

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Phenol (Status: „final“, Stand: 2/2006)

Phenol ist eine farblose bis rosafarbene, hygroskopische feste Substanz mit charakteristischem, süßlichem, teerartigem Geruch. Reines Phenol besteht aus weißen bis klaren, nadelförmigen Kristallen. In geschmolzenem Zustand ist es eine klare, farblose Flüssigkeit geringer Viskosität.

Nach oraler Aufnahme oder dermalem Kontakt sind tödlich verlaufende Vergiftungsfälle beim Menschen dokumentiert. Zu den Effekten beim Menschen nach Inhalation von Phenol liegen nur wenige Studien vor. Eine Untersuchung berichtete leichte Effekte auf Leber- und Blutparameter (erhöhte Serum-Transaminaseaktivität, erhöhte Hämoglobinkonzentration, erhöhte Anzahl basophiler und neutrophiler Zellen sowie niedrigere Anzahl von Monozyten) nach wiederholter beruflicher Exposition gegenüber einer zeitgewichteten mittleren Phenolkonzentration von 5,4 ppm (Shamy et al., 1994). Piotrowski (1971) berichtete keine Effekte in einer toxikokinetischen Untersuchung, in der die Individuen 8 Stunden lang gegenüber 6,5 ppm exponiert waren. Ebenso erwähnten Ogata et al. (1974) in einer toxikokinetischen Feldstudie keine Effekte bei Arbeitern, die im Schichtmittel gegenüber einer Konzentration von 4,95 ppm exponiert waren. Bei Personen, die über mehrere Wochen gegenüber > 1 mg Phenol/l in kontaminiertem Trinkwasser exponiert waren, traten gastrointestinale Symptome (Durchfall, Übelkeit, brennende Schmerzen und Entzündungen im Mund) und Hautausschläge auf (Baker et al., 1978). Für den Geruchsschwellenwert (Wahrnehmung) wurde ein geometrischer Mittelwert von 0,060 ppm (Spanne aller nach kritischer Würdigung einbezogenen Geruchsschwellen: 0,0045-1 ppm) berichtet (AIHA, 1989). Don (1986) berichtete einen Geruchsschwellenwert (Wahrnehmung) von 0,010 ppm in einer EN13725:2003-vergleichbaren Untersuchung.

Es liegen keine Studien vor, die LC₅₀-Werte für Phenol in Versuchstieren berichten. Die oralen LD₅₀-Werte lagen bei 420 mg/kg in Kaninchen, 400-650 mg/kg in Ratten und 282-427 mg/kg in Mäusen. In Ratten führte die Exposition gegenüber einem Phenolaerosol von 900 mg/m³ über 8 Stunden zu Reizungen an Augen und Nase, Koordinationsstörungen und Prostration bei einem von sechs Tieren (Flickinger, 1976). Nach 4-stündiger Exposition gegenüber 211 oder 156 ppm Phenoldampf wurden eine reduzierte Anzahl weißer Blutzellen, aber keine Anzeichen toxischer Wirkungen berichtet (Brondeau et al., 1990). Nach zweiwöchiger Exposition von Ratten gegenüber 0,5, 5 und 25 ppm Phenoldampf für 6 h/d an 5 d/w wurden keine klinischen, hämatologischen oder histopathologischen Wirkungen gefunden (CMA, 1998; Hoffmann et al., 2001). Bei Rhesusaffen, Ratten und Mäusen führte die kontinuierliche Exposition gegenüber 5 ppm Phenoldampf über 90 Tage zu keinen hämatologischen oder histologischen Effekten. Eine Dampfkonzentration von 166 ppm (für 5 Minuten) führte bei weiblichen Swiss OF₁-Mäusen zu einer 50 %igen Abnahme der Respirationsrate (RD₅₀). Teratogene Effekte wurden nach wiederholter Schlundsondenverabreichung von bis zu 120 mg/kg an CD-Ratten und 140 mg/kg an CD-1-Mäuse nicht gefunden. In einer 2-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten wurde eine mit verminderter maternalen Körpergewicht verbundene reduzierte Überlebensrate der Nachkommen bei der höchsten Konzentration von 5000 ppm im Trinkwasser beobachtet. Der NOAEL lag bei 1000 ppm im Trinkwasser (entsprechend 70 mg/kg/d für Männchen und 93 mg/kg/d für Weibchen). In einer oralen Kanzerogenitätsstudie erhielten B6C3F1-Mäuse und F344-Ratte 2500 oder 5000 mg/l mit dem Trinkwasser (entsprechend 281 und 412 mg/kg/d in Mäusen und 270 und 480 mg/kg/d in Ratten). Bei Mäusen und weiblichen Ratten wurde keine erhöhte Tumorinzidenz beobachtet. Eine erhöhte Tumorinzidenz (Phäochromozytome der Nebenniere, Leukämie oder Lymphome) trat bei männlichen Ratten der unteren Dosisgruppe auf. Phenol zeigte eine tumor-promovierende Wirkung nach wiederholter Applikation auf die Haut und Induktion mit Benzol. Die Substanz kann klastogene und vermutlich sehr schwache mutagene Wirkungen erzielen. Die IARC bewertete die Befunde zur Kanzerogenität und schlussfolgerte, dass die Beweislage sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier für Phenol inadäquat sei, so dass

Phenol als „nicht klassifizierbar hinsichtlich seiner Kanzerogenität beim Menschen (Klasse 3)“ eingestuft wurde. Die EPA schlussfolgerte, dass „die Daten zur Kannzerogenität von Phenol nach oraler, inhalativer und dermaler Exposition inadäquat für eine Bewertung des humankanzerogenen Potentials sind. Phenol erwies sich als negativ in oralen Kannzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen aber offene Fragen verbleiben hinsichtlich der erhöhten Leukämie in männlichen Ratten in dem Tierversuch sowie hinsichtlich positiver Genmutationsdaten und der positiven Ergebnisse in dermalen Initiations-Promotions-Studien mit Dosen an oder oberhalb der maximal tolerierten Dosis (MTD). Inhalationsstudien mit einer geeigneten Dauer liegen nicht vor. Daher ist eine quantitative Bewertung des kanzerogenen Potentials über irgend einen dieser Pfade nicht möglich“. Somit war die Kanzerogenität kein Endpunkt in der Ableitung der AEGL-Werte.

Die AEGL-1-Werte wurden auf Basis einer Studie an Ratten mit wiederholter Inhalation von Phenol (CMA, 1998; Hoffmann et al., 2001) abgeleitet, in der keine klinischen, hämatologischen oder histopathologischen Effekte nach Exposition gegenüber 25 ppm Phenol (höchste getestete Konzentration) über 6 h/d, 5 d/w für 2 Wochen gefunden wurden. Ein Unsicherheitsfaktor von 1 wurde für die Interspeziesvariabilität angesetzt. Die toxikokinetische Komponente des Unsicherheitsfaktors wurde auf 1 reduziert, da die toxischen Wirkungen überwiegend von Phenol selbst verursacht werden und somit keiner Metabolisierung bedürfen und da außerdem eine mögliche lokale Reizwirkung vor allem von der Phenolkonzentration in der eingeatmeten Luft abhängt und nur einen geringen Einfluss toxikokinetischer Speziesunterschiede erkennen lässt. Ausgangspunkt der Ableitung war der NOAEL aus einer Studie mit wiederholter Exposition und somit war das Effektniveau unterhalb des für AEGL-1-definierten. Die experimentellen und Arbeitsplatz-Studien am Menschen (Piotrowski (1971; Ogata et al., 1986) unterstützen die abgeleiteten Werte. Aus diesen Gründen wurde der Interspeziesfaktor auf 1 reduziert. Für Intraspeziesvariabilität wurde eine Unsicherheitsfaktor von 3 verwendet, da für lokale Effekte die toxikokinetischen Unterschiede innerhalb einer Spezies nicht beträchtlich schwanken. Daher wurde die toxikokinetische Komponente des Unsicherheitsfaktors auf 1 reduziert, während der Faktor 3 für die toxikodynamische Komponente beibehalten wurde und eine mögliche Variabilität innerhalb der menschlichen Population im Hinblick auf die Reaktion des Zielgewebes widerspiegelt. Die Werte für die anderen Expositionsdauern wurden durch eine Zeitskalierung entsprechend der Dosis-Wirkungs-Regressionsgleichung $C^n \times t = k$ abgeleitet, wobei die Defaultwerte von n=3 für kürzere und n=1 für längere Expositionszeiten herangezogen wurden, weil geeignete experimentelle Daten zur Ableitung des Konzentrationsexponenten fehlten. Für den 10 Minuten-AEGL-1-Wert wurde der 30 Minuten-AEGL-1-Wert veranschlagt, da die Ableitung der AEGL-Werte auf einer langen experimentellen Expositionsdauer basierte und keine unterstützenden Kurzzeitstudien vorlagen, die eine Charakterisierung der Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung erlaubten.

Ein „level of distinct odor awareness“ (LOA) für Phenol von 0,25 ppm wurde auf Basis des Geruchsschwellenwertes (Wahrnehmung) aus der Studie von Don (1986) abgeleitet. Der LOA stellt die Konzentration dar, oberhalb derer für mehr als die Hälfte der exponierten Population die Wahrnehmung einer mindestens deutlichen Geruchsintensität und für etwa 10% der Population die Wahrnehmung einer starken Geruchsintensität vorhergesagt wird. Der LOA soll den mit Chemikalienstörfällen befassten Personen helfen, das öffentliche Bewusstsein einer Exposition aufgrund einer geruchlichen Wahrnehmung zu bewerten.

Die AEGL-2-Werte wurden auf Basis einer Inhalationsstudie an Ratten abgeleitet, in der eine Exposition gegenüber 900 mg/m³ Phenolaerosol (entsprechend 234 ppm Phenoldampf) Augen- und Nasenreizzungen, leichtem Koordinationsverlust und Spasmen der Skelettmuskel nach 4 Stunden verursachte. Nach 8 Stunden (bei Expositionsende) wurden weitere Symptome (Zittern, Koordinationsverlust und Prostration) in einem der sechs Tiere beobachtet. Es traten keine Todesfälle auf (Flickinger, 1976). Da die Aerosolkonzentration unterhalb der Sättigungsdampfkonzentration bei Raumtemperatur von etwa 530 ppm lag, wurde angenommen, dass viel Phenol aus dem Aerosol verdampft, so dass eine gemischte Aerosol/Dampf-

Exposition vorherrschte. Diese Studie wird durch die Untersuchung von Brondeau et al. (1990) unterstützt, in der nur leichte Effekte nach 4-stündiger Exposition von Ratten gegenüber 211 ppm Phenoldampf berichtet wurden. Wenngleich beide Studien Mängel hatten, d.h. Aerosolexposition, nominale Konzentrationen und keine Beschreibung toxischer Anzeichen in einer Studie, zeigten sie zusammen genommen konsistente Resultate. Die Ableitung der AEGL-2-Werte basiert auf einer Expositionskonzentration von 234 ppm Phenoldampf über 8 Stunden. Für die Interspeziesvariabilität kam ein Faktor von 3 zur Anwendung, da orale Letalitätsdaten nicht auf eine hohe Variabilität zwischen Spezies hinwiesen und da die Anwendung eines höheren Unsicherheitsfaktors zu AEGL-2-Werten geführt hätte, die unten denen liegen, die Menschen ohne adverse Effekte aushalten können (Piotrowski, 1971; Ogata et al., 1986). Ein Unsicherheitsfaktor von 3 wurde für die Intraspeziesvariabilität angewendet, weil die Studie von Baker et al. (1978), die die gesundheitlichen Auswirkungen der Phenolexposition über mehrere Wochen durch kontaminiertes Trinkwasser bei Mitgliedern von 45 Familien (einschließlich Kindern und älteren Menschen) untersuchte, nicht auf eine höhere Inzidenz oder Schwere der Symptome in spezifischen Bevölkerungsgruppen hinwies. Zudem wurden Neugeborene und Kleinkinder im Vergleich zu Erwachsenen aufgrund ihrer geringeren metabolischen Kapazität zur Bildung toxischer Phenolmetaboliten nicht als empfindlicher erachtet. Auf Basis der geringen Datenbasis und Studienmängel wurde ein Modifikationsfaktor von 2 angewendet. Die Werte für die anderen Expositionsdauern wurden durch eine Zeitskalierung entsprechend der Dosis-Wirkungs-Regressionsgleichung $C^n \times t = k$ abgeleitet, wobei die Defaultwerte von n=3 für kürzere und n=1 für längere Expositionszeiten herangezogen wurden, weil geeignete experimentelle Daten zur Ableitung des Konzentrationsexponenten fehlten. Für den 10-Minuten AEGL-2-Wert wurde der 30-Minuten-Wert angewendet, da die Ableitung der AEGL-Werte auf einer langen Expositionsdauer basierte und keine unterstützenden Studien mit Kurzzeitexposition zur Charakterisierung der Expositions-Zeit-Wirkungsbeziehung vorlagen.

Wenngleich Phenol eine HPV-Chemikalie (High Production Volume) ist, lagen keine akuten Inhalationsstudien ausreichender Qualität vor, um einen AEGL-3-Wert abzuleiten. Somit wurden aufgrund der unzureichenden Daten und der Unsicherheiten einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation keine AEGL-3-Werte empfohlen.

Die berechneten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR PHENOL						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	19 ppm (73 mg/m ³)	19 ppm (73 mg/m ³)	15 ppm (58 mg/m ³)	9,5 ppm (37 mg/m ³)	6,3 ppm (24 mg/m ³)	Keine Effekte bei Ratten (CMA, 1998; Hoffmann et al., 2001)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder flucht-behindernde Wirkungen)	29 ppm (110 mg/m ³)	29 ppm (110 mg/m ³)	23 ppm (90 mg/m ³)	15 ppm (57 mg/m ³)	12 ppm (45 mg/m ³)	Reizung und ZNS-Depression bei Ratten (Flickinger, 1976; Brondeau et al., 1990)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	N.E. ^b	N.E. ^b	N.E. ^b	N.E. ^b	N.E. ^b	

^a Der Hautkontakt mit geschmolzenem Phenol oder konzentrierten Phenollösungen sollte vermieden werden; die dermale Aufnahme erfolgt schnell und tödlich verlaufende Vergiftungsfälle wurden beobachtet, wenn ein kleiner Teil der Körperoberfläche betroffen war.

^b nicht empfohlen aufgrund unzureichender Daten und Unsicherheiten einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation

Literatur

- Baker, E.L., P.J. Landrigan, P.E. Bertozzi, P.H. Field, B.J. Basteyns and H.G. Skinner, 1978. Phenol poisoning due to contaminated drinking water. *Archives of Environmental Health* 33, 89-94.
- Brondeau, M.T., P. Bonnet, J.P. Guenier, P. Simon and J. de Ceaurriz, 1990. Adrenal-dependent leucopenia after short-term exposure to various airborne irritants in rats. *Journal of Applied Toxicology* 10, 83-86.
- CMA, Chemical Manufacturers Association, 1998. Two-week (ten day) inhalation toxicity and two-week recovery study of phenol vapor in the rat. Huntingdon Life Sciences Study No. 96-6107, CMA Reference No. PHL-4.0-Inhal-HLS. Chemical Manufacturers Association, Phenol Panel, Arlington, VA 22209, USA.
- Don, J.A., 1986. Odour measurement and control. *Filtration and Separation* 23, 166-169.
- Flickinger, C.W., 1976. The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone - a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *American Industrial Hygiene Association Journal* 37, 596-606.
- Hoffmann, G.M., B.J. Dunn, C.R. Morris, J.H. Butala, S.S. Dimond, R. Gingell and J.M. Waechter, 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.
- Ogata, M., Y. Yamasaki and T. Kawai, 1986. Significance of urinary phenyl sulfate and phenyl glucuronide as indices of exposure to phenol. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 58, 197-202.
- Piotrowski, J.K., 1971. Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. *British Journal of Industrial Medicine* 28, 172-178.
- Shamy, M.Y., R.M. el Gazzar, M.A. el Sayed and A.M. Attia, 1994. Study of some biochemical changes among workers occupationally exposed to phenol, alone or in combination with other organic solvents. *Industrial Health* 32, 207-214.