

# Phenol

[108-95-2]

## Nachtrag 2010

<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption (1958)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (1998)</b>	<b>Kategorie 3 B</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung (2009)</b>	<b>Kategorie 3 B</b>
<b>BAT-Wert</b>	–

In der Begründung von 1998 wurde Phenol der Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B zugeordnet. In diesem Nachtrag wird die keimzellmutagene Wirkung bewertet.

## Wirkungsmechanismus

Phenol oder seine in der Leber gebildeten Metaboliten, z. B. Phenylsulfat, gelangen über die Blutbahn in die Zielorgane, z. B. das Knochenmark. Phenylsulfat wird dort durch Sulfatasen wieder gespalten. Peroxidasen überführen Phenol durch oxidative Verstoffwechslung in die Metaboliten Hydrochinon (1,4-Dihydroxybenzol), Catechol oder 1,4-Benzochinon. Als reaktive Zwischenprodukte können die Metaboliten an DNA oder Makromoleküle binden.

Phenol wie auch seine Metaboliten hemmen nach der Aktivierung durch Peroxidasen die Topoisomerase II in den Chromosomen (Störung der DNA-Transkription und -Replikation) und führen so möglicherweise zu genotoxischen Effekten. Phenol zeigt eine synergistische Wirkung mit Hydrochinon hinsichtlich der Induktion von Mikronuklei (siehe Begründung 1998).

Hydrochinon kann durch Sauerstoff und unter Bildung von Wasserstoffperoxid leicht zum Semichinon und weiter zum 1,4-Benzochinon oxidiert werden. Die gebildeten Sauerstoffradikale können zu Zellschädigungen führen (siehe Begründung „1,4-Benzochinon“ 2000; Begründung „1,4-Dihydroxybenzol“ 2002).

Es existiert die Hypothese, dass Phenol in toxischen Dosierungen Hypothermie in Säugetieren hervorruft (Allan 1994). Wenn die Induktion der Mikronuklei durch Hypothermie zustande kommt, könnte eine Ursache sein, dass die Erniedrigung der Körpertemperatur den Mikrotubuli-Aufbau während der Mitose stört, und die Mikronuklei wären dann aneugenischen Ursprungs. Bei niedrigen Dosierungen von Phenol, die nicht zur Hypothermie führen, würde keine Induktion von Mikronuklei erwartet (EU 2006; Spencer et al. 2007).

## 2 Phenol

### Toxikokinetik und Metabolismus

Unabhängig vom Applikationsweg findet sich beim Menschen und beim Nager 24 Stunden nach der Aufnahme von radioaktiv markiertem Phenol Radioaktivität in Leber, Nieren, Nebennieren, Lunge und darüber hinaus auch in Herz, Thymus, Testes, Milz und Gehirn. Ebenso sind die Phenolmetaboliten in diesen Organen nach der Gabe von unmarkiertem Phenol nachweisbar (siehe Begründung 1998).

Nach oraler Gabe von 1,5 bis 150 mg Phenol/kg KG an Ratten steigt die Oxidation von Phenol zu Hydrochinon mit der Dosis von 2-3% auf 17% an. Auch bei der Maus steigt der Anteil an gebildetem Hydrochinon mit der Phenol-Dosierung an. Bei Gabe der gleichen Dosis von Phenol scheiden Mäuse erheblich mehr Hydrochinon aus als Ratten (BUA 1997).

### Genotoxizität

#### In vitro

In der Begründung von 1998 wird dargelegt, dass Phenol in vitro in den meisten bakteriellen Testsystemen in An- und in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen ist. Nur in zwei Arbeiten wurde eine schwach mutagene bzw. eine mutagene Wirkung bei zytotoxischen Konzentrationen gefunden.

In Säugerzellen induzierte Phenol DNA-Reparatur, Schwesterchromatidaustausche, Mikronuklei, Chromosomenaberrationen und Genmutationen (siehe Begründung 1998). Im Comet-Assay in menschlichen Lymphozyten und in Spermatisden der Maus rief Phenol ab 5 µg/ml eine signifikante, konzentrationsabhängige Zunahme des Tail Moments hervor, was bedeutet, dass durch Phenol DNA-Strangbrüche in den Zellen hervorgerufen wurden (Li et al. 2005).

#### In vivo

In vivo wurden nach i.p. Gabe von 160 mg Phenol/kg KG an Aroclor-vorbehandelte Ratten oder Mäuse in Leber, Nieren, Milz und Lunge von Ratten und im Blut von Mäusen DNA-Addukte induziert. Nach wiederholter oraler Gabe von 75 mg/kg KG und Tag wurden in weiblichen Ratten keine DNA-Addukte gefunden. Die Gabe des Phenolmetaboliten Benzochinon führte in Milz, Leber, Nieren und Blut vermehrt zu DNA-Addukten (siehe Begründung 1998). In den Hoden von Ratten wurden 2–24 Stunden nach i.p. Injektion von 7,9–79 mg Phenol/kg KG keine vermehrten DNA-Strangbrüche gefunden. Die höchste getestete Dosierung entsprach 36% der LD<sub>50</sub> (Skare und Schrotel 1984). In Mikronukleustests zeigte Phenol nach einmaliger i.p. Gabe ab 120 mg/kg KG einen schwachen klastogenen Effekt. Vor allem nach mehrfacher i.p. Applikation kam es ab 180 mg/kg KG bis zu 24 Stunden nach der Phenolapplikation zu einer Verdopplung der Mikronukleusrate. Synergistische Effekte wurden bei gemeinsamer Verabreichung von Phenol und Hydrochinon beobachtet. Nach i.p. Applikation war die Häufigkeit der Mikronuklei höher als nach oraler Gabe. Es wurde mittels Kinetochoranfärbung nachgewiesen, dass die Mikronuklei die Folge von Chromosomenbrüchen waren und nicht durch eine Fehlverteilung ganzer Chromosomen hervorgerufen wurden (siehe Begründung 1998).

In einer Studie wurde untersucht, ob die nahe der LD<sub>50</sub> beobachtete Induktion von Mikronuklei nach Phenolbehandlung auf die durch Phenol hervorgerufene Hypothermie zurückgeführt werden kann. Im ersten Experiment zur Dosisfindung wurden je vier CD-1-Mäuse pro Geschlecht mit den Dosierungen 0, 50, 100; 150, 200, 300, 400 oder 500 mg Phenol/kg KG einmalig i. p. behandelt. Die Körpertemperatur wurde mittels Transponder 0, 5, 30, 60, 90 Minuten sowie 2, 3, 4, 5, 6, 24 und 48 Stunden nach der Behandlung gemessen und zu diesen Zeiten Anzeichen von Toxizität notiert. Ab 300 mg/kg KG rief Phenol ab drei Minuten nach der Behandlung signifikant und anhaltend Hypothermie hervor mit einer Absenkung von bis zu 7°C fünf Stunden nach der Behandlung. Die Körpertemperatur kehrte innerhalb von 48 Stunden nicht auf Normalwerte zurück, sondern lag um 4–5°C darunter. In den Dosisgruppen, die 100, 150 oder 200 mg/kg KG erhielten, war die Körpertemperatur nur um 2–4°C abgesenkt. Die Absenkung begann eine Stunde nach der Behandlung und kehrte nach vier Stunden wieder in den Normalbereich zurück. Bei 50 mg/kg KG zeigte sich keine Veränderung der Körpertemperatur. In den Dosisgruppen, die 400 bzw. 500 mg/kg KG erhielten, starben alle Tiere innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung. In der 300-mg/kg-KG-Gruppe starben jeweils ein männliches und ein weibliches Tier innerhalb von 48 Stunden nach der Behandlung. Ab 100 mg/kg KG traten als klinische Zeichen für Toxizität reduzierte Aktivität, Zuckungen und Zittern auf, die kurz nach der Gabe einsetzten und zirka eine Stunde andauerten.

Im zweiten Experiment wurden je sechs CD-1-Mäuse einmalig i. p. mit 0, 30, 100 oder 300 mg Phenol/kg KG über einen Zeitraum von 24 oder 48 Stunden behandelt. Die Körpertemperatur wurde 2, 5, 24 und 48 Stunden nach der Behandlung gemessen, ebenso wurden die klinischen Zeichen dokumentiert. Als Positivkontrolle für die Klastogenität diente 24 Stunden nach Behandlung eine orale Gabe von 120 mg Cyclophosphamid/kg KG für den Mikronukleustest. Eine i. p. Gabe von 4 mg Vinblastin/kg KG diente als Kinetochor-positive Kontrolle. Bei 300 mg/kg KG zeigten sich wie oben beschrieben innerhalb von wenigen Minuten nach der Behandlung und bis zu einer Stunde andauernd typische klinische Zeichen von Toxizität. In der 100-mg/kg-KG-Gruppe traten sofort nach der Behandlung, aber nur für wenige Minuten, ebenfalls klinischen Zeichen von Toxizität auf. Nur in der 300-mg/kg-KG-Gruppe nahm die Zahl der Mikronuklei (10,8 bzw. 11,3 für männliche bzw. weibliche Tiere gegenüber 2,1 bzw. 2,5 in der Kontrolle) nach 24 Stunden signifikant zu. Nach 48 Stunden nahm die Zahl der Mikronuklei weiter zu. Die Körpertemperatur war in der 300-mg/kg-KG-Gruppe 24 Stunden nach Behandlung um 4–5°C abgesenkt und lag 48 Stunden nach der Behandlung um 6–7°C niedriger als die Normaltemperatur. In den anderen Dosisgruppen zeigte sich keine Absenkung der Körpertemperatur und keine Induktion der Mikronuklei. Von den 120 Phenol-induzierten Mikronuklei in der 300-mg/kg-KG-Gruppe waren 13% Kinetochor-positiv (16/120). Bei der Positivkontrolle mit Vinblastin waren 78% (93/120) Kinetochor-positiv. Somit sind die Phenol-induzierten Mikronuklei zum größten Teil klastogenen und nur zum geringeren Teil aneugenischen Ursprungs. Neben der möglichen Beteiligung der Hypothermie kann der Phenolmetabolit Hydrochinon für die Klastogenität verantwortlich sein. Allerdings wurden Mikronuklei nur bei gleichzeitiger Hypothermie nahe der MTD (maximal tolerierbare Dosis) hervorgerufen, was die Autoren als Indiz für eine Schwellendosis für die Induktion von Mikronuklei durch Phenol deuten (Spencer et al. 2007). In einem Report des International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) über Strategie und Interpretation

## 4 Phenol

von regulatorischen In-vivo-Tests wurde die erhöhte Mikronukleushäufigkeit nach Phenol-Behandlung als nicht eindeutig nur durch Hypothermie hergerufen angesehen. Es wurde vorgeschlagen zu klären, ob der Effekt nach Phenol-Behandlung bei Aufrechterhaltung der Körpertemperatur reversibel ist (EU 2006; Tweats et al. 2007).

In einem weiteren Mikronukleustest bei Mäusen mit 2-maligen i. p. Dosierungen von 0, 20, 40 oder 80 mg/kg KG mit einem Abstand von 24 Stunden rief Phenol ab 40 mg/kg KG eine signifikante Erhöhung der Mikronukleusrate hervor. Es zeigte sich eine zunehmende, aber nicht signifikante Zytotoxizität in diesem Dosisbereich (Li et al. 2005).

### Genotoxizität der Metaboliten Hydrochinon und 1,4-Benzochinon

Hydrochinon wirkt in vitro und in vivo in Soma- und Keimzellen klastogen und aneugen und ist daher in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingestuft. 1,4-Benzochinon ist in Soma- und Keimzellen in vitro und in vivo genotoxisch und ist in die Kategorie 3 B für Keimzellmutagene eingestuft (siehe Begründung „1,4-Benzochinon“ 2000; Begründung „1,4-Dihydroxybenzol“ 2002).

## Bewertung

**Keimzellmutagene Wirkung.** Phenol ist in den meisten bakteriellen Testsystemen nicht mutagen. In Säugerzellen wirkt es in vitro klastogen. In vivo induziert Phenol DNA-Addukte und zeigt in mehreren Mikronukleustests eine schwache klastogene Wirkung. Bis auf einen negativen Test zu DNA-Strangbrüchen in den Hoden liegen keine Daten zur Wirkung auf die Keimzellen vor. Phenol ist wie seine Metaboliten Hydrochinon und 1,4-Benzochinon systemisch verfügbar. Hydrochinon bzw. 1,4-Benzochinon sind bereits in die Kategorie 3 A bzw. 3 B für Keimzellmutagene eingestuft. Auch für Phenol ist deshalb der Verdacht einer keimzellmutagenen Wirkung gegeben. Phenol wird daher in die Kategorie 3 B für Keimzellmutagene eingestuft.

## Literatur

- Allan RE (1994) Phenols and phenolic compounds. In Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, GD Clayton and FE Clayton Eds, 2, Teil B, 1570, John Wiley & Sons, New York, USA
- BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe) (1997) Phenol. BUA-Stoffbericht 209, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- EU (2006) Phenol. Risk assessment report: 1<sup>st</sup> Priority List, Volume. 64, Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg
- 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
- Skare JA, Schrotel KR (1984) Alkaline elution of rat testicular DNA. Detection of DNA strand breaks after in vivo treatment with chemical mutagens. *Mutat Res* 130: 283–294
- Spencer PJ, Gollapudi BB, Waechter JM Jr (2007) Induction of micronuclei by phenol in the mouse bone marrow: I. Association with chemically induced hypothermia. *Toxicol Sci* 97: 120–127
- Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jakobsen SD, Morita T, Nohmi T, O'Donovan MR, Sasaki YF, Sofuni T, Tice R (2007) Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat Res* 627: 78–91

abgeschlossen am 04.03.2009