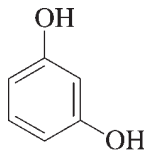


Resorcin

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2002)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1,3-Benzoldiol m-Dihydroxybenzol 3-Hydroxyphenol m-Hydroxyphenol
Chemische Bezeichnung	1,3-Dihydroxybenzol
CAS-Nr.	108-46-3
Formel	 $C_6H_6O_2$
Molmasse	110,11
Schmelzpunkt	109–111 °C
Siedepunkt	276–280 °C
log P_{ow}	0,77–0,93

Resorcin wird in der Gerberei und Photographie, in der Herstellung von Resorcin-Formaldehyd-Harzen, die für die Reifenherstellung genutzt werden, sowie in Färbemitteln, Kosmetika (Haartonika und -färbemittel), nicht verschreibungspflichtigen pharmazeutischen Hautcremes, Folien und Klebstoffen verwendet. Es ist ebenso als Gummikleber und Vernetzer für Neopren in Gebrauch (ACGIH 1996).

Resorcin wurde früher vielfach in Aknemitteln, antibakteriellen und keratolytischen Zubereitungen eingesetzt. Die Verwendung von Solutio Castellani (10 % Resorcin in wässriger Lösung) ist inzwischen ebenso obsolet wie die frühere Verwendung Resorcin-haltiger Suppositorien. Die topische Anwendung des Resorcins wurde 1994 wegen der fraglichen Wirkung und der möglichen unerwünschten Wirkungen insbesondere bei großflächiger Anwendung von der Aufbereitungskommission B 7 des damaligen

2 Resorcin

BGA negativ beurteilt (Gloor et al. 2000). Die Rote Liste 2001 führt 2 Zubereitungen mit 2 % Resorcin zur Akne-Behandlung auf (Rote Liste Service GmbH 2001). Resorcin wird in oxidativen Haarfärbepreparaten als Kupplungskomponente eingesetzt. Informationen, ob Resorcin auch weiterhin in Haarlotionen und Shampoos eingesetzt wird, liegen nicht vor. Eine weitergehende Verwendung in anderen Kosmetika wird in der Kosmetikverordnung nicht aufgeführt. In einer Übersicht zum Vorkommen von Resorcin in Kosmetika auf dem amerikanischen Markt im Jahre 1981 wurde Resorcin als Bestandteil in 482/6344 Produkten angegeben, davon in 471/826 Haarfärbeprodukten ($20 \times 1-5\%$, ansonsten bis 1%), 4/680 Hautreinigungspräparaten (bis 1%), 1/909 Shampoos ($0,1-1\%$), 1/831 Make-up-Produkten ($>1-5\%$), 1/148 Seifenprodukten ($0,1-1\%$), 1/2601 „skin freshener“ ($1-5\%$) und 3/349 anderen Produkten ($2 \times 0,1-1\%$, $1 \times >1-5\%$) (CIR 1986).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Resorcin wird von Ratten schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und danach rasch metabolisiert und ausgeschieden (95% in 24 Stunden). Der Hauptmetabolit im Urin ist das Monoglucuronid-Konjugat (70%). Die niedrigste letale Konzentration (LC_{Lo}) für Ratten beträgt $160 \text{ mg Resorcin/m}^3$. Die oralen LD_{50} -Werte für Ratten liegen zwischen 202 und $980 \text{ mg Resorcin/kg KG}$, die dermale LD_{50} für Kaninchen beträgt ca. $3500 \text{ mg Resorcin/kg KG}$. Bei Ratten führt i.v. injiziertes Resorcin zu einem Abfall der thyreoidealen Radioiodaufnahme und des Verhältnisses von markiertem Iodthyronin zu Iodtyrosin. Die 12-wöchige Exposition von Ratten gegen $5 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ und Tag im Trinkwasser ergibt histopathologisch feststellbare Veränderungen der Schilddrüse. Im Gegensatz dazu beträgt der NOAEL in einer zweijährigen Studie mit Verabreichung per Schlundsonde bei weiblichen Ratten $50 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ und Tag bei überreicher Iodsupplementation im Futter. 100 und $150 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ und Tag verursachen ZNS-Wirkungen. Das ZNS, die Nebennieren, die Nieren, die Leber und die Schilddrüse sind Zielorgane bei wiederholter oraler oder subkutaner Exposition gegen Resorcin.

Im Tierversuch wirkt Resorcin bei einmaliger Applikation reizend auf die intakte Haut und stark reizend am Auge. Resorcin erweist sich als positiv im Meerschweinchen-Maximierungstest, jedoch nicht im offenen Epikutan-Test. Beim Menschen wirkt der Stoff in höheren Konzentrationen ebenfalls sensibilisierend.

Bei Menschen zeigen sich Effekte am ZNS vornehmlich nach dem Gebrauch von hochprozentigen Resorcin-haltigen Salben, am roten Blutbild (insbesondere Methämoglobinämie, v.a. bei Säuglingen und Kleinkindern) und nach längerer Exposition an der Schilddrüse (v.a. chronische Myxödeme). Zusätzlich werden exogene Ochronosen mit der anhaltenden Resorcin-Exposition assoziiert. Nach Vergiftungen sind u.a. Anämie, Milzsiderose und Verfettung von Leber und Nieren festgestellt worden.

Resorcin führt nicht zu Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (100 mg/kg KG und Tag) oder Ratten, selbst bei maternal toxischen Dosen ($500 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ und Tag).

Resorcin bewirkt in einigen In-vitro-Tests Schwesterchromatidaustausch und ist klastogen. Alle In-vivo-Tests auf Genotoxizität sind negativ.

In einer 2-Jahres-Studie mit Schlundsondenapplikation verursacht Resorcin weder bei Mäusen noch bei Ratten Tumoren. Bei transgenen Tg.AC-Mäusen führt Resorcin bei

epikutaner Applikation zur Papillombildung. Nach vorheriger Initiation wirkt Resorcin an Albino-Mäusen tumorpromovierend an der Haut. In einer von 9 weiteren Studien zum tumorpromovierenden Potenzial ist Resorcin tumorpromovierend, da es im Futter verabreicht zu einem signifikanten Anstieg von Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus und von Papillomen der Zunge führt.

2 Wirkungsmechanismus

In-vitro- und In-vivo-Studien zeigten, dass Resorcin die Peroxidasen in der Schilddrüse hemmen kann, so die Schilddrüsenhormonsynthese blockiert und somit zur Kropfbildung führt (Lynch et al. 2001). Resorcin stört die Iodierung von Tyrosin und die Oxidation von Iodid. In einer In-vitro-Studie mit Lactoperoxidase (LPO) und Thyroidperoxidase (TPO) konnte gezeigt werden, dass sich der Mechanismus dieser beiden Enzyme von dem des klassischen Peroxidase-Modellenzyms, der Meerrettichperoxidase, deutlich unterscheidet. Im Gegensatz zur Meerrettichperoxidase und anderen Peroxidasen, die durch Resorcin kaum gehemmt werden, erfolgt durch Resorcin eine Suizid-Hemmung der LPO und TPO. Es wird folgender Mechanismus angenommen: Zunächst wird das Fe^{3+} der Porphyringruppe der Peroxidase durch Wasserstoffperoxid unter Transfer eines Sauerstoffradikals zu Fe^{4+} oxidiert. Das entstehende π -Kation-Radikal des Porphyrins kann im Falle der LPO und TPO zu einem Radikalkation isomerisieren, in welchem das Radikal in einer aromatischen Seitenkette des Enzyms lokalisiert ist. Letzteres vermag mit dem bei der regulären Oxidation des Resorcins gebildeten Resorcin-Radikal pH-abhängig irreversibel eine kovalente Bindung einzugehen, wodurch die Enzymaktivität stark vermindert wird. Die Inaktivierung des Enzyms und die Resorcinbindung an das Enzym ließen sich durch den Zusatz von 0,1 mM Iodid deutlich steigern, während durch die Erhöhung der Iodidkonzentration auf 5 mM die Resorcinbindung an das Enzym zwar nur um ein Viertel gesenkt wurde, die Enzymaktivität, gemessen als Tyrosin-Iodierungsrate, von 6,2 % auf 44,7 % jedoch überproportional zunahm. Die Rolle des Iodidions bei der Suizid-Inaktivierung wird noch nicht verstanden (Divi und Doerge 1994).

Vergrößerungen der Schilddrüse wurden in einer 2-Jahres-Studie an F344/N-Ratten mit Dosen bis zu 520 mg Resorcin/kg KG und Tag nicht beobachtet (NTP 1992). Den Ratten in der NTP-Studie wurden jedoch im Mittel 3,37 mg Iod/kg Futter zugeführt, was ein Mehrfaches des durchschnittlichen Iodbedarfes der Ratte von 0,15 mg Iod/kg Futter darstellt (Melby und Altmann 1976). Bei Iod-Übersorgung können Haut und Haar der Ratte als Iodspeicher fungieren, der denjenigen der Schilddrüse bei weitem übertrifft (Kirchgessner et al. 1999). Speziesspezifische Unterschiede bezüglich der Synthese, der Bindung und des Transports der Schilddrüsenhormone komplizieren die Extrapolation der Daten auf den Menschen. Fallstudien beim Menschen, bei denen Effekte auf die Schilddrüse nachgewiesen wurden, beschränken sich auf Fälle, in denen hohe Mengen Resorcin-haltiger Salben über Monate oder Jahre verwendet wurden (ab 34 mg Resorcin/kg KG und Tag; Lynch et al. 2001; Resorcinol Task Force 2000) oder eine eingeschränkte Nierenfunktion bestand.

Resorcin entfaltet durch seine OH-Gruppen antioxidative Wirkungen. Jedoch lässt die meta-Stellung der zweiten Hydroxygruppe im Gegensatz zu o- und p-Hydrochinon keine sehr starke Redoxwirkung und damit eine im Vergleich zu Hydrochinon gerin-

4 Resorcin

gere kanzerogene Wirkung vermuten. Es wurde jedoch gezeigt, dass nach entsprechend starker Initiation (Boutwell und Bosch 1959) bzw. bei transgenen Mäusen (Eastin et al. 1998) mit entsprechender Disposition, auch Resorcin die Tumorgenese in der Haut bzw. des unverhornten Plattenepithels fördern kann (Yamaguchi et al. 1989).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Kaninchen, denen 100 mg Resorcin/kg KG oral verabreicht wurde, schieden im 24-Stunden-Urin 13,5 % der Dosis als Monosulfat, 52 % als Glucuronid und 11,4 % als freies Resorcin aus. Trihydroxybenzole konnten nicht nachgewiesen werden (CIR 1986).

Resorcin wurde von männlichen und weiblichen F344-Ratten schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, metabolisiert und ausgeschieden. Bis 24 Stunden nach der oralen Gabe von 112 mg ^{14}C -markiertem Resorcin/kg KG, waren 91–93 % der applizierten Dosis mit dem Urin und 1–2 % mit dem Kot ausgeschieden. Die verbleibende Radioaktivität verteilte sich gleichmäßig in den verschiedenen Geweben. 50 % des mit der Galle ausgeschiedenen Resorcins unterlag einem enterohepatischen Kreislauf. Der Hauptmetabolit im Urin war das Monoglucuronid (nahezu 70 %). Als zusätzliche Metaboliten wurden ein Monosulfat, ein gemischtes Sulfat-Glucuronid und ein Diglucuronid festgestellt. Ferner wurden weniger als 5 % als freies Resorcin mit dem Urin ausgeschieden. Im Wesentlichen wurden die gleichen Resultate nach einer Einzeldosis von 225 mg Resorcin/kg KG oder täglichen Dosen von 225 mg Resorcin/kg KG an fünf aufeinanderfolgenden Tagen beobachtet (Kim und Matthews 1987).

Bei einmaliger s.c. Applikation von 50 oder 100 mg ^{14}C -markiertem Resorcin/kg KG in wässriger Lösung an männliche Sprague-Dawley-Ratten nahm die Radioaktivität im Plasma rasch ab, mit einer nahezu 90 %igen Clearance in den ersten zwei Stunden. Die Elimination verlief biphasisch mit Halbwertszeiten von 18–21 Minuten und 9–11 Stunden. 24 Stunden nach der Verabreichung von 10 mg Resorcin/kg KG in wässriger Lösung waren 94 % mit dem Urin ausgeschieden und weniger als 0,5 % mit den Faeces, vorrangig als Glucuronid (84 %). Die Radioaktivität wurde schnell v.a. in die Muskulatur, die Nieren und die Leber verteilt, akkumulierte jedoch nicht, wie bei wiederholter Verabreichung über 30 Tage festgestellt wurde. Die tägliche subkutane Applikation von 2×50 mg Resorcin/kg KG für bis zu 30 Tage nahm auf die Toxikokinetik keinen Einfluss (Merker et al. 1982).

Nach epikutaner Applikation von 20 ml einer 2 %igen wässrig-alkoholischen Resorcin-Lösung entsprechend einer täglichen Dosis von 12 mg/kg KG an drei Testpersonen (zweimal täglich, 6 Tage/Woche, 4 Wochen, $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) auf 2600 cm^2 der Körperoberfläche, wurden 0,5–2,9 % der applizierten Menge im 24-Stunden-Urin als Glucuronide oder Sulfate nachgewiesen. Daraus wurde ein Flux von $0,37 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde errechnet (Yeung et al. 1983). Im Urin einer Patientin mit „offenen Beinen“, die jahrelang mit einer 12,5 %igen Salbe (1,5 Pound in 10 Tagen, ca. 56 g/Tag) behandelt wurde, konnten 2,1 % einer Mischung von Resorcin-Glucuroniden und Resorcin-Monosulfat nachgewiesen werden (k.w.A.; Thomas und Gisburn 1961).

In In-vitro-Tests mit menschlicher Full-thickness-Haut, wurde ein Flux von $0,86 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde nach der Applikation von $390 \mu\text{g}$ Resorcin/ cm^2 (Yeung et al. 1983) bzw. von $0,02 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde festgestellt (1,2–2 % Resorcin in Lösung; Lundberg 1992).

In In-vitro-Experimenten mit Humanhaut wurde für Resorcin in wässrigen Lösungen ein Permeabilitätskoeffizient im Fließgleichgewicht von 0,00024 cm/h festgestellt (Roberts et al. 1977).

4 Erfahrungen beim Menschen

Resorcin wird seit dem 19. Jahrhundert zu medizinischen Zwecken eingesetzt. Zunächst fand es orale Verwendung bei Verdauungsstörungen von Kindern, bis sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Berichte über Vergiftungsfälle häuften. Die Substanz wurde jedoch weiterhin zur Behandlung von verschiedenen Hautaffektionen aufgrund ihrer antiseptischen Wirkung mit großem Erfolg lokal eingesetzt (Graham und Tisdall 1922) und wird bis heute in der Aknebehandlung angewendet (Rote Liste Service GmbH 2001). Allerdings erlitten vor allem Säuglinge, in Einzelfällen jedoch auch Jugendliche und Erwachsene, durch die Resorcinbehandlung Vergiftungen, z.T. mit Todesfolge. Dennoch sollten diese Berichte im Hinblick auf die Tatsache beurteilt werden, dass Resorcin bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts breite Anwendung als Antiseptikum fand und es sich eher um Ausnahmefälle gehandelt hat. Bei den beiden heute in Deutschland erhältlichen Akne-Lotionen mit 2 % Resorcin gilt die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern, bei akut entzündeten Hautstellen sowie bei Niereninsuffizienz als Kontraindikation. Auch vor großflächiger Anwendung ohne Überwachung wird gewarnt (Rote Liste Service GmbH 2001).

4.1 Einmalige Exposition

Vergiftungsfälle, aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts sind von Cunningham (1956) und Graham und Tisdall (1922) zusammengefasst worden:

Als „wahrscheinliche“ letale orale Resorcinmenge für einen Erwachsenen wurde 2000 mg angegeben (k.w.A.; Deichmann und Gerarde 1969), während ein 2,5 Monate alter, weiblicher Säugling die versehentlich stark überhöhte orale Gabe eines Diarrhoemittels mit insgesamt 1500 mg Resorcin mit Zeichen einer Hämoglobinurie überlebte (Cunningham 1956).

Ein 29-jähriger Mann mit Psoriasis, dem einmalig 100 g einer 50%igen Resorcinsalbe auf die erkrankte Haut aufgetragen wurden, klagte kurz nach der Applikation über ein brennendes Gefühl an den betroffenen Stellen, begann stark zu schwitzen und verlor 45 Minuten nach der Applikation – kurz nach Entfernung der Salbe – das Bewusstsein für über eine Stunde. Weiterhin wurden erweiterte Pupillen, ein schwacher und sehr schneller Puls sowie spastische Krämpfe beobachtet. 3,5 Stunden nach der Applikation wurde grünlich gefärbter Urin ausgeschieden, in dem Phenole nachweisbar waren. Der Patient erholte sich in 3–4 Tagen (Graham und Tisdall 1922).

Mit annähernd gleichen Symptomen (kein Brennen auf der Haut, jedoch Schwindel kurz nach der Applikation und bald darauf lang anhaltende Ohnmacht, Pupillenverengung) verlief der Vergiftungsfall eines 19-jährigen Mannes, dem erstmalig 220 g einer 9%igen Resorcinpaste auf die ekzematöse Haut aufgetragen wurden. Auch hier wurde die Salbe kurz nach der Applikation wieder entfernt und der Patient erholte sich innerhalb weniger Tage (Graham und Tisdall 1922).

6 Resorcin

Ein 16-jähriger Junge jedoch wurde 1,5 Stunden nach der Applikation einer 25 %igen Resorcinpaste auf die fast intakte Haut der linken Wade bewusstlos und zyanotisch aufgefunden, bald traten Schwitzen und leichte Zuckungen am ganzen Körper auf. Einer Pupillenerweiterung folgte eine Verengung der Pupillen. Der Junge verstarb 10 Stunden nach Auftragung der Salbe, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben (Graham und Tisdall 1922).

Ein 41 Tage alter, männlicher Säugling, dessen Ekzeme und Wundsein am Gesäß, den Beinen und an der rechten Hand mit lokaler Auftragung einer 2 %igen Resorcin-Zinkpaste behandelt wurden, entwickelte einen Tag nach der erstmaligen Anwendung Zyanose und Methämoglobinämie, der Tod folgte trotz Entfernung der Salbenreste nach Auftreten der Symptome nach 5 Tagen. Ob weitere Applikationen erfolgten, ist der Quelle nicht entnehmbar, orale Aufnahme durch Ablecken der Hand wird vermutet. Der Sektionsbefund ergab schwerste allgemeine Anämie, Ikterus der Haut, schwere Verfettung und Anämie der Leber und der Nieren mit hochgradiger Erweichung des Gewebes, leichte Verfettung des Herzmuskels, leichte Vergrößerung und Braunfärbung der Milz, ein Randemphysem der Lunge und ein hochgradiges Lungenödem der übrigen Lungenabschnitte (Becker 1933).

Aufgrund des Alters der vorangehend zitierten Studien ist jedoch nicht mehr klar festzustellen, ob die beobachteten Effekte tatsächlich auf die Wirkung von Resorcin oder anderer, möglicherweise vorhandener Inhaltsstoffe zurückzuführen sind.

4.2 Wiederholte Exposition

4.2.1 Inhalativ

Von 180 Arbeitern, die mit Resorcin in Kontakt kamen, klagte keiner über Irritation oder Unwohlsein bei einer Exposition gegen 10 ml/m^3 (Flickinger 1976). Die Daten zur Exposition sind jedoch nicht näher belegt. 52 Arbeiter in der Gummireifenindustrie, die bis $0,3 \text{ mg Resorcin/m}^3$ ausgesetzt waren, entwickelten keine adversen Effekte (Gamble et al. 1976).

Von einer Firma, die Resorcin durch Benzolsulfonierung herstellte, sowie u.a. beta-Resorcylsäure und Resorcin-Formaldehydharze, existieren zeitlich gemittelte 8-Stunden-Expositionsmessungen für Resorcin, die sowohl stationär als auch personenbezogen durchgeführt wurden. Hierbei ergaben sich für 20 Proben Werte von $0,6$ bis 66 mg/m^3 . Die Verteilung war wie folgt: „grinders“, personenbezogen 2 bis 45 mg/m^3 sowie stationär 2 bis 66 mg/m^3 , „resorcinol flaker operators“ personenbezogen $0,6$ bis 2 mg/m^3 bzw. stationär 1 bis 53 mg/m^3 , „pharmaceutical-grade resorcinol operators“ personenbezogen $0,7$ bis 2 mg/m^3 (jeweils 4 Proben). Drei arbeitsmedizinische Querschnittsstudien dieser Firma aus den Jahren 1978, 1980 und 1984, an denen 281 von 329, 247 von 387 und 192 von 312 Arbeitern beteiligt waren, ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion, wenngleich die Autoren der zweiten Studie bei 2 von 5 Hypothyreose-Fällen (bei 153 von 247 Arbeitern wurden die Gesamt-Thyroxin und Thyreotropin (TSH)-Werte bestimmt), Resorcin als Ursache vermuteten. Die Werte überschritten jedoch nicht die des Bevölkerungsdurchschnitts. Die Aussagekraft der Studien wird durch die unvollständige Beteiligung der Belegschaft, den zu geringen Studienumfang, das Fehlen von Kontrollgruppen und von

gleichzeitigen oder historischen individuellen Kontrolldaten sowie durch die fehlende Einteilung in potenzielle Expositionskategorien stark eingeschränkt (Resorcinol Task Force 2000). Auch wäre die Durchführung eines Thyreotropin-Releasing-Hormon-Tests aussagekräftiger gewesen, da die alleinige Bestimmung des TSH-Spiegels nicht beweisend ist.

In einer Resorcin- und Thioharnstoff-verarbeitenden Textilfabrik mit 539 Mitarbeitern wurde aufgrund des Auftretens von 4 klinischen Fällen mit Hypothyreose in sechs Jahren eine Untersuchung der Schilddrüsenfunktion bei der Belegschaft initiiert. An der Studie nahmen rund 44% der Mitarbeiter, d.h. 189 Männer und 48 Frauen teil, die jedoch nur zum Teil im Fertigungsprozess beschäftigt waren ($n=115$). Expositionsmessungen im Produktionsprozess ergaben $< 20 \mu\text{g Resorcin/m}^3$ und $5 \mu\text{g Thioharnstoff/m}^3$. Der Schilddrüsenfunktionstest beinhaltete eine TSH-Bestimmung sowie eine Messung der Auto-Antikörper gegen Thyreoglobulin und Schilddrüsenmikrosomen, ferner füllten die Studienteilnehmer einen Fragebogen aus. Durch die Untersuchung wurden 15 neue Fälle von Schilddrüsenerkrankungen festgestellt. Hierbei handelte es sich um einen Fall mit Hyperaktivität der Schilddrüse, während die anderen 14 hypothyreotisch waren. Bei genauerer Betrachtung ergab sich, dass von diesen 14 Mitarbeitern 8 normale TSH-Werte, keine Symptome, aber erhöhte zirkulierende Schilddrüsenantikörper hatten. Ein Mitarbeiter litt unter einer vererbten hypophysär-bedingten Schilddrüsenunterfunktion, während ein weiterer Beschäftigter eine partielle Thyreoid-ektomie hinter sich hatte. 4 Fälle (2 Männer, 2 Frauen) wiesen mäßig erhöhte TSH-Werte auf, 3 von ihnen zeigten auch geringe Symptome von Hypothyreose. Die Studie beinhaltet keine Angaben zur Altersverteilung sowie zu Resorcin-Exposition der einzelnen Teilnehmer, so dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden können und keinen Beweis für eine Assoziation zwischen Resorcin und Hypothyreose darstellen (Resorcinol Task Force 2000; Roberts et al. 1990).

Auch eine weitere Fall-Kontrollstudie an Arbeitern einer Munitionsfabrik, bei denen die möglichen Ursachen von anomalen hämatologischen Veränderungen durch eine retrospektive Befragung der Beschäftigten erforscht werden sollte, lässt keine sicheren Rückschlüsse zu. Hierbei wurde bei 4 von 29 männlichen Arbeitern mit Blutbildveränderungen eine Exposition mit „geringer Intensität“ gegen Resorcin nachgewiesen (verglichen mit 15 nichterkrankten männlichen Arbeitern mit Kontakt zu Resorcin von insgesamt 282 Kontrollpersonen). Hieraus wurde ein Odds Ratio von 2,9 (95 %-Konfidenzintervall von 0,9–9,2) errechnet. Einschränkend muß jedoch auf die kleine Fallzahl, die Mischexposition (nur 4 von 29 erkrankten Personen hatten keinen Kontakt zu Trinitrotoluol, dessen Blutbild-verändernde Wirkung seit langem bekannt ist) und die Tatsache hingewiesen werden, dass die Exposition gegen Resorcin bei keinem Beschäftigten als hoch eingestuft wurde (West und Stafford 1997).

4.2.2 Oral

Die erhöhte Kropf-Prävalenz in einem Gebiet in West-Kolumbien wurde auf das Vorkommen von Abbauprodukten von Huminstoffen (u.a. Resorcin) im dortigen Trinkwasser zurückgeführt (Gaitan 1983, 1990). Diese Studien zeigten jedoch keine Assoziation zwischen Resorcin und Kropfbildung.

8 Resorcin

4.2.3 Dermal

Kontrollierte Studien

Die dermale Applikation von 12 mg Resorcin/kg KG und Tag (zweimal täglich, 6 Tage pro Woche, als 2 % Resorcin in hydro-alkoholischer Lösung, k.w.A.) für 4 Wochen beeinflusste die Schilddrüsenfunktion von drei gesunden, jungen, erwachsenen Probanden nicht (Yeung et al. 1983).

Fallberichte

Bei Menschen zeigten sich Resorcin-bedingte Effekte am ZNS vornehmlich nach dem Gebrauch von hochprozentigen Resorcin-haltigen Salben als Schwindel, Zittern (Bontemps et al. 1995; Wüthrich et al. 1970), Krämpfe, Bewusstlosigkeit (Graham und Tisdall 1922; Wüthrich et al. 1970), Gedächtnisschwäche (Bontemps et al. 1995; Bull und Fraser 1950) oder psychotische Wesensveränderungen (Katin et al. 1977).

Eine Patientin reagierte auf die großflächige Akne-Behandlung ihres Rückens mit 50 %iger Resorcinsalbe 20 Minuten nach dem Auftrag mit Verwirrtheit, postkritischer Amnesie, Desorientiertheit sowie Tremor. Die Symptome hielten 30 Minuten an und ließen sich durch erneute Applikation der Salbe nochmals auslösen (Bontemps et al. 1995).

Eine kropfbildende Wirkung von Resorcin nach jahrelanger Exposition wurde geschildert (Berthezene et al. 1973; Bull und Fraser 1950; Katin et al. 1977; Thomas und Gisburn 1961). Nach längerer Behandlung „offener Beine“ mit 4–12,5 %iger Resorcinpaste wurde auch die Entstehung chronischer Myxödeme dokumentiert (Berthezene et al. 1973; Bull und Fraser 1950; Thomas und Gisburn 1961). Es ergaben sich folgende Gemeinsamkeiten für die Entstehung einer Hypothyreose während einer Resorcinbehandlung: Alle Patienten trugen große Mengen (schätzungsweise 34–122 mg Resorcin/kg KG und Tag) über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre) auf offene Hautwunden auf. Bei dieser Anwendung ist von einer erhöhten Resorption im Vergleich zu intakter Haut auszugehen (Resorcinol Task Force 2000).

Eine Ausnahme stellt der Fall eines 70-jährigen dialysepflichtigen Diabetikers mit Hypothyreose, organischer Psychose, Schwäche, Lethargie und Heiserkeit dar. Gegen den häufig bei Dialysepatienten auftretenden Pruritus benutzte der Mann in den letzten drei Monaten drei 2,5-Gramm-Tuben einer 2 %igen Resorcinpräparation (enthielt zusätzlich 3 % Benzocain) pro Tag. Dem entspricht eine Dosis von 2 mg Resorcin/kg KG und Tag unter der Annahme eines Körpergewichtes von 75 kg. Im Blut wurden erhöhte TSH- und erniedrigte Thyroxinwerte festgestellt. Nach Unterbrechung des Resorcinauftrags und Behandlung mit Thyroxin besserten sich Heiserkeit und Körperkraft, ebenso klärten sich die psychischen Symptome. Nach dreimonatiger Thyroxinsubstitution wurde diese unter klinischer Beobachtung abgesetzt, die Schilddrüsenhormonwerte lagen bei den Nachuntersuchungen nach 2 Wochen sowie nach 2 Monaten im Normbereich. Im Unterschied zu den anderen Fallberichten mit Hypothyreose erfolgte hier der Auftrag auf intakte Haut, jedoch ist anzunehmen, dass die Eliminierung des Resorcins aus dem Körper durch die Niereninsuffizienz vermindert war (Katin et al. 1977).

Zusätzlich waren exogene Ochronosen (Thomas und Gisburn 1961), wie sie als Folge von Polymerisationsprodukten der Homogentisinsäure u.a. nach längerer Phenolzufuhr

beschrieben wurden (Pschyrembel 1994), mit der Resorcin-Exposition (1,5 Pound in 10 Tagen, ca. 56 g/d) assoziiert.

Veränderungen des roten Blutbilds wie Methämoglobinämie, hämolytische Anämie und Hämoglobinurie sowie Zyanose infolge der Methämoglobinämie wurden häufig, insbesondere bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen, durch dermale oder gingivale Applikation von 2–40 %igen Formulierungen (Blondet et al. 1985; Cunningham 1956; Graham und Tisdall 1922; Tush und Kuhn 1996; Wüthrich et al. 1970) festgestellt. Bei einigen dieser Fälle (Blondet et al. 1985; Tush und Kuhn 1996) enthielt die Formulierung allerdings auch Benzocain, ein aromatisches Amin, das für die Methämoglobinämie mitverantwortlich sein kann. Etliche Vergiftungen mit Todesfolge durch Methämoglobinämie nach ein- oder mehrmaliger Anwendung von Resorcinsalben (2–25 %) bei Säuglingen wurden beschrieben (Becker 1933; Cunningham 1956; Graham und Tisdall 1922; Haenelt 1925).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei 42 Arbeitern einer Reifenfabrik war das Auftreten von Dermatitis direkt korreliert mit der Beschäftigung in Arbeitsabläufen, bei denen Resorcin verwendet wurde (Abbate et al. 1989).

Bei 13 von 247 untersuchten Arbeitern einer Resorcin-herstellenden und -weiterverarbeitenden Firma wurden Hautausschläge auf die Handhabung von Resorcin zurückgeführt (k.w.A.; Resorcinol Task Force 2000). Bei einer späteren Querschnittsuntersuchung wurde kein Fall von Kontaktdermatitis bei 192 untersuchten Arbeitern beobachtet (Resorcinol Task Force 2000).

Die topische Applikation von Formulierungen mit 3–25 % Resorcin kann zu lokaler Hyperämie, Juckreiz, Dermatitis, Ödemen sowie Zerstörung und Verlust der obersten Hautschichten sowie in schweren Fällen zur Vergrößerung der lokalen Lymphknoten führen (Deichmann und Keplinger 1981).

4.4 Allergene Wirkung

Über einen von 281 untersuchten Arbeitern einer Resorcin-herstellenden und weiterverarbeitenden Firma wurde berichtet, dass er aufgrund „allergischer Symptome“ die Handhabung von Resorcin vermeidet (k.w.A.; Resorcinol Task Force 2000).

Bei der Epikutantestung in größeren Kollektiven wurden positive Reaktionen zumeist bei weniger als 2 % der getesteten Patienten, in einzelnen Studien aber auch bei etwa 2 % der getesteten Patienten beobachtet (Rudzki und Kleniewska 1970; Schubert et al. 1982; siehe Tabelle 1). Ältere Untersuchungen ergaben eine deutlich höhere Reaktionsquote von fast 8 %, sind aber wegen des inzwischen üblichen Bewertungsschemas und der verwendeten hohen Testkonzentration von 5–10 % nicht zur Beurteilung der sensibilisierenden Wirkung des Resorcins heranziehbar. In Fallberichten wurden Sensibilisierungen als Folge der Anwendung von Solutio Castellani in der Therapie (Cronin 1973; Dave 1973; Erdmann et al. 1997; Fisher 1982; Köhn 1993), zur Markierung der Bestrahlungsfläche bei Radiotherapie (Marks und West 1978; Pecegueiro 1992), zur Markierung der Testareale im Epikutantest (Barbaud et al. 1995; Langeland

10 Resorcin

Tab. 1. Berichte über allergische Reaktionen im Epikutantest auf Resorcin

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt / Bemerkungen	Literatur
690 Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf topisch angewendete Therapeutika	10 % (Wasser)	21 × 1 +, 21 × 2 +, 13 × 3 + oder 4 +	hohe Testkonzentration, auch irritative Reaktionen möglich; inzwischen unübliche Bewertungsskala	Baer et al. 1955
340 Patienten	5 % (Vaseline oder Wasser)	positive Reaktion bei 7,9 % (k. w. A.)	Vehikel widersprüchlich dokumentiert	Baer et al. 1973
1001 Patienten	1 % (Vaseline)	18/1001 positiv (k. w. A.)	Testzeitraum 1994–1999, davon zwischen 10/1997 und 5/1999 positive Reaktion bei 5/983 konsekutiv getesteten Patienten; insgesamt von 1992 bis 1999 24 Fälle beobachtet. Ursachen: Resorcin-haltige Zubereitung zur Behandlung von Warzen (18 Fälle), Stift zur Markierung der Testareale (2 Fälle), beruflicher Umgang mit Resorcin-haltigen Harzen (1 Fall)	Barbaud et al. 1995, 1996, 2001
5202 Patienten	n. a. (wahrscheinlich 2 % in Vaseline)	11/5202 positiv (k. w. A.)	n. a., ob bei allen Patienten mit Resorcin getestet wurde; retrospektive Analyse der Testdaten	Broeckx et al. 1987
834 Patienten	2 % (n. a.)	4/834 positiv (k. w. A.)	Testzeitraum 1977/1978	Dröbller 1981
340 Patienten 218 Patienten	jeweils 2 % (n. a.)	3/340 pos. (k. w. A.); 4/218 pos. (k. w. A.)	Testung mit Bestandteilen eines Acrylharze-Blockes; Testung mit Bestandteilen eines Holzindustrie-Blockes; Testzeitraum 1/1977–12/1983	Enders 1986
74 Patienten mit Stauungsdermatitis oder Ulcus cruris	2 % (Vaseline)	2/74 positiv (k. w. A.)		Fräki et al. 1979
10892 Patienten	1 % (Vaseline)	50 × 1 +, 17 × 2 +, 7 × 3 +	Testzeitraum 1992–2000; nur Ergebnisse der 72-h-Ablesungen ausgewertet; außerdem 7 × irritative und 28 × fragliche Reaktionen	IVDK 2001
1385 Patienten	0,5 % (Vaseline)	6/1385 positiv (k. w. A.)	Testzeitraum 1972–1976	Jarisch und Sandor 1978

Tab. 1. Fortsetzung

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
290 Patienten	2 % (Vaseline)	2/290 positiv (k.w.A.)	Testzeitraum 1967–1970	Meneghini et al. 1971
888 Patienten	3 % (Wasser)	27/888 positiv (k.w.A.)	Testzeitraum 1979–1984	Novák und Kvíčalová 1985
877 Patienten	1 % (Vaseline)	positive Reaktion bei 2,1%	Testzeitraum 9/1967–1/1970	Rudzki und Kleniewska 1970
693 Patienten	2 % (Vaseline)	2/693 positiv (k.w.A.)	Testzeitraum 1987–1989	Scheuer et al. 1992
1890 Patienten	n.a.	42/1890 positiv (k.w.A.)	Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung in mehreren Zentren aus 4 Ländern (Bulgarien, Ungarn, Slowakei, DDR)	Schubert et al. 1982
839 Patienten mit Verdacht auf Unverträglichkeit von Bestandteilen in Kunststoffen und Klebern	1 % (Vaseline)	4/839 positiv (k.w.A.)	2 positive Reaktionen als relevant bewertet (topische Medikamente)	Tarvainen 1995
349 Patienten	2 % (n.a.)	7/349 pos. (k.w.A.)	Testung mit Bestandteilen eines Friseur-Blockes; Testzeitraum 1/1977–12/1983	Enders 1986
178 Patienten	1 % (Vaseline)	1/178 positiv (k.w.A.)	Testung mit Bestandteilen der Friseurstoffreihe; multizentrische Studie in 11 deutschen Zentren; Testzeitraum 1988/1989	Frosch 1990
354 Friseure 104 Friseur-Kunden	2 % (Vaseline)	2/354 positiv (k.w.A.); 1/104 positiv (k.w.A.)	Testergebnis einer multizentrischen Untersuchung in 6 Kliniken, 3 weitere Kliniken hatten nicht mit Resorcin getestet; Testzeitraum zumeist 1988–1991	Frosch et al. 1993
261 Friseur-Kunden mit Dermatitis	2 % (Vaseline)	1/261 positiv (k.w.A.)		Guerra et al. 1992 a
302 Friseure mit Kontaktdermatitis	2 % (Vaseline)	4/302 positiv (k.w.A.)	Testergebnis einer multizentrischen Untersuchung in 9 Kliniken	Guerra et al. 1992 b

12 Resorcin

Tab. 1. Fortsetzung

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
53 Friseure	2 % (Vaseline)	0/53 positiv		Holness und Nethercott 1990
106 Friseure mit Kontaktekzem	2 % (Vaseline)	5/106 positiv (k.w.A.)	Testzeitraum 1985–1994	Katsarou et al. 1995
191 Patienten mit Verdacht auf Unverträglichkeit von Bestandteilen in Haarkosmetika	1 % (Vaseline)	1/191 positiv (k.w.A.)	Testergebnis einer multizentrischen Untersuchung in 8 Kliniken; Testzeitraum 12–14 Monate in den Jahren 1990 und 1991	Peters et al. 1994
1 Friseur	2 % (Vaseline)	2+ (bei der Ablesung nach 2 d), 4+ (nach 4 d)	Haarfärbemittel / keine Reaktion auf p-Phenylendiamin und zahlreiche andere Haarfärbesubstanzen	Vilaplana et al. 1991
855 Patienten 446 Patienten	jeweils 2 % (n.a.)	20/855 pos. (k.w.A.); 13/446 pos. (k.w.A.)	Testung mit Bestandteilen eines Antimycotika-Blockes; Testung mit Bestandteilen eines Anal-Blockes; Testzeitraum 1/1977–12/1983	Enders 1986
8 Patienten	2 % (Alkohol)	1 × 1+, 4 × 2+, 1 × 3+, 2 × 4+	Resorcin-haltige Zubereitungen (in 2 Fällen nur anamnestische Hinweise) / bei 7 Patienten auch positive Reaktion auf Resorcinmonoacetat; inzwischen unübliche Bewertungsskala	Keil 1962
1 Patientin mit erythematös-schuppender Dermatitis der Augenlider und im Periorbitalbereich	1 % (Vaseline)	2+ (nach 2 und 4 d)	keratolytisches Präparat gegen Blepharitis / auch positive Reaktion auf das Präparat	Massone et al. 1993
1 Patient mit Kontaktekzem im Gesicht	0,1 %, 1 % oder 5 % (Wasser)	jeweils 2+ (k.w.A.)	Beginn der Erkrankung nach 3-jähriger Anwendung eines Resorcin-haltigen Akne-Präparates/auch positive Reaktion auf 1% Resorcinmonobenzoat in Vaseline	Nakagawa et al. 1992
3 Frauen mit Kontaktekzem	2 % (Vaseline)	3 × 2+ (nach 2 d und 3 d)	Resorcin-haltige Akne-Präparate / bei allen auch positive Reaktion auf das verwendete Präparat	Serrano et al. 1992
1 Patientin mit erythematös-vesikulären Hautreaktionen	2 % (Vaseline)	stark positiv (k.w.A.)	Resorcin-haltiges Psoriasis-Präparat / Resorcin im offenen Epikutantest getestet	Waddell und Finn 1981

Tab. 1. Fortsetzung

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Kontakt/Bemerkungen	Literatur
1 Patient mit Fuß-ekzem	0,5 % (Vaseline)	2+ (k.w.A.)	Castellani-Lösung zur Behandlung von Mazeration an den Zehen / 6 Jahre später erneut positive Testreaktion	Cronin 1973
3 Patienten	2 % (Vaseline)	positiv (k.w.A.)	Castellani-Lösung, 2 × Anwendung an den Füßen; 1 × Anwendung bei Ulcus cruris	Cronin 1980
1 Patient mit Tinea	5 % (Vaseline)	2+ (nach 48 h)	dreimal tägliche, 10-tägige Anwendung von Castellani-Lösung / auch positive Reaktion auf Castellani-Lösung	Dave 1973
1 Patient mit post-traumatischem Ulcus cruris	n.a. (wahrscheinlich 1 % in Vaseline)	3+ (k.w.A.)	Castellani-Lösung zur Therapie / auch positive Reaktion auf Castellani-Lösung	Erdmann et al. 1997
1 Patient mit chronischer inguinaler Dermatitis	2 % (Vaseline)	stark positiv (k.w.A.)	Castellani-Lösung zur Therapie	Fisher 1982
1 Patientin mit chronisch rezidivierendem Hand- und Fußekzem	0,4–1 % (Vaseline)	stark positiv (nach 24, 48 und 72 h)	Castellani-Lösung zur Therapie und zur Markierung der Testareale / Reaktion mit Crescendo-Verlauf	Köhn 1993
2 Patienten	8 % (Wasser)	jeweils positiv (k.w.A.)	Castellani-Lösung zur Markierung der Testareale / auch positive Reaktion auf die Castellani-Lösung und in 1 Fall auf 1 % Resorcin in Vaseline	Langeland und Braathen 1987
1 Patient	5 % (Vaseline)	3+ (nach 48 h)	Castellani-Lösung zur Markierung der Bestrahlungsfläche bei Radiotherapie / auch positive Reaktion auf die Castellani-Lösung	Marks und West 1978
1 Patientin	5 % (Vaseline)	2+ (k.w.A.)	Castellani-Lösung zur Markierung der Bestrahlungsfläche bei Radiotherapie / auch positive Reaktion auf die Castellani-Lösung nach 2 d und 4 d sowie positive Reaktion auf 1 % Phenol in Wasser	Pecegueiro 1992

und Braathen 1987), durch Zubereitungen zur Behandlung von Warzen (Barbaud et al. 2001), durch Akne-Präparate (Nakagawa et al. 1992; Serrano et al. 1992) sowie durch andere topisch angewendete Zubereitungen (Massone et al. 1993; Waddell und Finn 1981) beschrieben. Obwohl auch die Anwendung von Haarfärbepreparaten in vereinzelten Fällen zu einer Sensibilisierung führen kann (Vilaplana et al. 1991), fand sich

14 Resorcin

bei der Testung von Friseuren und Friseurkunden keine wesentlich höhere Häufigkeit für eine positive Epikutantestreaktion auf Resorcin (Frosch et al. 1993; Guerra et al. 1992 a, b).

Mehrere der Patienten, bei denen infolge der Verwendung einer Resorcin-haltigen Zubereitung aus 8 g Salicylsäure, 6 g Resorcin und 15 g Vaseline (entsprechend einem Resorcin-Anteil von etwa 20 %) zur Behandlung von Verrucae plantares nach 1–3 Tagen markante vesikulös-bullöse Hautreaktionen auftraten, zeigten im Epikutantest deutlich bis stark ausgeprägte Reaktionen auf 2 % Resorcin in Vaseline und schwächer ausgeprägte Reaktionen auf Resorcinmonobenzoat, Brenzkatechin, Pyrogallol oder Hydrochinon, nicht aber auf Salicylsäure. Bei 11 dieser 18 Patienten traten generalisierte Phänomene auf, wie generalisierte Urtikaria (4 Fälle), Dyshidrose (1 Fall) sowie papulo-vesikulöse Läsionen in Verbindung mit Dyshidrose (6 Fälle). Die Autoren folgerten aus ihren Untersuchungen, dass Resorcin wegen der Sensibilisierungsgefahr in höheren Konzentrationen nicht in topischen Zubereitungen eingesetzt werden sollte (Barbaud et al. 1996, 2001).

In einem Maximierungstest wurde hingegen nach Induktion mit 15 % und Auslösung mit 5 % Resorcin in Vaseline bei keinem der 22 Probanden eine Sensibilisierung nachgewiesen (Kligman 1966).

210 von 600 wiederholt exponierten Arbeitern in der Gummireifenindustrie entwickelten entzündliche Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege sowie Konjunktividen nach der Einführung eines neuen Resorcin-haltigen Harzes. Die Autoren vermuteten als Ursache der Atemwegserkrankungen verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen auf flüchtige Bestandteile oder Kondensationsprodukte im verwendeten Harz. Die dafür verantwortliche Chemikalie wurde durch die Autoren jedoch nicht identifiziert (doPico et al. 1975), so dass die Arbeit nicht verwertbar ist.

4.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

4.6 Genotoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

4.7 Kanzerogenität

Es liegen keine Angaben vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Symptome bei akuter Exposition waren anfängliche Stimulation des ZNS, gefolgt von Depression, renaler glomerulärer und tubulärer Degeneration, zentraler hepatischer

Nekrose, myokardialer Depression, Pruritus und Rötung der Haut (ACGIH 1996; Flickinger 1976).

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Je 6 weibliche Wistar-Ratten wurden einem Resorcin-Wasser-Aerosol mit Konzentrationen bis zu 7800 mg/m^3 für eine Stunde und bis zu 2800 mg/m^3 für 8 Stunden ausgesetzt. Es wurden keine Todesfälle oder expositionsbedingte Läsionen bei der makroskopischen Autopsie 14 Tage p.a. festgestellt (Flickinger 1976). Dagegen betrug die niedrigste letale Konzentration für männliche Ratten bei einstündiger Exposition $160 \text{ mg Resorcin/m}^3$ (BioFax 1970).

5.1.2 Orale Aufnahme

Für Ratten wurden orale LD_{50} -Werte zwischen 202 und 980 mg Resorcin/kg KG festgestellt (BioFax 1970; BUA 1993; Flickinger 1976; Lloyd et al. 1977; Woodard 1951). Die orale LD_{50} betrug für Mäuse 500 mg Resorcin/kg KG (Woodard 1951), die approximative tödliche orale Dosis für Meerschweinchen 370 mg Resorcin/kg KG und für Kaninchen 750 mg/kg KG in wässriger Lösung (Deichmann und Keplinger 1981).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD_{50} für Kaninchen betrug 3360 mg Resorcin/kg KG (Flickinger 1976) bzw. 3830 mg Resorcin/kg KG (BioFax 1970).

5.1.4 Intravenöse, intraperitoneale und subkutane Aufnahme

Hunde starben durch intravenöse Injektionen von 700–1000 mg/kg KG (Abderhalden 1935), Katzen bereits durch subkutane Gaben von 1000 mg/Tier (Abderhalden 1935). Nach einer s.c. Injektion betrug die LD_{50} für Ratten und Mäuse 450 bzw. 213 mg Resorcin/kg KG (ECB 2000). Als s.c. LD_{Lo} für Meerschweinchen wurden 400 mg/kg KG ermittelt (Binet 1895).

Die i.p. LD_{50} bei Mäusen war 215 mg Resorcin/kg KG (ECB 2000). Bei Urethan-anästhesierten männlichen Sheffield-Mäusen betrug die intraperitoneale Dosis, die myoklonische Krämpfe in 50 % der Fälle hervorrief, $0,92 \text{ mmol/kg KG}$ ($101 \text{ mg Resorcin/kg KG}$; Angel und Rogers 1972).

Subkutane Exposition von je 5 männlichen CD(SD)-Ratten gegen 55, 88, 140, 220 oder 350 mg Resorcin/kg KG in wässriger Lösung führte ab $140 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ zu leichtem Tremor, fortschreitend von mäßigen zu ausgeprägten tonisch-klonischen Krämpfen innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung. Die Symptome waren innerhalb von 1–1,5 Stunden reversibel. Keine schweren Anzeichen von Toxizität wurden bis $88 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ beobachtet (Merker et al. 1982). Eine s.c. Gabe von 70 bzw. $180 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ in wässriger Lösung an jeweils 4 Ratten reduzierte nach 2 Stunden die Iodaufnahme der Schilddrüse um 76 bis 86 % (Arnott und Doniach 1952). $55 \text{ mg Resorcin/kg KG}$ s.c. hatten bei 5 Ratten keine derartige Wirkung 3–5 Stunden nach der Resorcin-Gabe (Doniach und Logothetopoulos 1953). Bei Ratten (Zahl n.a.) führte $24,5 \text{ mg}$ intravenös injiziertes Resorcin/Tier (Vehikel n.a.) zu einem Abfall der Radioiodaufnahme in die Schilddrüse und des Verhältnisses von markiertem Iodthyronin zu Iodtyrosin (Berthezene et al. 1979).

16 Resorcin

Die Iodaufnahme in die Schilddrüse bei je einer Ratte, die 5 mg Resorcin/kg KG in wässriger Lösung ein- oder zweimal subkutan erhielt, war eine Stunde p.a. auf 11–20 % reduziert. Der antithyreoide Effekt ließ sich durch höhere Dosierungen (bis 300 mg/kg KG) nicht steigern und war bei Gabe von 2 % Resorcin im Trinkwasser schwächer. 250 mg/kg KG verursachten schweren Tremor in der ersten halben Stunde p.a. (Doniach und Fraser 1950).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen wurden 34 mg Resorcin/m³, 6 Stunden/Tag über 2 Wochen ausgesetzt. Nach einer Nachbeobachtung von bis zu einigen Monaten wurden keine toxischen Effekte (nicht spezifiziert) bemerkt (Flickinger 1976). Es liegen keine Angaben zu Tierzahl und Untersuchungsumfang vor. Die Tiere wurden offenbar nicht unmittelbar nach der Exposition untersucht. Die Angaben sind daher nicht verwertbar.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer zweiwöchigen Studie an Ratten (Zahl n.a.) stiegen nach Gabe von 5 % Resorcin im Futter die Schilddrüsen Gewichte an, während die Thyroxin-Serumspiegel und die -Halbwertszeit abnahmen (geschätzte Aufnahme: 3000 mg/kg KG und Tag, bezogen auf 250 g Körpergewicht) (Berthezene et al. 1979).

Je 5 F344/N-Ratten pro Geschlecht und Dosis erhielten 12 orale Dosen von 27,5; 55; 110; 225 oder 450 mg Resorcin/kg KG pro Tag; 5 Tage/Woche, für 17 Tage in Wasser gelöst per Schlundsonde. Ab 55 mg Resorcin/kg KG und Tag kam es in den der Verabreichung nachfolgenden 30 Minuten zu Tachypnoe und Übererregbarkeit, die sich binnen zwei Stunden wieder legten (NTP 1992). Der NOEL war 27,5 mg Resorcin/kg KG.

Die Exposition von je 5 B6C3F1-Mäusen pro Geschlecht und Dosis gegen 37,5; 75; 150; 300 oder 600 mg Resorcin/kg KG, 5 Tage/Woche, für 17 Tage in wässriger Lösung per Schlundsonde, führte zum Tod von 4 männlichen und 5 weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe und zum Tod von einem männlichen Tier der 300-mg/kg-Gruppe. Ab 150 mg Resorcin/kg KG traten klinische Symptome, wie Prostration und Tremor, binnen 30 Minuten nach Applikation auf und dauerten 1–2 Stunden an (NTP 1992). Der NOEL war 75 mg Resorcin/kg KG. Effekte auf die Schilddrüse waren in den 17-Tage-NTP-Studien nicht berücksichtigt worden.

Die Gabe von Resorcin im Trinkwasser an 5 Wistar-Ratten (9 µmol/Tier, ca. 5–10 mg/kg KG) für 30 Tage verursachte eine signifikante Vergrößerung der Schilddrüse und eine Abnahme der Triiodthyronin- und Thyroxin-Werte. Die Tiere erhielten Futter mit niedrigem (k.w.A.) Iod- und Proteingehalt (Cooksey et al. 1985).

Fütterung mit bis zu 260 mg Resorcin/kg KG und Tag für 4 Wochen führte nicht zu Mortalität, klinischen Auffälligkeiten, histopathologischen Effekten oder Auswirkungen auf das Körpergewicht bei je 10 Ratten. Die relativen Nebennierengewichte nahmen bei allen exponierten Tieren ab (CIR 1986).

Bei je 5 männlichen F344-Ratten, die 0,8 % Resorcin im Futter (480 mg Resorcin/kg KG und Tag) über 8 Wochen bekamen, fanden sich keine Effekte auf die Körperge-

wichtszunahme, den Futter- und Wasserverbrauch sowie die Zellproliferation in der Pylorusdrüse und im Vormagenepithel (Shibata et al. 1990).

Die Exposition von je 12 männlichen und weiblichen Ratten (F1 von 1,0 BDIX×0,1 WELS/Fohm) gegen 0,004 % Resorcin im Trinkwasser für 12 Wochen (entspricht ca. 5 mg Resorcin/kg KG und Tag, bei 35 ml/Tag und 0,275 kg KG), führte zu einem signifikanten Anstieg der durchschnittlichen epithelialen Zellhöhe und einer signifikanten Abnahme der durchschnittlichen Follikeldurchmesser der Schilddrüse. Diese Anzeichen wurden durch die Autoren als Vorstufe zum Kropf gewertet. Sonstige Effekte wurden nicht untersucht. Der Iodgehalt betrug 0,9 mg/kg Futter. In diesen Untersuchungen diente Resorcin als Kontrollsubstanz bei einer Studie über die Effekte von Huminsäuren auf die Schilddrüse (Seffner et al. 1995).

Je 10 männliche und weibliche F344/N-Ratten pro Dosis erhielten für 13 Wochen 32, 65, 130, 260 oder 520 mg Resorcin/kg KG und Tag per Schlundsonde in wässriger Lösung, 5 Tage/Woche. In der höchsten Dosisgruppe starben alle weiblichen und 8 von 10 der männlichen Tiere. Bei allen männlichen Tieren jeder Dosisgruppe stiegen die absoluten und relativen Nebennierengewichte an, obgleich keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden konnte. Gestiegene absolute und relative Lebergewichte wurden bei den weiblichen Tieren ab 65 mg/kg KG und Tag sowie bei den männlichen Ratten ab 130 mg Resorcin/kg KG und Tag festgestellt. Es fand sich wiederum keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei den bis zum Ende der Studie überlebenden Ratten wurden keine klinischen oder histopathologischen Symptome oder Veränderungen von klinisch-chemischen Parametern gesehen. Die Schilddrüse wurde histopathologisch untersucht, aber nicht gewogen. Triiodthyronin und Thyroxin wurden im Blut bestimmt und waren nicht signifikant verändert (NTP 1992). Die Iodkonzentration im Futter betrug 3,37 mg Iod/kg anstatt der als ausreichend angesehenen 0,15 mg/kg (vgl. Abschnitt 2). Ein NOEL kann nicht angegeben werden.

Je 10 männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse pro Dosisgruppe erhielten für 13 Wochen 28, 56, 112, 225 oder 420 mg Resorcin/kg KG und Tag per Schlundsonde an 5 Tagen/Woche in wässriger Lösung. 7 von 10 Mäusen beiderlei Geschlechts entwickelten in der höchsten Dosisgruppe vor ihrem Tode Dyspnoe, Prostration und Tremor. Die absoluten und relativen Gewichte der Nebennieren waren signifikant reduziert in allen Dosisgruppen, obwohl keine Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet werden konnte (NTP 1992). Ein NOEL kann nicht angegeben werden. Die Schilddrüse wurde nicht gewogen, aber histopathologisch untersucht und wies bei den Resorcin-behandelten Tieren keine statistisch signifikanten Veränderungen auf. Triiodthyronin und Thyroxin wurden nicht bestimmt.

15 weibliche Goldhamster erhielten 16 Wochen lang 1,5 % Resorcin im Futter (geschätzte Aufnahme: 2250 mg Resorcin/kg KG und Tag, basierend auf 100 g Körpergewicht und einem Futterverbrauch von 15 g/Tag). Das Körpergewicht war erhöht, das relative Pankreasgewicht unverändert und das relative Lebergewicht verringert (Maruyama et al. 1991).

In einer 2-Jahres-Studie mit je 60 Tieren pro Gruppe erhielten männliche F344/N-Ratten 112 oder 225 mg Resorcin/kg KG und Tag, weibliche F344/N-Ratten 50, 100 oder 150 mg Resorcin/kg KG, und B6C3F1-Mäuse beiderlei Geschlechts erhielten 112 oder 225 mg Resorcin/kg KG per Schlundsonde in wässriger Lösung. Kurz nach der Applikation von 100 mg Resorcin/kg KG traten Ataxie, Prostration, Bauchlage, Salivation und Tremor auf. Nach 15-monatiger Exposition konnten bei je 10 Tieren pro Gruppe

18 Resorcin

keine behandlungsbedingten Unterschiede in hämatologischen oder klinisch-chemischen Parametern festgestellt werden. Am Ende der Studie waren die Körpergewichte der Tiere in den meisten der hohen Dosisgruppen (außer bei den männlichen Mäusen) ca. 10–15 % geringer und die Überlebensraten bei den hochdosierten Ratten waren geringer. Es wurden keine histopathologischen Effekte gefunden (NTP 1992). Der NOAEL für weibliche Ratten war 50 mg Resorcin/kg KG und Tag. Für männliche Ratten und die Mäuse ist wegen der klinischen Symptome kein NOAEL ableitbar. Die Schilddrüse wurde nicht gewogen, aber histopathologisch untersucht. Triiodthyronin und Thyroxin wurden nicht bestimmt.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Es wurden keine Veränderungen des Schilddrüsengewichtes an 6 Ratten beobachtet, die eine 12,5 %ige Salbe zweimal täglich für eine Viertelstunde über 3 Wochen epidermal appliziert bekamen (k. w. A.; Doniach und Logothetopoulos 1953). Zweimal tägliche Einreibung mit je 6 g einer 12,5 %igen Resorcinsalbe (ca. 8300 mg Resorcin/kg KG und Tag bei einem mittleren KG von ca. 180 g) auf die rasierte (n=6) oder rasierte und skarifizierte Haut von Wistar-Ratten (jeweils n=4 mit und ohne Resorcin) über 28 Tage erbrachte jedoch eine Erhöhung des Schilddrüsengewichtes auf das Zweieinhalb- bis Vierfache und führte zu histologischen Veränderungen, die mit einem kropfbildenden Effekt im Einklang stehen (Samuel 1955).

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Die zweimal tägliche s.c. Verabreichung von je 1,4 mmol Resorcin/kg KG und Tag (154 mg Resorcin/kg KG und Tag) in Öl an je eine Ratte über 10, 31, 47 und 69 Tage ergab bei den Tieren, die 47 und 69 Tage behandelt wurden, eine Hyperplasie der Schilddrüse, die auch histologisch kropffähnliche Veränderungen aufwies. Kontrolltiere wurden nach 47 (n=1) bzw. 69 Tagen (n=2) untersucht. Die Schilddrüsen der Tiere, die bis zu 31 Tagen behandelt wurden, waren makroskopisch normal und wurden nicht weiter untersucht (Doniach und Logothetopoulos 1953). In einer Wiederholung dieser Versuche konnten nach 28 bzw. 38 Tagen bei zwei Ratten keine signifikanten Veränderungen an der Schilddrüse gefunden werden. Nach Erhöhung der Dosis auf 0,18 mmol Resorcin/100 g KG (198 mg Resorcin/kg KG, n=3) konnten eine bis zu zweifache Vergrößerung der Schilddrüse sowie histologische Veränderungen an der Schilddrüse und am Hypophysenvorderlappen festgestellt werden (Samuel 1955).

Tägliche s.c. Dosen von 100 mg Resorcin/kg KG (2×50 mg/kg KG mit 6 Stunden Abstand) in wässriger Lösung über 14 oder 30 Tage führten bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Zahl n.a.) weder zu klinischen Symptomen noch zu Veränderungen der Körpergewichtszunahmen, der Organgewichte (die Schilddrüse wurde nicht gewogen), der Schilddrüsenfunktion (Serum-Triiodthyronin, -Thyroxin), von einigen Blutwerten (Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit), klinisch-chemischen Parametern und der Histopathologie von Schilddrüse, Rückenmark und Gehirn (Merker et al. 1982).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einem akuten Toxizitätstest mit hohen epidermalen Dosen (1000–7950 mg/kg KG oder 2500–19300 mg totaler Dosis für maximal 24 Stunden, Menge pro cm² nicht angegeben) verursachte Resorcin bei Kaninchen ab 1000 mg/kg KG Irritationen und ab 2000 mg/kg KG Nekrosen (Flickinger 1976). Bei Kaninchen wurde während der 72-stündigen Beobachtungszeit keine Reaktion auf eine örtliche Applikation einer 2,5 %igen Resorcin-Präparation (Dosis n.a.) festgestellt (Lloyd et al. 1977). Wässrige Lösungen von 0,1–10 % Resorcin wirkten in einem Screening-Test bei Meerschweinchen nicht irritierend (CIR 1986). Die epidermale Applikation von 500 mg Resorcin, angeteigt mit physiologischer Kochsalzlösung, auf intakte Haut von Kaninchen für 24 Stunden ergab keine bis mäßige Reizung. Bei Applikation auf abgeschürfte Haut kam es zu unterschiedlichsten Reaktionen bis hin zu Nekrosen (primärer Irritations-Index von 4,4 für beide Applikationsarten gemeinsam berechnet) (Flickinger 1976).

Die bis zu 14-malige, tägliche lokale Applikation von 1 oder 3 % Resorcin in Vaseline an Ohren und Flanken von 10 männlichen Pirbright-Meerschweinchen (Tötung 24 Stunden nach der 2., 4., 7., 11. und 14. Applikation) verursachte konzentrationsabhängige Akanthose, Hypergranulose, Hyperkeratose und in der Epidermis der Ohren auch „Papillomatose“ (multiple Hautpapillome aufgrund der Proliferation der Papillarkörper, hier definiert als Verlängerung der dermoepidermalen Verbundzone bezogen auf die Epidermisoberflächenlänge). Die Keratinozytenproliferation war in den behandelten Hautarealen induziert (Windhager und Plewig 1977).

5.3.2 Auge

Instillation von 0,1 g Resorcin in die Augen von Kaninchen verursachten Unbehagen, Konjunktivitis und irreversible Hornhautulzerationen (BUA 1993; Flickinger 1976). Eine 2,5 %ige (w/v) Resorcin-Präparation in die Augen von Kaninchen resultierte in vorübergehender leichter Konjunktivitis, die nicht länger als 24 Stunden anhielt (Lloyd et al. 1977).

5.4 Allergene Wirkung

Resorcin in einer Reinheit von 99,9 % erwies sich im Meerschweinchen-Maximierungstest als sensibilisierend. Die Induktion erfolgte durch paarweise intradermale Injektion von jeweils 0,1 ml 2 %iger Resorcinlösung in physiologischer Kochsalzlösung und in 50 %igem Freundschens Adjuvans (FCA) sowie paarweiser Injektion von 0,1 ml 50 %igem FCA. Die Injektionsstellen wurden nicht abgedeckt. Die epikutane Induktionsbehandlung erfolgte am 8. Versuchstag durch 48-stündige okklusive Behandlung mit 0,5 ml 25 %iger Resorcinlösung in physiologischer Kochsalzlösung auf den Bereich der intradermalen Injektionen. Eine Vorbehandlung mit Natriumdodecylsulfat wurde nicht durchgeführt. Die zweifache Auslösung bei den 10 Tieren der Behandlungsgruppe und den 5 Tieren einer FCA-vorbehandelten Kontrollgruppe erfolgte auf die gleiche Art und Weise an der enthaarten linken Flanke okklusiv über 24 Stunden am 22. und 29. Versuchstag sowie bei den 5 Tieren einer FCA-vorbehandelten Begleit-

20 Resorcin

gruppe am 14.–17. Versuchstag. Bei der ersten Auslösebehandlung reagierten 3/10 und bei der zweiten Auslösung 7/10 Tieren der Behandlungsgruppe positiv. In der Begleit- und Kontrollgruppe wurden keine Reaktionen beobachtet (Hoechst 1989). Ein offener Epikutantest mit 3 % Resorcin lieferte hingegen ein negatives Ergebnis (BUA 1993; CIR 1986). Im Local-Lymph-Node-Assay an CBA/Ca-Mäusen wurde mit 5 %, 10 % oder 25 % Resorcin in Dimethylformamid ebenfalls ein negatives Ergebnis erzielt (Basketter et al. 1994).

Nicht eindeutig bewertbar ist das Ergebnis einer Untersuchung, in der Milzzellen von CBA/J-Mäusen 18 Stunden mit der „maximal nicht-zytotoxischen Konzentration“ von 3 µg Resorcin/ml inkubiert und anschließend CBA/J-Mäusen dreimal im Abstand von 7 Tagen in einer Dosis von je 10×10^6 Zellen intraperitoneal injiziert wurden. Die Tiere erhielten 10 Tage später eine offene Auslösebehandlung am Ohr mit einer 1 %igen Hydroxyethylcellulose-haltigen Zubereitung von Resorcin. Hierbei zeigte sich nach 24 und 48 Stunden und weniger ausgeprägt nach 72 Stunden eine Zunahme der Ohrdicke. Die Reaktion auf Resorcin war dabei ähnlich ausgeprägt wie die Reaktionen auf p-Toluylendiamin (Kalish und Wood 1995).

Resorcin (0,3 ml einer 10 %igen wässrigen Lösung zur sechsmaligen Induktion, jeweils 2 Stunden okklusiv an alternierenden Tagen und 0,3 ml einer 10- oder 2 %igen wässrigen Formulierung zur Auslösung) war nicht sensibilisierend oder photosensibilisierend (10 J/cm^2 , UV 320–400 nm) bei Meerschweinchen, die mit 2 % Resorcin zur Auslösung 2 Stunden okklusiv behandelt wurden. 2 von 20 Tieren, bei denen die Auslösebehandlung mit 10 % Resorcin erfolgte, reagierten positiv. Eine UV-Bestrahlung intensivierte die Hautreaktionen nicht. Ein weiteres Tier zeigte nach Behandlung mit 10 % Resorcin und UV-Bestrahlung eine positive Reaktion (CIR 1986).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die einmalige Behandlung von Mäusen mit Resorcin führte nicht zu einer Inhibierung der testikulären DNA-Synthese (100 mg Resorcin/kg KG, oral; Seiler 1977) oder zu Spermienkopfanomalien (55–220 mg Resorcin/kg KG, intraperitoneal; Wild et al. 1981).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Jeweils 15 Sprague-Dawley-Ratten, die per Schlundsonde gegen 333, 667 oder 1000 mg Resorcin/kg KG am 11. Tag der Gestation exponiert wurden, zeigten keine maternale Toxizität innerhalb von 72 Stunden nach der Verabreichung bis auf eine leichte Gewichtsreduktion. Im Wurf wurde keine Entwicklungstoxizität (Beurteilung der Lebensfähigkeit und Erfassung des Wurfgewichtes sowie der Perinatalverluste) beobachtet. Dieser Versuch wurde ohne Positivkontrolle durchgeführt, bei den Nachkommen wurden nur makroskopische Missbildungen erfasst, eine Autopsie wurde lediglich bei kranken oder toten Jungtieren veranlasst (Kavlock 1990).

Tägliche Applikation von 125, 250 oder 500 mg Resorcin/kg KG per Schlundsonde an je 13 trächtige Sprague-Dawley-Ratten von Tag 6–15 der Gestation verursachte eine leichte, nicht signifikante Reduktion der maternalen Gewichtszunahme bei der 500-

mg/kg-Dosisgruppe. Resorcin wirkte weder embryotoxisch, noch hatte es einen Effekt auf die Wurfgrößen oder verursachte fetale Anomalien oder Missbildungen (DiNardo et al. 1985).

Ebensowenig war Resorcin embryotoxisch oder teratogen bei je 23 Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe, die täglich 40, 80 oder 250 mg Resorcin/kg KG in wässriger Lösung per Schlundsonde vom 6.–15. Tag der Gestation erhielten (Wella 1982 a).

Auch bei je 18–26 Kaninchen, die eine tägliche orale Dosis von 25, 50 oder 100 mg Resorcin/kg KG in wässriger Lösung per Schlundsonde vom 6.–18. Tag der Gestation verabreicht bekamen, wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen von Resorcin festgestellt. Eine leichte, jedoch nicht signifikant verminderte Gewichtsentwicklung der Muttertiere wurde in der 100-mg/kg-Dosisgruppe im Applikationszeitraum bemerkt (Wella 1982 b).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Genotoxizität von Resorcin in vitro sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Resorcin (bis zu 5,5 mg/Platte) induzierte keine Genmutationen – weder ohne noch mit S9-Zusatz zur metabolischen Aktivierung – in verschiedenen Stämmen von *S. typhimurium* und *E. coli* (Bracher et al. 1981; BUA 1993; Crebelli et al. 1981, 1985; Florin et al. 1980; Haworth et al. 1983; NTP 1992; Probst et al. 1981; Shahin et al. 1980). Nur in einem Test an TA1535 mit S9 und TA100 ohne S9 in einem unüblichen Medium wurde ein positives Resultat erhalten (Gocke et al. 1981). Resorcin führte zu keiner SOS-Antwort in *S. typhimurium* TA1535/pSK1002, weder mit noch ohne S9 (Nakamura et al. 1987).

In In-vitro-Experimenten ohne metabolische Aktivierung führte Resorcin nicht zu Schwesterchromatidaustausch in Hamster-V79-Zellkulturen (Wild et al. 1981), CHO-Zellen (Darroudi und Natarajan 1983) oder humanen peripheren Lymphozyten des Blutes (Darroudi und Natarajan 1983; Jansson et al. 1986). Positive Ergebnisse wurden in einem Versuch mit CHO-Zellen erhalten (NTP 1992). Resorcin war negativ in einem UDS-Test mit primären Rattenhepatozyten (Probst et al. 1981). Ohne metabolische Aktivierung induzierte Resorcin einen signifikanten Anstieg der Zahl der Trifluorthyminidin-resistenten Kolonien von L5178Y-Mauslymphomzellen (McGregor et al. 1988). Resorcin verursachte mit und ohne S9 chromosomale Aberrationen in Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters (Sakano et al. 1985). Mit CHO-Zellen wurden positive (NTP 1992; Stich et al. 1981) und negative (Darroudi und Natarajan 1983) Ergebnisse veröffentlicht. Chromosomenaberrationen wurden bei humanen diploiden Fibroblasten nicht gefunden (Darroudi und Natarajan 1983), jedoch bei kultivierten humanen amniotischen Zellen und peripheren Blutlymphozyten (Darroudi und Natarajan 1983; Schulz et al. 1982).

Resorcin vermochte DNA-Strangbrüche weder bei kultivierten Säugetierzellen noch an isolierter DNA zu induzieren (Kawanishi et al. 1989; Miura et al. 2000; Walles 1992; Yamada et al. 1985).

22 Resorcin

Tab. 2. In-vitro-Studien zur Genotoxizität von Resorcin

Testsystem	Konzentration	Ergebnisse		Literatur
		–S9	+S9	
Mutation				
Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1000, TA1535, TA1537, TA1538, G46, C3076, D3052	0–5500 µg/Platte	–	–	Bracher et al. 1981; BUA 1993; Crebelli et al. 1981, 1985; Florin et al. 1980; Haworth et al. 1983; NTP 1992; Probst et al. 1981; Shahin et al. 1980
Salmonella typhimurium TA100 TA1535	20–60 µmol/Platte (2200–6600 µg/Platte)	+ ^{a)} –	– + ^{a)}	Gocke et al. 1981
Escherichia coli WP2, WP2 uvrA [–]	n.a.	–	–	Probst et al. 1981
L5178Y-Zellen, TK ^{+/-} (Maus-Lymphomtest)	125–5000 µg/ml tox. ab 1250 µg/ml letal ab 5000 µg/ml	+ ^{b)}	n.d.	McGregor et al. 1988
Chromosomenaberration				
Chin.-Hamster-Lungenzellen (CHL)	k.A.	+	+	Sakano et al. 1985
Chin.-Hamster-Ovarzellen (CHO)	0,004–0,16% (40–1600 µg/ml)	–	–	Darroudi und Natarajan 1983
Chin.-Hamster-Ovarzellen (CHO)	750–5000 µg/ml –S9: tox. ab 2000 µg/ml	?	+	NTP 1992
Chin.-Hamster-Ovarzellen (CHO)	1600 µg/ml	+	+	Stich et al. 1981
Mensch dipl. Fibroblasten (VH)	0,0012–0,005% (12–50 µg/ml)	–	n.d.	Darroudi und Natarajan 1983
Mensch Amnionzellen	40 µg/ml	+	n.d.	Schulz et al. 1982
Mensch Blutlymphozyten	0,002–0,01% (20–100 µg/ml)	+	n.d.	Darroudi und Natarajan 1983
Mensch Blutlymphozyten	80–320 µg/ml	+	n.d.	Schulz et al. 1982
Schwesterchromatidaustausch				
Chin.-Hamster-Ovarzellen (CHO)	0,005–0,16% (50–1600 µg/ml)	–	–	Darroudi und Natarajan 1983
Chin.-Hamster-Ovarzellen (CHO)	50–5000 µg/ml –S9: tox. ab 1670 µg/ml	+	+	NTP 1992
Chin.-Hamster-Zellen (V79)	5–20 µM (0,55–2,2 µg/ml)	–	n.d.	Wild et al. 1981
Mensch Blutlymphozyten	0,002–0,01% (20–100 µg/ml)	–	n.d.	Darroudi und Natarajan 1983
Mensch Blutlymphozyten	0–0,25 mM (0–27,52 µg/ml)	–	n.d.	Jansson et al. 1986

Tab. 2. (Fortsetzung)

Testsystem	Konzentration	Ergebnisse		Literatur
		–S9	+S9	
UDS				
Ratte Hepatozyten	1000 nmol/ml (110 µg/ml)	–	n.d.	Probst et al. 1981
DNA-Schädigung				
Salmonella typhimurium TA1535/pSK1002 UMU-Test	0–3333 µg/ml	–	–	Nakamura et al. 1987
DNA-Strangbrüche				
λ-DNA (27,52 µg/ml)	250 µM	–	n.d.	Yamada et al. 1985
Human-DNA (275,28–550,55 µg/ml)	2,5–5 mM	–	n.d.	Kawanishi et al. 1989
Plasmid-DNA (440 µg/ml)	40 µM	–	n.d.	Miura et al. 2000
Ratte fetale Lungenzellen HeLa-Zellen	250 µM (27,52 µg/ml)	–	n.d.	Yamada et al. 1985
Ratte Hepatozyten	10–20 mM (1100–2200 µg/ml)	+	n.d.	Walles 1992

n.d.: nicht durchgeführt; ?: unklare Ergebnisse; n.a.: nicht angegeben;

SMT: Salmonella-Mutagenitätstest; UDS: unplanmäßige DNA-Synthese

^{a)} pos. nur in einem von zwei Medien

^{b)} Es wurde in der Auswertung nicht zwischen kleinen und großen Kolonien unterschieden

5.6.2 In vivo

Bei männlichen *Drosophila melanogaster*, die 11000 mg Resorcin/l Futter erhielten, konnten in den Keimzellen keine geschlechtsgebundenen rezessiven letalen Mutationen induziert werden, wohingegen fraglich positive Resultate nach Injektion von 11940 mg Resorcin/l erhalten wurden (NTP 1992). Keine geschlechtsgebundenen rezessiven letalen Mutationen wurden im Basc-Test an *Drosophila* bei Verfütterung von 55 mM Resorcin in Saccharose gefunden (Gocke et al. 1981).

Resorcin führte weder bei Mäusen noch bei Ratten zu Mikrokernen in Knochenmarkszellen:

Jeweils 2 männliche und 2 weibliche NMRI-Mäuse pro Dosisgruppe (0,5–2 mmol/kg KG; 55, 110, 220 mg Resorcin/kg KG) erhielten zwei i.p. Injektionen im Abstand von 24 Stunden, die Mikrokernrate wurde 30 Stunden nach der ersten Applikation bestimmt (Gocke et al. 1981). Jeweils 4 männliche Mäuse erhielten eine Einzeldosis von 37,5; 75; 150 oder 300 mg Resorcin/kg KG i.p. und wurden nach 24 bzw. 48 Stunden untersucht (Darroudi und Natarajan 1983). In einem weiteren Mikronukleustest wurde das Knochenmark von jeweils 5 Mäusen pro Entnahmezeitpunkt (24, 48, 72

24 Resorcin

oder 96 Stunden) nach einer einmaligen i.p. Injektion von 75 mg Resorcin/kg KG untersucht (Paschin et al. 1986). 5 männliche und 5 weibliche Sprague-Dawley(CFY)-Ratten erhielten mit 24 Stunden Abstand jeweils 250 mg Resorcin/kg KG per Schlundsonde. Die Tiere wurden 6 Stunden nach der zweiten Injektion untersucht (Hossack und Richardson 1977).

Auch SCE-Tests (0,8–100 mg/kg KG oral, 1–100 mg/kg KG i.p. und 0,2–300 mg /kg KG epikutan) ergaben bei Sprague-Dawley-Ratten (Zahl n.a.) negative Resultate (Bracher et al. 1981).

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeittests

In vitro

In humanen Colonkrebs-DLD-1-Zellen, die mit einem β -Galactosidase-Reportersystem ausgestattet waren, konnte durch Resorcin sowie strukturverwandte Stoffe die Cyclooxygenase-2-Promotor-Aktivität mit und ohne TGF α -Stimulation unterdrückt werden. Die Hemmung der Cyclooxygenase-2-Aktivität führt zu einer Verhinderung der Darmkanzerogenese (Mutoh et al. 2000).

Resorcin induzierte in vitro in menschlichen diploiden Fibroblasten und Goldhamster-nierenfibroblasten keine Transformation (k.w.A.; Purchase et al. 1978).

In vivo

Zellproliferationsstudien

Bei 15 männlichen Goldhamstern, denen 0,25 % Resorcin 20 Wochen lang gefüttert wurde (geschätzte Aufnahme: 375 mg Resorcin/kg KG und Tag, basierend auf 100 g Körpergewicht und einem Futterverbrauch von 15 g/Tag) konnten weder ein Anstieg der epithelialen Zellteilungsraten im Vormagen oder in der Harnblase noch behandlungsbedingte histopathologische Veränderungen entdeckt werden. Die Schilddrüse wurde nicht untersucht (Hirose et al. 1986).

Resorcin verursachte keine Proliferationen oder präneoplastischen Veränderungen in der Magenmucosa von 5 männlichen F344-Ratten bei 0,8 % Resorcin im Futter (480 mg/kg KG und Tag) für 8 Wochen (Shibata et al. 1990).

Initiations-Promotionsstudien

Resorcin wurde aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften auf seine möglichen antikanzerogenen Wirkungen in mehreren Initiations-Promotionsstudien getestet:

Gruppen von weiblichen Goldhamstern erhielten im Abstand von 14 Tagen zweimal entweder physiologische Kochsalzlösung (n=15) oder 70 mg N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amin/kg KG (n=20) s.c. und erhielten nachfolgend ab der vierten Versuchswoche für 16 Wochen 1,5 % Resorcin im Futter (geschätzte Aufnahme: 2250 mg Resorcin/kg KG und Tag). 20 Tiere wurden nur initiiert. In der 20. Woche war bei den initiierten und mit Resorcin gefütterten Tieren die Anzahl an atypischen Hyperplasien der Pankreasausführungsgänge im Vergleich zu den nur initiierten Tieren signifikant verringert (10/16 gegenüber 17/18). Die Zahl der Pankreaskarzinome (10/16) war im Vergleich

zu den nur initiierten Tieren (14/18) nicht signifikant verringert. Es fand sich kein Effekt von Resorcin auf die Inzidenz von (prä)neoplastischen Läsionen in der Gallenblase oder Leber (Knoten, Adenome, Karzinome). Bei den Resorcin-behandelten (unklar, ob mit oder ohne Initiation) Tieren fanden sich jedoch im Vormagen und Drüsenmagen eine höhere Inzidenz an epithelialen Hyperplasien (Zahlen n.a.), aber keine Neoplasien (Maruyama et al. 1991).

Zur Initiation erhielten 15 männliche F344-Ratten für zwei Wochen 0,05 % N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin im Trinkwasser. Für weitere 22 Wochen wurden die Ratten mit 0,2 % Resorcin (120 mg/kg KG und Tag) gefüttert. In den Harnblasen wurden weder eine signifikant erhöhte Zahl an Hyperplasien noch an papillomatösen Veränderungen gefunden (Miyata et al. 1985). Gleiche Ergebnisse wurden mit 20 F344-Ratten bei Initiation mit 0,05 % N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin für 4 Wochen im Trinkwasser und Promotion durch 0,8 % Resorcin (480 mg/kg KG und Tag) im Futter für 32 Wochen erhalten (Kurata et al. 1990).

An 14 männlichen F344-Ratten wurde die tumorpromovierende Aktivität in der Leber nach einmaliger i.p. Initiation mit Diethylnitrosamin untersucht. Zwei Wochen nach der Initiation erhielten die Tiere für 6 Wochen Futter mit 20000 mg Resorcin/kg (ca. 1200 mg/kg KG und Tag, basierend auf einem Körpergewicht von 250 g und einem Futterverbrauch von 60 g/kg KG und Tag). Drei Wochen nach der Initiation wurden 2/3 der Leber entnommen. Resorcin führte nicht zu einem Anstieg von Herden, die Glutathion-S-Transferase (placentale Form) verstärkt exprimierten. Dies wurde als Hinweis auf die Abwesenheit tumorpromovierender Aktivität in der Leber gewertet (Hasegawa und Ito 1992).

Bei 20 männlichen F344-Ratten, die zur Initiation zwei Wochen lang 0,1 % N-bis(2-Hydroxypropyl)nitrosamin im Trinkwasser erhielten, wurde die Inzidenz von Lungentumoren durch Gabe von 0,8 % Resorcin im Futter (480 mg/kg KG und Tag) für 30 Wochen etwas gesenkt. Die Anzahl und Fläche von Lungenläsionen war vermindert. Resorcin beeinflusste die Inzidenz von neoplastischen Veränderungen in Harnblase und Nieren nicht, in der Schilddrüse wurde eine Zunahme an Adenomen (6/20 gegen 1/20 ohne Resorcin) und Karzinomen (5/20 gegen 4/20 ohne Resorcin) festgestellt. Resorcingabe ohne Initiation verursachte keine Veränderungen an der Schilddrüse (Hasegawa et al. 1990).

20 männliche 6 Wochen alte Wistar/Crj-Ratten erhielten zur Initiation für 3 Wochen 0,1 % N-Ethyl-N-hydroxyethylnitrosamin im Trinkwasser und eine Woche später zur Promotion 36 Wochen lang 0,8 % Resorcin im Futter (480 mg Resorcin/kg KG und Tag). Durch die Resorcingabe wurde die Anzahl der hepatozellulären Adenome und Karzinome pro Ratte signifikant reduziert. In der Niere hingegen war die Inzidenz und Multiplizität der atypischen Tubuli, von Mikroadenomen und Nierenzelltumoren nicht verändert, andere Organe wurden nicht untersucht (Okazaki et al. 1993).

An 16 F344-Ratten wurde eine Einzeldosis N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin (150 mg/kg KG) per Schlundsonde verabreicht. Nach einer Woche erhielten die Ratten für weitere 51 Wochen Futter mit 0,8 % Resorcin (480 mg/kg KG und Tag). Resorcin hatte keine tumorpromovierende Aktivität im Vormagen und Drüsenmagen. Die Inzidenz an Vormagenhyperplasie war durch alleinige Gabe von Resorcin nicht erhöht (Hirose et al. 1989).

Im Gegensatz dazu zeigten 12 männliche F344-Ratten, die mit 3-Methyl-N-amylnitrosamin (25 mg/kg KG, 3 Dosen in wöchentlichen Abständen) i.p. initiiert wurden und

26 Resorcin

nach einer einwöchigen Pause 49 Wochen lang Futter mit 0,8 % Resorcin (480 mg/kg KG und Tag) erhielten, einen signifikanten Anstieg an Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus (7/12) und Papillomen der Zunge (6/12). Tiere, die nur Nitrosamin erhielten, hatten entsprechende Inzidenzen von 0/11 bzw. 1/11 (Yamaguchi et al. 1989).

Je 50 weibliche 6 bis 8 Wochen alte ICR/Ha-Swiss-Mäuse wurden gleichzeitig gegen 5 µg Benzo(a)pyren/Tag und 10 mg Resorcin/Tag für 368 Tage epikutan exponiert. Die Inzidenz an Hauttumoren durch Benzo(a)pyren war um mehr als 50 % gehemmt. Eine zweite Gruppe erhielt nach einer Einzelexposition gegen 150 µg Benzo(a)pyren 14 Tage später 10 mg Resorcin/Tag epikutan an 3 Tagen pro Woche für 449 Tage. Hierbei traten keine Hauttumoren auf (Van Duuren und Goldschmidt 1976).

Mäuse erhielten zur Initiation 0,3 % 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen und für 12 Wochen zur Promotion 20 %ige Resorcinlösung in Aceton. 17 % der Tiere gegenüber 0 % der nur initiierten Kontrolltiere entwickelten Papillome (Boutwell und Bosch 1959).

Kurzzeittests mit transgenen Tieren

Bei je 15 heterozygoten p53-defizienten Mäusen beiderlei Geschlechts konnte keine erhöhte Tumorrates festgestellt werden, nachdem die Tiere 225 mg Resorcin/kg KG und Tag für 24 Wochen, 5 Tage/Woche, per Schlundsonde erhalten hatten (Eastin et al. 1998).

Je 15 hemizygoten Tg.AC-Mäusen (Träger eines aktivierten H-ras-Onkogens) beiderlei Geschlechts wurde 225 mg Resorcin/kg KG in Aceton 24 Wochen lang, 5 Tage/Woche epidermal, vermutlich nicht okklusiv, aufgetragen. Es fand sich eine signifikante Zunahme an Plattenepithelpapillomen (♂: 10/15 gegenüber 3/30, ♀: 12/15 gegenüber 1/30). Außerdem wurden Hyperplasie der Haut bei Mäusen beiderlei Geschlechts sowie Entzündung und Talgdrüsenhyperplasie bei den männlichen Tieren beobachtet. Nach Ansicht der Autoren war nicht klar, ob diese Veränderungen eine Reaktion auf die Papillome waren oder ursächlich zu deren Entstehung beitrugen. Jedoch fanden sich mit dem ebenfalls getesteten Rotenon zwar auch entzündliche Hautveränderungen, aber keine Neoplasien (Eastin et al. 1998). Das Testmodell ist allerdings noch nicht validiert.

5.7.2 Langzeittests

8 Wochen alten CB6F1-Tg rasH2-Mäusen (diese tragen 5–6 Kopien des intakten menschlichen c-Ha-ras-Gens mit eigenem Promotor und Enhancer) sowie nicht-transgenen Tieren beiderlei Geschlechts wurde zur Testevaluierung in zwei Laboratorien unter identischen Versuchsbedingungen 18 Monate lang Resorcin per Schlundsonde verabreicht (225 mg Resorcin/kg KG und Tag, 5 Tage/Woche). Bei gemeinsamer Betrachtung zeigte sich eine geringe, aber nicht signifikante Erhöhung an Lungentumoren bei den mit Resorcin behandelten transgenen und nicht-transgenen Tieren (Adenome: ♂, transgen 4/50 gegen 1/24; ♀, transgen 4/55 gegen 0/25; ♂, nicht-transgen 3/51 gegen 0/24; ♀, nicht-transgen 1/56 gegen 1/25; Karzinome: ♂, transgen 0/50 gegen 1/24; ♀, transgen 2/55 gegen 0/25; ♂, nicht-transgen 0/51 gegen 0/24; ♀, nicht-transgen 0/56 gegen 0/25) (Maronpot et al. 2000).

In einer 2-Jahres-Studie mit je 60 Tieren pro Gruppe erhielten männliche F344/N-Ratten 112 oder 225 mg Resorcin/kg KG, weibliche F344/N-Ratten 50, 100 oder 150 mg Resorcin/kg KG und Tag und B6C3F1-Mäuse beiderlei Geschlechts 112 oder 225 mg Resorcin/kg KG per Schlundsonde. Bei einer Zwischentötung von je 10 Tieren nach

15-monatiger Exposition konnten keine Unterschiede im Auftreten von Neoplasien festgestellt werden. Am Ende der Studie wurden ebenfalls keine erhöhten Tumorraten gefunden (NTP 1992).

Je 50 weibliche Swiss-Mäuse pro Dosis erhielten epidermal 0,02 ml von 5-, 25- oder 50 %igen Resorcinlösungen in Aceton zweimal wöchentlich für 100 Wochen. Es wurde kein statistisch signifikanter Anstieg von Haut- oder anderen Tumoren beobachtet (Stenbäck und Shubik 1974).

Eine zweimal wöchentliche Behandlung der inneren Ohrseite von je 5 Kaninchen für 180 Wochen mit 0,02 ml von 5-, 10- oder 50 %igen Resorcin-Lösungen verursachte weder lokale noch systemische Tumoren oder systemische Toxizität (Stenbäck 1977).

5.8 Sonstige Wirkungen

Versuche an isolierten Hepatozyten von männlichen Wistar-Ratten zeigten, dass Resorcin die Glycogensynthese zu stimulieren und die Glykolyse zu hemmen vermag (Agius 1997).

6 Bewertung

Obwohl Resorcin beim Menschen zweifellos kropfbildende Wirkungen entfalten kann, ist zu berücksichtigen, dass in allen diesen Fällen sehr hohe Dosen über Monate bis Jahre hinweg auf vorgeschädigte Haut aufgetragen wurden oder eine eingeschränkte Nierenfunktion bestand. An jungen Probanden hatte ein mehrwöchiger Auftrag von 12 mg Resorcin/kg KG und Tag keinen Effekt auf die Schilddrüse. Erfahrungen beim Menschen, die zur Ableitung eines MAK-Werts geeignet wären, liegen nicht vor. Ebenso fehlen valide tierexperimentelle Studien mit wiederholter inhalativer Exposition. Aufgrund der deutlichen lokalen Reizwirkung von Resorcin sind Inhalationsstudien erforderlich, um einen Arbeitsplatzgrenzwert für diesen Stoff aufstellen zu können.

Resorcin wirkte in einer 2-Jahres-Studie mit oraler Applikation bis 225 mg/kg KG und Tag an Ratten und Mäusen nicht kanzerogen. Resorcin bewirkte hingegen bei transgenen CB6F1-Tg ras H2-Mäusen (mit humanen c-Ha-ras-Genen) eine leichte, nicht signifikante Erhöhung der Lungentumorraten und eine signifikante Zunahme an Plattenepithelpapillomen auf der Rückenhaut von hemizygoten Tg.AC-Mäusen (mit aktiviertem Hras-Onkogen). Die Modelle mit transgenen Tieren sind jedoch noch nicht validiert.

Tumorinitiations-Promotionsstudien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die tumorpromovierende Wirkung von Resorcin. Bei Goldhamstern konnte keine tumorpromovierende Aktivität an Pankreas, Leber, Gallenblase und Harnblase festgestellt werden. In einem von zwei Versuchen trat eine höhere Inzidenz an epithelialen Hyperplasien an Vor- und Drüsenmagen auf. Bei Ratten waren weder an der Leber, der Lunge, der Harnblase, den Nieren, noch am Magen tumorpromovierende Eigenschaften nachzuweisen. An der Schilddrüse von Ratten zeigte sich nach Initiation eine nicht signifikante Erhöhung an Adenomen und Karzinomen. Plattenepithelkarzinome im Ösophagus und Papillome der Zunge stiegen in einem Rattenversuch deutlich an. Bei Mäusen zeigte sich in einem von zwei Versuchen eine leicht tumorpromovierende Wirkung.

28 Resorcin

In Abwägung der negativen Kanzerogenitätsstudie, der nicht validierten Testsysteme mit transgenen Tieren und der widersprüchlichen Befunde aus den Initiations-Promotionsstudien ist die Datenbasis unzureichend, um Resorcin in eine Kanzerogenitäts-Kategorie einzustufen.

Da auch kein MAK-Wert aufgestellt werden kann, wird Resorcin im Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste geführt.

Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Sensibilisierung sind uneinheitlich, ein positiver Maximierungstest deutet zwar auf eine sensibilisierende Wirkung des Resorcins hin, kann aber wegen der hohen Auslösekonzentration nicht eindeutig bewertet werden. Die kontaktsensibilisierende Wirkung des Resorcins beim Menschen ist in mehreren Fällen nachgewiesen worden. Offenbar erfolgt eine Sensibilisierung insbesondere nach längerfristiger Anwendung auf vorgeschädigter Haut, so dass die sensibilisierende Potenz des Resorcins als eher gering anzusehen ist. Höhere Konzentrationen oder der direkte Kontakt mit Resorcin können jedoch auch bei intakter Hautbarriere zu einer Sensibilisierung führen. Resorcin wird daher mit „Sh“ markiert. Zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen keine verwertbaren Angaben vor.

Bei mehrfacher Applikation von 12 mg Resorcin/kg (als 2 %ige Lösung) auf 2600 cm² der Hautoberfläche von Testpersonen wurde eine Aufnahme von max. 3 % gemessen und hieraus ein Flux von 0,37 µg/cm² und Stunde abgeschätzt. Unter den Standardannahmen (1 Stunde, 2000 cm²) ergäbe sich aus diesen Humandaten eine sehr geringe Aufnahmemenge von 0,74 mg. Daher erscheint die Hautresorption unter Arbeitsplatzbedingungen nicht so bedeutend, um eine Markierung mit „H“ zu rechtfertigen.

Eine Einstufung als Keimzellmutagen kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht erfolgen.

7 Literatur

- Abbate C, Polito I, Puglisi A, Brecciaroli R, Tanzariello A, Germano D (1989) Dermatitis from resorcinol in tyre makers. *Br J Ind Med* 46: 212–214
- Abderhalden E (1935) *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Band 7B, Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1390
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1996) Resorcinol. In: *Documentation of the TLVs and BEIs*, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Agius L (1997) Involvement of glucokinase translocation in the mechanism by which resorcinol inhibits glycolysis in hepatocytes. *Biochem J* 325: 667–673
- Angel A, Rogers KJ (1972) An analysis of the convulsant activity of substituted benzenes in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 21: 214–229
- Arnott DG, Doniach I (1952) The effect of compounds allied to resorcinol upon the uptake of radioactive iodine (¹³¹I) by the thyroid of the rat. *Biochem J* 50: 473–479
- Baer RL, Serri F, Weissenbach-Vial C (1955) Studies on allergic sensitization to certain topical therapeutic agents. *Arch Dermatol* 71: 19–23
- Baer RL, Ramsey DL, Biondi E (1973) The most common contact allergens 1968–1970. *Arch Dermatol* 108: 74–78
- Barbaud A, Bertrand O, Reichert S, Modiano P, Weber M, Schmutz JL (1995) Allergies de contact à la resorcinol d'un crayon marqueur pour tests epicutanés. *Ann Dermatol Vénéréol* 122, Suppl: S103–104
- Barbaud A, Modiano P, Cocciale M, Reichert S, Schmutz J-L (1996) The topical application of resorcinol can provoke a systemic allergic reaction. *Br J Dermatol* 135: 1014–1015

- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Granel F, Schmutz J-L (2001) Sensibilisation à la résorcine due à une préparation magistrale verrucide. Manifestations cliniques systémiques et prévalence inhabituelles. *Ann Dermatol Venerol* 128: 615–618
- Basketter DA, Scholes EW, Kimber I (1994) The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. *Food Chem Toxicol* 32: 543–547
- Becker J (1933) Resorzin-Salbe verursacht tödliche Vergiftung bei einem Säugling. *Samml Vergiftungsfaellen* 4: 7–8
- Berthezene F, Fournier M, Bernier E, Mornex R (1973) L'hypothyroïdie induite par la resorcine. *Lyon Med* 230: 319–323
- Berthezene F, Perrot L, Munari Y, Ponsin G (1979) Effets multiples du resorcinol sur la fonction thyroïdienne. *Ann Endocrinol (Paris)* 40: 67–68
- Binet P (1895) Toxicologie comparée des phénols. *Rev Med Suisse Romande* 15: 561–596
- BioFax (1970) Datenblatt No 11-4/70, Resorcin, Industrial Bio-Test Laboratories, Northbrook, IL, USA
- Blondet P, Le Roux P, Schandelong A, Legueult LC, Laine G (1985) Méthémoglobinémie et anémie hémolytique aiguë toxique par lotion gingivale à base de benzocaïne et résorcine. *Presse Med* 14: 1757
- Bontemps H, Mallaret M, Besson G, Bochaton H, Carpentier F (1995) Confusion after topical use of resorcinol. *Arch Dermatol* 131: 112
- Boutwell RK, Bosch DK (1959) The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res* 19: 413–427
- Bracher M, Swistak J, Noser F (1981) Studies on the potential in vivo induction of sister-chromatid exchanges in rat bone marrow by resorcinol. *Mutat Res* 91: 363–369
- Broeckx W, Blondeel A, Doods-Gossens A, Achten G (1987) Cosmetic intolerance. *Contact Dermatitis* 16: 189–194
- BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1993) Resorcin, BUA-Stoffbericht 99, Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Bull GM, Fraser R (1950) Myxoedema from resorcinol ointment applied to leg ulcers. *Lancet* 1: 851–855
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) (1986) Final report on the safety assessment of 2-methylresorcinol and resorcinol. *J Am Coll Toxicol* 5: 167–203
- Cooksey RC, Gaitan E, Lindsay RH, Hill JB, Kelly K (1985) Humic substances, a possible source of environmental goitrogens. *Org Geochem* 8: 77–80
- Crebelli R, Conti L, Carere A, Zito R (1981) Mutagenicity of commercial p-phenylenediamine and of an oxidation mixture of p-phenylenediamine and resorcinol in *Salmonella typhimurium* TA98. *Food Cosmet Toxicol* 19: 79–84
- Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, Carere A (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Br J Ind Med* 42: 481–487
- Cronin E (1973) Resorcin in Castellani's paint. *Contact Dermatitis Newslett* 14: 401
- Cronin E (1980) Contact dermatitis, Churchill Livingstone, Edinburgh, 264–265
- Cunningham AA (1956) Resorcin poisoning. *Arch Dis Child* 31: 173–176
- Darroudi F, Natarajan AT (1983) Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes (in vitro) treated with resorcinol. *Mutat Res* 124: 179–189
- Dave VK (1973) Contact due to resorcin in Castellani's paint. *Contact Dermatitis Newslett* 13: 384
- Deichmann WB, Gerarde HW (1969) Toxicology of drugs and chemicals, Academic Press, New York, 519
- Deichmann WB, Keplinger ML (1981) Phenols and phenolic compounds. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Band 2A, John Wiley & Sons, New York, 2567–2627
- DiNardo JC, Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA (1985) Teratological assessment of five oxidative hair dyes in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 78: 163–166
- Divi RL, Doerge DR (1994) Mechanism-based inactivation of lactoperoxidase and thyroid peroxidase by resorcinol derivatives. *Biochemistry* 33: 9668–9674
- Doniach I, Fraser R (1950) Effect of resorcinol on the thyroid uptake of I^{131} in rats. *Lancet* 1: 855–856

30 Resorcin

- Doniach I, Logothetopoulos J (1953) The goitrogenic action of resorcinol in rats. *Br J Exp Pathol* 34: 146–151
- Dröbler H (1981) Häufigkeit und Verteilungsmuster der Kontaktallergene untersucht am Patientengut der Universitätsklinik Düsseldorf in den Jahren 1977 und 1978, Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Düsseldorf, 60–62
- Eastin WC, Haseman JK, Mahler JF, Bucher JR (1998) The National Toxicology Program evaluation of genetically altered mice as predictive models for identifying carcinogens. *Toxicol Pathol* 26: 461–473
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Resorcinol, IUCLID dataset, ECB, Ispra, Italien
- Enders F (1986) Häufigkeiten positiver Epikutantestreaktionen an 12993 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München von 1977–1983, Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 138, 139, 146, 148
- Erdmann S, Dickel H, Merk H-F (1997) Allergische Kontaktdermatitis durch Resorcin nach Anwendung von Solutio Castellani. *Z Hautkr* 72: 926–927
- Fisher AA (1982) Resorcinol – a rare sensitizer. *Cutis* 29: 331–332, 338
- Flickinger CW (1976) The benzenediols: catechol, resorcinol and hydrochinone – a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 37: 596–606
- Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 18: 219–232
- Fräki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK (1979) Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis* 5: 97–100
- Frosch PJ (1990) Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt* 41, Suppl 10: 129–133
- Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG, Doods-Goossens A, Ducombs G, Lahti A, Menné T, Rycroft RJG, Shaw S, White IR, Wilkinson JD (1993) Allergic reactions to a hairdressers' series: results from 9 European centres. *Contact Dermatitis* 28: 180–183
- Gaitan E (1983) Endemic goiter in western Colombia. *Ecol Dis* 2: 295–308
- Gaitan E (1990) Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr* 10: 21–39
- Gamble JF, McMichael AJ, Williams T, Battigelli M (1976) Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenolformaldehyde type resin. *Am Ind Hyg Assoc J* 37: 499–513
- Gloor M, Thoma K, Fluhr J (2000) *Dermatologische Externotherapie*, Springer, Berlin, 15
- Gocke E, King M-T, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 90: 91–109
- Graham SG, Tisdall FF (1922) Poisoning from external use of resorcin. *Can Med Assoc J* 12: 730–732
- Guerra L, Bardazzi F, Tosti A (1992 a) Contact dermatitis in hairdressers' clients. *Contact Dermatitis* 26: 108–111
- Guerra L, Tosti A, Bardazzi F, Pigatto P, Lisi P, Santucci B, Valsecchi R, Schena D, Angelini G, Sertoli A, Ayala F, Kokelj F (1992 b) Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience. *Contact Dermatitis* 26: 101–107
- Haenelt M (1925) Ein Fall von perkutaner Resorzinvergiftung. *Muench Med Wochenschr* 72: 386
- Hasegawa R, Ito N (1992) Liver medium-term bioassay in rats for screening of carcinogens and modifying factors in hepatocarcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 30: 979–992
- Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Takahashi M, Hayashi Y, Hirose M, Ito N (1990) Inhibitory effects of antioxidants on N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-induced lung carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 81: 871–877
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen, Suppl* 1: 3–142
- Hirose M, Inoue T, Asamoto M, Tagawa Y, Ito N (1986) Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labelling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 7: 1285–1289
- Hirose M, Yamaguchi S, Fukushima S, Hasegawa R, Takahashi S, Ito N (1989) Promotion by dihydroxybenzene derivatives of N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine-induced F344 rat forestomach and glandular stomach carcinogenesis. *Cancer Res* 49: 5143–5147

- Hoechst (1989) Resorcin DS Hoechst, Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften an Pirbright-White-Meerschweinchen im Maximierungstest, Nr. 89.0483, unveröffentlichte Untersuchung
- Holness DL, Nethercott JR (1990) Epicutaneous testing results in hairdressers. *Am J Contact Dermatitis* 1: 224–234
- Hossack DJN, Richardson JC (1977) Examination of the potential mutagenicity of hair dye constituents using the micronucleus test. *Experientia* 33: 377–378
- IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) (2001) Auswertung der zwischen 1992 und 2000 vom IVDK erfassten Daten, Göttingen, 8. Juni 2001
- Jansson T, Curvall M, Hedin A, Enzell CR (1986) In vitro studies of biological effects of cigarette smoke condensate. II. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by weakly acidic, semivolatile constituents. *Mutat Res* 169: 129–139
- Jarisch R, Sander I (1978) Epicutanstandardtestung: Ergebnisse aus fünf Jahren und ihre Auswirkungen auf zukünftige Untersuchungen. *Z Hautkr* 53: 462–470
- Kalish RS, Wood JA (1995) Sensitization of mice to paraphenylenediamine and structurally-related compounds: adjuvant effects of vitamin A supplementation. *Contact Dermatitis* 33: 407–413
- Katin MJ, Teehan BP, Sigler MH, Schleifer CR, Gilgore GS (1977) Resorcinol-induced hypothyroidism in a patient on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 86: 447–449
- Katsarou A, Koufou B, Takou K, Kalogeromitros D, Papanayiotou G, Vareltzidis A (1995) Patch test results in hairdressers with contact dermatitis in Greece (1985–1994). *Contact Dermatitis* 33: 347–348
- Kavlock RJ (1990) Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. *Teratology* 41: 43–59
- Kawanishi S, Inoue S, Kawanishi M (1989) Human DNA damage induced by 1,2,4-benzenetriol, a benzene metabolite. *Cancer Res* 49: 164–168
- Keil H (1962) Group reactions in contact dermatitis due to resorcinol. *Arch Dermatol* 86: 130–134
- Kim YC, Matthews HB (1987) Comparative metabolism and excretion of resorcinol in male and female F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 9: 409–414
- Kirchgessner M, He J, Windisch W (1999) Homeostatic adjustments of iodine metabolism and tissue iodine to widely varying iodine supply in ¹²⁵I labelled rats. *J Anim Physiol Anim Nutr* 82: 238–250
- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47: 393–409
- Köhn R (1993) Allergisches Kontaktekzem durch Resorcinol nach Anwendung von Solutio Castellani. *Aktuel Dermatol* 19: 13–16
- Kurata Y, Fukushima S, Hasegawa R, Hirose M, Shibata M-A, Shirai T, Ito N (1990) Structure activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants. *Jpn J Cancer Res* 81: 754–759
- Langeland T, Braathen LR (1987) Allergic contact dermatitis from resorcinol. *Contact Dermatitis* 17: 126
- Lloyd GK, Liggett MP, Kynoch SR, Davies RE (1977) Assessment of the acute toxicity and potential irritancy of hair dye constituents. *Food Cosmet Toxicol* 15: 607–610
- Lundberg P (Hrsg) (1992) Scientific basis for Swedish occupational standards. Consensus report for resorcinol. *Arbete och Hälsa* 47: 16–20
- Lynch BS, Delzell E, Bechtel DB, Buchner BB (2001) Resorcinol: risk assessment with emphasis on potential for thyroidal effects. *Toxicologist* 60: 434–435
- Marks Jr JG, West GW (1978) Allergic contact dermatitis to radiotherapy dye. *Contact Dermatitis* 4: 1–2
- Maronpot RR, Mitsumori K, Mann P, Takaoka M, Yamamoto S, Usui T, Okamiya H, Nishikawa S, Nomura T (2000) Interlaboratory comparison of the CB6F1-Tg rasH2 rapid carcinogenicity testing model. *Toxicology* 146: 149–159
- Maruyama H, Amanuma T, Nakae D, Tsutsumi M, Kondo S, Tsujiuchi T, Denda A, Konishi Y (1991) Effects of catechol and its analogs on pancreatic carcinogenesis initiated by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 12: 1331–1334
- Massone L, Anonide A, Borghi S, Usiglio D (1993) Contact dermatitis of the eyelids from resorcinol in an ophthalmic ointment. *Contact Dermatitis* 28: 49

32 Resorcin

- McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11: 91–118
- Melby EC, Altmann NH (Hrsg) (1976) Handbook of laboratory animal science, Band III, CRC-Press, Boca Raton, FL, USA, 18–19
- Meneghini CL, Rantuccio F, Lomuto M (1971) Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as causes of delayed-type allergic dermatitis. *Dermatologica* 143: 137–147
- Merker PC, Yeung D, Doughty D, Nacht S (1982) Pharmacokinetics of resorcinol in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 38: 367–388
- Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y, Zhao K (2000) DNA damage induced by catechol derivatives. *Chem Biol Interact* 126: 125–136
- Miyata Y, Fukushima S, Hirose M, Masui T, Ito N (1985) Short-term screening of promoters of bladder carcinogenesis in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-initiated, unilaterally ureter-ligated rats. *Jpn J Cancer Res* 76: 828–834
- Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Matsushima-Hibiya Y, Mutoh H, Sugimura T, Wakabayashi K (2000) Suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure. *Carcinogenesis* 21: 959–963
- Nakagawa M, Kawai K, Kawai K (1992) Cross-sensitivity between resorcinol, resorcinol monobenzoate and phenyl salicylate. *Contact Dermatitis* 27: 199–200
- Nakamura S-I, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res* 192: 239–246
- Novák N, Kvíčalová E (1985) Analysis of the results of epicutaneous tests at the dermatological clinic of faculty hospital in Prague 10 (tschech). *Cesk Dermatol* 60: 305–316
- NTP (National Toxicology Program) (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of resorcinol (CAS No. 108-46-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Technical Report Series No. 403, NIH Publication No. 92-2858, National Institutes of Environmental Safety and Health, Research Triangle Park, NC, USA
- Okazaki S, Hoshiya T, Takahashi S, Futakuchi M, Saito K, Hirose M (1993) Modification of hepato- and renal carcinogenesis by catechol and its isomers in rats pretreated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 13: 127–137
- Paschin YV, Bakhitova LM, Benthien TI (1986) Increased antimutagenic activity of simple substituted phenols mixed with the hindered phenolic antioxidant dibunol. *Food Chem Toxicol* 24: 881–883
- Pecegheiro M (1992) Contact dermatitis due to resorcinol in a radiotherapy dye. *Contact Dermatitis* 26: 273
- Peters K-P, Frosch PJ, Uter W, Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Elsner F, Fuchs T, Henseler T, Müller S, Przybilla B, Schulze-Dirks A, Sary A, Zimmermann J (1994) Typ IV-Allergien auf Friseurberufsstoffe. *Dermatosen Beruf Umwelt* 42: 50–57
- doPico GA, Rankin J, Chosy LW, Reddan WG, Barbee RA, Gee B, Dickie HA (1975) Respiratory tract disease from thermosetting resins. Study of an outbreak in rubber tire workers. *Ann Intern Med* 83: 177–184
- Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutagen* 3: 11–32
- Pschyrembel W (1994) *Klinisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter, Berlin, 1093
- Purchase IFH, Longstaff E, Ashby J, Styles JA, Anderson D, Lefevre PA, Westwood FR (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br J Cancer* 37: 873–903
- Resorcinol Task Force (2000) Resorcinol: toxicological review and risk assessment with emphasis on thyroidal effects. Cantox Health Sciences International, Bridgewater, NJ, USA, Resorcinol Task Force, Bristol, UK
- Roberts MS, Anderson RA, Swarbrick J (1977) Permeability of human epidermis to phenolic compounds. *J Pharm Pharmacol* 29: 677–683
- Roberts FP, Wright AL, O'Hagan SA (1990) Hypothyroidism in textile workers. *J Soc Occup Med* 40: 153–156

- Rote Liste Service GmbH (Hrsg) (2001) Rote Liste® 2001, ECV, Aulendorf
- Rudzki E, Kleniewska D (1970) The epidemiology of contact dermatitis in Poland. *Br J Dermatol* 83: 543–545
- Sakano Y, Tsuyoshi T, Kobayashi Y, Andoh H, Masomoto Y (1985) The role of oxygen free-radicals in the mutagenesis of divalent phenols. *Mutat Res* 147: 272–273
- Samuel KC (1955) Experimental production of goiter in rats. With resorcinol and its derivatives. *Lab Invest* 4: 90–105
- Scheuer B, Rüther T, von Bülow V, Henseler T, Deing B, Denzer-Fürst S, Dreismann G, Eckstein L, Eggers B, Engelke H, Gärtner K, Hansen G, Hardung H, Heidebreder G, Hoffmann E, Kitzmann H, Kröger J, Mehnert I, Möhlenbeck F, Schlaak HE, Schmoll A, Schmoll M, Schröder I, Sipkova S, Sterry G, Trettel W, Walsdorfer U (1992) Häufige Kontaktallergene. Eine praxisorientierte Multicenterstudie. *Aktuel Dermatol* 18: 44–49
- Schubert H, Berova N, Hegyi E, Jirásek L, Kalenský J, Korossy S, Michailov P, Nebenführer L, Prater E, Rothe A, Rudzki E, Temesvári E, Ziegler V, Zschunke E (1982) Das allergische Kontaktekzem. Analyse einer Stichprobe in fünf sozialistischen Ländern Europas. 1. Mitteilung. *Dermatol Monatsschr* 168: 613–623
- Schulz R, Schwanitz G, Winterhoff H (1982) Untersuchungen zur mutagenen und klastogenen Wirkung von Resorcin. *Arzneim-Forschung* 32: 533–536
- Seffner W, Schiller F, Heinze R, Breng R (1995) Subchronic application of humic acids and associated compounds provokes histological changes of goitre in the rat. *Exp Toxicol Pathol* 47: 63–70
- Seiler JP (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res* 46: 305–310
- Serrano G, Fortea JM, Millan F, Botella R, Latasa JM (1992) Contact allergy to resorcinol in acne medications: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 26: 502–504
- Shahin MM, Bugaut A, Gilard P, Kalopissis G (1980) Studies on the mutagenicity of resorcinol and hydroxy-3-(p-amino)anilino-6,N-[(p-amino)phenol]benzoquinone-monoimine-1,4 in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 78: 213–218
- Shibata M-A, Yamada M, Hirose M, Asakawa E, Tatematsu M, Ito N (1990) Early proliferative responses of forestomach and glandular stomach of rats treated with five different phenolic anti-oxidants. *Carcinogenesis* 11: 425–429
- Stenbäck F (1977) Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: lifetime studies of 16 compounds in mice and rabbits. *Acta Pharmacol Toxicol* 41: 417–431
- Stenbäck F, Shubik P (1974) Lack of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. *Toxicol Appl Pharmacol* 30: 7–13
- Stich HF, Rosin MP, Wu CH, Powrie WD (1981) The action of transition metals on the genotoxicity of simple phenols, phenolic acids and cinnamic acids. *Cancer Lett* 14: 251–260
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis* 32: 346–351
- Thomas AE, Gisburn MA (1961) Exogenous ochronosis and myxoedema from resorcinol. *Br J Dermatol* 73: 378–381
- Tush GM, Kuhn RJ (1996) Methemoglobinemia induced by an over-the-counter medication. *Ann Pharmacother* 30: 1251–1254
- Van Duuren BL, Goldschmidt BM (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 56: 1237–1242
- Vilaplana J, Romaguera C, Grimalt F (1991) Contact dermatitis from resorcinol in a hair dye. *Contact Dermatitis* 24: 151–152
- Waddell MM, Finn OA (1981) Sensitivity to resorcin. *Contact Dermatitis* 7: 216
- Walles SAS (1992) Mechanisms of DNA damage induced in rat hepatocytes by quinones. *Cancer Lett* 63: 47–52
- Wella (1982 a) Resorcin: oral (gavage) teratology study in the rat. Hazelton Deutschland, Project No 213/5, Wella, Darmstadt, unveröffentlichte Untersuchung
- Wella (1982 b) Resorcin: oral (gavage) teratology study in the New Zealand white rabbit. Hazelton Deutschland, Project No 213/1, Report No 60–213/1, Wella, Darmstadt, unveröffentlichte Untersuchung
- West RR, Stafford DA (1997) Occupational exposures and haematological abnormalities among ordnance factory workers: a case control study. *Leuk Res* 21: 675–680

34 Resorcin

- Wild D, King M-T, Eckhardt K, Gocke E (1981) Mutagenic activity of aminophenols and diphenols, and relations with chemical structure. *Mutat Res* 85: 456
- Windhager K, Plewig G (1977) Wirkung von Schälmitteln (Resorcin, kristalliner Schwefel, Salicylsäure) auf Meerschweinchenepidermis. *Arch Dermatol Res* 259: 187–198
- Woodard GDL (1951) Initial submission: report on the toxicity, mechanism of action and metabolism of hydrochinone, Dissertation, George Washington University, Washington DC, USA
- Wüthrich B, Zabrodsky S, Storck H (1970) Perkutane Vergiftungen durch Resorcin, Salicylsäure und weiße Präcipitatsalbe. *Pharm Acta Helv* 45: 453–460
- Yamada K, Shirahata S, Murakami H, Nishiyama K, Shinohara K, Omura H (1985) DNA breakage by phenyl compounds. *Agric Biol Chem* 49: 1423–1428
- Yamaguchi S, Hirose M, Fukushima S, Hasegawa R, Ito N (1989) Modification by catechol and resorcinol of upper digestive tract carcinogenesis in rats treated with methyl-N-amyl nitrosamine. *Cancer Res* 49: 6015–6018
- Yeung D, Kantor S, Nacht S, Gans EH (1983) Percutaneous absorption, blood levels, and urinary excretion of resorcinol applied topically in humans. *Int J Dermatol* 22: 321–324

abgeschlossen am 28.02.2002