

Kresol (alle Isomere) – Addendum: Reevaluierung von BLW und BAT-Wert

Beurteilungswerte in biologischem Material

A. Rettenmeier¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

Kresol (alle Isomere); o-Kresol;
m-Kresol; p-Kresol; Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranz-Wert;
BAT-Wert; Biologischer Leitwert;
BLW

- ¹ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen
- ² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- ³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated cresol (all isomers) [1319-77-3] and evaluated a maximum workplace concentration (MAK value) of 1 ml cresol/m³. Only one study has been published in which the relationship between external exposure to cresol and cresol excretion in urine was investigated. However, the time-weighted average of external exposure in this study was far below the current MAK value. Data on the relationship between internal exposure and effects are not available. As appropriate data for deriving the critical internal dose for cresol are lacking, a biological tolerance value (BAT value) for this compound cannot be established and the biological guidance value (BLW) was withdrawn.

Citation Note:

Rettenmeier A, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
Kresol (alle Isomere) –
Addendum: Reevaluierung
von BLW und BAT-Wert.
Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Dez;6(4):Doc086.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
bb131977d6_4ad](https://doi.org/10.34865/bb131977d6_4ad)

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
30 Dez 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



BAT-Wert (2020)	nicht festgelegt
BLW (2020)	nicht festgelegt
MAK-Wert (2019)	1 ml/m³ $\hat{=}$ 4,5 mg/m³
Krebserzeugende Wirkung	–
Hautresorption (1958)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe C

Chemische Bezeichnung	Synonyme	CAS-Nummer
Isomerengemisch		
Methylphenol	Hydroxytoluol Methylhydroxybenzol Methyloxybenzol Oxytoluol	1319-77-3
Einzelisomere		
o-Kresol	1-Hydroxy-2-methylbenzol 2-Hydroxytoluol o-Kresylsäure 2-Methylphenol	95-48-7
m-Kresol	1-Hydroxy-3-methylbenzol 3-Hydroxytoluol m-Kresylsäure 3-Methylphenol	108-39-4
p-Kresol	1-Hydroxy-4-methylbenzol 4-Hydroxytoluol p-Kresylsäure 4-Methylphenol	106-44-5

Kresol (alle Isomere) wurde im Jahr 2019 aus der Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B entlassen. Weiterhin wurde eine maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 1 ml/m³ (4,5 mg/m³) festgelegt. Kritischer Effekt der Kresole ist die lokale Reizwirkung, die sich durch einen stark reizenden bis ätzenden Effekt an Haut, Augen und den Schleimhäuten des oberen Atemtrakts manifestiert. Es liegen weder valide Inhalationsstudien mit Kresol zur Ermittlung der Reizschwelle von exponierten Personen noch tierexperimentelle Studien vor. Für die Ableitung des MAK-Werts wurde daher eine 14-Tage-Inhalationsstudie an Ratten mit dem strukturell und physikochemisch ähnlichen Phenol herangezogen. Aus der dabei ermittelten NOAEC (no observed adverse effect concentration) für lokale Effekte von 25 ml Phenol/m³ ergibt sich nach Übertragung vom Tierversuch auf den Menschen und Anwendung des „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von 1 ml/m³ für die Kresol-Isomere (Hartwig und MAK Commission 2020).

Der bisherige Biologische Leitwert (BLW) von 200 mg/l Urin wurde anhand von Beobachtungen abgeleitet, wonach der Serumkreatininspiegel nicht über 10 mg/l ansteigt, wenn der Anteil des im Urin gemessenen freien Kresols 150 µg/l nicht überschreitet (Lewalter und Neumann 1998). Aufgrund fehlender entsprechender Daten wurde analog zu den bei Phenolen bestehenden Verhältnissen zwischen freier und konjugierter Form davon ausgegangen, dass bei Ausscheidungen von bis zu 200 mg Gesamtkresol (frei und konjugiert)/l Urin eine Ausscheidung von 150 µg freien Kresolen/l Urin nicht überschritten wird. Bei der Ableitung wurde darauf hingewiesen, dass ca. 6% der Mitteleuropäer wegen

eines Polymorphismus der Isoenzyme der Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase (UDPG), der zu einer verzögerten Glucuronidierung führt, durch die alleinige Bestimmung der Ausscheidung der Gesamtkresole nicht ausreichend geschützt werden (Lewalter et al. 2003).

Seit der Ableitung des BLW für die Kresole im Jahr 2003 sind keine Studien zu den Beziehungen zwischen äußerer und innerer Belastung bzw. zwischen innerer Belastung und Beanspruchung publiziert worden. An publizierten Daten zu beruflich Belasteten liegt nur die Studie von Bieniek (1997) mit bei 75 Kokereiarbeitern erhobenen Daten zur äußeren Belastung mit Kresol und zur Kresolausscheidung im Urin (18,7 mg Gesamt-Kresol/l Urin) vor. Die in dieser Studie ermittelten externen Belastungen liegen mit Schichtmittelwerten von $0,22 \text{ mg/m}^3$ ($0,05 \text{ ml/m}^3$) allerdings weit unter dem aktuell abgeleiteten MAK-Wert von 1 ml/m^3 ($4,5 \text{ mg/m}^3$). Da für eine Extrapolation dieser Messwerte auf eine Exposition in Höhe des MAK-Werts die Datengrundlage fehlt, kann daraus kein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) abgeleitet werden.

Zur Beziehung zwischen äußerer Belastung mit Kresol und Beanspruchung liegen nur Angaben aus einer Studie vor. Danach berichteten acht von zehn Personen, die o-Kresol (Dampf-/Aerosolmischung) in einer Konzentration von 6 mg/m^3 ($1,34 \text{ ml/m}^3$) über eine kurze Dauer ausgesetzt waren, über Schleimhautreizung, Trockenheit, Verengung der Nase und Reizwirkung in der Kehle (Uzhdavini et al. 1972). Da Angaben zu Art und Dauer der Exposition und zur analytischen Methode fehlen, wurde diese Studie weder bei der früheren Begründung des BLW für die Kresole (Lewalter und Neumann 1998) noch bei der aktuellen Ableitung des MAK-Wertes (Hartwig und MAK Commission 2020) einbezogen.

Bei der Beurteilung der inneren Belastung ist die physiologische Ausscheidung von p-Kresol im Urin, die auf der bakteriellen Zersetzung von Aminosäuren im Darm beruht und von der Ernährung abhängig ist (Geypens et al. 1997; Patel et al. 2012), zu berücksichtigen. Angaben zur Ausscheidung der Kresole bei beruflich nicht gegen Kresol oder Toluol exponierten Personen finden sich in [Tabelle 1](#).

Im Jahr 2019 wurden, einer Mitteilung zu Folge, bei 1297 Untersuchungen von nicht beruflich gegenüber p-Kresol exponierten Beschäftigten p-Kresol-Werte im Bereich von $< 0,5$ bis 164 mg/l Urin mit einem Mittelwert von $20,9 \text{ mg/l}$ (SD: $23,4 \text{ mg/l}$ Urin) und einem Median von $12,8 \text{ mg/l}$ Urin gemessen (Leng 2020).

Tab. 1 Ausscheidung von Kresolen im Urin (frei plus konjugiert) bei beruflich nicht gegen Kresolen oder Toluol exponierten Personen

Anzahl der Personen [n]	Alter [Jahre]	o-Kresol	m-Kresol [mg/l Urin]	p-Kresol	Literatur
16	k. A.	<NWG	<NWG	$29,0 \pm 21,6^c$ 23 (Med)	Woiwode et al. 1979
8 (NR)	k. A.	0,06 (Med) [mmol/mol Krea]	k. A.	k. A.	Nise 1992
13 (R)	k. A.	0,18 (Med) [mmol/mol Krea]	k. A.	k. A.	
246 (♂)	k. A.	$0,042 \pm 0,007^e$ 0,065 (Med)	k. A.	k. A.	Inoue et al. 1994
271 (♀)	k. A.	$0,023 \pm 0,006^e$ 0,028 (Med)	k. A.	k. A.	
k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	$5,3 \pm 3,6$ ($0,6 \pm 0,9$) ^{b, c}	Ogata et al. 1995
175 (♂, NR)	38,6 (MW) (19–71) ^d	$0,023 \pm 0,003^e$	k. A.	k. A.	Kawamoto et al. 1996
176 (♂, R)		$0,063 \pm 0,002^e$	k. A.	k. A.	
28 (♂, R) 6 (♀, R)	$30,3 \pm 8,6^c$	$0,041 \pm 0,003^a$		$14,4 \pm 2,88^c$	Bieniek 1997
45 (♂, NR)	k. A.	0,015 (Med)	0,036 (Med)	29 (Med)	Dills et al. 1997
29 (♂, NR) 25 (♂, R)	$27,6 \pm 10,4^c$ (14–62) ^d	$0,012 \pm 0,01^c$ [mg/g Krea]	k. A.	k. A.	Çok et al. 2003

Tab. 1 (Fortsetzung)

Anzahl der Personen [n]	Alter [Jahre]	o-Kresol	m-Kresol	p-Kresol	Literatur
		[mg/l Urin]			
30 (♂)	45,6 ± 6,7 ^{c)} (32–61) ^{d)}	0,048 ± 0,043 ^{c)} 0,032 ± 0,003 ^{e)} (0,003–0,210) ^{d)}	k. A.	k. A.	Inoue et al. 2004
10	k. A.	0,042 ± 0,057 ^{c)} 0,017 (Med) (0,006–0,194) ^{d)}	0,156 ± 0,151 ^{c)} 0,089 (Med) (0,024–0,423) ^{d)}	k. A.	Fustinoni et al. 2005
18 (♂) 7 (♀)	32,8 ± 8,5 ^{c)}	< NWG	29,3 (22,4–41,4) ^{f)}		González-Yebra et al. 2006
57 (NR)	k. A.	0,029 ± 0,016 ^{c)} 0,028 (Med) (0,006–0,090) ^{d)}		k. A.	Fustinoni et al. 2007
30 (R)	k. A.	0,085 ± 0,075 ^{c)} 0,063 (Med) (0,024–0,401) ^{d)}		k. A.	
17 (NR)	k. A.	0,023 (Med) (< 0,01–0,033) ^{d)}	0,043 (Med) (0,016–0,148) ^{d)}	k. A.	Schettgen et al. 2015
13 (R)	k. A.	0,033 (Med) (0,012–0,053) ^{d)}	0,129 (Med) (0,027–0,495) ^{d)}	k. A.	

^{a)} n = 27

^{b)} konjugierte und freie Form (in Klammern)

^{c)} Mittelwert ± Standardabweichung

^{d)} Bereich

^{e)} geometrischer Mittelwert ± Standardabweichung

^{f)} Median (25.–75. Perzentil)

k. A.: keine Angaben; Krea: Kreatinin; Med: Median; MW: Mittelwert; NR: Nichtraucher; NWG: Nachweisgrenze; R: Raucher

Evaluierung

Aufgrund nichtdokumentierter arbeitsmedizinischer Erfahrungen von Lewalter würde sich beim aktuellen MAK-Wert von 1 ml/m³ ein BAT-Wert von 75 mg Kresol (Summe aller Isomeren nach Hydrolyse)/l Urin mit einem Probenahmezeitpunkt am Expositions- bzw. Schichtende ergeben.

Da die Messergebnisse von Lewalter nicht mehr verfügbar sind, liegen keine publizierten Daten vor, die die Ableitung eines BAT-Wertes oder eines BLW für Kresole ermöglichen.

Ein BAT-Wert kann daher nicht abgeleitet werden; der BLW wird ausgesetzt.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Bieniek G (1997) Urinary excretion of phenols as an indicator of occupational exposure in the coke-plant industry. *Int Arch Occup Environ Health* 70(5): 334–340. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004200050227>
- Blazkewicz M, Golka K, Vangala R, Kiesswetter E (1991) Biologische Überwachung bei Aceton- und Ethylacetatexposition unter simulierten MAK-Bedingungen. In: Schäcke G, Ruppe K, Vogelsühning C (Hrsg) 31. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). Gentner Verlag, Stuttgart
- Çok I, Dagdelen A, Gökçe E (2003) Determination of urinary hippuric acid and o-cresol levels as biological indicators of toluene exposure in shoe-workers and glue sniffers. *Biomarkers* 8(2): 119–127. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750031000119398>
- Dills RL, Bellamy GM, Kalman DA (1997) Quantitation of o-, m- and p-cresol and deuterated analogs in human urine by gas chromatography with electron capture detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 703(1–2): 105–113. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00407-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00407-6)
- Fustinoni S, Mercadante R, Campo L, Scibetta L, Valla C, Foà V (2005) Determination of urinary ortho- and meta-cresol in humans by head-space SPME gas chromatography/mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 817(2): 309–317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.12.029>
- Fustinoni S, Mercadante R, Campo L, Scibetta L, Valla C, Consonni D, Foà V (2007) Comparison between urinary o-cresol and toluene as biomarkers of toluene exposure. *J Occup Environ Hyg* 4(1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459620601044844>
- Geypens B, Claus D, Evenepoel P, Hiele M, Maes B, Peeters M, Rutgeerts P, Ghooys Y (1997) Influence of dietary protein supplements on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut* 41(1): 70–76. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.41.1.70>
- González-Yebra A-L, Kornhauser C, Wrobel K, Pérez-Luque E-L, Wrobel K, Barbosa G (2006) Occupational exposure to toluene and its possible causative role in renal damage development in shoe workers. *Int Arch Occup Environ Health* 79(3): 259–264. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0001-7>
- Hartwig A, MAK Commission (2020) Kresol (alle Isomere). MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 5(4): Doc071. DOI: https://doi.org/10.34865/mb131977d5_4ad
- Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Chen Z, Huang MY, Xu XP, Qiao X, Ikeda M (1994) Effects of smoking and drinking habits on urinary o-cresol excretion after occupational exposure to toluene vapor among Chinese workers. *Am J Ind Med* 25(5): 697–708. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700250509>
- Inoue O, Kanno E, Kasai K, Ukai H, Okamoto S, Ikeda M (2004) Benzylmercapturic acid is superior to hippuric acid and o-cresol as a urinary marker of occupational exposure to toluene. *Toxicol Lett* 147(2): 177–186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.11.003>
- Kawamoto T, Koga M, Oyama T, Kodama Y (1996) Habitual and genetic factors that affect urinary background levels of biomarkers for organic solvent exposure. *Arch Environ Contam Toxicol* 30(1): 114–120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002449900015>
- Leng G (2020) Daten zur Hintergrundbelastung von p-Kresol. E-Mail, 03 Feb 2020
- Lewalter J, Neumann H-G (1998) Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring). Teil XII: Die Bedeutung der individuellen Empfindlichkeit beim Biomonitoring. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 33: 352–364
- Lewalter J, Rettenmeier AW, Leng G (2003) Kresol (alle Isomeren). In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 11. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb131977ismd0011>
- Nise G (1992) Urinary excretion of o-cresol and hippuric acid after toluene exposure in rotogravure printing. *Int Arch Occup Environ Health* 63(6): 377–381. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00386931>
- Ogata N, Matsushima N, Shibata T (1995) Pharmacokinetics of wood creosote: glucuronic acid and sulfate conjugation of phenolic compounds. *Pharmacology* 51(3): 195–204. DOI: <https://doi.org/10.1159/000139335>
- Patel KP, Luo FJ-G, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW (2012) The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol* 7(6): 982–988. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.12491211>
- Schettgen T, Alt A, Dewes P, Kraus T (2015) Simple and sensitive GC/MS-method for the quantification of urinary phenol, o- and m-cresol and ethylphenols as biomarkers of exposure to industrial solvents. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 995–996: 93–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.023>
- Uzhdavini ER, Astaf'yeva IK, Mamayeva AA, Bakhtizina GZ (1972) [Inhalation toxicity of o-cresol]. *Tr Ufimskogo Nauchno-Issledovatel'skogo Inst Gig Prof Zabol* 7: 115–119
- Woiwode W, Wodarz R, Drysch K, Weichardt H (1979) Metabolism of toluene in man: gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Arch Toxicol* 43(2): 93–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00333615>