

Peroxide, organische

Dibenzoylperoxid, MAK 5 mg/m³

Datum der letzten Festsetzung: 1969

Alle übrigen Peroxide: vgl. Abschn. V a)

Organische Peroxide finden wegen ihrer Fähigkeit zur Bildung freier Radikale mannigfache industrielle Verwendung. Sie dienen als Ausgangsstoffe organischer Synthesen, als Polymerisationsinitiatoren, als Fixative, als Vernetzungsmittel, teilweise auch als Bleichmittel für Mehl, Brot, Textilien und Papier, sowie als Trockenmittel für ungesättigte Öle.

Nach der chemischen Struktur lassen sich die Verbindungen den Klassen der Peroxi-Säuren, -Ester, -Ketale, -Dicarbamate sowie der Diacyl-, Keton-, Dialkyl-, Sulfonyl-, Silyl- und Hydro-Peroxide zuordnen. Daten zur akuten inhalativen, oralen und dermalen Toxizität sowie zur Reizwirkung an Haut und Schleimhaut wurden für 73 organische Peroxide ermittelt. Sie sind in einer zuletzt 1982 revidierten Übersicht zusammengestellt [1]. Danach handelt es sich um Substanzen, die in ihrer toxikologischen Charakteristik große Unterschiede aufweisen (Tabelle 1). Ähnliche Wirkungen wie mit organischen Peroxiden wurden mit Wasserstoffperoxid beobachtet. Daten zur Toxikologie dieser Verbindung werden deshalb im folgenden mit berücksichtigt.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Wegen der auf Radikalbildung beruhenden chemischen Reaktivität stehen lokal reizende Wirkungen an Haut und Schleimhäuten im Vordergrund. Phototoxische Wirkungen und die Entwicklung allergischer Kontaktdermatitiden sind beschrieben worden [2, 3]. Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Frage möglicher mutagener, teratogener und krebserzeugender Eigenschaften. Die Möglichkeit der Chemokanzerogenese, vermittelt durch Reaktionen freier Radikale, ist Gegenstand älterer wie aktueller wissenschaftlicher Beiträge zur mechanistischen Interpretation der Krebsentstehung durch chemische Verbindungen [4–13]. Während die zitierten Mitteilungen den Gesichtspunkt der Chemokanzerogenese durch radikalische Metaboliten indirekt wirkender Kanzerogene betonen, wird in einer anderen Arbeit hervorgehoben, daß primär auch organische Peroxide aufgrund nachgewiesener mutagener Eigenschaften als mögliche Kanzerogene zu betrachten und eingehend zu untersuchen sind [14]. Die Rolle organischer Peroxide bei der oxidativen Bio-transformation krebserzeugender Verbindungen zu ultimalen Kanzerogenen wird diskutiert [15].

Tab. 1. Daten zur akuten Toxizität ausgewählter organischer Peroxide [nach 1]

Verbindungen	orale LD ₅₀ mg/kg KG (Ratte)	Inhalationstoxizität (Ratte)	Hautreizung (Kaninchen)	Augenreizung (Kaninchen)
Diisopropylperoxidcarbonat	2140	Reizgas-analoge Wirkungen bei 9–13 ml/m ³ über 3 Wochen	100%: mäßig 30% in Toluol: sehr stark reizend	100%: sehr stark reizend 30% in Toluol: mäßig
Dibenzoylperoxid (Benzoylperoxid)	> 5000	wenig toxisch bei 24,3 g/m ³ über 4 h	nicht reizend	nicht reizend während 5 min, reizend nach 24 h Einwirkzeit
Dilauroylperoxid (Lauroylperoxid)	> 5000	toxisch bei 200 g/m ³ über 4 h	nicht reizend	nicht reizend
tert-Butylperacetat (tert-Butylperoxiacetat)	2562 (75% in DMSO)	50% in Dimethylphthalat: LC ₅₀ : 450 ml/m ³ (8 h) noch bei 0,7–1,6 ml/m ³ Nasenreizung, Lethargie	nicht reizend	reizend
2-Butanonperoxid (Methylethylketonperoxid)	> 506; < 5000	LC ₅₀ : 200 ml/m ³ (4 h)	reizend	sehr stark reizend
Di-tert-butylperoxid	> 25000	LC ₅₀ : > 4103 ml/m ³ (4 h)	nicht reizend	nicht reizend
Dicumylperoxid	4100	kein Effekt bei 8–90 mg/m ³ über 6 h	**)	leicht reizend
tert-Butylhydroperoxid	560	LC ₅₀ : 500 ml/m ³ (4 h)	stark wirksam und schädigend	stark wirksam und schädigend
α,α-Dimethylbenzylhydro- peroxid (Cumolhydroperoxid)	382 (73%)	LC ₅₀ : 200 ml/m ³ (73%) (4 h)	stark wirksam und schädigend	stark wirksam und schädigend
Peroxyessigsäure	1540	*)	*)	*)

*) keine Angaben

**) leichte Reizwirkung beim Menschen im Patch-Test (mind. 96%)

Angaben zur Pharmakokinetik

Die toxische Wirkung organischer Peroxide im Organismus wird durch inaktivierende Peroxidasen bzw. durch Umwandlung in weniger giftige Stoffwechselprodukte eingeschränkt. Die vorherrschende Metabolisierung organischer Hydroperoxide ist ihre Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen [16]. Diese Reaktion wird durch Glutathion (GSH)-Peroxidasen katalysiert [17]. Wasserstoffdonor ist reduziertes Glutathion, das hierbei zu Glutathiondisulfid (GSSG) oxidiert wird. Bei physiologischen GSH-Konzentrationen ist die Reaktionsgeschwindigkeit dem GSH-Gehalt proportional [18]. Der jeweilige Umsatz organischer Hydroperoxide ist somit abhängig von der zellulären Ausstattung mit GSH und GSH-Peroxidasen sowie der Rückbildungsrate von GSH und GSSG. Über die Aktivität und Kapazität dieser Reaktionen in verschiedenen Organen bestehen derzeit, insbesondere für den Menschen, unzureichende Angaben. Eine nicht ausreichende oder GSH-erschöpfende Reduktion der Peroxide könnte in Folgeprozessen zur Freisetzung von freien Alkoxy- und/oder Peroxi-Radikalen führen. Neben den geschilderten Entgiftungsmechanismen scheint die Verfügbarkeit biologischer Antioxidantien, z. B. der Vitamine A und E, des Bilirubins und der Harnsäure, im Organismus von nachrangiger Bedeutung zu sein. Nach dermalen Applikation von Dibenzoylperoxid bei Patienten mit Ulcus cruris (20 mg/cm²/Tag) konnte der Metabolit Benzoessäure frühestens im Abstand von 3 Tagen im Plasma nachgewiesen werden [19]. In Experimenten mit exzidiertem menschlichem Hautgewebe und an Rhesus-Affen wurde aber gezeigt, daß Dibenzoylperoxid mit einer maximalen Transferrate von 5,1 µg/cm²/Stunde durch die Haut aufgenommen wird. Die metabolische Umwandlung zu Benzoessäure vollzieht sich vollständig in der Epidermis und den darunterliegenden Schichten. Der Metabolit gelangt über die dermalen Gefäße in den Kreislauf und wird dann mehrere Tage nach der Applikation unverändert im Urin ausgeschieden. Eine Konjugation mit Glycin wurde bei dermalen Applikation nicht beobachtet. Die Autoren schließen, daß selbst bei massiver toxischer Applikation nicht mehr als 500 mg Benzoessäure/Tag aufgenommen werden können, systemische toxische Effekte daher auszuschließen sind [20].

Erfahrungen beim Menschen

Wegen der therapeutischen Verwendung des *Dibenzoylperoxids* als Mittel gegen Acne vulgaris und z. T. auch zur Behandlung des Ulcus cruris ist seine Wirkung auf das Hautorgan relativ gut dokumentiert. Beschrieben sind Hautreizungen, allergische Kontaktdermatitiden [3, 21, 22] und phototoxische Effekte [2]. Letztere wurden allerdings in einer neueren Untersuchung nicht bestätigt [23]. Bei Arbeitnehmern, die gegenüber *Dicumylperoxid* exponiert waren, wurden Veränderungen der Nasenschleimhaut beobachtet [24]. Bei einem 41jährigen Haitianer, der durch Trinken einer unbekanntem Menge *2-Butanonperoxids* (Methylethylketonperoxid) Selbstmord verübte, entwickelten sich Nekrosen des Oesophagus und des Magens, eine Magenperforation, Hämolyse und eine ausgeprägte metabolische Azidose [25]. Die niedrigste bekannte tödliche Dosis für den Menschen wurde mit 480 mg/kg 2-Bu-

4 Peroxide, organische

tanonperoxid angegeben [1]. Bei 5 Personen, die versehentlich 50 ml 33%igen *Wasserstoffperoxids* getrunken hatten, kam es zu Thorax- und Abdominalschmerzen, Atmungsbeschwerden, zu schaumförmigem Speichel und schließlich zur Bewußtlosigkeit. Später entwickelten sich motorische und sensible Störungen, Fieber, Mikrohämmorrhagien und leichte Leukozytosen, in einem Fall eine Pneumonie. Die 5 Patienten erholten sich im Laufe von 3 Wochen [26].

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Tabelle 1 enthält ausgewählte Daten aus einer Übersicht zur akuten Toxizität 73 handelsüblicher organischer Peroxide, die nicht im wissenschaftlichen Schrifttum publiziert wurden. Mitteilungen über Einzelheiten der Versuchsanordnung und -durchführung fehlen. Jedoch ergeben sich aus den Daten Anhaltspunkte zur Größenordnung toxischer Dosen, die auf eine unterschiedliche Wirksamkeit organischer Peroxide schließen lassen. Dabei deutet sich eine stärkere Toxizität der Hydroperoxide an.

In weiteren Untersuchungen an Ratten wurde für *Dibenzoylperoxid* eine akute orale Toxizität von > 950 mg/kg ermittelt [27], für *Wasserstoffperoxid* eine LD_{50} von 21 mg/kg nach i.v.-Gabe [28] und von 700 bis > 7500 mg/kg nach dermalen Applikation [29]. Es wird über ein relativ konstantes Verhältnis zwischen LD_{50} und LC_{50} bei Ratten nach intraperitonealer oder oraler Gabe bzw. inhalativer Exposition von 4 organischen Peroxiden berichtet. Danach entspricht eine LD_{50} von 90 mg/kg in etwa einer LC_{50} von 220 bis 500 ml/m³ [30].

Nach Instillation in den Konjunktivalsack verursachte *Dibenzoylperoxid* bei Albino-Ratten innerhalb von 5 Minuten deutliche Augenreizungen. An der Meer-schweinchenhaut verursachte eine 10%ige Lösung in Propylenglykol geringe bis mäßige Erythembildung [29]. An der Mäusehaut bewirkten 20 und 40 mg *Dibenzoylperoxid* eine deutliche Hyperplasie mit vorübergehendem Anstieg der basalen Keratocyten. Gleiche Wirkungen, jedoch weniger ausgeprägt, zeigten 20 und 40 mg *Dilauroylperoxid* [31].

Chronische und subchronische Toxizität

In chronischen Fütterungsversuchen mit *Dibenzoylperoxid* in Konzentrationen von 28–2800 mg/kg in der Diät zeigten sich bei der Ratte neben Wachstumsverzögerungen testikuläre Atrophien. Letztere werden auf die Zerstörung des Tocopherols in der Diät zurückgeführt [32]. Im Trinkwasser verursachten 0,15% *Wasserstoffperoxid* bei der Maus eine hydropische Degeneration an Leberzellen und Tubuluszellen der Nieren, Nekrosen, Entzündungen, Gewebeveränderungen in der Magenwand sowie eine Hypertrophie des lymphatischen Gewebes im Dünndarm. Bei einer Konzentration von 1% verloren die Tiere an Gewicht und starben innerhalb von 2 Wochen [33]. Bei 0,4% *Wasserstoffperoxid* im Trinkwasser kam es zu Ero-

sionen der Magenschleimhaut [34]. Bei der Ratte führten 2,5% Wasserstoffperoxid im Trinkwasser innerhalb von 43 Tagen zum Tod [29]. Metaplasien und Zellen ohne Zilien wurden in der Nasenschleimhaut von Meerschweinchen nach chronischer Inhalation von *Dicumylhydroperoxid* beobachtet [35].

Untersuchungen an Zellsystemen

Zelltoxische Wirkungen des *tert-Butylhydroperoxids* wurden an Hepatozyten der Maus und der Ratte nachgewiesen [36, 37]. Sowohl Antioxidantien wie auch der Eisen-Komplexbildner Desferrioxamin verhinderten die Zytotoxizität in Nierentubulus-Zellen des Kaninchens [38]. Auch Katechol zeigte an Hepatozyten der Ratte eine Schutzwirkung [39]. Dagegen wurde die toxische Wirkung des *tert-Butylhydroperoxids* auf Hepatozyten durch Hypoxie gesteigert [40]. *tert-Butylhydroperoxid* induzierte Membranschädigungen mit gesteigerter passiver Permeabilität für Kationen an Erythrozyten [41]. Störungen intrazellulärer Stoffwechselkooperationen wurden bei V79-Zellen des Chinesischen Hamsters [42] und bei Keratozyten der menschlichen Epidermis mit *Dibenzoylperoxid* in nicht-zelltoxischen Konzentrationen beobachtet [43]. Wasserstoffperoxid führte in Konzentrationen von 8,5–68 µg/ml bei Hepatozyten der Ratte innerhalb von 3 Stunden zum Zelltod [44].

Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung

Befunde zur Gentoxizität verschiedener organischer Peroxide sind in Tabelle 2 zusammengestellt: Mit *tert-Butylhydroperoxid* und α,α -*Dimethylbenzylhydroperoxid* (Cumolhydroperoxid) lassen die beiden Hydroperoxide eindeutige mutagene Wirkungen *in vitro* erkennen. Dagegen sprechen die Befunde mit den übrigen aufgeführten Verbindungen für fehlende oder zweifelhafte Mutagenität.

Neuere *in vitro*-Untersuchungen zeigen, daß *Hydroperoxide* in Bakterien DNA-Schäden und in ihrer Folge das SOS-System induzieren; die Art der Schäden ist nicht geklärt, oxidierte Basen könnten beteiligt sein. Kovalente Bindung von Alkoxy-Radikalen an DNA scheint nicht zustande zu kommen [58]. Angesichts der eingangs geschilderten wirksamen Entgiftungsmechanismen sind aber auch eindeutige mutagene Wirkungen *in vitro* zurückhaltend zu beurteilen. Dieses gilt auch für den Nachweis der systemischen mutagenen Wirkung der *Peroxyessigsäure* im Sperm-Morphologie-Test an der Maus [63].

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung

Ergebnisse von Untersuchungen zur initiierenden, promovierenden und kanzerogenen Wirkung verschiedener organischer Peroxide an verschiedenen Tierspezies sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Befürchtung, daß möglicherweise organische Peroxide generell oder individuell als komplette Kanzerogene eingestuft werden müssen, hat sich durch tierexperimentelle Untersuchungen aus neuerer Zeit nicht

P.N

6 Peroxide, organische

Tab. 2. Mutagenitätsuntersuchungen mit organischen Peroxiden

Verbindung	Testsystem	Ergebnis	Lit.
Dibenzoylperoxid (Benzoylperoxid)	S. typh. TA 98 u. TA 100	—	[45]
	E. coli	—	[46]
	DNA-Strangbrüche in Mäusehaut-Zellkulturen	+	[47]
Lauroylperoxid	S. typh. TA 98	—	[45]
	S. typh. TA 100	—	[45]
Di-tert-butyl- peroxid	Neurospora	+	[48]
	S. typh. TA 98 u. TA 100	—	[45]
tert-Butylhydro- peroxid	Drosophila	+	[49, 50]
	E. coli	+	[51]
	Neurospora	+	[52]
	Vicia faba	+	[53, 54]
	Oenothera	+	[55]
	S. typh. TA 102	+	[56]
	S. typh. TA 2638	+	[56]
	S. typh. TA 98 u. TA 100	+	[45]
	Dominant-Letal-Test (Maus)	—	[57]
SOS-Chromo-Test	+	[58]	
α,α -Dimethyl- benzylhydro- peroxid (Cumolhydro- peroxid)	E. coli	+	[50]
	Neurospora	+	[48, 59]
	S. typh. TA 102	+	[56]
	S. typh. TA 2638	+	[56]
	S. typh. TA 98 u. TA 100	+	[45]
SOS-Chromo-Test	+	[58]	
Bernsteinsäure- peroxid	E. coli	+	[50, 60]
Peroxyessigsäure	S. typh. (Stamm nicht angegeben)	+	[61]
	S. typh. TA 98 u. TA 100	—	[45]
	Induktion außerplanmäßiger DNA-Synthese in Gewebekultur	—	[62]
	Sperm-Morphologie-Test (Maus)	+	[63]

bestätigt. Schwache tumorinitiierende Wirkungen sind zwar zur Zeit insbesondere für die Gruppe der *Hydroperoxide* nicht sicher auszuschließen, große Wahrscheinlichkeit besitzen sie jedoch nicht. Dagegen erscheint die tumorpromovierende Eigenschaft des *Dibenzoylperoxids* und des *Dilauroylperoxids* als gesichert, wenn auch vereinzelt über negative Ergebnisse in Promotionsstudien berichtet wurde [68]. Da auch für *Peroxyessigsäure* [73] und ebenso für *Wasserstoffperoxid* [74] tumorpromovierende Effekte nachgewiesen wurden, könnte es sich um eine allgemeine Eigenschaft organischer Peroxide handeln. Für die Annahme tumorpromovierender Wirkungen des *Dibenzoylperoxids* sprechen im übrigen auch positive Tests zur Transformation bereits initiiert, immortalisierter Mäusezellen *in vitro* [75]. Darüber hinaus wurden kokanzero gene Wirkungen des Dibenzoylperoxids nachgewiesen [42]. *2-Butanonperoxid* (Methylethylketonperoxid) zeigte an der Haut nackter Mäuse tumorpromovierende Wirkungen nach vorausgehender Bestrahlung der Tiere mit UV-Strahlung der UVB-Region [76].

Tab. 3. Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung organischer Peroxide

Stoff	Tierart (Stamm)	Anzahl		Appl.-Art (Appl.-Ort)	Peroxid-Dosis (Lösemittel) Dauer	Tumoren	Bemerkungen	Lit.
		♂	♀					
α,α-Dimethyl- benzylhydro- peroxid (Cumolhydro- peroxid)	Maus (C57 B1)	50 (n.a.)		s.c.	1 × 50 µg (Ethyllaureat)	1 subkutaner Sarkom, 11 Tiere: maligne Lymphome	keine Kontrollen, Versuche nach 14–15 Mo abgebrochen	[13]
	Maus (Swiss- Millerton)		30	s.c.	0,1 mg/Wo (Lösem. n.a.) ab 8. Wo, lebenslang	1 maligner Tumor	negativ	[64]
2-Butanonperoxid (Methylethyl- ketonperoxid)	Maus (C57)	50 (n.a.)		s.c.	1 × 40 µg (Ethyllaureat) 15 Mo	1 subkutaner Sarkom nach 14–15 Mo 3 Tiere: maligne Lymphome 1 Tier: Lungenadenom	keine Kontrollen, Versuch nach 14–15 Mo abgebrochen	[13]
Dilauroyl- peroxid (Lauroyl- peroxid)	Maus (Swiss Millerton)	30		Haut- pinselung	100 mg (5%iges Benzol) 3 × /Wo ab 8. Wo, lebenslang	1 gutartiger Tumor	von den Autoren als negativ beurteilt	[65]
	Maus (Swiss Millerton)		80	s.c.	0,1 und 10 mg/Wo (Tricaprylin) ab 8. Wo, lebenslang	3 Fibrosarkome	keine Dosisabhängigkeit – als negativ beurteilt	[64]
	Maus (Sencar)		30/ Gruppe	Haut- pinselung	<i>Initiation:</i> 1 × 10 nmol DMBA (0,2 ml Aceton), <i>1 Wo danach:</i> 1, 10, 20 mg (0,2 ml Aceton) 2 × /Wo, 25 Wo lang	dosisabhängiger Effekt: 7/28, 13/30 und 19/29 Papillome	Tumorpromotion	[31]
	Ratte (Sprague Dawley)		20	s.c.	11 mg/Wo (0,2 ml Tricaprylin) ab 6. Wo bis ~ 78. Wo	keine Tumoren	negativ	[66]

Tab. 3. (Fortsetzung)

Stoff	Tierart (Stamm)	Anzahl		Appl.-Art (Appl.-Ort)	Peroxid-Dosis (Lösemittel) Dauer	Tumoren	Bemerkungen	Lit.
		♂	♀					
Dibenzoylperoxid (Benzoylperoxid)	Albino-Maus (nicht spez.)	25	25	Futter	0, 28, 280, 2800 mg/kg, 80 Wo lang	keine Zunahme der Tumorinzidenzen	negativ	[32]
	Maus (Swiss- Millerton)	30		Haut- pinselung	100 mg (5%iges Benzol) 3 × /Wo ab 8. Wo, lebenslang	1 gutartiger Tumor	von den Autoren als negativ beurteilt	[65]
	Maus (Sencar)		25–29/ Gruppe	Haut- pinselung	10, 20, 40 mg (Aceton) 2 × /Wo, 52 Wo lang	jeweils 1 Pa- pillom/Gruppe	von den Autoren als negativ beurteilt	[42]
	Maus (Sencar)		24–29/ Gruppe	Haut- pinselung	<i>Initiation:</i> 1 × 10 nmol DMBA (0,2 ml Aceton), <i>1 Wo danach:</i> 10, 20, 40 mg (Aceton) 2 × /Wo, 52 Wo lang	dosisabhängige In- duktion von Papillo- men (bis zu 85%) u. Karzinomen (bis zu 40%)	Autoren halten tumor- promovierende Wirkung für gesichert	[42]
	Albino-Maus (nicht spez.)	25	25	Haut- pinselung (Nackenhaut)	ca. 50 mg 50%ige Suspension (Mehlpaste) 6 × /Wo, 80 Wo lang	keine Hauttumoren	negativ	[32]
	Albino-Maus (nicht spez.)	25	25	s.c.	1 × 50 mg 20%ige Suspension (Stärkelösg)	keine Tumorbildung	negativ	[32]
	Maus (Sencar)	30–40		Haut- pinselung	<i>Initiation:</i> 1 × 10 nmol DMBA (0,2 ml Aceton), <i>1 Wo danach:</i> 20 mg (0,2 ml Aceton) 2 × /Wo, 48 Wo lang	Entwicklung von Papillomen (80%) und Plattenepithel- karzinomen (50%)	Autoren halten Tumorpromotion für gesichert	[67]

Tab. 3. (Fortsetzung)

Stoff	Tierart (Stamm)	Anzahl		Appl.-Art (Appl.-Ort)	Peroxid-Dosis (Lösemittel) Dauer	Tumoren	Bemerkungen	Lit.
		♂	♀					
Dibenzoylperoxid (Benzoylperoxid)	Maus (Sencar)	16	16	Haut- pinselung	<i>Initiation.</i> 1 × 51,2 µg DMBA (Aceton), 1 Wo danach 5%iges Gel 2 × /Wo, 52 Wo lang	keine Tumorinduktion	negativ	[68]
	Maus (hr/hr Oslo)	16	16	Bestrahlung danach Haut- pinselung	<i>Initiation.</i> UV-Bestrahlung (Gesamtdosis über 52 Wo: ca. mJ/cm ²), jeweils 5–30 min danach: 5%iges Gel 2 × /Wo, 52 Wo lang	keine Tumorinduktion	negativ	[68]
	Albino-Ratte (nicht spez.)	25	25	Futter	0, 28, 280, 2800 mg/kg, 120 Wo lang	keine Zunahme der Tumorinzidenzen	negativ	[32]
	Albino-Ratte (nicht spez.)	25	25	s.c.	1x 120 mg 20%ige Suspension (Stärkelösg)	keine Tumorbildung	negativ	[32]
	Ratte (Charles River CD)	20 (n.a.)		s.c.	2,9 mg (0,2 ml Tricaprylin) 2 × /Wo, 12 Wo lang	keine Tumorbildung	negativ	[69]
Ratte (NIH- Black)	20	15	s.c.- Implantation (Nackenhaut)	50 mg in Gelatinekapsel	keine Tumorbildung an der Implantations- stelle	negativ	[70]	

Tab. 3. (Fortsetzung)

Stoff	Tierart (Stamm)	Anzahl ♂ ♀	Appl.-Art (Appl.-Ort)	Peroxid-Dosis (Lösemittel) Dauer	Tumoren	Bemerkungen	Lit.
Dibenzoylperoxid (Benzoylperoxid)	Syrischer Goldhamster	♂ (An- zahl n.a.)	i.g.-Initiation danach Haut- pinselung	<i>Initiation:</i> 1 × 10 mg/kg DMBA, <i>1 Wo danach</i> 80, 160 mg (1 ml Aceton) 3 × /Wo, 16 Mo lang	drastische Zunahme melanotischer Herde in der Haut und melanotischer Tumoren	Autoren halten Promo- tion für melanotische Tumoren in der Hamster- haut für gesichert	[71]
	Syrischer Hamster	66	Injektion (Hamster- backen- taschen) danach Haut- pinselung	<i>Initiation:</i> 0,1% DMBA in Öl, 3 × /Wo 10 Wo lang (unwirksame Dosis), <i>6 Wo danach</i> 40% (Aceton) 6 Wo lang (auch unwirksame Dosis)	Karzinome nur in der kombiniert be- handelten Gruppe	Tumorpromotion	[72]

n.a. = nicht angegeben

DMBA = 7,12-Dimethylbenz[a]anthrazen

Zur Frage von MAK-Werten

Die derzeit verfügbaren Daten zur Toxikologie des Dibenzoylperoxids stehen im Einklang mit der Festlegung des MAK-Wertes für diesen Arbeitsstoff (5 mg/m³, Spitzenbegrenzung I). MAK-Werte für weitere organische Peroxide können wegen der immer noch unzureichenden Datenlage nicht festgesetzt werden. Von der Annahme tumorpromovierender Eigenschaften ist auszugehen, solange keine überzeugenden anderslautenden Befunde vorliegen. Kombinierte Expositionen gegenüber organischen Peroxiden und krebserzeugenden Arbeitsstoffen sollten vermieden werden. Zur Klärung der offen gebliebenen Frage hinsichtlich systemischer mutagener Wirkungen und zum Ausschluß geringer initiiertender Effekte bei organischen Peroxiden sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Literatur

1. The Society of the Plastics Industry, Inc., New York: Commercial organic peroxide toxicological data, Publication 19-B, revised 9/1982
2. Jeanmougin, M., J. Civatte: *Arch. Derm. Res.* 280, 90 (1988)
3. Eaglstein, W.H.: *Arch. Derm.* 97, 527 (1968)
4. Buu-Hoi, N.P.: *Cancer Res.* 9, 1511 (1964)
5. Hueper, W.C., W.D. Conway: "Chemical carcinogenesis and cancers", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., USA, 1964
6. Reid, E.: "Biochemical approaches to cancer", Pergamon Press, Oxford, England, 1965
7. Miller, J.A.: *Cancer Res.* 30, 559 (1970)
8. Heidelberger, C.: *Cancer Res.* 30, 1549 (1970)
9. Slater, T.F.: "Free radical mechanisms in tissue injury", p. 223, Pion Ltd., London, England, 1972
10. Nagata, C., Y. Ioki, M. Kodama, Y. Tagashira: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 222, 1031 (1973)
11. Floyd, R.A., L.M. Soong, M.A. Stuart, D.L. Reigh: *Arch. Biochem.* 185, 450 (1978)
12. Lohmann, W., K.G. Bensch, H. Sapper, A. Pleyer, J. Schreiber, S.O. Kang, H. Löffler, H. Pralle, K. Schwemmle, R.D. Filler: in McBrien, D.C.H., T.F. Slater (eds.): "Free radicals, lipid peroxidation and cancer", p. 55, Academic Press, London, New York, 1982
13. Ames, B.N.: in Bartsch, H., K. Hemminki, I.K. O'Neill (eds.): IARC Sci. Publ. No. 89, p. 407, Lyon, 1988
14. Kotin, P., H.L. Falk: *Radiat. Res., Suppl.* 3, 193 (1963)
15. Marnett, L.J.: *Carcinogenesis* 8, 1365 (1987)
16. Chance, B., H. Sies, A. Boveris: *Physiol. Rev.* 59, 527 (1979)
17. Flohé, L., W.A. Günzler, R. Ladenstein: in Arias, I.A., W.B. Jakoby (eds.): "Glutathione metabolism and function", p. 115, Raven Press, New York, USA, 1976
18. Flohé, L.: *Klin. Wschr.* 49, 669 (1971)
19. Holzmann, H., B. Morsches, P. Benes: *Arzneim.-Forsch.* 29, 1180 (1979)
20. Nacht, S., D. Yeung, J.N. Beasley, M.D. Anjo, H.I. Maibach: *Extracta dermatol.* 5, 223 (1981)
21. Bandmann, H.J., M. Agathos: *Hautarzt* 36, 670 (1985)
22. Haustein, U.F., L. Tegetmeyer, V. Ziegler: *Contact Dermatitis* 13, 252 (1985)
23. De Veylder, H., R. Roelands, D. van Neste: *Photoderm.* 2, 262 (1985)
24. Petruson, B., B. Jaervholm: *Acta oto-laryng.* (Stockh.) 95, 333 (1983)
25. Mittleman, R.E., L.A. Romig, E. Gressmann: *J. forens. Sci.* 31, 312 (1986)
26. Budagowskiya, M.T., M.K. Vadachkoriya, A.I. Desyatow: *Octravl. peridrole. Voenn. Med. Zh.* 9, 79 (1971)

12 Peroxide, organische

27. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): "Criteria for a recommended standard ... occupational exposure to Benzoyl Peroxide", DHEW Publ. No. 77-166, US Government Printing Office, Washington DC, USA, 1977
28. Spector, W.S.: "Acute toxicities of solids, liquids and gases to laboratory animals", in Spector, W.S. (ed.): "Handbook of Toxicology", Vol. 1, p. 160, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 1956
29. US Food and Drug Administration: "Hydrogen Peroxide; Proposed affirmation of GRAS status as a direct human food ingredient with specific limitations", US Code Fed. Regul., Title 21, Parts 182, 184, Fed. Regist., 48 (No. 223), p. 52323, 1983
30. Floyd, E.P., H.E. Stokinger: Amer. industr. Hyg. Ass. J. 19, 205 (1958)
31. Klein-Szanto, A.J.P., T.J. Slaga: J. invest. Derm. 79, 30 (1982)
32. Sharratt, M., A.C. Frazer, O.C. Forbes: Food Cosmet. Toxicol. 2, 527 (1964)
33. Aoki, M., Y. Tami: Igaku to Seibutsugaku (Med. Biol.) 84, 159 (1972)
34. Ito, A., M. Naito, Y. Naito, H. Watanabe: Gann 73, 315 (1982)
35. Hansson, H.A., B. Petruson: Acta oto-laryng. (Stockh.) 101, 102 (1986)
36. Adamson, G.M., A.W. Harman: Biochem. Pharmacol. 37, 4183 (1988)
37. Rush, G.F., J.R. Gorski, M.G. Ripple, J. Sowinski, P. Bugelski, W.R. Hewitt: Toxicol. appl. Pharmacol. 78, 473 (1985)
38. Schnellmann, R.G.: Amer. J. Physiol. 255, (1 Pt 1) C28 (1988)
39. Rush, G.F., L.A. Yodis, D. Alberts: Toxicol. appl. Pharmacol. 84, 607 (1986)
40. Costa, A.K., D.F. Heffel, T.M. Schieble, J.R. Trudell: In Vitro Cell Dev. Biol. 23, 501 (1987)
41. Van der Zee, J., T.M. Dubbelman, J. van Stevenick: Biochim. biophys. Acta (Amst.) 818, 38 (1985)
42. Slaga, T.J., A.J.P. Klein-Szanto, L.L. Triplett, L.P. Yotti, J.E. Trosco: Science 213, 1023 (1981)
43. Lawrence, N.J., E.K. Parkinson, A. Emmerson: Carcinogenesis 5, 419 (1984)
44. Rubin, R., J.L. Farber: Arch. Biochem. 228, 450 (1984)
45. Yamaguchi, T., Y. Yamashita: Agric. biol. Chem. 44, 1675 (1980)
46. Fluck, E.R., L.A. Poirier, H.W. Ruelius: Chem.-biol. Interact. 15, 219 (1976)
47. Gensler, H.L., G.T. Bowden: Carcinogenesis 4, 1507 (1983)
48. Ishidate, M., T. Sofuni, K. Yoshikawa: Hcu'igen to Docusei (Mutagens Toxicol.) 3, 82 (1980)
49. Altenberg, L.S.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 40, 1037 (1940)
50. Altenberg, L.S.: Genetics 43, 662 (1958)
51. Chevallier, M.R., D. Luzatti: C.R. Acad. Sci. (Paris) 250, 1572 (1960)
52. Dickey, F.H., G.H. Cleland, C. Lotz: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 35, 581 (1949)
53. Revell, S.H.: Heredity 6, 107 (1953)
54. Loveless, A.: Nature (Lond.) 167, 338 (1951)
55. Oehlkers, F.: Heredity, Suppl. 6, 95 (1953)
56. Levin, D.E., M. Hollstein, M.F. Christman, E.A. Schwiers, B.N. Ames: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 79, 7445 (1982)
57. Epstein, S.S., E. Arnold, J. Andrea: Toxicol. appl. Pharmacol. 23, 288 (1972)
58. Eder, E., A. Favre, C. Stichtmann, Ch. Deiniger: Toxicol. Lett. 48, 225 (1989)
59. Latarjet, R., N. Rebeyrotte, P. Demerseman: in Haissinsky, M. (ed.): "Organic Peroxides in Radiobiology", p. 61, Pergamon Press, Oxford, England, 1958
60. Luzzati, D., M.R. Chevallier: Ann. Inst. Pasteur 93, 366 (1957)
61. Agnet, Y., J.L. Dorange, P. Dupuy: Mutat. Res. 38, 119 (1976)
62. Coppinger, W.J., T.K. Wong, E.D. Thompson: Environm. Mutag. 5, 177 (1983)
63. Koch, S., A. Kramer, J. Stein, V. Adrian, W. Weuffen: Zbl. Hyg. Bakt. 188, 391 (1989)
64. Van Duuren, B.L., L. Langseth, L. Orris, G. Teebor, N. Nelson, M. Kuschner: J. nat. Cancer Inst. 37, 825 (1966)
65. Van Duuren, B.L., N. Nelson, L. Orris, E.D. Palmes, F.L. Schmitt: J. nat. Cancer Inst. 31, 41 (1963)

66. Van Duuren, B.L., L. Langseth, L. Orris, M. Baden, M. Kuschner: *J. nat. Cancer Inst.* 39, 1213 (1967)
67. Reiners, J.J., S. Nesnow, T.J. Slaga: *Carcinogenesis* 5, 301 (1984)
68. Iversen, O.H.: *Carcinogenesis* 9, 803 (1988)
69. Poirier, L.A., J.A. Miller, E.C. Miller, K. Sato: *Cancer Res.* 27, 1600 (1967)
70. Hueper, W.C.: *J. nat. Cancer Inst.* 33, 1005 (1964)
71. Schweizer, J., H. Loehrke, L. Edler, K. Goertler: *Carcinogenesis* 8, 479 (1987)
72. Odukoya, O., G. Shklar: *Oral Surg.* 58, 315 (1984)
73. Bock, F.G., H.K. Myers, H.W. Fox: *J. nat. Cancer Inst.* 55, 1359 (1975); zit. in [77]
74. Hirota, N., T. Tokoyama: *Gann* 72, 811 (1981)
75. Gindhart, T.D., L. Srinivas, N.H. Colburn: *Carcinogenesis* 6, 309 (1985)
76. Logani, M.K., C.P. Sambuko, P.D. Forbes, R.E. Davies: *Food chem. Toxicol.* 22, 879 (1984)
77. Watts, P.: *Food chem. Toxicol.* 23, 957 (1985)

abgeschlossen am 13. 7. 1990

