

## 1,4-Dihydroxybenzol (Hydrochinon)

(CAS-Nr.: 123-31-9)

Hydrochinon (HQ) wird über den Magen-Darm-Trakt gut resorbiert; die Aufnahme über die Haut wurde bei verschiedenen Spezies nachgewiesen und liegt für den Menschen bei 1,6-2,5% der Dosis pro Stunde Expositionszeit [Bucks et al. 1988]; bei einer in vitro-Studie an menschlichem Stratum corneum wurde eine Resorptionsrate von  $0,52 \pm 0,13 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  gemessen [Barber et al. 1995]. Die Exkretion erfolgt rasch zu ca. 90% mit dem Urin; nur ca. 3% der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden. Neben geringen Mengen des unveränderten HQ wurden im Urin hauptsächlich Glukuronide und Sulfate nachgewiesen.

Als Mechanismus für die genotoxische Wirkung von HQ wird die Autoxidation von HQ zu p-Benzochinon über die intermediäre Bildung eines Semichinonradikals sowie die enzymatische Reduktion von p-Benzochinon zum Semichinonradikal vermutet [Greim 1994].

In einer neueren Studie wurde die Geschwindigkeit der Bildung von Hydrochinon-Glukuronid in vitro vergleichend an Mikrosomenfraktionen aus der Leber von Ratte, Maus und Mensch bestimmt. Die Bildungsrate war beim Menschen (0,191 (0,101-0,281) nMol/mg Protein/min) und bei der Maus (0,218 nMol/mg Protein/min) in etwa vergleichbar, bei der Ratte aber deutlich niedriger (0,077 nMol/mg Protein/min). Für eine kontinuierliche Benzol-Exposition gegenüber 1 ppm (entsprechend einem Blut-Benzolgehalt von 0,01  $\mu\text{M}$ ) wurden folgende Hydrochinon-Blutspiegel im Fließgleichgewicht berechnet: Mensch 6,66-31,44 nM; Maus: 42,44 nM; Ratte: 17,99 nM [Seaton et al. 1995].

### Genotoxizität:

Zur Frage der genotoxischen Wirkung von HQ liegt eine Fülle von Daten vor (Tabelle 1). Im Ames-Test ist HQ sowohl mit als auch ohne S9-Mix mit nur wenigen Ausnahmen negativ. Mit dem Stamm TA 1535 wurde ein positives Resultat ohne S9-Mix erhalten. Positive Ergebnisse wurden in allen Tests an Säugerzellen in vitro (Genmutationen, Chromosomenaberrationen, DNA-Schädigung) erhalten.

**Tabelle 1:**

Daten zur Genotoxizität von Hydrochinon

Testsystem	Aktivierung	Befund	Literatur*
<b>1) In vitro:</b>			
Ames-Tests/S. typh.	+/-	negativ	
Ames-Test/S.typh. TA 1535 A	-	positiv	
Fluktuationstest/TA 100	+	positiv	
Mutationstest/Streptomyces	?	negativ	
Mitot.Malsegreg./Hefe	?	negativ	
Mitot.Malsegreg./Aspergillus	?	positiv	
Mutationstest/V 79-Zellen	+/-	positiv	
Maus-Lymphom-Test	+/-	positiv	
Chromosomenaberrationstest	+	positiv	
Schwesterchromatidaustauschtest	+/-	positiv	
Mikronucleus-Tests		positiv	
DNA-Einzelstrangbrüche		positiv	
DNA-Synthesehemmung		positiv	
oxidative Schädigung der DNA		positiv	
DNA-Adduktbildung		positiv	
Zellzyklus-Inhibition		positiv	
Tubulin-Bindung		positiv	
m-RNA-Synthesehemmung		positiv	
<b>2) In vivo:</b>			
Rezessiv-Letal-Test/Drosophila/Injektion		negativ	Fouremant et al. 1994
Rezessiv-Letal-Test/Drosophila/Fütterung	?		Fouremant et al. 1994
Chromos.Aberr./KM,Keimzellen Maus i.p.		positiv	
Schwesterchrom.Austausch/KM Maus i.p.		negativ	
Mikronucleus-Test/KM Maus (i.p.; p.o.)		positiv	
Dominant-Letal-Test/Ratte p.o.		negativ	
Fellfleckentest/Maus i.p.		negativ	Gocke et al. 1983
DNA-Einzelstrangbrüche/Leber, Ratte p.o.		positiv	
oxidative DNA-Schädigung/KM Maus i.p.°		negativ	
DNA-Adduktbildung/Zymbaldrüse Ratte p.o.		positiv	
DNA-Adduktbildung/Niere,Leber,KM,Mamma; Ratte, oral		negativ	
Makromol.Bindg./KM,Niere,Leber/Maus i.p.		positiv	
Zellzyklus-Inhibition/KM,Keimz. Maus i.p.		positiv	
Hyperploidie/KM, Keimz. Maus i.p.		positiv	
*) nur für in der MAK-Begründung [Greim 1994] nicht enthaltene Daten			
°) positiv nur bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenol oder Katechol			
#) <sup>14</sup> C-Radioaktivität im Präzipitat nach Säurefällung des Homogenats			
KM: Knochenmark                      Keimz.: Keimzellen			

In einer neueren in vitro-Studie [Dobo & Eastmond 1994] wird bestätigt, dass HQ in V 79-Zellen zu Chromosomenbrüchen sowie zu Chromosomenverlusten führt. Alle bisher durchgeführten in vivo-Tests auf punktmutagene Wirkung waren negativ (Fellfleckentest, Rezessiv-Letal-Test an Drosophila). In einigen Testsystemen auf Chromosomen- bzw. DNA-Schädigungen oder Zellzyklusstörungen wurden sowohl nach i.p.-Gabe (Chromosomenaberrationen/Keimzellen, Mikronukleustest/Knochenmark, Zellzyklusinhibition/Keimzellen, Hyperploidie/Keimzellen) als auch nach oraler Verabreichung (Mikronukleustest/Knochenmark, DNA-Einzelstrangbrüche/Leber) positive Ergebnisse erhalten. Die Resultate nach i.p.-Gabe waren deutlich, die nach oraler Gabe dagegen nur schwach positiv. Ein Dominant-Letal-Test (indirekter Test auf Chromosomenschäden) mit oraler Verabreichung von HQ verlief jedoch negativ [Greim 1994].

DNA-Addukte wurden in vitro mit isolierten Zellsystemen von Geweben verschiedener Spezies mit Peroxidase-Aktivität wie Zymbaldrüse [Reddy et al. 1989] und Knochenmark [Greim 1994; Pathak et al. 1995] nachgewiesen. In vivo konnte in einem Experiment an weiblichen Ratten nach 10-wöchiger oraler HQ-Gabe von 500 mg/kg KGW/Tag (an 5 Tagen pro Woche; in der 4. Woche wegen starker Toxizität abgesenkt auf 200 mg/kg KGW/Tag) eine schwache DNA-Adduktbildung in der Zymbaldrüse, nicht aber in anderen Organen wie Niere, Leber, Knochenmark oder Brustdrüse gezeigt werden; die Addukte waren jedoch mit den unter in vitro-Bedingungen erhaltenen nicht identisch [Reddy et al. 1989]. Demhingegen führte bei der Maus die i.p.-Gabe von Benzol (2 x 440 mg/kg KGW/Tag, 1-7 Tage) zu den gleichen 3 DNA-Addukten im Knochenmark wie die Behandlung von Maus-Knochenmark in vitro mit HQ (250 µM; 24 Std.) [Pathak et al. 1995].

Die geringere Empfindlichkeit des Knochenmarks von Ratten gegenüber Hydrochinon ist wahrscheinlich auch durch den gegenüber der Maus doppelt so hohen Glutathiongehalt und die 28-fache Aktivität der Chinonreduktase in den Stromazellen von Ratten bedingt [Zhu et al. 1995].

Die vorliegenden Untersuchungen deuten insgesamt darauf hin, dass in vivo vor allem die klastogene Wirkung von HQ zum Tragen kommt. Die Chromosomenschädigungen sind vermutlich auf die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale zurückzuführen, Chromosomenverluste werden offenbar durch andere Mechanismen, z.B. durch eine Störung der Funktion des Spindelapparats (Bindung an chromosomale Proteine wie Tubulin) hervorgerufen.

### **Kanzerogenität:**

Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von HQ liegen sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitstudien vor.

In Initiations-Promotionsstudien zeigt HQ kein bzw. nur ein sehr schwaches tumorpromovierendes Potential; in einigen Fällen wird durch HQ auch die durch den Initiator bedingte Tumorentstehung unterdrückt. Im Leberfoci-Test nach Initiation mit DEN führt HQ vermehrt zu GGT-positiven Foci [Greim 1994].

An Langzeitstudien liegen zwei neuere Studien an Ratten und Mäusen mit Schlundsondengabe bzw. Verabreichung im Futter vor.

In der Fütterungsstudie erhielten je 30 F-344 Ratten und B6C3F<sub>1</sub>-Mäuse/Geschlecht und Dosisgruppe über einen Zeitraum von 104 (Ratten) bzw. 96 Wochen (Mäuse) Futter mit einem HQ-Gehalt von 0 bzw. 0,8%. Die anhand des Futterverbrauchs abgeschätzte mittlere tägliche HQ-Aufnahme betrug 351 bzw. 368 mg/kg KGW für männliche bzw. weibliche Ratten und 1046 bzw. 1486 mg/kg KGW für männliche bzw. weibliche Mäuse. Dabei traten bei männlichen Ratten und männlichen Mäusen deutlich vermehrt Hyperplasien und Adenome der Niere sowie nur bei männlichen Mäusen auch vermehrt Leberfoci und Leberadenome auf. Bei Mäusen beiderlei Geschlechts wurden zusätzlich auch vermehrt Vormagenhyperplasien und bei je einem Tier ein Vormagen-Plattenepithelkarzinom festgestellt (siehe Tabelle 2). Die Überlebensrate lag bei Ratten und bei weiblichen Mäusen im Kontrollbereich; bei männlichen Mäusen war sie gegenüber der Kontrolle leicht erhöht. Das mittlere Körpergewicht war bei Versuchsende bei weiblichen Ratten um 7,5% und bei weiblichen Mäusen um 27,7% verringert und damit signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrolle. Futter- und Wasseraufnahme blieben unbeeinflusst; klinische Vergiftungssymptome traten nicht auf. Das relative Organgewicht von Leber und Niere war bei männlichen Ratten und weiblichen Mäusen signifikant erhöht ( $P < 0,01$ ); bei weiblichen Ratten nur das relative Nierengewicht ( $P < 0,05$ ). Damit erscheint es durchaus fraglich, ob die MTD für die weiblichen Ratten in dieser Studie erreicht war [Greim 1994].

**Tabelle 2:**

Tumorzinzidenzen bei Ratten und Mäusen nach chronischer Hydrochinon-Applikation im Futter (aus: [Greim 1994])

Tumortyp/Lokalisation	Tumorzinzidenzen			
	Kontrolle männl.	weibl.	0,8% im Futter männl.	weibl.
<b>Ratten:</b>			351 mg/kg	368 mg/kg
<u>Niere:</u>				
papilläre Hyperplasien	2/30 (7%)	0/30 (0%)	11/30 (37%)*	0/30 (0%)
tubuläre Hyperplasien	1/30 (3%)	0/30 (0%)	30/30 (100%)*	2/30 (7%)
Adenome	0/30 (0%)	0/30 (0%)	14/30 (47%)*	0/30 (0%)
<u>Gallengang:</u>				
Hyperplasien	8/30 (27%)	0/30 (0%)	1/30 (3%)	1/30 (3%)
<b>Mäuse:</b>			1046 mg/kg	1486 mg/kg
<u>Niere:</u>				
Zysten	0/28 (0%)	-	2/30 (7%)	-
tubuläre Hyperplasien	0/28 (0%)	0/29 (0%)	9/30 (30%)*	0/30 (0%)
Adenome	0/28 (0%)	0/29 (0%)	3/30 (10%)	0/30 (0%)
<u>Leber:</u>				
Foci	4/28 (14%)	0/29 (0%)	14/30 (47%)*	2/30 (7%)
Adenome	6/28 (21%)	0/29 (0%)	14/30 (47%)*	1/30 (3%)
Karzinome	7/28 (25%)	1/29 (3%)	6/30 (20%)	0/30 (0%)
<u>Vormagen:</u>				
Hyperplasien	1/28 (4%)	3/29 (10%)	11/30 (37%)*	14/30 (47%)*
Plattenepithelkarzinome	0/28 (0%)	0/29 (0%)	1/30 (3%)	1/30 (3%)

\*) signifikant

In der Schlundsondenstudie erhielten je 65 F-344 Ratten und B6C3F<sub>1</sub>-Mäuse/Geschlecht und Dosisgruppe über einen Zeitraum von 103 Wochen an 5 Tagen/Woche je 0; 25 oder 50 mg/kg KGW/Tag (Ratten) bzw. 0; 50 oder 100 mg/kg KGW/Tag (Mäuse) verabreicht. Jeweils 10 Tiere/Geschlecht und Dosis wurden nach 15 Monaten einer Zwischensektion unterworfen; dabei wurde bei männlichen Ratten eine HQ-bedingte Zunahme und Verstärkung der Nephropathien und bei 50 mg HQ/kg KGW/Tag ein erhöhtes relatives Nierengewicht festgestellt. Bei den hochdosierten weiblichen Ratten waren Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl erniedrigt und bei den hochdosierten Mäusen war das relative Lebergewicht erhöht. Bei Studienende wiesen die hochdosierten männlichen Ratten vermehrt Hyperplasien in der Niere und bereits in der niedrigen Dosisgruppe auch vermehrt Nierenadenome auf. Weiterhin traten bei weiblichen Ratten vermehrt mononukleäre Leukämien auf. Bei männlichen und weiblichen Mäusen war schon bei der niedrigen Dosis die Inzidenz an Leberadenomen sowie an Schilddrüsenhyperplasien erhöht; bei weiblichen Mäusen traten vermehrt Schilddrüsenadenome (max. 10,9%; Kontrolle 5,5%) sowie in der 100 mg/kg-Gruppe ein Schilddrüsenkarzinom auf. In historischen Kontrollen liegt die höchste bisher beobachtete Inzidenz für Follikelzell-Adenome und -Karzinome der Schilddrüse (kombiniert) bei 3/48 (6%). Die Tumorzinzenzen sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3:**

Tumorzinzenzen bei Ratten und Mäusen nach chronischer Hydrochinon-Applikation mit der Schlundsonde (aus: [Greim 1994])

Tumortyp/ Ratten: Lokalisation	Tumorzinzenzen (%)					
	Kontrolle		25 mg/kg		50 mg/kg	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
<u>Niere:</u>						
Hyperplasien	0/55 (0)	0/55 (0)	0/55 (0)	0/55 (0)	2/55 (4)	0/55 (0)
Adenome	0/55 (0)	0/55 (0)	4/55 (7)	0/55 (0)	8/55 (15)	0/55 (0)
Mononukl.Leukämie	0/55 (0)	9/55 (16)	0/55 (0)	15/55 (27)	0/55 (0)	22/55 (40)*
<u>Mäuse</u>						
	Kontrolle		50 mg/kg		100 mg/kg	
<u>Leber:</u>						
Adenome	9/55 (16)	2/55 (4)	21/54 (39)*	15/54 (27)*	20/55 (36)*	12/55 (22)*
Karzinome	13/55 (24)	1/55 (2)	11/54 (20)	2/54 (4)	7/55 (13)	2/55 (4)
<u>Schilddrüse:</u>						
Hyperplasien	5/55 (9)	13/55 (24)	15/53 (28)*	47/55 (86)*	19/54 (35)*	45/55 (82)*
Adenome	2/55 (4)	3/55 (6)	1/54 (2)	5/55 (9)	2/54 (4)	6/55 (11)
Karzinome	0/55 (0)	0/55 (0)	0/54 (0)	0/55 (0)	0/54 (0)	1/55 (2)

\*) signifikant

Die mittleren Körpergewichte der hochdosierten männlichen Ratten und männlichen und weiblichen Mäuse lagen bei Versuchsende um ca. 8-14% niedriger als bei den Kontrollen; bei weiblichen Ratten war kein Unterschied erkennbar. Die Überlebensraten waren für Ratten gegen Versuchsende verringert, für Mäuse hingegen eher erhöht gegenüber den Kontrollen. Aufgrund der Ergebnisse der vorangegangenen Dosisfindungsstudien und der im Langzeitversuch beobachteten Effekte muss angenommen werden, dass bei der höchsten Dosis für Ratte und Maus die MTD erreicht war [Greim 1994].

Es liegen noch einige ältere, meist nur unzureichend dokumentierte und den heutigen Anforderungen nicht genügende Studien vor:

In einer Fütterungsstudie aus dem Jahre 1953 an je 10 jungen Sprague-Dawley-Ratten/Geschlecht und Dosis (Dosierung: 0; 0,1; 0,5 bzw. 1,0% HQ im Futter für 103 Wochen (entsprechend ca. 66-660 mg/kg KGW/Tag) kam es nur während des 1. Versuchsmonats ab 0,5% HQ im Futter zu einer vorübergehenden Körpergewichtsretardierung. Hämatologische und histopathologische Untersuchungen bei Versuchsende waren ohne Befund [Greim 1994].

In einer anderen Fütterungsstudie [Lehman et al. 1951] erhielten je 12-18 Ratten/Dosisgruppe über einen Zeitraum von 2 Jahren Futter mit einem HQ-Gehalt von 0 bzw. 0,125 - 2,0% (ca. 80-1330 mg/kg KGW/Tag). Die Körpergewichtszunahme in den ersten 6 Monaten und die Überlebensrate nach 2 Jahren war in allen Gruppen vergleichbar mit den Kontrollen. Nur bei den Tieren der 2%-Gruppe gab es Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz an gastrointestinalen Ulzerationen und Nierentumoren (keine näheren Angaben).

Die 9-monatige Behandlung von 6 männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit 0,029% HQ im Futter (ca. 20 mg/kg KGW/Tag), gefolgt von einer zweimonatigen Nachbeobachtungszeit mit HQ-freier Diät, führte weder zu Leberzirrhose noch zu Lebertumoren [Miller & Miller 1948].

Die 9-wöchige Behandlung von 14 erwachsenen Ratten mit 5% HQ im Futter (ca. 3300 mg/kg KGW/Tag) führte zu starkem Gewichtsverlust (46%) sowie zu aplastischer Anämie verbunden mit Atrophien der blutbildenden Organe. Weiterhin wurden Atrophien der Leber, der Milz, des Fettgewebes und der Muskeln sowie oberflächliche Ulzerationen und Blutungen der Magenschleimhaut festgestellt; Tumoren traten nicht auf [Greim 1994].

Die Implantation eines 10 mg-Cholesterin-Pellets mit einem HQ-Gehalt von 20% in die Blase einer Maus (2 mg HQ/Tier; ca. 100 mg/kg KGW) führte nach 25 Wochen zu einer Blasenkarzinom-Inzidenz von 6/19 (32%); bei den Kontrolltieren (Applikation eines Cholesterin-Pellets ohne HQ) lag die Blasenkarzinom-Rate bei 5/77 (6,5%) und die kombinierte Inzidenz für Blasen-Karzinome und -Papillome bei 9/77 (12%) [Greim 1994].

Die 80-wöchige orale Behandlung von Junghunden mit HQ (16 mg/kg KGW/Tag, 80 Wochen; 1,6 mg/kg KGW/Tag, 31 Wochen gefolgt von 40 mg/kg KGW/Tag für weitere 49 Wochen) sowie die 26-wöchige Behandlung von erwachsenen Hunden mit HQ (100 mg/kg KGW/Tag oral) blieben ohne Effekt [Carlson & Brewer 1953].

Es liegen 3 Kohortenstudien an beruflich gegenüber HQ exponierten Personen vor. In allen 3 Studien ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von HQ. Die Aussagekraft der Studien ist jedoch sehr begrenzt wegen des zu geringen Beobachtungszeitraums (10 bzw. 15 Jahre) bzw. wegen des zu geringen Kohortenumfangs [Greim 1994].

**Reproduktionstoxizität:**

Zur Frage der Reproduktionstoxizität von HQ liegen mehrere Untersuchungen vor.

Die einmalige Schlundsonden-Applikation von 667 oder 1000 mg HQ/kg KGW am 11. Tag der Trächtigkeit führte bei Sprague-Dawley-Ratten zu Anzeichen maternaler Toxizität (signifikant verringertes KGW, bei 1000 mg/kg erhöhte Mortalität (4/16; Kontrolle: 0/16)) sowie zu signifikanten embryotoxischen Effekten (ab 667 mg/kg: erhöhte perinatale Mortalität und verringertes Wurfgewicht; zusätzlich bei 1000 mg/kg: verringerte Wurfgröße). Die Inzidenz eines bei den Jungtieren festgestellten Missbildungssyndroms betreffend die hinteren Gliedmaßen (Lähmungen) und den Schwanz (Verkrümmung) war bereits bei der mit 333 mg/kg KGW niedrigsten getesteten und noch nicht maternal toxisch wirkenden Dosis erhöht gegenüber den kumulierten Kontrollen (402 Würfe mit ca. 11 Jungtieren/Wurf); die Verdoppelung der Dosis führte jedoch zu keiner weiteren Inzidenzerhöhung trotz bereits beginnender maternaler Toxizität (siehe nachfolgende Tabelle).

Dosis	0 (Kontrolle)	333	667	1000 mg/kg KGW
Inzidenz	0,07% (3/4422)*	11,1%	10,0%	33,3%
(* Schwanzdefekte bei 3 Jungtieren aus 2 von 402 Würfen)				

Mit geringer Inzidenz wurden außerdem ab 667 mg/kg fehlende oder verwachsene Zehen der hinteren Gliedmaßen sowie fehlende Nieren festgestellt (keine näheren Angaben). Damit ergeben sich in dieser Studie im noch nicht maternal toxischen Bereich Hinweise für eine embryotoxische Wirkung von HQ [Kavlock 1990]. Da sich jedoch aus den anderen reproduktionstoxikologischen Untersuchungen keine Hinweise auf solche Missbildungen ergeben haben, werden diese Befunde als nicht bewertungsrelevant angesehen.

Die Schlundsonden-Applikation von 300 mg HQ/kg KGW/Tag am 6.-15. Tag der Trächtigkeit führte bei CD-Ratten zu leichten Anzeichen maternaler Toxizität (Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme verringert) sowie zu einem leicht erniedrigtem mittleren Fetengewicht. Von den untersuchten reproduktionstoxikologischen Parametern war lediglich die Anzahl der fetalen Wirbelsäulenvariationen signifikant erhöht. Die anderen geprüften Dosierungen (30 bzw. 100 mg/kg KGW/Tag) blieben ohne Effekt [Greim 1994].

In einer 2-Generationen-Studie erhielten je 30 Sprague-Dawley-Ratten/Geschlecht, Dosis und Generation täglich 0; 15; 50 bzw. 150 mg HQ/kg KGW mit der Schlundsonde über mindestens 10 Wochen. Bei mehreren F<sub>0</sub>- und F<sub>1</sub>-Elterntieren der 150 mg/kg- und bei einem F<sub>0</sub>-Elterntier der 50 mg/kg-Gruppe kam es nach der Dosierung zu Tremor. Die HQ-Behandlung hatte keinen Einfluss auf reproduktionstoxische Parameter [Greim 1994].

Die Verabreichung von HQ mit der Schlundsonde vom 6.-18. Tag der Trächtigkeit (Tötung am 30. Tag der Trächtigkeit) führte bei Kaninchen ab 75 mg/kg zu maternaler Toxizität (Verringerung von Futteraufnahme und Körpergewichtsverlust; signifikant erst bei 150 mg/kg KGW). Die Inzidenz der äußeren Missbildungen sowie der skelettalen und viszeralen Missbildungen und Variationen der Nachkommen unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollwerten. Nur in der 150 mg/kg-

Gruppe wiesen 3/125 untersuchten Feten stammend aus 2/15 Würfen eine Mikroophthalmie auf und die Inzidenz an Defekten der Wirbelsäule und der Rippen sowie an Veränderungen des Zungenbeins war leicht aber ebenfalls nicht signifikant erhöht. Die mit 25 mg/kg KGW/Tag niedrigste Dosis blieb bei Muttertieren und Nachkommen ohne Effekt.

Damit treten in dieser Studie schwache embryotoxische Effekte erst im maternal toxischen Bereich auf. In einem Vorversuch zur Dosisfindung traten ab einer Dosis von 300 mg/kg KGW/Tag Todesfälle auf [Murphy et al. 1992].

Im Dominant-Letal-Test an männlichen CD-Ratten führte die Gabe von 30-300 mg HQ/kg KGW/Tag (5 d/w, 10 w) mit der Schlundsonde zu keinen Veränderungen reproduktionstoxischer Parameter [Greim 1994].

Die Gabe von 0,003 bzw. 0,3% HQ im Futter (ca. 2 bzw. 200 mg/kg KGW/Tag) über 10 Tage vor der Befruchtung hatte bei Ratten keinen Einfluss auf reproduktionstoxische Parameter [Ames et al. 1965].

Bei 10 befruchteten Ratten, die während der Trächtigkeit insgesamt 500 mg HQ mit dem Futter verabreicht bekamen (Tötung 22 Tage nach der Befruchtung), traten keine äußeren toxischen Symptome auf. Bei der Untersuchung der Uteri wurden bei allen Tieren mindestens 1 Resorption festgestellt und 26,8% aller Implantationen endeten mit einer Resorption. Von den 126 Kontrolltieren wiesen nur 40,8% mindestens 1 Resorption auf und insgesamt 10,6% aller Implantationen wurden resorbiert [Telford et al. 1962].

Die dermale Verabreichung von 54; 210 bzw. 810 mg HQ/kg KGW/Tag vom 6.-19. Tag der Trächtigkeit an 20 Ratten/Dosis führte bei der Nekropsie zu keinen positiven Befunden [CTFA 1980].

Bei 16 männlichen Ratten führte die subkutane Injektion von 100 mg HQ/kg KGW/Tag über einen Zeitraum von 51 Tagen zu einer Abnahme des Organgewichts von Hoden, Nebenhoden, Hodensack und Nebennieren sowie zu histologisch bestätigten Störungen der Spermiogenese. Die im Vergleich zur Kontrolle schwächere Feulgen-Färbereaktion wies auf einen verringerten DNA- Gehalt in den Spermienköpfen hin. Die Fertilität der Männchen war gegenüber den Kontrollen deutlich vermindert: die Zahl der Nachkommen war um 33% niedriger und die Zahl der nach der Paarung nicht befruchteten Weibchen war doppelt so hoch [Skalka 1964].

### **Sensibilisierung:**

Zur Frage der sensibilisierenden Wirkung liegen mehrere Ergebnisse aus Tierversuchen vor [Greim 1994].

Im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman an Meerschweinchen (Induktion: 2% intradermal bzw. 1% epikutan; Auslösung: 0,5% epikutan) führte HQ bei mindestens 50% der Tiere zu einer positiven Reaktion. Ebenfalls sensibilisierend erwies sich HQ im Modified Single Injection Adjuvant Test, im Cumulative Contact Enhancement Test sowie im lokalen Lymphknoten-Test.

Ein Epikutantest an 19 Meerschweinchen mit 10 okklusiven HQ-Applikationen (2 davon kombiniert mit Injektion von Freundschem Adjuvans) verlief negativ.



Die Hautsensibilisierungsrate beim Menschen liegt bei < 2%. Wegen der in den letzten Jahren auf 1-2% verringerten Anwendungskonzentration von HQ ist die Sensibilisierungsrate rückläufig.

### **Fazit:**

#### Kanzerogenität:

Hydrochinon (HQ) führte in zwei Langzeitstudien mit oraler Gabe zu einer erhöhten Inzidenz an Hyperplasien und gutartigen Tumoren in der Niere besonders bei männlichen Ratten aber - zwar in weitaus geringerem Ausmaß - auch bei männlichen Mäusen. In verschiedenen Studien wurde jedoch gezeigt, dass die Nierentumorbildung nicht auf einem primär genotoxischen, sondern auf einem nierentoxischen Mechanismus mit Zellschädigung, chronischer Entzündung und Gewebeproliferation beruht [Review: Whysner et al. 1995]:

- 1) Keine DNA-Bindung von HQ in der Niere von männlichen F-344 Ratten nach maximal 50 mg/kg KGW/Tag oral für 6 Wochen.
- 2) Nephrotoxizität an Nierentubuli-Zellen bei männlichen F-344 Ratten ab 50 mg HQ/kg KGW/Tag oral, 6 Wochen (keine Nephrotoxizität bei weiblichen F-344- und bei Sprague-Dawley-Ratten). Eine erhöhte Zellproliferation in der Niere erst nach 6 Wochen HQ-Behandlung feststellbar, nicht nach 1 oder 3 Wochen. Dies deutet darauf hin, dass HQ keine direkte mitogene Wirkung besitzt, sondern erst nach Nierenschädigung zu einer Zellproliferation führt.
- 3) Nephrotoxizität an Nierentubuli-Zellen bei F-344 Ratten beiderlei Geschlechts nach einmalig 400 mg HQ/kg KGW oral; bei Sprague-Dawley-Ratten nur schwache bis keine Nephrotoxizität.
- 4) Auch in gezielt angelegten Studien keine experimentellen Hinweise auf eine HQ-bedingte  $\alpha_2\mu$ -Nephropathie.
- 5) Nierentubuli-Hyperplasien und -Adenome auch bei männlichen Mäusen nach chronischer oraler Gabe von 1046 mg HQ/kg KGW/Tag mit dem Futter.
- 6) Kausaler Zusammenhang zwischen der vornehmlich bei männlichen Ratten auftretenden spontanen progressiven Nephropathie und den beobachteten Nierenadenomen wird vermutet: nahezu alle in der NTP-Studie beschriebenen Nierenadenome wurden bei HQ-behandelten männlichen F-344 Ratten mit einer fortgeschrittenen Form der spontanen progressiven Nephropathie gefunden und waren zudem in Bereichen mit spontaner progressiver Nephropathie lokalisiert.
- 7) Die spontane progressive Nephropathie ist verbunden mit einer erhöhten Proliferation von Nierentubuli-Zellen im Bereich von Medulla und Cortex vergleichbar mit dem DNA-Markierungsmuster nach HQ-Applikation; die erhöhte Zellproliferation kann eine tumorpromovierende Wirkung nach sich ziehen.

Weiterhin traten bei Mäusen vermehrt Leberadenome bei gleichzeitig verringerter bzw. gleichbleibender Inzidenz an Leberkarzinomen auf. Leberadenome haben bei Mäusen eine hohe Spontaninzidenz.

Im Schlundsondenversuch, nicht jedoch im Fütterungsversuch am gleichen Tierstamm und mit deutlich höherer Dosierung, traten bei weiblichen Ratten vermehrt mononukleäre Leukämien auf; Inzidenz und Schweregrad waren dosisabhängig. Die erhöhte Leukämierate erscheint im Licht der hämatotoxischen Wirkung von HQ sowie insbesondere auch hinsichtlich der kanzerogenen Aktivität von Benzol durchaus plausibel. Die Inzidenz für diesen Tumortyp liegt nach Angabe der Autoren [Kari et al. 1992] für beide Dosisgruppen oberhalb der Mittelwerte der historischen Kontrollinzidenzen. Die mit 40% höchste Inzidenz in der Gruppe mit der höchsten Dosis liegt höher als die historische Inzidenz in 45 von 46 Kontrollen. Allerdings liegt auch sie noch im Schwankungsbereich der historischen Kontrollinzidenzen von  $25 \pm 15\%$  [Whysner et al. 1995].

Bei weiblichen Mäusen zeigten sich ebenfalls nur im Schlundsondenversuch vermehrt Schilddrüsen-Adenome und -Karzinome. Schilddrüsenhyperplasien wurden bei beiden Geschlechtern beobachtet. Die Bedeutung dieses Befundes ist unklar, da im Fütterungsversuch am gleichen Mäusestamm und mit viel höherer Dosierung die Inzidenz dieser Schilddrüsenveränderungen nicht erhöht war.

Die in der Fütterungsstudie bei Mäusen beobachteten Vormagen-Hyperplasien und bei je 1 Männchen und Weibchen der hohen Dosis aufgetretenen Vormagenkarzinome sind für den Menschen ohne Relevanz, da er keinen Vormagen hat. Sie sind jedoch als ein Indiz für eine Tumorentstehung aufgrund einer lokalen Reizwirkung zu werten.

Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher die Einstufung von Hydrochinon als krebserzeugend Kategorie 3.

#### Genotoxizität:

Es liegen Studienergebnisse vor, die belegen, dass Hydrochinon und/oder seine Metaboliten die Keimzellen nach i.p.-Injektion erreichen und dort zu Chromosomenaberrationen, Zellzyklusstörungen und Hyperploidie führen. Die Tatsache, dass nach oraler Gabe im Dominant-Letal-Test keine Effekte nachweisbar sind, lässt vermuten, dass bei einem physiologisch relevanten Aufnahmeweg die nach i.p.-Injektion beobachtete genotoxische Wirkung möglicherweise aufgrund eines unterschiedlichen Metabolismus nicht zum Tragen kommt. Gemäß den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher eine Einstufung als erbgutverändernd Kategorie 3. Der vorliegende negative Dominant-Letal-Test mit oraler Gabe reicht nicht aus, um die aus den i.p.-Versuchen resultierenden Verdachtsmomente auszuräumen.

#### Reproduktionstoxizität:

Die vorliegenden Studien zeigen, dass relevante Beeinträchtigungen der embryonalen Entwicklung durch Hydrochinon erst im Bereich deutlicher maternaler Toxizität auftreten. Daher kommt gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung als entwicklungsschädigend nicht in Betracht ( $R_E$ : -).

Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen der männlichen Fertilität durch Hydrochinon ergeben sich bei der Maus nach einmaliger i.p.-Gabe von 80 mg/kg KGW (Chromosomenaberrationen, Hyperplodie und Zellzyklusverzögerung in Spermien) sowie bei männlichen Ratten nach subkutaner Gabe von 100 mg/kg KGW/Tag über 51 Tage (Störung der Spermiogenese). In beiden Fällen sind die Applikationswege jedoch irrelevant für die mögliche Arbeitsplatzexposition und sollten daher nicht berücksichtigt werden. Damit ergibt sich gemäß den EU-Einstufungskriterien bezüglich der Reproduktionstoxizität/Fertilität von Hydrochinon keine Einstufung (R<sub>F</sub>:).

#### Sensibilisierung:

Hydrochinon hat sich in verschiedenen Testsystemen als hautsensibilisierend am Tier erwiesen; ein Epikutantest war jedoch negativ. Beim Menschen kommt es vereinzelt ebenfalls zu Hautsensibilisierungen; Hydrochinon ist somit als schwaches Allergen anzusehen. Daher wird Hydrochinon gemäß den EU-Einstufungskriterien als hautsensibilisierend eingestuft (R 43).

#### Literatur:

Ames, S.R., Ludwig, M.I., Swanson, W.J., Harris, P.L.: Effect of DPPD, methylene blue, BHT, and hydroquinone on reproductive process in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93, 39-42 (1956)

Barber, E.D., Hill, T., Schum, D.B.: The percutaneous absorption of hydroquinone (HQ) through rat and human skin in vitro. *Toxicol. Lett.* 80, 167-172 (1995)

Carlson, A.J., Brewer, N.R.: Toxicity studies on hydroquinone. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 84, 684-688 (1953)

Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA): Dermal teratology study in albino Sprague-Dawley rats. Unveröffentlichter Bericht CTFA Code No. 2-23b-5 (1980); zitiert in: Cosmetic Ingredient Review Expert Panel: Addendum to the final report on the safety assessment of hydroquinone. *J. Am. Coll. Toxicol.* 13(3), 167-230 (1994)

Dobo, K.L., Eastmond, D.A.: Role of oxygen radicals in the chromosomal loss and breakage induced by the quinoneforming compounds, hydroquinone and tert-butylhydroquinone. *Environ. Mol. Mutagen.* 24, 293-300 (1994)

Fouremant, P., Mason, J.M., Valencia, R., Zimmering, S.: Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 51-63 (1994)

Gocke, E., Wild, D., Eckhardt, K. u. King, M.-T.: Mutagenicity studies with the mouse spot test. *Mutat. Res.* 117, 201-212 (1983)

Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: 1,4-Dihydroxybenzol. VCH, Weinheim (1994)

- Kavlock, R.J.: Structureactivity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: In vivo effects. *Teratology* 41, 43-59 (1990)
- Lehman, A.J., Fitzhugh, O.G., Nelson, A.A., Woodward, G.: The pharmacological evaluation of antioxidants. *Advances in Food Research* 3, 197-208 (1951)
- Miller, J.A., Miller, E.C.: The carcinogenicity of certain derivatives of p-dimethylaminoazobenzene in the rat. *J. Exp. Med.* 87, 139-156 (1948)
- Murphy, S.J., Schroeder, R.E., Blacker, A.M., Krasavage, W.J., English, J.C.: A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 214-221 (1992)
- Pathak, D.N., Lévy, G., Bodell, W.J.: DNA adduct formation in the bone marrow of B6C3F<sub>1</sub> mice treated with benzene. *Carcinogenesis* 16, 1803-1808 (1995)
- Reddy, M.V., Blackburn, G.R., Schreiner, C.A., Mehlman, M.A., Mackerer, C.R.: <sup>32</sup>P Analysis of DNA adducts in tissues of benzenetreated rats. *Environ. Health Perspect.* 82, 253-257 (1989)
- Seaton, M.J., Schlosser, P.M., Medinsky, M.A.: In vitro conjugation of benzene metabolites by human liver: potential influence of interindividual variability on benzene toxicity. *Carcinogenesis* 16, 1519-1527 (1995)
- Skalka, P.: Influence of hydroquinone on the fertility of male rats. *Sb. Vysoke Skoly Zemedel., Brne, Rada B* 12, 491-494 (1965)
- Telford, I.R., Woodruff, C.S., Linford, R.H.: Fetal resorption in the rat as influenced by certain antioxidants. *Am. J. Anat.* 110, 29-36 (1962)
- Whysner, J., Verna, L., English, J.C., Williams, G.M.: Analysis of studies related to tumorigenicity induced by hydroquinone. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 21, 158-176 (1995)
- Zhu, H., Li, Y., Trush, M.A.: Differences in xenobiotic detoxifying activities between bone marrow stromal cells from mice and rats: Implications for benzeneinduced hematotoxicity. *J. Toxicol. Environ. Health* 46, 183-201 (1995).