaten, gekochtem Spargel, Käse, Butter, Rotwein, rohem und geröstetem Kaffee, schwarzem Tee, Tabak und Tabakrauch gefunden [13]. p-Kresol wurde in fermentierten Soja-Produkten in Konzentrationen zwischen $0,052\text{-}0,0673 \text{ mg}/\text{kg}$ [14] und o-Kresol in Großaugenhering in mittleren Konzentrationen von $0,0186 \text{ mg}/\text{kg}$ [15] gefunden. In verschiedenen schottischen und anderen Whiskeysorten, Kognak, Armagnac, Brandy und weißem und braunen Rum wurden Kresolkonzentrationen von $0,04\text{-}0,9 \text{ mg}/\text{kg}$ gefunden [16].

3 Toxikokinetik

Kresole können inhalativ, dermal oder oral aufgenommen werden. Quantitative Angaben zur Resorption eingeatmeter Kresole liegen nicht vor.

Kresole werden im Wesentlichen mit Glucuronsäure oder Sulfaten konjugiert und mit dem Urin ausgeschieden [6]. Bei Kaninchen wurden 60-70% der Dosis nach oraler Gabe von 100 oder 200 mg o-, m- oder p-Kresol/kg Körpergewicht

als Konjugate der Glucuronsäure und 10-15% als Konjugate der Schwefelsäure im Urin gefunden. 75-90% der aufgenommenen Menge wurden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden [17]. In geringem Maße schieden Kaninchen nach o- als auch nach m-Kresol-Gabe konjugiertes 2,5-Dihydroxytoluol und nach p-Kresol-Gabe konjugierte p-Hydroxybenzoesäure aus [18]. Hingegen wird bei Ratten m-Kresol vorzugsweise mit Sulfaten und p-Kresol mit Glucuronsäure verstoffwechselt [19]. Kresole werden nicht nur in den Harn, sondern auch in die Galle ausgeschieden, wobei der größere Teil der dabei ausgeschiedenen Kresole der enterohepatischen Zirkulation unterliegt [20].

Beim Menschen wurden nach oraler Aufnahme von p-Kresol überwiegend Glucuronsäure-Konjugate, aber auch freies Kresol im Urin nachgewiesen [21]. An menschlichen Lebermikrosomen konnte gezeigt werden, dass die Oxidierung der Methylgruppe von p-Kresol zu einer reaktiven Chinomethid-Verbindung führt [22].

Bei Arbeitern, die mit der Destillation von Phenolfractionen aus Teer beschäftigt waren, wurde $58,6 \text{ mg}$ p-Kresol und $76,9 \text{ mg}$ o-Kresol/l Urin nachgewiesen (nicht exponierte Arbeiter: $25,7 \text{ mg}/\text{l}$ p-Kresol bzw. $68,1 \text{ mg}/\text{l}$ o-Kresol). Bei den exponierten Arbeitern wurde eine Exkretion von p- und o-Kresol von $2,4$ bzw. $3,3 \text{ mg}/\text{Stunde}$ mit dem Urin ermittelt (Expositionsbedingungen nicht bekannt). Die höchste Urinkonzentration fand sich 2 Stunden nach Schichtende [23]. Eine Untersuchung auf konjugierte Kresolverbindungen erfolgte nicht.

4 Gesundheitliche Wirkungen

Die Datenlage zur inhalativen Wirkung von Kresolen ist nicht sehr umfangreich und umfasst vorwiegend tierexperimentelle Untersuchungen. Wesentliche inhalative Wirkungen der Kresole stellen Reizwirkungen und neurologische Effekte bei Mensch und beim Tier dar, ferner Schädigungen des Blutbildes und der Leber. Die isomeren Kresole zeigen bei akuter Einwirkung ein weitgehend übereinstimmendes lokales und systemisches Schädigungsmuster. Das p-Kresol erwies sich bei in-vitro-Untersuchungen im Lebergewebe der Ratte als 5-10fach giftiger als o- oder m-Kresol [24].

4.1 Wirkungen im Atemtrakt

Nach einer inhalativen Kurzzeitexposition gegenüber 6 mg o-Kresol/m³ traten bei 8 von 10 Probanden Schleimhautreizungen im Nasen- und Rachenbereich auf [25]. Angaben zur Reinheit des eingesetzten o-Kresols und zur Dauer der Exposition fehlen.

Mäuse reagierten auf eine Exposition gegenüber durchschnittlich 50 mg o-Kresol (Aerosol)/m³ über 2 Stunden pro Tag, 6 Tage pro Woche für einen Monat mit Reizungen im Atemtrakt bis hin zu Ödemen, vereinzelt wurden Hämorrhagien in der Lunge beobachtet [25].

In einer subchronischen inhalativen Studie wurden Ratten einer durchschnittlichen Konzentration von 9 mg o-Kresol/m³ über 4 Monate (jeweils 2 Monate 4 oder 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) ausgesetzt. Histologisch zeigten sich irritative und entzündliche Veränderungen im oberen Atemtrakt und Ödeme und perivaskuläre Sklerosen in der Lunge. Nähere Angaben u. a. zur Versuchsdurchführung, zur Zahl der verwendeten Tiere sowie zum Tierstamm fehlen [25].

Wirkungen im Atemtrakt traten auch bei Fütterungsstudien auf. Im Rahmen des US-amerikanischen nationalen Toxikologieprogramms (NTP) wurden Untersuchungen mit subakuter, subchronischer und chronischer oraler Gabe von Kresolen durchgeführt (■ Tab. 2). Veränderungen im Bereich der Schleimhautepithelien der Nase fanden sich nach oraler Gabe von p-Kresol und dem m-/p-Kresolgemisch.

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1061–1068 DOI 10.1007/s00103-012-1506-3
© Springer-Verlag 2012

Richtwerte für Kresole in der Innenraumluft

Zusammenfassung

Zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung setzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK und AOLG Richtwerte für die Innenraumluft fest. Bei der gesundheitlichen Bewertung von Kresolen in der Innenraumluft steht ihre Reizwirkung im Atemtrakt im Vordergrund. Belastbare Inhalationsstudien liegen jedoch nicht vor. Zur gesundheitlichen Bewertung von Kresolen zieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe deshalb Ergebnisse einer neueren Langzeitstudie mit oraler Gabe eines Kresolgemisches an männliche Ratten heran. Als Ausgangspunkt wählt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine Benchmarkdosis BMDL₁₀ von 13,9 mg Kresole/kg Körpergewicht und Tag, die die US-amerikanische Behörde ATSDR abgeschätzt hatte. Die Pfad-zu-Pfad-Umrechnung erfolgt unter Zugrundelegung einer Atemrate von 20 m³/d, einem Körpergewicht von 70 kg und einer 50%igen oralen Resorptionsrate bei vollständiger inhalativer Resorp-

tion. Interspeziesunterschiede zwischen Ratte und Mensch werden mit einem Faktor von 10 berücksichtigt. Für die interindividuelle Variabilität wird ein Faktor von 10 und für die besondere Empfindlichkeit von Kindern, die im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere Atemrate aufweisen, ein Faktor von 2 verwendet. Hinweise, die eine ausgeprägtere Reizwirkung in den Atemwegen bei inhalativer im Vergleich zur oralen Exposition annehmen lassen, wurden mit einem zusätzlichen Faktor von 2 berücksichtigt. Damit ergibt sich (gerundet) ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 0,05 mg Kresole/m³ und ein Richtwert I (Vorsorgewert) von 0,005 mg Kresole/m³.

Schlüsselwörter

Kresole · Innenraumluft · Irritation · BMDL₁₀ · Richtwert

Indoor air guide values for cresols

Abstract

The Ad-hoc Working Group on Indoor Guidelines of the Indoor Air Hygiene Committee and of the Supreme State Health Authorities in Germany is issuing indoor air guide values to protect public health. For health evaluation of cresols in indoor air upper airway irritation was seen as critical effect. Unfortunately, valid inhalation studies were not available. Therefore, results of a recent oral long term study with a mixture of cresols in male rats were used. The Working Group selected a BMDL₁₀ of 13.9 mg cresols per kg body weight and day assessed by US-ATSDR as a point of departure. A path-to-path-extrapolation involved a breathing rate of 20 m³ per day, a body weight of 70 kg and an oral resorption rate

of 50%. A factor of 10 each for interspecies and intraspecies variability, respectively, and a modifying factor of 2 regarding physiological differences in children were applied. Since data from inhalation studies indicated more pronounced airway irritation than data from oral studies an additional factor of 2 was introduced. A health hazard value (RW II) of 0.05 mg cresols/m³ and a precautionary value (RW I) of 0.005 mg cresols/m³ are recommended.

Keywords

Cresols · indoor air · irritation · BMDL₁₀ · guide value

Im Rahmen einer 28-Tagesstudie wurden jeweils 5 männliche oder weibliche F344-Ratten bzw. B6C3F1-Mäuse mit o-, m-, p-Kresol oder einem m-/p-Kresolgemisch (60:40) gefüttert. Bei den männlichen oder weiblichen Ratten traten nach p-Kresolgabe von 256 bzw. 242 mg/kg Körpergewicht bzw. nach m-/p-Gemischgabe bei 261 bzw. 95 mg/kg Körpergewicht Hyperplasien im respiratorischen Epi-

thel auf. Bei männlichen oder weiblichen Mäusen zeigten sich vergleichbare Effekte nach p-Kresolgabe bei 163 bzw. 60 mg/kg Körpergewicht bzw. bei m-/p-Gabe bei 1.880 bzw. 471 mg/kg Körpergewicht (■ Tab. 2). Ab 66 mg/kg Körpergewicht m-Kresol-Gabe wurde zudem eine Erhöhung des Lebergewichtes festgestellt [26].

Im einer 13-Wochenstudie wurden jeweils 20 männliche oder weibliche F344-

Tab. 2 Ergebnisse von Untersuchungen an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen zu Wirkungen einer subakuten, subchronischen oder chronischen oralen Exposition gegenüber Kresolen [26, 27]

Studie	Tierart	Studien-dauer	Isomer	Geschlecht (Anzahl)	Dosis (mg/kg KG)	Wirkung
NTP 1992	F344 Ratten	28 Tage	o-Kresol	m + w (5)	0, 27, 87, 270, 860, 2.600 0, 27, 90, 270, 880, 2.500	Keine Histopathologie durchgeführt. Zunahme des Organgewichts von Leber und Niere ab ca. 270 mg/kg (m)
			m-Kresol	m + w (5)	0, 25, 85, 250, 870, 2.470 0, 25, 82, 250, 860, 2.300	Zunahme des Lebergewichtes ab ca. 870/860 mg/kg (m/w).
			p-Kresol	m + w (5)	0, 25, 87, 260, 840, 2.200 0, 25, 83, 240, 770, 2.060	Hyperplasien im respiratorischen Epithel jeweils bei einem Tier/Geschlecht (Dosis: 260/240 mg/kg), bei einem w Atrophie des nasalen Epithel (Dosis: 240 mg/kg).
			m(60%)/p(40%)	m + w (5)	0, 26, 90, 260, 880, 2.600 0, 27, 95, 270, 890, 2.570	Hyperplasien im respiratorischen Epithel traten bei 5 m bzw. 3 w auf (Dosis: 260/95 mg/kg).
	B6C3F1Mäuse	28 Tage	o-Kresol	m + w (5)	0, 66, 190, 560, 1.650, 4.480 0, 82, 280, 760, 1.670, 5.000	Zunahme des Lebergewichtes ab 560/760 mg/kg (m/w)
			m-Kresol	m + w (5)	0, 53, 190, 520, 1.700, 4.700 0, 66, 210, 650, 2.100, 4.900	Zunahme des Lebergewichtes ab 66 mg/kg bei w
			p-Kresol	m + w (5)	0, 50, 160, 470, 1.400 0, 60, 210, 560, 1.600	Als minimal eingestufte Hyperplasien im respiratorischen Epithel jeweils bei 3 m bzw. 1 w (Dosis: 160/60 mg/kg).
			m(60%)/p(40%)	m + w (5)	0, 50, 160, 470, 1.500, 4.700 0, 65, 200, 600, 1.900, 4.700	Hyperplasien im respiratorischen Epithel jeweils bei 1 m bzw. 3 w (Dosis: 1.900/470 mg/kg).
NTP 1992	F344 Ratten	13 Wochen	o-Kresol	m + w (20)	0, 130, 250, 510, 1.070, 2.030 0, 130, 260, 510, 1.000, 2.000	Verminderte Zellbildung im Bereich des Knochenmarks in der höchsten Dosisgruppe (2 m) bzw. ab 510 mg/kg (1 w) auf.
			m(60%)/p(40%)	m + w (20)	0, 120, 240, 490, 990, 2.000 0, 130, 250, 510, 1.000, 2.100	Hyperplasien im respiratorischen Epithel: 3m/1w sowie Hyperplasien im Bereich der Nasendrüsen: 3 m/ 2 w (Dosis in beiden Fällen: 120/130 mg/kg).
			o-Kresol	m + w (10)	0, 200, 400, 800, 1.700, 2700 0, 240, 500, 940, 1.700, 3.200	Hyperplasien traten im Bereich des Vormagens in den Hochdosisgruppen auf.
			m(60%)/p(40%)	m + w (10)	0, 100, 190, 400, 780, 1.500 0, 120, 240, 470, 920, 1.700	Hyperplasien im respiratorischen Epithel jeweils bei 4 m bzw. 3 w (Dosis: 780/470 mg/kg).
NTP 2008	F344 Ratten	2 Jahre	m(60%)/p(40%)	m (50)	0, 70, 230, 720	Schuppige Metaplasien im nasalen respiratorischen Epithel (Inzidenz: 0/50, 1/50, 8/50, 40/50) Entzündungen (Inzidenz: 17/50, 19/50, 19/50, 28/50)
				B6C3F1Mäuse	2 Jahre	m(60%)/p(40%)

Ratten bzw. 10 männliche oder 10 weibliche B6C3F1-Mäuse jeweils mit o-Kresol sowie einem m-/p-Kresolgemisch gefüttert. Bei den männlichen oder weiblichen Ratten traten nach m-/p-Gemischgabe von 126 bzw. 129 mg/kg Körpergewicht Hyperplasien im respiratorischen Epithel auf. Bei den männlichen oder weiblichen Mäusen zeigten sich vergleichbare

Effekte nach m-/p-Gabe von 776 bzw. 472 mg/kg Körpergewicht (s. **Tab. 2**). Die Häufigkeit der Hyperplasien der Nasendrüsen nach m-/p-Kresolgabe betrug bei den männlichen Ratten: 0/10; 3/10; 8/10; 10/10; 9/10; 9/10. Bei den weiblichen Ratten betrug die Inzidenz 0/10; 2/10; 6/10; 10/10; 8/10; 6/10. Die Hyperplasie-Inzidenz im respiratorischen Epithel betrug

bei den männlichen Ratten 0/10; 3/10; 8/10; 10/10; 8/10; 10/10 und den weiblichen Ratten 3/10; 1/10; 5/10; 9/10; 8/10; 10/10 [26].

Anknüpfend an die 28-Tage- und 13-Wochenstudie wurden im Rahmen einer 105-Wochenfütterungsstudie 50 männliche F344-Ratten täglich gegenüber 0, 70, 230 oder 720 mg m-/p-Kresolgemisch (60:40)/kg Körpergewicht so-

wie 50 weibliche B6C3F1-Mäuse gegenüber 0, 100, 300, 1.040 m-/p-Kresolgemisch/kg Körpergewicht exponiert. Die Geschlechtsauswahl wird im Bericht nicht näher begründet; während bei den Voruntersuchungen bei den Mäusen die weiblichen Tiere eindeutig eine größere Empfindlichkeit im Bereich des respiratorischen Epithels gezeigt hatten, war bei den Ratten keine eindeutige Präferenz erkennbar. Bereits ab der niedrigsten Expositions-dosis nahm im nasalen respiratorischen Epithel der Ratten die Inzidenz von Hyperplasien (3/50, 17/50, 31/50, 47/50) signifikant zu, die Inzidenz schuppiger Metaplasien war ab der zweithöchsten Dosis (0/50, 1/50, 8/50, 40/50) und die Inzidenz von Entzündungen ab der höchsten Dosis (17/50, 19/50, 19/50, 28/50) signifikant erhöht. Bei den weiblichen B6C3F1-Mäusen nahm die Anzahl der bronchiolären Hyperplasien ab der niedrigsten Expositions-dosis signifikant und dosisabhängig zu (0/50, 42/50, 44/49, 47/50) und die der Hyperplasien des nasalen respiratorischen Epithels signifikant ab der mittleren Dosis (0/50, 0/50, 28/49, 45/49) zu. Schuppige Metaplasien des nasalen respiratorischen Epithels traten erst bei der höchsten Dosis auf, wurden aber als nicht signifikant eingestuft (s. **Tab. 2**) [27].

4.2 Neurotoxizität

In der unter 4.1 beschriebenen subchronischen Inhalationsstudie an Ratten führte eine 4monatige Exposition gegenüber 9 mg o-Kresol/m³ zu einer Abnahme des Verteidigungsreflexes sowie zu einer verlängerten sedierenden Wirkung nach Gabe von Hexanol (Expositionsbedingungen nicht näher beschrieben) [25].

Neugeborene Ratten erhielten vom 4. – 21. Tag über eine Schlundsonde täglich 30, 100 oder 300 mg m-Kresol/kg Körpergewicht. Bei einigen Ratten traten neurotoxische Zeichen (tiefe Atmung, Überempfindlichkeit bei Berührung, Tremor) bei 100 mg/kg KG und Tag auf. Im weiteren Verlauf dieser Studie erhielten diese Ratten täglich 0, 100, 300 oder 1000 mg m-Kresol/kg Körpergewicht. Bei 1.000 mg/kg zeigte sich Schütteln oder Speichelfluss. Klinische Chemie, Hämatologie oder mikroskopische Pathologie der wichtigsten

Organe waren unauffällig. Neugeborene Ratten erwiesen sich gegenüber m-Kresol 3-10fach empfindlicher als die 5 Wochen alten Ratten [28].

In einer 13-wöchigen Studie an jeweils 10 männlichen oder 10 weiblichen CD-Ratten, die gegen o-, m- oder p-Kresol oral exponiert wurden (Dosen: o-Kresol 0, 50, 175, 450 oder 600 mg/kg KG, m-Kresol 0, 50, 150 oder 450 mg/kg KG, p-Kresol 0, 50, 175 oder 600 mg/kg) wurden Zuckungen bei Dosen ab 450 mg Kresol/kg KG und Tag beobachtet. Überaktivität, beschleunigte Atmung und vermehrter Speichelfluss wurde vereinzelt für alle Kresoliso-mere ab der niedrigsten Dosis von 50 mg/kg KG beobachtet [29].

4.3 Kanzerogenität / Mutagenität

In einer 20-wöchigen Fütterungsstudie wurden 1.415 mg p-Kresol/kg Körpergewicht und Tag an Hamster verfüttert. In der Studie wurden einige geringe bis mittelgradige Hyperplasien im Magenbereich gefunden [30].

In der in Abschnitt 4.1 beschriebenen Langzeitstudie zeigte sich bei den B6C3F1-Mäusen eine signifikante Zunahme von schuppigen Magenpapillomen (0/50, 1/50, 1/49, 10/50) in der höchsten Dosisgruppe von 1040 mg/kg KG und Tag [27].

Mutagenitätstests an Salmonella typhimurium ergaben keine positiven Effekte. Chromosomale Abberationen und Schwesterchromatidaustausch verursacht durch o- oder p-Kresol bzw. 1:1:1-Mischungen konnte allerdings mit Hilfe von CHO-Zellsystemen gezeigt werden. In vivo gab es keine Hinweise auf gentoxische Effekte [3].

4.4 Reproduktionstoxizität

Bei einer 2-Generationen-Studie mit jeweils 25 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe (Schlundsonden-Fütterung, o-, m- oder p-Kresol in einer Dosis von jeweils 0, 30, 175, 450 mg/kg Körpergewicht) konnten keine histologischen Veränderungen oder Effekte auf Reproduktionsparameter gezeigt werden [31].

In einer oralen Studie mit ebenfalls 25 Sprague-Dawley-Ratten/Gruppe (Schlundsonde: 0, 30, 175, 450 mg o-, m-

oder p-Kresol/kg Körpergewicht), die an den Trächtigkeitstagen 6-15 durchgeführt wurde, zeigten sich leichte fetotoxische Effekte bei der höchsten o- und p-Kresoldosis. Bei Neuseeland-Kaninchen (14 Tiere/Gruppe, Dosismengen: 0, 5, 50, 10 mg/kg Körpergewicht) wurden in einer oralen Studie an den Trächtigkeitstagen 6-18 in der höchsten o-Kresoldosis leichte fetotoxische Effekte beobachtet [32].

4.5 Geruchswahrnehmung

Aus einer älteren Studie liegt für die Geruchswahrnehmungsschwelle eine Angabe von 1 µg p-Kresol/m³ vor [33]. In einer neueren Studie wurden als Geruchsschwellenwert für o-, m- oder p-Kresol 1,3, 0,5 bzw. 0,2 µg/m³ genannt [34].

5 Bewertung

Toxische Wirkungen von o-, m- oder p-Kresol oder Kresolgemischen (meist m- und p-Kresol) treten sowohl nach Inhalation als auch nach oraler Aufnahme vor allem in den Atemwegen und im Nervensystem auf. Reizwirkungen im Atemtrakt durch eingeatmete Kresole sind beim Menschen und tierexperimentell belegt.

Nach wiederholter oraler Gabe von Kresolen zeigten sich in subakuten, subchronischen und chronischen Studien an Ratten und Mäusen vor allem Hyperplasien im respiratorischen Epithel der Nase. Der Schweregrad der Läsionen nahm dosisabhängig sowohl bei den subchronischen wie der chronischen Studie zu [26, 27]. In der Langzeitstudie an männlichen Ratten traten auch Metaplasien auf [27]. Auf der Basis dieser Langzeitstudien stuft US-NTP 2008 das Krebs erzeugende Potenzial des untersuchten m- und p-Kresol-Gemisches bei Ratten als fragwürdig („equivocal“) ein [27]. Eine signifikante Zunahme von schuppigen Magenpapillomen in der höchsten Dosisgruppe der Langzeitstudie an Mäusen bezeichnete NTP als „some evidence of carcinogenic activity“ des m- und p-Kresolgemisches.

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben schwach positive Wirkungen in vitro. In-vivo-Untersuchungen sowie ein Dominant-Letal-Test fielen negativ aus. Angesichts dieser Befunde sah die MAK-Kommission keine Notwendigkeit einer Ein-

stufung von Kresolen als Keimzellmutagen [35].

Kresole weisen auch eine tumorpromovierende Wirkung nach dermalen Applikation auf. Angesichts dieser Daten ordnete die Deutschen Forschungsgemeinschaft Kresole vorläufig der Kanzerogenitätskategorie 3A zu [36, 37].

5.1 Bestehende Regelungen

In Dänemark, Norwegen, Finnland, Frankreich sowie in den USA gilt ein Arbeitsplatzgrenzwert von 22 mg Kresole/m³ [38 – 41, 6].

Der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Arbeitsplatzexpositionsgrenzen [3] stellte unter Verweis auf die subakute und subchronische Inhalationsstudie von Uzdavini et al. [25] fest, dass sich aus beiden Studien kein NOAEL ableiten lässt. Nach Auffassung des Ausschusses legen diese Studien aber nahe, dass der bisherige Arbeitsplatzgrenzwert von 22 mg/m³ zu hoch angesetzt sei [3].

Die schwedische Arbeitsschutzbehörde hat 2011 den Arbeitsplatzgrenzwert für Kresole auf 4,5 mg/m³ abgesenkt [42].

5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Belastbare Erfahrungen zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeter Kresole beim Menschen liegen nicht vor. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte zieht deshalb Ergebnisse tierexperimenteller Studien für die Ableitung von Richtwerten für Kresole in der Innenraumluft heran. In einer subchronischen Inhalationsstudie zeigten sich deutliche Reizwirkungen im Atemtrakt [25]. Diese Studie ist allerdings nur unzureichend dokumentiert und kann lediglich unterstützend herangezogen werden.

Als geeignet sieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte eine chronische orale Studie [27] mit einem m-/p-Kresolgemisch (60%:40%) an. Diese Studie erfüllt die Klimisch-Kategorie 1 [43]. Als wesentlicher Befund nach oraler Langzeitgabe dieses m- und p-Kresolgemisches traten Hyperplasien, schuppige Metaplasien und Entzündungen des nasalen respiratorischen Epithels auf.

Richtwert II

Gemäß Basisschema geht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft von der niedrigsten beobachteten nachteiligen Wirkungsdosis (lowest observed adverse effect level - LOAEL) aus [44].

In der Langzeitstudie an F344-Ratten nahm nach oraler Gabe von 0, 70, 320 oder 720 mg m-/p-Kresol pro kg Körpergewicht im nasalen respiratorischen Epithel die Inzidenz von Hyperplasien dosisabhängig zu (3/50, 17/50, 31/50, 47/50). Die Inzidenz schuppiger Metaplasien war ab der zweithöchsten Dosis (0/50, 1/50, 8/50, 40/50) und die Inzidenz von Entzündungen ab der höchsten Dosis (17/50, 19/50, 19/50, 28/50) signifikant erhöht [27]. Nach einer Abschätzung der US-amerikanischen Behörde für Gifte und Krankheitserfassung (ATSDR) beträgt die mit einem Zusatzrisiko von 10% (95% unteres Konfidenzintervall) verbundene Benchmarkdosis BMDL₁₀ 13,9 mg/kg und Tag [6]. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe sieht diesen Wert als Ausgangspunkt [44] an.

Zur Ableitung des Richtwertes werden folgende Extrapolationsfaktoren herangezogen: Für die Pfad-zu-Pfad (oral zu inhalativ)-Umrechnung werden als Atemrate 20 m³/Tag und als Körpergewicht 70 kg verwendet [45]. Bei inhalativer Aufnahme wird eine Resorption von 100% angenommen und bei oraler Zufuhr eine 50%ige Resorption [44]. Damit ergibt sich eine LAEC von 13,9 mg/kg d * 70 kg: 20 m³/d * 50/100 = 24 mg/m³. Interspeziesunterschiede zwischen Ratte und Mensch werden mit einem Faktor von 4 * 2,5 berücksichtigt [44]. Für die interindividuelle Variabilität wird ein Faktor von 10 und für die besondere Empfindlichkeit von Kindern, die im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere Atemrate aufweisen, ein Faktor 2 verwendet [44]. Damit ergäbe sich rechnerisch als Richtwert II auf der Basis der NTP-Studie:

24 mg/m³: (4 x 2,5 x 10 x 2) = 0,12 mg/m³. Zum Vergleich führt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine Richtwertableitung auf der Grundlage der subchronischen Inhalationsstudie an Ratten von Uzdavini et al. [25] durch. In dieser Studie betrug die durchschnittliche Exposition 9 mg o-Kresol/m³ an 5 Stunden/Tag, 5 Tagen/Woche

über 4 Monate. Histologisch zeigten sich irritative und entzündliche Veränderungen im Atemtrakt. Für die Extrapolation erfolgt die Umrechnung auf eine kontinuierliche Exposition (von 5 auf 24 Stunden und von 5 auf 7 Tage). Die Umrechnung von einer subchronischen auf eine chronische Exposition erfolgt unter Verwendung eines Faktors 2 [44]. Als Interspezies-Faktor wird ein Faktor von 2,5, für die interindividuelle Variabilität der Reizwirkung ein Faktor von 5 und für die besondere Empfindlichkeit von Kindern ein Faktor von 2 verwendet [44]. Als Richtwert II ergäbe sich rechnerisch aus dieser Studie:

$$9 \text{ mg/m}^3: (24/5 \times 7/5 \times 2 \times 2,5 \times 5 \times 2) = 0,03 \text{ mg/m}^3.$$

Die Ableitung des Richtwertes II auf der Basis der Uzdavini et al.-Studie liegt in der Größenordnung der Ergebnisse der NTP-Studie und stützt damit die erste Ableitung. Die Uzdavini et al.-Studie war allerdings nicht im Original verfügbar und die Informationen aus der Sekundärliteratur sind gering. Aufgrund der unzureichenden Dokumentation wurde diese Studie als alleine nicht ausreichend belastbar angesehen.

In Abwägung der Ergebnisse der beiden Ableitungen berücksichtigt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe die Möglichkeit, dass die Reizwirkung in den Atemwegen bei inhalativer Exposition ausgeprägter sein könnte als nach oraler Gabe, mit einem zusätzlichen Faktor von 2 für die orale Studie und legt fest:

$$\text{Richtwert II} = 0,05 \text{ mg Kresole/m}^3.$$

Richtwert I

Gemäß Basisschema wird der Richtwert I konventionsgemäß durch Teilung des Richtwertes II mit einem Faktor von 10 abgeleitet. Damit ergibt sich:

$$\text{Richtwert I} = 0,005 \text{ mg Kresol/m}^3.$$

--

Derivation of indoor air guide values*: key data			
Substance	Methylphenols (Cresols)		
Parameter	Value / Descriptor	Dimension	Comments
General Information			
CLP INDEX No	604-004-00-9		
EC No	202-423-8 203-577-9 203-398-6 215-293-2		2-Methylphenol 3-Methylphenol 4-Methylphenol Methylphenol mixture
CAS No	95-48-7 108-39-4 106-44-5 1319-77-3		2-Methylphenol 3-Methylphenol 4-Methylphenol 3-/4-Methylphenol mixture (60:40)
CLP CMR Classification	Not classified		
Indoor air guide value status	Final		
Guide value II (RW II - Health hazard value)	0.05	mg/m ³	Sum methylphenols
Guide value I (RW I - Precautionary value)	0.005	mg/m ³	Sum methylphenols
Conversion factor: 1 ml/m ³ =	4.4	mg/m ³	
Year	2012		
Database			
Key study / Author(s) (Year)	NTP-TR 550 (2008)		
Species	F344 rat		
Route/type of study	Oral feed		
Study length	Chronic (105 wks)		
Inhalative exposure duration	n. a.		
Critical endpoint	Squamous metaplasia, inflammation, nasal respiratory epithelium		
POD	BMDL ₁₀		
POD Value	13,9	mg/kg d	
Assessment factors			
Dose-response assessment factor	n. a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n. a.		
Adjusted study length factor	n. a.		
Route-to-route extrapolation factor	20 / 70	m ³ d ⁻¹ / kg	
Adjusted absorption factor (inhalation/oral)	1 / 0.5		Allometric
Interspecies factor	4		Availability
	2.5		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population, kinetic + dynamic
Sensitive population factor	2		Children
Other adjustment factors	2		
Quality of whole database			
Result			
Total assessment factor (TAF)	230		
POD/TAF	0.06	mg/m ³	Calculated value; Rounded value: 0.05
LOAEC - NOAEC	10		

*) referring to the German basic scheme for the derivation of indoor air guide values. Bundesgesundheitsbl 2012;55:279-90; n. a. = not applied

Anmerkungen

Der Text dieser Empfehlung wurde federführend von Herbert Grams mit Beiträgen von Dr. Christoph Baudisch, Dr. Bernhard Link, Dr. Ludwig Müller und Dr. Helmut Sagunski erstellt und von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte im Februar 2012 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im März 2011 abgeschlossen.

Literatur

- WHO (1995) Cresols. Environ Health Criteria 168. World Health Organization, Genf <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc168.htm>
- EU (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen und zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsbl. Europ. Union L 353/1-1355 vom 31.12.2008
- EU-SCOEL (2002) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cresol (all isomers). SCOEL/SUM/96. March 2002. <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=153&langId=en&intPagel=684> (Suchwort: Cresol)
- OECD (2003) m/p-Cresol. Screening Information Data Set (SIDS). UNEP Publications. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/m-p-cresols.pdf>
- OECD (1998) o-Cresol. Screening Information Data Set (SIDS). UNEP Publications. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/95487.pdf>
- US-ATSDR (2008) Toxicological profile for Cresols. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp34.pdf>
- Nelson PR, Kelly SP, Conrad FW (1998) Studies of environmental tobacco smoke generated by different cigarettes. J Air Waste Manag Assoc 48:336-344
- Hofmann H, Plieninger P (2008) Bereitstellung einer Datenbank zum Vorkommen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Raumluft. UBA-FB 001131. <http://www.umweltDaten.de/publikationen/fpdf-I/3637.pdf>
- Baudisch C (2011) Kresolkonzentration in der Innenraumluft. Unveröffentlichte Ergebnisse. Landesamt für Gesundheit und Soziales - Mecklenburg-Vorpommern, Schwerin
- Zenke R (2003) Vorgehen bei innenraumluftbedingten Beschwerden und hygienische Bewertung der Effektivität von Sanierungsmaßnahmen. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald
- Baudisch C (2010) Persönliche Mitteilung. Landesamt für Gesundheit und Soziales - Mecklenburg-Vorpommern, Schwerin
- Marchl D, Kafadaroglu B (2010) Veränderungen des Belastungsspektrums im Innenraum. In: AGÖF (Hrsg.): Umwelt, Gebäude & Gesundheit. Schadstoffe, Gerüche, Sanierung: 62-66. AGÖF, Springe-Eldagsen
- Fiege H (1987) Cresols and xylenols. In: Ullman's encyclopedia of industrial chemistry. Bayer AG Leverkusen, Federal Republic of Germany, 25-29. Zitiert in [6.]
- Chung HY (1999) Volatile components in fermented soybean (glycine max) curds. J Agric Food Chem 47:2690-2696
- Cha YJ, Cadwallader KR (1995) Volatile components in salt-fermented fish and shrimp pastes. J Food Sci 60:19-24
- Lehtonen M (1983) Gas-liquid chromatographic determination of volatile phenols in matured distilled alcoholic beverages. J Assoc Off Anal Chem 66:62-70
- Stouten H (1998) DECOS and SCG Basis for an Occupational Standard. Cresols (o-, m-, p-). Arbete och Hälsa 27:1-48. http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah1998_27.pdf
- Bray HG, Thrope WV, White K (1950) Metabolism of derivatives of toluene. Biochem J 46:275-278
- Morinaga Y, Fuke C, Arai T et al. (2004) Quantitative analysis of cresol and its metabolites in biological materials and distribution in rats after oral administration. Leg Med 6(1):32-40
- WHO (1995) IPCS International Programme on Chemical Safety (INCHEM). Health and Safety Guide No. 168. World Health Organization, Genf
- Ogata N, Matsushima N, Shibata T (1995) Pharmacokinetics of wood creosote: Glucuronic acid and sulfate conjugation of phenolic compounds. Pharmacol 51:195-204
- Yan Z, Zhong HM, Maher N et al. (2005) Bioactivation of 4-methylphenol (p-cresol) via cytochrome P450-mediated aromatic oxidation in human liver microsomes. Drug Metab Dispos 33(12):1867-1876
- Bieniek G (1994) Concentrations of phenol, o-cresol, and 2,5-xyleneol in the urine of workers employed in the distillation of the phenolic fraction of tar. Occup Environ Med 51(5):354-356
- Thompson DC, Perera K, London R (1996) Studies on the mechanism of hepatotoxicity of 4-methylphenol (p-cresol): effects of deuterium labelling and ring substitution. Chem Biol Interact 101:1-11
- Uzhdavini ER, Astafyeva K, Mamayeva AA, Bakhtizina GZ (1972) [Inhalation toxicity of o-cresol.] Tr Ufimskogo Nauchno-Issledovatel'skogo Inst Gig Prof Zabol 7:115-119 (in Russisch). Zitiert in [1]
- NTP (1992) NTP report on the toxicity studies of cresols (CAS Nos. 95-48-7, 108-39-4, 106-44-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. NIH Publication No. 92-3128
- NTP (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. National Toxicology Program. NIH Publication No. 08 5891. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr550.pdf
- Koizumi M, Noda A, Furukawa M et al. (2003) Higher susceptibility of newborn than young rats to 3-methylphenol. J Toxicol Sci 28(2):59-70
- TRL (1986) Subchronic neurotoxicity study in rats of ortho-, meta-, and para-cresol. Research Triangle Park, North Carolina. Toxicity Research Laboratories (Unpublished data submitted to the US Environmental Protection Agency). Zitiert in [1.]
- Hirose M, Inoue T, Asamoto M et al. (1986) Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labeling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. Carcinogen 7(8):1285-1289
- Neeper-Bradley TL, Tyl RW (1989) Two-generation reproduction study of p-cresol (CAS No. 106-445) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD®) rats. Project report 52-512. Union Carbide Corporation. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4.OTS0529224. Zitiert in [6.]
- Tyl RW (1988) Developmental toxicity evaluation of o-, m-, or p-cresol administered by gavage to Sprague Dawley (CD) rats. Chemical Manufacturers Association. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4. OTS0517695. Zitiert in [17.]
- Leonardos G, Kendall D, Barnard N (1969) Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. J Air Pollut Contr Assoc 19:991-995
- Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Odor Measure Rev 118-127
- DFG (2000) Kresol (alle Isomere). Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 30. Lieferung. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH, Weinheim.
- DFG (2011) MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH, Weinheim.
- DFG (1999) Kresol (alle Isomere). Gesundheits-schädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 29. Lieferung. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH, Weinheim.
- AT-DK (2007) AT-Vejledning. <http://arbejdstilsynet.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>
- AT-NO (2010) Administrative normer for forensning i arbeidsatmosfaere. <http://www.arbejdstilsynet.no/binfil/download2.php?tid=77907>
- STM-SF (2009) HTP-Vården. http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-9912.pdf
- INRS (2007) Valeur limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. [http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/5462CE3DF935FAFBC12571B20023D726/\\$FILE/ed984.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/5462CE3DF935FAFBC12571B20023D726/$FILE/ed984.pdf)
- AFS-SE (2011) Occupational exposure limit values, AFS 2011:18. <http://www.av.se/dokument/inenglish/legislations/eng1118.pdf>
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol 25:1-5
- Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsbl 55:279-290
- ECHA (2010) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. European Chemical Agency, Helsinki. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf