

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

Thymol

Nr. 259

CAS-Nr. 89-83-8



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

Thymol

Thymol

1 Zusammenfassung und Bewertung

Thymol wird nach oraler Applikation gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme mit dem Urin. Nur geringe Mengen des aufgenommenen Thymols werden im Urin als hydroxylierte Verbindungen ausgeschieden; den überwiegenden Anteil stellt unmetabolisiertes Thymol bzw. dessen Konjugate mit Glukuronsäure bzw. Schwefelsäure dar.

Bei akuter oraler Aufnahme wirkt Thymol gesundheitsschädlich und nach akuter dermaler Applikation ist es praktisch untoxisch (LD₅₀ Ratte oral 980 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Maus oral 640 bis 1800 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Ratte dermal > 2000 mg/kg Körpergewicht).

An der Haut und am Auge von Kaninchen wirkt Thymol ätzend. Thymol besitzt beim Meerschweinchen keine hautsensibilisierende Wirkung.

Bei subchronischer Gabe von Thymol im Futter an Ratten über einen Zeitraum von 19 Wochen werden 10000 ppm (entsprechend ca. 667 mg/kg Körpergewicht) schädigungslos vertragen. Höhere Dosierungen sind nicht geprüft worden.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test besitzt Thymol keine mutagene Wirkung, wird jedoch im UDS-Test (Flüssigkeitsszintillation) und im SCE-Test mit Embryonalzellen des Syrischen Hamsters als positiv beschrieben. Die Ergebnisse sind signifikant, doch besteht keine strenge Dosis-/Wirkungsbeziehung. Außerdem entsprechen die Untersuchungen nicht den heutigen Anforderungen. In vivo bewirkt Thymol selbst im toxischen Dosisbereich (1100 mg/kg Körpergewicht) bei Mäusen nach oraler Gabe keine Mikronuklei.

An Mäusen des Stammes A/He erhöht Thymol nach wiederholter intraperitonealer Injektion (Gesamtdosis bis zu 6 g/kg Körpergewicht; Gesamtversuchsdauer 24 Wochen) die Inzidenz der spontanen Lungentumoren nicht.

Im Zelltransformationstest an Embryonalzellen des Syrischen Hamsters kommt es durch Thymol zu einem leichten (bis zu 0,34 %), aber signifikanten Anstieg der transformierten Zellen. Es fehlen Angaben zu Positivkontrollen.

An Hühnerembryonen bewirkt Thymol bei Injektion in die Luftblase bzw. den Dottersack multiple Mißbildungen. Eine Übertragung dieser Befunde auf Säugersysteme ist jedoch kaum möglich, da die bei Säugern vorhandenen Resorptionsschranken und Entgiftungsmechanismen unberücksichtigt bleiben. Weiterhin ist dieses Versuchssystem überhöht empfindlich und es kann nicht zwischen teratogenen und embryoletalen Wirkungen unterschieden werden.

Die sonstigen Wirkungen von Thymol erstrecken sich auf zytotoxische, antineoplastische, antibakterielle, fungizide, antiphlogistische, spasmolytische und andere pharmakodynamische Wirkungen.

Beim Menschen führt Thymol per se oder als Bestandteil von Kombinationspräparaten, gemessen an der großen Verbreitung, nur in Einzelfällen zu primären Hautreizungen oder zu Hautsensibilisierungen.

Die Geruchsschwelle von Thymol in Wasser wird mit 500 µg/l angegeben.

Summary and assessment

Thymol is readily absorbed from the gastrointestinal tract following oral administration. It is essentially excreted in the urine within the first 24 hours after absorption. Only small amounts of the absorbed substance undergo urinary excretion as hydroxylated compounds. Thymol is predominantly excreted unchanged and in the form of its glucuronide and sulfate conjugates.

On acute oral administration, thymol is harmful whereas it is practically non-toxic following acute dermal application (LD₅₀ rat oral 980 mg/kg body weight; LD₅₀ mouse oral 640 to 1800 mg/kg body weight; LD₅₀ rat dermal > 2000 mg/kg body weight).

In the rabbit, thymol is corrosive to the skin and eye. Thymol shows no skin sensitisation potential in guinea pigs.

Rats subjected to subchronic administration in the feed for a period of 19 weeks tolerate thymol at 10000 ppm (equivalent to approx. 667 mg/kg body weight) without showing any harmful effects. No higher doses have been tested.

In the Salmonella/microsome assay, thymol exhibits no mutagenic effect; however, it has been reported to give positive results in the UDS test (liquid scintillation) and in the SCE test with embryonic cells of the Syrian hamster. The findings are statistically significant, though there is no strict dose-response relationship. Apart from that, the studies do not comply with current requirements. In vivo, oral administration of thymol does not induce micronuclei in mice even in the toxic dose range (1100 mg/kg body weight).

In mice of the A/He strain, thymol did not increase the incidence of spontaneous lung tumours on repeated intraperitoneal injection (total dose of up to 6 g/kg body weight; overall duration 24 weeks).

In the cell transformation test using embryonic cells of the Syrian hamster thymol causes a slight (up to 0.34%) but statistically significant increase in the number of transformed cells. No details of positive controls are given.

In embryonic chickens, thymol causes multiple malformations on injection into the air bubble or the yolk sac. It is hardly possible to extrapolate these findings to mammalian systems, however, because such comparison would

fail to take into account the absorption barriers and detoxification mechanisms which are present in mammals. Furthermore this test system is extremely sensitive and does not permit the distinction between teratogenic and embryolethal effects.

The various other actions of thymol include cytotoxic, antineoplastic, antibacterial, fungicidal, anti-inflammatory, spasmolytic and other pharmacodynamic effects.

In humans, thymol on its own or as an ingredient in combination preparations, considering its wide use, has led to primary skin irritation and skin sensitisation only in rare cases.

The olfactory threshold of thymol in water is reported as 500 µg/l.

2 Stoffname

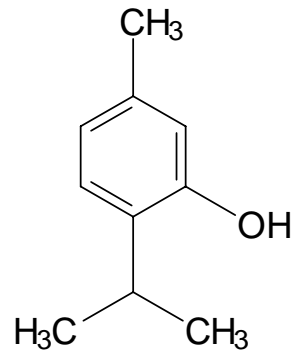
2.1	Gebrauchsname	Thymol
2.2	IUPAC-Name	5-Methyl-2-(1-methylethyl)phenol
2.3	CAS-Nr.	89-83-8
2.4	EINECS-Nr.	201-944-8

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

p-Cymen-3-ol
3-p-Cymenol
1-Hydroxy-2-isopropyl-5-methylbenzene
2-Hydroxy-1-isopropyl-4-methylbenzene
2-Hydroxy-1-isopropyl-4-methylbenzol
3-Hydroxy-4-isopropyltoluol
3-Hydroxy-1-methyl-4-isopropylbenzene
1-Hydroxy-3-methyl-6-isopropylbenzol
3-Hydroxy-p-cymene
3-Hydroxy-p-cymol
Isopropyl cresol
p-Isopropyl-m-cresol
Isopropylmetacresol
6-Isopropyl-3-methylphenol
2-Isopropyl-5-methylphenol
1-Methyl-3-hydroxy-4-isopropylbenzene
3-Methyl-6-isopropylphenol
5-Methyl-2-isopropylphenol
Phenol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-
Preventol VO OC 3039
Thyme camphor
m-Thymol

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_{10}H_{14}O$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse	150,22	
5.2	Schmelzpunkt, °C	49 51,5	(Bayer, 1992; EC, 1996) (Jordan et al., 1991; Lide und Frederikse, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	232,4 232,5 233 (bei 1013 hPa)	(Jordan et al., 1991) (Lide und Frederikse, 1996) (Bayer, 1992; EC, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	2,5 (bei 50 °C)	(Bayer, 1992; EC, 1996)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,97 (bei 24 °C) 0,9699 (bei 25 °C) 0,970 (bei 25 °C)	(Bayer, 1992; EC, 1996) (Budavari et al., 1989) (Lide und Frederikse, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	1 g/l (bei 25 °C) 1,4 g/l (bei 40 °C) schwer löslich	(Budavari et al., 1989) (Bayer, 1992; EC, 1996) (DAB, 1994)

- 5.7 Löslichkeit in organischen Lösemitteln 1 g in 1 ml Alkohol (bei 25 °C)
1 g in 1,5 ml Ether (bei 25 °C)
1 g in 0,7 ml Chloroform (bei 25 °C)
(Budavari et al., 1989)
sehr gut löslich in Ethanol, Ethylether und Chloroform
(Lide und Frederikse, 1996)
sehr leicht löslich in Ethanol und Ether
(DAB, 1994)
- 5.8 Löslichkeit in Fett 1 g in 1,7 ml Olivenöl (bei 25 °C)
(Budavari et al., 1989)
leicht löslich in etherischen und fetten Ölen
(DAB, 1994)
Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser
log P_{ow}: 3,3 (experimentell bestimmt)
log P_{ow}: 3,4 (berechnet) (EC, 1996)
- 5.9 pH-Wert eine 4prozentige Lösung in Alkohol (50 %) ist pH-neutral
(Wade und Reynolds, 1977)
6,3 (bei 1 g/l Wasser) (Bayer, 1992)
- 5.10 Umrechnungsfaktor 1 ml/m³ (ppm) \triangleq 6,13 mg/m³
1 mg/m³ \triangleq 0,16 ml/m³ (ppm)
(bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Früher wurde Thymol aus dem Öl von *Thymus vulgaris* (Ölausbeute 20 bis 30 %), *Monarda punctata* (Ölausbeute > 60 %) und *Trachyspermum ammi* (Ölausbeute 45 bis 55 %) gewonnen (Wade und Reynolds, 1977).

Industriell wird Thymol heute aus m-Kresol und Propen in Gegenwart von aktiviertem Aluminiumoxid hergestellt (Jordan et al., 1991).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Thymol ist Ausgangsmaterial für die Herstellung von 1-Menthol (Jordan et al., 1991).

In der Zahnmedizin wird Thymol zur Desinfektion von Wurzelkanälen und Kavitäten (eventuell zusammen mit Phenol) und in Kombination mit Zinkoxid für Wurzelkanalfüllpasten benutzt. Ebenso dient es als Bestandteil von Mundwässern (1 : 1100), zur Lokaltherapie von Pilzinfektionen (Wade und Reynolds, 1977; Schäfer-Korting, 1986) und als Antioxidans im Inhalationsnarkotikum Halothan (Hutter und Laing, 1993).

Früher wurde Thymol zur Behandlung von Hakenwurminfektionen und als intestinales Antiseptikum eingesetzt (Wade und Reynolds, 1977).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Erste Versuche zur Biotransformation von Thymol wurden bereits vor mehr als 100 Jahren durchgeführt. Schon sehr früh war aus Untersuchungen am Menschen, Kaninchen und Hund bekannt, daß Thymol gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und als Glukuronsäure- oder Schwefelsäurekonjugat mit dem Urin ausgeschieden wird (Baumann und Herter 1877-78; Preusse, 1881; Blum, 1892; Katsuyama und Hata, 1898; Takao, 1923).

Neuere Untersuchungen am Kaninchen und Menschen bestätigten die Bildung von Glukuronsäure- und Schwefelsäurekonjugaten und deren Ausscheidung mit dem Urin. Nach einmaliger oraler Gabe von 500 mg Thymol/kg Körpergewicht an 3 Kaninchen (2,76 bis 2,90 kg) kam es im 24-Stunden-Urin zu einer deutlichen Steigerung der Glukuronid- und Sulfatausscheidung. Qualitativ wurde das Glukuronsäurekonjugat von unmetabolisiertem Thymol nachgewiesen. Die Autoren schlossen nicht aus, daß auch oxidierte Metaboliten als Glukuronsäure- bzw. Schwefelsäurekonjugate ausgeschieden werden. Im 24-Stunden-Urin von 2 Probanden, die 600 mg Thymol/Person erhalten hatten, wurden Thymolglukuronid und Thymolsulfat sowie geringe Mengen unkonjugiertes Thymol und Thymolhydrochinonsulfat analysiert. Eine genauere Quantifizierung der Ausscheidung nahmen die Autoren nicht vor (Takada et al., 1979).

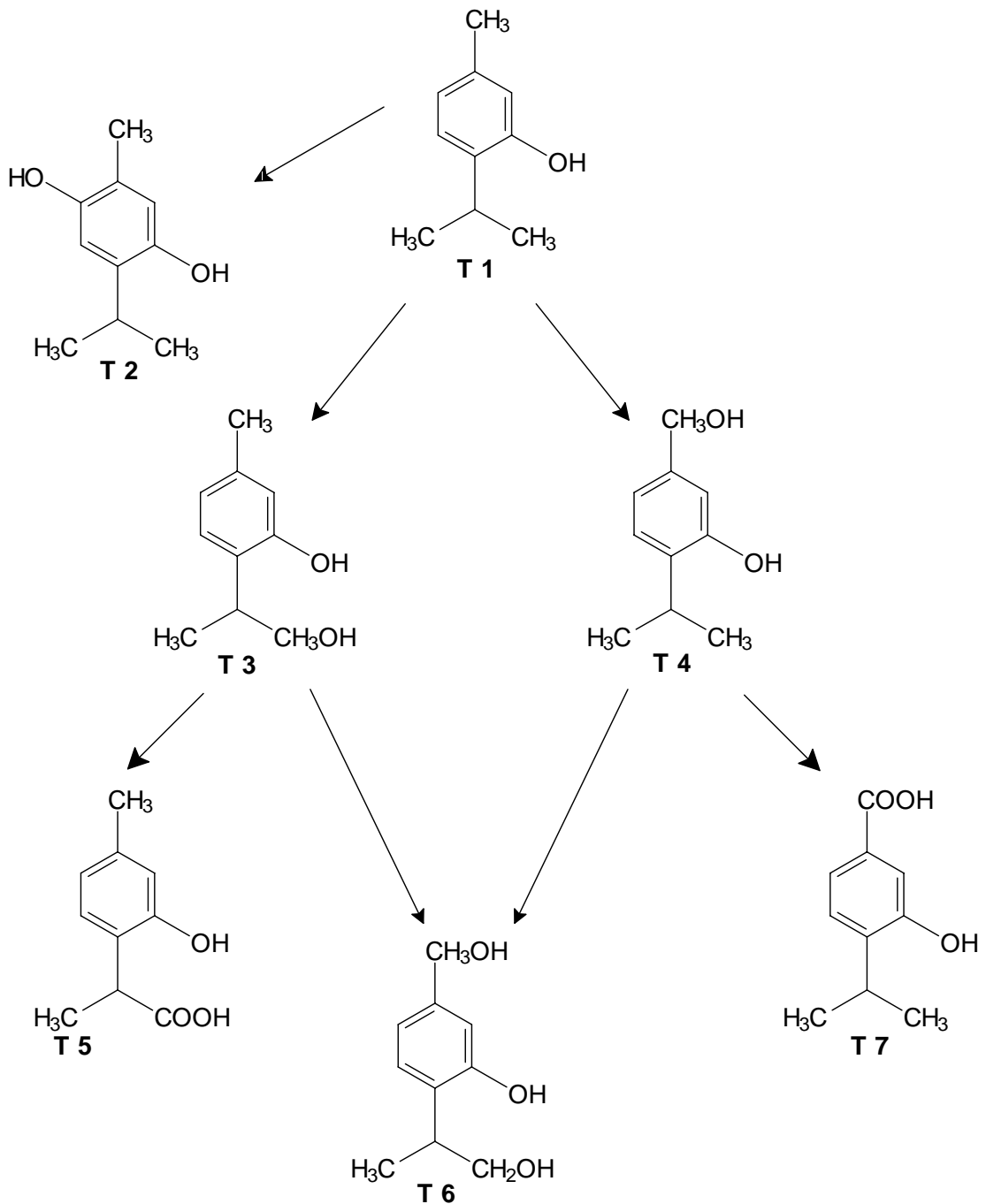
Eine erste Quantifizierung der Ausscheidung von Thymol nahm Seidell 1915 beim Menschen und beim Hund nach oraler Gabe von Thymol vor. Im Urin von Probanden wurden nach Applikation von 1 g Thymol (vermutlich/Person, 2 Probanden) 34 % und im Urin von Hunden nach Gabe von 0,6 bis 1,8 g Thymol (vermutlich/Tier, 1 bis 4 Tiere/Dosis) 31 bis 43 % der applizierten Dosen als unmetabolisiertes Thymol analysiert (Seidell, 1915). Übereinstimmend mit den Befunden von Seidell (1915) analysierte Robbins 1934 in einer Studie an 4 großen männlichen Hunden nach oraler Gabe von 1 g Thymol (vermutlich absolut, formuliert in Gelatinekapseln) im 48-Stunden-Urin ca. 35 % der applizierten Dosis; 90 % dieser Menge waren innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Applikation ausgeschieden worden. Nach oraler Gabe von 3 g Thymol (vermutlich/Tier) wurden im Urin von 3 großen männlichen Hunden 608 bis 754 mg Thymol (ca. 20 bis 25 %) im 48-Stunden-Urin analysiert; 95 % davon waren innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation ausgeschieden worden. In beiden Studien war eine Ausscheidung von Thymol mit den Faeces nicht festzustellen (Seidell, 1915; Robbins, 1934).

Ratten wurden einmal oral mit 400 mg Thymol/kg Körpergewicht behandelt. Im Urin der Tiere wurden nach Hydrolyse der Glukuronsäure- und Schwefelsäurekonjugate durch Zusatz von β -Glukuronidase und Sulfatase überwiegend unmetabolisiertes Thymol und ca. 15 % der applizierten Dosis als zwei nicht näher charakterisierte monohydroxylierte Verbindungen analysiert (keine weiteren Angaben; Scheline, 1977).

Eine neuere Untersuchung zu Toxikokinetik und Metabolismus von Thymol (Reinheit > 99 %) wurde an männlichen Wistar-Ratten (259 bis 350 g) durchgeführt. Die Tiere erhielten einmal oral per Schlundsonde 1 mmol (ca. 150 mg) Thymol/kg Körpergewicht als Lösung in Propylenglykol. Der Urin wurde über einen Gesamtzeitraum von 72 Stunden in Intervallen von 24 Stunden gesammelt und nach Hydrolyse der Glukuronsäure- und Schwefelsäurekonjugate durch Zusatz von Glukuronidase und Sulfatase mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie halbquantitativ hinsichtlich Thymol und seiner Metaboliten untersucht. Die überwiegende Ausscheidung des verabreichten Thymols erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation. Unter Vernachlässigung der Glukuronidierung und Sulfatierung wurden unverändertes Thymol sowie an den Seitenketten oxidierte Verbindungen und eine ringhydroxylierte Verbindung analysiert. Die Struktur der analysierten Verbindungen zeigt [Abbildung 1](#), unten. Im we-

sentlichen wurde unmetabolisiertes Thymol ausgeschieden. Die Hauptanteile der oxidierten Verbindungen stellten die an den Seitenketten hydroxylierten Verbindungen 2-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)propan-1-ol und 5-Hydroxymethyl-2-(1-methylethyl)phenol und deren höhere Oxidationsprodukte 2-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)propionsäure und 3-Hydroxy-4-(1-methylethyl)benzoesäure dar. Von dem an beiden Seitenketten hydroxylierten Metaboliten 2-(4-Hydroxymethyl-2-hydroxyphenyl)propan-1-ol wurden nur geringe Mengen und von dem ringhydroxylierten Metaboliten 2,5-Dihydroxy-p-cymol nur Spuren analysiert. In der von 24 bis 48 Stunden nach der Applikation gesammelten Urinprobe fanden sich nur noch Spuren von Thymol bzw. seiner Metaboliten und in der im Zeitraum von 48 bis 72 Stunden nach der Applikation gesammelten Probe waren weder Thymol noch seine Metaboliten nachweisbar. Faeces, Atemluft und Karkasse analysierten die Autoren nicht (keine weiteren Angaben; Austgulen et al., 1987).

Abbildung 1. Metabolismus von Thymol bei der Ratte (ohne Berücksichtigung von Sulfatierung und Glukuronidierung (nach Austgulen et al., 1987))



T1	Thymol
T2	2,5-Dihydroxy-p-cymol
T3	2-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)propan-1-ol
T4	5-(Hydroxymethyl-2-(1-methylethyl)phenol
T5	2-(Hydroxymethyl-2-hydroxyphenyl)propan-1-ol
T6	2-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)propionsäure
T7	3-Hydroxy-4-(1-methylethyl)benzoesäure

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Zur Bestimmung der akuten oralen LD₅₀ erhielten je 5 männliche und 5 weibliche junge adulte Osborne-Mendel-Ratten Thymol als 20prozentige Lösung in Propylenglykol einmal oral per Schlundsonde. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Als LD₅₀ wurden 980 (817 bis 1180) mg/kg Körpergewicht ermittelt. An Symptomen wurden eine Herabsetzung des Allgemeinzustandes, Ataxie und nach hohen Dosen Koma beobachtet. Der Tod trat nach 4 Stunden bis 5 Tagen ein (Jenner et al., 1964).

Männliche weiße Mäuse (15 bis 25 g) bekamen 620 bis 2100 mg Thymol/kg Körpergewicht als 1- bis 4prozentige wäßrige Lösung in Baumwollsamensöl einmal oral per Schlundsonde bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Tagen. Die LD₅₀ betrug 1800 ± 224 mg/kg Körpergewicht. An Symptomen wurde eine Herabsetzung des Allgemeinzustandes beobachtet. Der Tod trat innerhalb von 48 Stunden ein. Bei der Sektion ergaben sich Hämorrhagien im Dünndarm sowie starke Ödeme und Kongestion in der Lunge (McOmie et al., 1949).

Gruppen zu je 8 Mäusen erhielten Thymol als 10prozentige Lösung in Erdnußöl. Die LD₅₀ betrug 1300 mg/kg Körpergewicht. Nach 2 bis 5 Minuten kam es zu Benommenheit und Lähmungen, im späteren Verlauf auch zu Muskelzuckungen und Spasmen. Der Tod trat nach 6 bis 12 Stunden ein. Die überlebenden Tiere erholten sich nur langsam. Wurde Thymol als 10prozentige wäßrige Emulsion oral an Mäuse verabreicht, so betrug die LD₅₀ 650 mg/kg Körpergewicht. Die Symptome waren die gleichen (keine weiteren Angaben; Oelkers, 1940).

Je 10 männliche und 10 weibliche ddY-Mäuse (5 Wochen alt) erhielten Thymol in mindestens 6 steigenden Dosierungen als Zubereitung in „Squalene“ einmal oral mittels Schlundsonde und wurden 14 Tage nachbeobachtet. Die LD₅₀ betrug für männliche Mäuse 1200 und für weibliche Mäuse 1050 mg/kg Körpergewicht. An Symptomen wurden Hypoaktivität und ataktischer Gang beobachtet. Die Sektion ergab Blutstauung im Dünndarm (Hasegawa et al., 1989).

Gruppen von männlichen und weiblichen Meerschweinchen wurden mit unterschiedlichen Dosen von Thymol als 20prozentige Lösung in Propylengly-

kol einmal oral per Schlundsonde behandelt (keine weiteren Angaben). Die LD_{50} betrug 880 (740 bis 1050) mg/kg Körpergewicht. An Symptomen wurden Tremor, Koma und Atemschwäche beobachtet. Todesfälle traten nach einer Stunde bis 10 Tagen ein. Bei der Sektion ergaben sich Reizungen des Magen-Darm-Traktes (Jenner et al., 1964).

In einem Versuch mit Kaninchen (keine weiteren Angaben) erhielten Gruppen zu je 4 bis 16 Tieren 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 bzw. 3000 mg Thymol/kg Körpergewicht als 50prozentige Lösung in Olivenöl einmal oral mittels Magensonde oder in Gelatinekapseln. Nach 250 und 500 mg/kg überlebten alle 5 bzw. 16 Tiere, nach 750 mg/kg verendeten 2 von 6, nach 1000 mg/kg 3 von 6, nach 1500 mg/kg 2 von 5, nach 2000 mg/kg 4 von 10 und 3000 mg/kg 4 von 4 Kaninchen (Livingston, 1921).

Die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von Thymol (Reinheitsgrad 99,5 bis 99,6 %) erfolgte gemäß der Richtlinie 84/449/EWG (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L251 vom 19.09.1984, Seite 103). 5 männliche und 5 weibliche SPF-Wistar-Ratten (bei Versuchsbeginn 210 bzw. 197 g) erhielten einmal 2000 mg/kg Körpergewicht der zuvor mit Cremophor angeteigten Substanz auf die geschorene Rücken- und Flankenhaut (10 % der Körperoberfläche). Die Einwirkungszeit betrug einmal 24 Stunden, die Nachbeobachtungszeit 14 Tage. Es traten keine Todesfälle und keine Vergiftungssymptome auf. Lokal kam es bei 3 männlichen und 2 weiblichen Ratten zu einer geringgradig ausgeprägten bräunlichen Verfärbung an der Applikationsstelle, die bis zu 4 Tage anhielt. Die Sektion nach Ablauf der Nachbeobachtungszeit ergab keine substanzbedingten Veränderungen. Somit betrug die dermale $LD_{50} > 2000$ mg/kg Körpergewicht (Bayer, 1986 a).

Je 3 adulten Swiss-Mäusen (männliche und weibliche Tiere gemischt) wurden 33,3 bis 233,3 mg Thymol/kg Körpergewicht einmal intraperitoneal injiziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 3 Tage. Als approximative LD_{50} wurden 110 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Symptome waren Ataxie, herabgesetzte spontane motorische Aktivität und Somnolenz (Viana et al., 1981).

Eine Übersicht der Daten zur akuten Toxizität von Thymol ist in Tabelle 1 dargestellt. Nach den dort angeführten LD_{50} -Werten ist Thymol nach oraler Applikation gesundheitsschädlich.

Tabelle 1. Akute Toxizität von Thymol					
Tierart	Tierzahl/ Gruppe	Geschlecht	Applikations- weg	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht)	Literatur
Ratte	5 5	männlich weiblich	oral	980 (817 - 1180)	Jenner et al., 1964
Maus	5 bzw. 10	männlich	oral	1800 ± 224	McOmie et al., 1949
Maus	8	keine Angaben	oral (10 % in Erdnußöl)	1300	Oelkers, 1940
Maus	8	keine Angaben	oral (10 % in Wasser)	650	Oelkers, 1940
Maus	10 10	männlich weiblich	oral	1200 1050	Hasegawa et al., 1989
Maus	10	keine Angaben	oral	1210	Bailenger und Amyot, 1967
Maus	8	männlich	oral	640	Izeki, 1956
Meer- schweinchen	keine Angaben	männlich weiblich	oral	880 (740 - 1050)	Jenner et al., 1964
Ratte	5 5	männlich weiblich	dermal (10 % der Körper- oberfläche; Ap- plikationszeit 24 Stunden)	> 2000	Bayer, 1986 a
Kaninchen	keine Angaben	keine Angaben	dermal	> 420	McOmie et al., 1949
Maus	8	männlich	subkutan	243	Izeki, 1956
Maus	3	männlich weiblich	intraperitoneal	ca. 110	Viana et al., 1981
Maus	5	männlich	intravenös	100	James und Glen, 1980

Subakute Toxizität

Kaninchen (keine Angaben zu Anzahl und Geschlecht) erhielten 12 Tage lang 50 mg Thymol/kg Körpergewicht mit dem Futter. Es wurde Proteinurie beobachtet (keine weiteren Angaben; Hergt, 1930).

Nach täglicher subkutaner Injektion von 20 bis 100 mg Thymol/Tier über einen Zeitraum von 8 bis 9 Tagen kam es bei männlichen Meerschweinchen histologisch zu einer deutlichen „Aktivierung“ der Schilddrüse, ohne daß der Sauerstoffverbrauch erhöht war. Anzeichen für eine Aktivierung waren nach dem Autor Vermehrung des interstitiellen Gewebes, Erhöhung des Follikelepithels, Blutreichtum und Veränderungen im Zellkern (Möller, 1939).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Prüfung der primären Hautreizwirkung von Thymol (Reinheitsgrad 99,5 %) erfolgte gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 an 6 adulten Albino-Kaninchen (3,0 bis 3,4 kg) beiderlei Geschlechts. Sie erhielten 500 mg mit Wasser angeteigt einmal 4 Stunden lang semiokklusiv auf die zuvor mechanisch enthaarte Flankenhaut. Eine Stunde nach Expositionsende, nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 7 und 14 Tagen wurden die Befunde registriert. Thymol erwies sich bei allen Tieren als ätzend. Die nekrotischen Veränderungen waren bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit bei allen Tieren irreversibel (Bayer, 1986 b).

In einem weiteren Versuch erhielten Kaninchen 420 mg Thymol/kg Körpergewicht als Lösung in Ether auf die vorher geschorene Rückenhaut. Die Einwirkungszeit betrug 24 Stunden. Es kam zu einer pergamentartigen Veränderung der Haut und nach 10 Tagen zu kompletter Nekrose der oberflächlichen Schichten. Auffällige systemische Effekte wurden nicht beobachtet (siehe Tabelle 1; McOmie et al., 1949).

Die Augenreizwirkung von Thymol (Reinheitsgrad 99,5 %) wurde nach der OECD-Richtlinie Nr. 405 an 3 weiblichen adulten Albino-Kaninchen (3,1 bis 3,7 kg) geprüft. Sie erhielten je 100 µl (Schüttgewicht ca. 60 mg) in den Konjunktivalsack eines Auges instilliert, das nach 24 Stunden mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült wurde. Die Befunde wurden eine Stunde nach der Spülung der Augen, nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 7, 14 und 21 Tagen erhoben und nach Draize bewertet. Die Reizwerte betrugen für die Konjunktiven 2 bis 2,3, für die Iris 1,0 und für die Cornea 1,3 bis 2,7. Bis zum 21. Nachbeobachtungstag zeigte sich bei allen Tieren ein positiver Fluorescein-Test und ab dem 14. Nachbeobachtungstag wiesen zwei Kaninchen einen Pannus auf und ein drittes eine Schwellung im unteren Bulbus-Bereich. Thymol wurde aufgrund dieser nicht reversiblen Befunde als stark reizend bewertet (Bayer, 1986 b).

In einem anderen Versuch zur Augenreizwirkung hatten 0,03 ml einer 40prozentigen Thymol-Lösung in Ethylenglykol bei Kaninchen nach einer Stunde einen Draize-Wert von 32 zur Folge und nach 24 und 48 Stunden einen solchen von 80. Der Fluorescein-Test ergab nach 24 Stunden eine 100prozentige Hornhautschädigung. Thymol erwies sich somit als sehr stark reizend am Auge (McOmie et al., 1949).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Nach einer vergleichenden Übersicht bewirkte Thymol im offenen Epikutantest, im Draize-Test (Induktion mit 0,1prozentiger Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung, intradermale Auslösung mit 0,05 ml einer 0,1prozentigen Zubereitung), im Maximierungstest (intradermale Induktion mit 5prozentiger Zubereitung, dermale Induktion mit 25prozentiger Zubereitung, Auslösung keine Angabe) und im Freund's Complete Adjuvant Test (intradermale Induktion mit unverdünnter Testsubstanz, dermale Auslösung keine Angabe) bei Himalaja-Meerschweinchen (400 bis 500 g) keine Hautsensibilisierungen. Die minimale hautreizende Konzentration betrug im offenen Epikutantest bei einmaliger und 21maliger Applikation 3 % (Klecak et al., 1977).

Einer japanischen Arbeit kann anhand der englischsprachigen Tabellen entnommen werden, daß Thymol im Maximierungstest beim Meerschweinchen nicht hautsensibilisierend wirkte (Induktion 10prozentig, Auslösung 10prozentig, Score 0,1; Ishihara et al., 1986).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Zur Prüfung der subchronischen Toxizität erhielten je 5 männliche und 5 weibliche entwöhnte Osborne-Mendel-Ratten 19 Wochen lang 0 (Kontrollen), 1000 oder 10000 ppm Thymol (entsprechend ca. 67 bzw. 667 mg/kg Körpergewicht/Tag) mit dem Futter, das wöchentlich frisch zubereitet wurde. Eine analytische Kontrolle erfolgte nicht. Körpergewicht, Futteraufnahme und Allgemeinbefinden wurden wöchentlich untersucht. Hämatologische Untersuchungen (Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) erfolgten am Versuchsende. Bei Versuchsende wurden die Tiere der 10000 ppm-Gruppe und der Kontrollgruppe makroskopisch und histopathologisch untersucht, die der 1000 ppm-Gruppe nur makroskopisch. 10000 ppm wurden ohne behandlungsbedingte Schädigungen vertragen (Hagan et al., 1967).

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Thymol (Reinheitsgrad 99,73 %) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 auf mutagene Wirkung geprüft. Die Untersuchungen erfolgten ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber). Die geprüften Konzentrationen lagen zwischen 6 und 5000 µg/Platte. Thymol war in höheren Konzentrationen für die verschiedenen Stämme unterschiedlich bakteriotoxisch. Eine genotoxische Wirkung von Thymol zeigte sich in diesem Testsystem nicht (Bayer, 1989).

Im Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation (20 bzw. 60 Minuten) besaß Thymol (in DMSO) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98 und TA 100 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix, keine weiteren Angaben) ebenfalls keine mutagene Wirkung (keine Angaben zu den eingesetzten Konzentrationen; Azizan und Blevins, 1995; Blevins und Azian, 1989).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test (Spot-Test) wurde Thymol in der Konzentration von 3 µmol (ca. 450 µg)/Platte an den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) geprüft. Thymol erwies sich auch in dieser Untersuchung als nicht mutagen (Florin et al., 1980).

An Embryonalzellen des Syrischen Hamsters bewirkte Thymol in Konzentrationen von 0,3, 1, 3 und 10 µg/ml im UDS-Test mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Phenobarbital induzierter Rattenleber) einen signifikanten Anstieg der unprogrammierten DNA-Synthese (Flüssigkeitsszintillationsmessung). Allerdings bestand keine strenge Dosisabhängigkeit (Negativkontrollen wurden mitgeführt; Fukuda, 1987; Tsutsui et al., 1987).

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß Thymol an Embryonalzellen des Syrischen Hamsters in Konzentrationen von 0,3, 1, 3, 10 und 30 µg/ml eine signifikante Erhöhung der Schwester-Chromatid-Austauschrate (SCE) von 8,67 (Kontrolle) auf maximal 12,34 verursacht. Es bestand aber auch hier keine strenge Dosisabhängigkeit (Fukuda, 1987; Tsutsui et al., 1987). Jün-

gere Vorschläge zur Auswertung von SCE-Testen fordern als Kriterien für einen eindeutig positiven Befund eine Erhöhung der SCE-Rate gegenüber dem Kontrollwert um mindestens den Faktor 2, eine Konzentrations-/Effekt-Beziehung und die Reproduzierbarkeit der Befunde (Speit, 1993).

7.6.2 In vivo

In einem Mikrokerntest erhielten Gruppen zu je 5 männlichen und 5 weiblichen ICR-Mäusen (32,9 bis 41,0 bzw. 26,6 bis 32,8 g)/Dosis- und Befundungszeitpunkt einmal 0 (Kontrollen), 275, 550 bzw. 1100 mg Thymol (99,7prozentig)/kg Körpergewicht in Olivenöl mittels Schlundsonde. Diese Dosen wurden aufgrund von Vorversuchen zur Toxizität ausgewählt. Nach 24 Stunden, in der höchsten Dosisgruppe auch nach 16 und 48 Stunden, wurde das Femurknochenmark aufgearbeitet und je 1000 polychromatische Erythrozyten auf Mikronuklei sowie das Verhältnis der polychromatischen Erythrozyten zur Gesamtzahl der Erythrozyten untersucht. 2 von 20 männlichen und 3 von 20 weiblichen Mäusen der 1100 mg/kg-Gruppe verendeten und die männlichen und weiblichen Tiere der 500 und 275 mg/kg-Gruppen zeigten klinische Symptome, wie Lethargie und Hinfälligkeit. In der hohen Dosisgruppe kam es zu einer leichten Reduzierung des Verhältnisses von polychromatischen Erythrozyten zu den Gesamterythrozyten. In allen Dosisgruppen und bei beiden Geschlechtern war kein signifikanter Anstieg der mikronukleihaltigen polychromatischen Erythrozyten zu verzeichnen. Thymol erwies sich somit in diesem Testsystem nicht als klastogen (Microbiological Associates, 1995).

Thymol wurde an *Drosophila melanogaster* auf die Erzeugung geschlechtsgebundener rezessiver Letalmutationen bei oraler Gabe untersucht und in einer Konzentration von 3 mM (ca. 450 µg/ml) 12 Tage lang verabreicht. Die Lösung wurde alle 3 bis 4 Tage erneuert. Zusammen wurden in 742 getesteten Chromosomen zwei Letalmutationen gefunden, also 0,27 % (keine Angaben zur Kontrolle; Kramers und Burm, 1979). Da Angaben zu Kontrollen fehlen, sind diese Daten nicht bewertbar.

7.7 Kanzerogenität

Je 15 männliche und 15 weibliche Mäuse des Stammes A/He (Anfangsgewicht 18 bis 20 g) erhielten 8 Wochen lang dreimal wöchentlich 50 oder

250 mg Thymol/kg Körpergewicht (Gesamtdosis 1,2 bzw. 6,0 g/kg Körpergewicht) als Lösung in Tricaprylin intraperitoneal und wurden nach 16 weiteren Wochen (24 Wochen nach der ersten Injektion) getötet. Die Anzahl der Lungentumoren dieses normalerweise mit einer hohen Lungentumorrate behafteten Stammes wurde durch Thymol nicht erhöht (Stoner et al., 1973).

In einem Zelltransformationstest an Embryonalzellen des Syrischen Hamsters bewirkte Thymol in Konzentrationen von 3, 10 und 30 µg/ml nach 48stündiger Inkubation Transformationsraten von 15/5584 (0,27 %), 12/4250 (0,26 %) bzw. 14/4143 (0,34 %). 10 und 30 µg/ml waren leicht zytotoxisch (Überlebensraten 90 bzw. 88 %; Kontrolle 100 %). Bei der Negativkontrolle (0 µg/ml) lag die Transformationsrate bei 0 %. Thymol wurde unter 6 in der Zahnmedizin verwendeten Substanzen (Phenol, Kampfer, Eugenol, EDTA, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid) vom Autor als am stärksten wirksam bezeichnet. Positive Kontrollen wurden nicht mitgeführt (Fukuda, 1987; Tsutsui et al., 1987).

7.8 Reproduktionstoxizität

Nach der deutschen Zusammenfassung einer italienischen Veröffentlichung bewirkte Thymol in Dosen von 7mal 1 g/Tier bei 3 trächtigen Kaninchen makroskopisch und mikroskopisch keine Schädigungen bei den Nachkommen, so daß bei der Anwendung von Thymol nach den Autoren keine besonderen Kontraindikationen bestehen (Savignoni und De Maria, 1933).

Frisch gelegte, befruchtete Hühnereier (White Leghorn) erhielten entweder vor der Bebrütung oder nach 96stündiger Bebrütung Dosen bis zu 25 mg Thymol/Ei in die Luftblase oder in den Dottersack injiziert (Volumen 100 µl, Lösungsmittel Ethanol). Alle Eier wurden täglich auf lebende und tote Embryonen untersucht. Die überlebenden Embryonen wurden bis zum Schlupfzeitpunkt beobachtet. Alle toten Embryonen und die geschlüpften Küken wurden hinsichtlich externer Mißbildungen untersucht und wenigstens 5 Embryonen und Küken hinsichtlich viszeraler Mißbildungen. Die berechnete LD₅₀ für die Embryonen betrug bei Injektion vor der Bebrütung 1,16 mg/Ei (Luftblase) bzw. 4,66 mg/Ei (Dottersack). Bei Injektion nach 96stündiger Bebrütung lagen die LD₅₀-Werte bei 0,06 mg/Ei (Luftblase)

bzw. 1,02 mg/Ei (Dottersack). Gegenüber der Lösemittelkontrolle (Ethanol) kam es durch Dosen im Bereich der LD₅₀ bei den Embryonen zu Mißbildungen, wie Phokomelie, Ektromelie, Mikrophthalmie, Dysgnathie, Ablepharie und Hypopigmentation des Federflaums. Hiervon waren nach Injektion in die Luftblase bis zu 36,13 % (bei Injektion vor Bebrütung) bzw. bis zu 13,57 % (bei Injektion nach 96 Stunden Bebrütung) der Embryonen betroffen. Nach Injektion in den Dottersack wiesen 15,65 % (bei Injektion vor Bebrütung) bzw. 6,36 % (bei Injektion nach 96 Stunden Bebrütung) der Embryonen Mißbildungen auf. Die aufgetretenen Mißbildungen waren gegenüber der Ethanol-Kontrolle, ausgenommen nach Injektion in den Dottersack nach 96stündiger Bebrütung, signifikant erhöht (Verrett et al., 1980). Eine Übertragung dieser Befunde auf Säugersysteme ist jedoch nicht möglich, da die bei Säugern vorhandenen Resorptionsschranken und Entgiftungsmechanismen unberücksichtigt bleiben. Weiterhin ist dieses Versuchssystem überhöht empfindlich und es kann nicht zwischen teratogenen und embryoletalen Wirkungen unterschieden werden (Skofitsch, 1988; Neubert et al., 1992; Heinrich-Hirsch, 1992).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Zytotoxische und antineoplastische Wirkung

Thymol wurde an kultivierten HeLa-Zellen auf seine zytotoxische Wirkung untersucht. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 1, 10 und 100 µg/ml. Thymol erwies sich in diesem Versuch nicht als zytotoxisch (keine weiteren Angaben; Stojcev et al., 1967; Zolotovitch et al., 1969).

An HeLa-Zellkulturen, am Yoshida-Ascites-Tumor der Ratte und an Humanepitheliomzellen zeigte Thymol zytolytische Effekte (Buccellato und Valguarnera, 1966).

Thymol besaß eine degenerative Wirkung an basozellulären sowie spinzellulären Epitheliom- und Adenokarzinomzellen und zerstörte neu gebildete Kaposi-Sarkom-Zellen (Buccellato, 1965).

Nach 48stündiger Inkubation bei 37 °C hemmte Thymol in der Konzentration von 1 mM die Teilung von Ascites-Sarkom-BP8-Zellen in vitro zu 100 % und in der Konzentration von 0,1 mM zu 2 % (Pilotti et al., 1975).

In einer anderen Untersuchung erfolgte die Prüfung der zytotoxischen Wirkung von Thymol an V79-Zellen (Lungenfibroblasten) von männlichen Chinesischen Hamstern. Die Konzentrationen betragen 0 (Kontrollen), 30, 100, 300, 1000 und 3000 µg/ml, die Inkubationszeiten 24 und 48 Stunden. Konzentrationen von 300 µg/ml und höher hemmten das Zellwachstum völlig. Bei 30 und 100 µg/ml wurde kein Einfluß auf die Zellproliferation beobachtet. Morphologisch nahm jedoch bei 30 und 100 µg/ml die Anzahl der Zellen mit polygonaler oder pyramidaler Form ab und die Zahl der Zellen, bei denen ein Teil des Zellplasmas zerfallen war, zu. 30 µg/ml ließen die DNA- und Proteinsynthese nahezu unbeeinflusst, verringerten jedoch geringfügig die RNA-Synthese, während durch 100 µg/ml alle drei Syntheseraten erniedrigt waren (DNA 60,7 %, RNA 58,9 %, Protein 77,4 % der unbehandelten Kontrollen). 300 µg/ml hemmten die DNA- und RNA-Synthese völlig (0 %) und die Proteinsynthese um 95,6 % (Arai, 1988).

In vitro hemmten 0,71 mM das Wachstum von *Bacillus subtilis*, 0,26 mM das von epithelialen HeLa-Zellen, Stamm R, 0,15 mM das von epithelialen HeLa-Zellen, Stamm L132, und 0,32 mM das Wachstum der Fibroblastenzelllinie VA-13 jeweils um 50 %. Das Wachstum von Gliazellen von Ratten wurde durch 0,24 mM um 50 % gehemmt (keine weiteren Angaben; Freese, 1979).

100 µg Thymol/ml unterdrückten bei Hühnerembryofibroblasten den Einbau von Leucin in Proteine von mit Influenza A/PR/8/34-infizierten Zellen zu 80 % und bei nicht infizierten Zellen zu 73 %. Geringere Konzentrationen besaßen einen konzentrationsabhängig schwächeren Effekt (Knight et al., 1977).

An isolierten Rattenhepatozyten verursachte Thymol konzentrationsabhängig eine erhöhte Freisetzung der Aspartataminotransferase, aber keine Veränderungen bezüglich der Alaninaminotransferase und der Laktatdehydrogenase. Die Lebensfähigkeit der Hepatozyten war durch 150 mg Thymol/l deutlich herabgesetzt. Bei Rattenerythrozyten bewirkte die gleiche Konzentration eine maximale Hemmung der hypotonischen Hämolyse (Manabe et al., 1987).

In einer Suspension von 3×10^6 neutrophilen Leukozyten des Meerschweinchens bewirkten 5 mM Thymol (ca. 750 µg/ml Suspension) in 5 Minuten eine Superoxid-Produktion von $20,7 \pm 1,3$ nmol (Kontrolle 0 nmol). Die Überlebensrate der Leukozyten betrug nur noch 15 ± 5 % (Suzuki et al., 1985).

In weiteren Untersuchungen des gleichen Arbeitskreises konnte u. a. festgestellt werden, daß die Superoxid-Freisetzung vom extrazellulären Kalzium- und Magnesium-Ionengehalt unabhängig ist, jedoch abhängig vom initialen ATP-Gehalt der Leukozyten. Die Autoren vermuteten, daß die Superoxid-Freisetzung durch Thymol, die auch bei Affen und beim Menschen nachgewiesen wurde, das Prinzip seiner mikrobioziden Wirkung ist (Suzuki und Furuta, 1988).

An isolierten Pankreaszellen der Maus beeinflusste Thymol in Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-4} M nicht die Freisetzung von Amylase. Höhere Konzentrationen von 10^{-3} M schädigten die Acinar-Zellen, was durch Freisetzung von Laktatdehydrogenase angezeigt wurde (Singh, 1980).

Antibakterielle und fungizide Wirkung

Thymol hemmte in vitro das Wachstum von *Saccharomyces cerevisiae*. Nach 90minütiger Inkubation bei 30 °C betrug die IC_{50} 274 mg/l (Koch, 1992; Koch et al., 1993).

Thymol wurde auf seine Wirksamkeit gegenüber Mundbakterien (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prewotella buccae*, *Prewotella oris*, *Prewotella intermedia*) untersucht. Nach 24- bis 72stündiger Inkubation bei 37 °C betrug die minimale Konzentration, die das sichtbare Wachstum hemmte (MIC), 125 bis 500 µg/ml (Didry et al., 1994).

Eine andere Untersuchung befaßte sich mit dem Wirkungsmechanismus von Thymol bei Mundbakterien (*Porphyromonas gingivalis*, *Selenomonas artemidis*, *Streptococcus sobrinus*). Die extrem schnelle Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen (proteinfreie Aminosäuren, Pentose, anorganisches Phosphat) ließen auf eine Schädigung der Zellwand schließen. Nach 30minütiger Inkubation bei 37 °C betrug die Thymol-Konzentration, die bei den geprüften Bakterien zu einer 50prozentigen Freisetzung der intrazellulären Komponenten führte (LE_{50}), 0,7 bis 4,2 mM, die minimale wachstumshemmende Konzentration (MIC) 2 bis 2,7 mM und die minimale bakterizide Konzentration (MBC) 2,7 bis 4,7 mM (Shapiro und Guggenheim, 1995).

Antiphlogistische Wirkung

Thymol wurde neben anderen antiphlogistischen Stoffen auf seine hemmende Wirkung auf die Prostaglandin-Synthese in einem Cyclooxygenase-System aus Samenblasen vom Schaf in vitro untersucht. Nach Zugabe von [$1-^{14}C$]-Arachidonsäure und 37 μ M (ca. 5,6 μ g/ml) Thymol wurde die Prostaglandin-Synthese (Messung mittels HPLC) um 87,5 % gehemmt. Die IC_{50} wurde mit 32,0 μ M, entsprechend ca. 4,8 μ g/ml, angegeben (Wagner et al., 1986).

In früheren in vitro-Untersuchungen wurde für die Hemmung der Prostaglandin-Synthese durch Thymol im gleichen System ebenfalls eine IC_{50} von 32 μ M, entsprechend 4,8 μ g/ml, ermittelt (Dewhirst, 1980).

Thymol hemmte auch die Prostaglandin-Synthese in der Zahnpulpa von Ratten in vitro. Die Reihenfolge der Wirkungsstärke war Eugenol > Thymol > Guaiakol > Phenol (Hirafuji, 1984).

Als möglicher Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung von Thymol wurde eine Hemmung der Prostaglandin- und Leukotrien-Biosynthese im Arachidonsäure-Metabolismus angenommen (Anamura, 1989).

Der antiphlogistische Effekt von Thymol wurde anhand der Leukozyten-Chemotaxis von Meerschweinchen-Peritonealneutrophilen und Makrophagen auf N-Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin (FMLP) untersucht. 200 μ M verringerten die Chemotaxis der neutrophilen Leukozyten signifikant von 238 auf 135 Zellen und die der Makrophagen von 120 auf 51 Zellen. Die IC_{50} für die Prostaglandin-Synthese betrug 52 μ M (Yokoyama, 1985).

In einer anderen Untersuchung am gleichen Objekt in vitro wurde ein ähnlicher Effekt in der Konzentration von 300 µmol Thymol/l erreicht, der durch Auswaschung reversibel war (Azuma et al., 1986).

Spasmolytische Wirkung und andere pharmakodynamische Effekte

Die Pharmakodynamik von Thymol wurde in verschiedenen Versuchsanordnungen in vivo und in vitro untersucht. Es senkte bei der Ratte in vivo nach intravenöser Injektion (100 µg/Tier) den arteriellen Blutdruck. Auch in vitro kam es am isolierten Nervmuskelpreparat des Rattenzwerchfells bei indirekter Reizung durch Thymol nach niedrigen Dosen zur Verstärkung der Kontraktionen und nach höheren Dosen zur Kontraktur. Thymol (14 µg/ml) blockierte am isolierten Rattenuterus die durch Acetylcholin oder Bariumchlorid hervorgerufenen Kontraktionen und hatte am Duodenum des Kaninchens einen spasmolytischen Effekt (5,88 µg/ml; Viana et al., 1981).

Die intravenöse Injektion von 5 mg Thymol/kg Körpergewicht bewirkte beim narkotisierten Kaninchen einen vorübergehenden Blutdruckabfall von 20 bis 30 mmHg und eine vorübergehende Hemmung der Atmung (Izeki, 1956).

Am isolierten Mäusedünndarm besaß Thymol eine spasmolytische Wirkung vom Typ des Papaverins (43 % gegen 100 %), nicht aber vom Typ des Atropins (Imaseki und Kitabatake, 1962).

Isolierte Duodeni von Wistar-Ratten (ca. 200 g) wurden in vitro entweder mit Acetylcholin (autonomischer Mechanismus) oder mit Bariumchlorid (muskulotropischer Mechanismus) in maximale Kontraktur versetzt. Die spasmolytische ED₅₀ von Thymol gegen die Acetylcholin-Kontraktur betrug 4,88 µM (relative Wirksamkeit gegenüber Papaverin = 1 : 1,75) und gegen die Bariumchlorid-Kontraktur 7,25 µM (relative Wirksamkeit gegenüber Papaverin = 1 : 0,44). Der Effekt von Thymol wurde als nicht kompetitiv angesehen (Cabo et al., 1986).

Thymol verursachte am isolierten Kaninchendünndarm in der Konzentration von 1 : 10⁴ (keine weiteren Angaben) eine sofortige Hemmung der Motilität, die reversibel war. 1 : 10⁵ bewirkten eine deutliche Hemmung der Motilität, 1 : 10⁶ eine geringe Hemmung der Motilität und 1 : 10⁷ waren wirkungslos (Izeki, 1956).

In vitro konnte gezeigt werden, daß Thymol ($< 0,5 \text{ mM}$) beim Meerschweinchen im Magen die Bildung von Membranpotentialen und langsame Potentialveränderungen ohne deutliche Veränderungen des Membranpotentials und des Membranwiderstandes unterdrückt. Höhere Konzentrationen ($> 0,5 \text{ mM}$) reduzierten das Membranpotential und den Membranwiderstand. Im Ileum und im Rektum unterdrückte Thymol ($< 1 \text{ mM}$) die Spitzenaktivität nur ohne deutlichen Wechsel im Membranpotential, 1 mM jedoch die Spitzenbildung unter Hyperpolarisation der Membran und herabgesetztem Membranwiderstand. $0,5 \text{ mM}$ unterdrückten die spontanen mechanischen Kontraktionen in verschiedenen Regionen des Darmkanals außer im Magen. Trotz vollständiger Depolarisation der Zellmembranen hemmte Thymol ($> 1 \text{ mM}$) die Bildung phasischer und tonischer Reaktionen der durch Kalium induzierten Kontraktionen in verschiedenen Darmabschnitten. Die örtlichen Unterschiede in den verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten wurden auf Wechselwirkungen mit dem Kalzium-Gehalt der Zellmembranen zurückgeführt (Ito et al., 1974).

Ähnliche Befunde ergaben sich an den isolierten Kolon-Taenien des Meerschweinchens (Ito und Kuriyama, 1974).

Die durch Halothan am isolierten Skelettmuskel des Schweines hervorgerufene Kontraktur wurde in vitro durch Thymol (15 mg/l) potenziert; umgekehrt potenzierte Halothan (3%) die durch Thymol erzeugte Kontraktur signifikant. Dies könnte bei Halothan-Narkose von Bedeutung sein, da Thymol als Antioxidans im Halothan enthalten ist (Okumura et al., 1979).

In Fragmenten von sarkoplasmatischem Retikulum aus Schweineskelettmuskeln hoben 300 mg Thymol/l die Fähigkeit zur Kalzium-Akkumulation fast völlig auf und bewirkten einen Anstieg der durch Kalzium aktivierten Adenosintriphosphatase-Aktivität. 600 mg Thymol/l hemmten dagegen diese Aktivität stark, verursachten einen Verlust der 40-A-Untereinheiten und eine erhöhte Unregelmäßigkeit der Vesikeloberflächenstruktur (Greaser et al., 1969).

Männliche Swiss-Mäuse ($18 \text{ bis } 22 \text{ g}$) erhielten einmal 20 ml einer 1% igen Thymol-Lösung in Olivenöl/kg Körpergewicht intraperitoneal oder oral. Das entsprach einer Thymol-Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht. Geprüft wurden die psycholeptische, antikonvulsive, analgetische und hypno-

tische Wirkung. Thymol erwies sich in der untersuchten Dosis als wirkungslos (Le Bourhis und Soenen, 1973).

An isolierten Phrenicusnerven der Ratte blockierten 2×10^{-4} mol Thymol/l die Nervenleitung gemessen am Aktionspotential. Diese Wirkung war durch Kalziumionen reversibel (Seeman et al., 1974).

8 Erfahrungen beim Menschen

Zu Toxikokinetik und Metabolismus von Thymol beim Menschen siehe Kapitel 7.1.

In Untersuchungen zum Metabolismus von Thymol erhielten zwei Freiwillige einmal je 0,6 g/Person oral und es wurde der 24-Stunden-Harn untersucht. Dünnschichtchromatographisch konnten Thymolglukuronid, Thymolsulfat, in geringerem Umfang Thymolhydrochinonsulfat und in kleinen Mengen unverändertes Thymol nachgewiesen werden (keine weiteren quantitativen Angaben; Takada et al., 1979).

Nach Verwendung eines Thymol-haltigen Mundwassers über mindestens 6 Monate bis zu 3 Jahren soll es bei 3 männlichen Patienten zu Schilddrüsenintoxikationen gekommen sein. 2 von ihnen zeigten starken Gewichtsverlust und einen Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit und Diarrhoe. Nach Absetzen des Mundwassers erfolgte Erholung und Gewichtszunahme (keine weiteren Angaben; Edens, 1937).

Nach älteren Angaben soll Thymol bei Zahnärzten zu Dermatitis geführt haben (Schwartz et al., 1957).

Bei 25 Freiwilligen bewirkte eine 4prozentige Zubereitung von Thymol in gelber Vaseline bei okklusiver Einwirkung über 48 Stunden keine primären Hautreizungen und im Maximierungstest keine allergischen Reaktionen (keine weiteren Angaben; Kligman, 1972).

An insgesamt 84 Patienten mit Kontaktdermatitis (38 Zahnärzte, 18 Zahnarzthelferinnen und 28 Zahntechniker) wurden Patch-Teste mit der Standardserie der CMEA-Länder und einigen Berufsallergenen, darunter auch Thymol, durchgeführt. Die Testung mit Thymol erfolgte 1prozentig in gelber Vaseline. Es reagierte nur eine Zahnarzthelferin (1,2 %) auf Thymol positiv (Berova et al., 1990).

Nach 3wöchiger äußerlicher okklusiver Anwendung von „Listerine“, einer antiseptischen ethanolischen Lösung mit 0,6 % Thymol, 0,9 % Eukalyptusöl, 0,6 % Methylsalicylat, 0,4 % Menthol und Spuren von Benzoesäure, zur Behandlung einer chronischen Paronychie kam es bei einem 43jährigen Patienten zu einer ausgedehnten juckenden Dermatitis. Der Patch-Test mit dem Präparat ergab nach 48 Stunden eine positive Reaktion, während er bei drei Kontrollpersonen negativ ausfiel. Von den Inhaltsstoffen führte nur Thymol (1prozentig in gelber Vaseline) zu einer Reaktion (2+), während sich Eukalyptusöl (1prozentig in Alkohol), Methylsalicylat (2prozentig in Olivenöl), Menthol (1prozentig in gelber Vaseline) und Benzoesäure (5prozentig in gelber Vaseline) als negativ erwiesen. 3 Kontrollpersonen zeigten keine Reaktionen auf Thymol. Der Patient benutzte allerdings „Listerine“ mehrmals als Mundwasser, ohne daß es zu auffälligen Reaktionen kam. Nach dem Autor scheint es sich bei Thymol um einen schwachen Sensibilisator zu handeln, wobei langdauernder Kontakt, okklusive Anwendung und entzündlich veränderte Haut Voraussetzungen sind (Fisher, 1989).

Im Patch-Test bei 365 Patienten einer Hautklinik in den Jahren 1981 bis 1986 ergaben sich in zwei Fällen (0,5 %) positive Reaktionen durch eine 1prozentige Thymol-Zubereitung (Itoh et al., 1988).

In einer vorausgegangenen Veröffentlichung des gleichen Autorenkreises wurde mitgeteilt, daß bei einem ähnlichen Patientenkollektiv in den Jahren 1979 bis 1982 von 131 keiner auf eine 1prozentige Zubereitung von Thymol positiv reagierte (Nishimura et al., 1984).

Von 221 Patienten einer Hautklinik reagierte eine weibliche Person (0,45 %) auf eine „alkoholische Verdünnung“ von Thymol im Patch-Test positiv (Dohn, 1980).

Bei einer 31jährigen Frau mit Hautallergie gegen Menthol konnte eine gleichzeitige Allergie gegen Thymol ausgeschlossen werden (Papa und Shelley, 1964).

300 in stomatologischen Praxen beschäftigte Personen (217 Frauen, 83 Männer, Alter 20 bis 27 Jahre) wurden mit 12 verschiedenen, in der Dentalpraxis benutzten Stoffen im Patch-Test untersucht. Insgesamt reagierten 213 positiv, 39 davon auf Thymol (5prozentig in Glyzerin), und 87 negativ (Djerassi und Berowa, 1966).

Von 79 Patienten mit Augenliddermatitis wurden 19 mit Thymol (1prozentig in gelber Vaseline) im Patch-Test untersucht. Alle reagierten negativ (Nethercott et al., 1989).

Im Rahmen einer Untersuchung zur allergisierenden Wirkung von örtlich anzuwendenden Medikamenten wurde u. a. auch Thymol (1prozentig in gelber Vaseline) im Patch-Test geprüft. Von den getesteten 290 Patienten reagierte keiner positiv auf Thymol (Meneghini et al., 1971).

In einer dermatologischen Klinik wurden 100 ekzematöse Patienten mit zahlreichen Substanzen im Patch-Test untersucht, darunter auch Thymol (1prozentig in gelber Vaseline). Keiner der Patienten reagierte auf Thymol positiv (Rantuccio und Meneghini, 1970).

Bei einem 51jährigen Sägemühlenarbeiter entwickelte sich innerhalb von zwei Jahren eine juckende vesikuläre Dermatitis im Gesicht, an den Handrücken und den Beugeseiten der Vorderarme. Bei ihm wurden Patch-Teste mit verschiedenen Holzextrakten und Holzinhaltsstoffen durchgeführt, wobei sich starke positive Reaktionen vor allen Dingen auf die rote Zeder ergaben. Thymol (0,01 bis 0,015 ml, entsprechend 0,1 bis 0,15 mg) erwies sich im Patch-Test als negativ (Bleumink et al., 1973).

Nach Benutzung von Hirudoid-Creme, die neben anderen Bestandteilen 0,1 % Thymol enthält, war es innerhalb von 10 Jahren bei 23 Patienten zu allergischer Kontaktdermatitis gekommen. Im Patch-Test erwiesen sich die Einzelkomponenten als negativ. Als Ursache für die Allergien konnte dagegen ein Reaktionsprodukt aus Thymol, Ethanolamin und Formaldehyd nachgewiesen werden. Ethanolamin und Formaldehyd werden bei der Zersetzung von 1,3,5-Trihydroxyethylhexahydrotriazin gebildet, das zu 0,15 % in Hirudoid-Creme enthalten ist (Smeenk et al., 1987).

Nach Einatmung eines Präparates zur Bekämpfung von Erkältungen, das neben Menthol und weiteren etherischen Ölen auch Thymol enthielt, kam es bei einem 3 Wochen alten Kind zu einem respiratorischen Kollaps. Nach den Autoren war der Kollaps sehr wahrscheinlich nicht auf das Präparat zurückzuführen (keine weiteren Angaben; Davis und Livingstone, 1986).

Thymol ist zu 0,01 % als Antioxidans in dem Inhalationsnarkotikum Halothan enthalten und es wurde vermutet, daß es an der mitunter auftretenden

postoperativen „Halothan-Hepatitis“ ursächlich beteiligt sein könnte (Hutter und Laing, 1993).

Die Geruchsschwelle von Thymol in Wasser wurde an 9 bis 12 Versuchspersonen getestet und lag bei 500 µg/l (Dietz und Traud, 1978).

9 Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der ätzenden Wirkung.

Literatur

Anamura, S.

Effects of phenolic dental medicaments on arachidonic acid metabolism and their anti-inflammatory action

Hiroshima Daigaku Shigaku Zasshi, 21, 147 - 162 (1989)

Arai, T.

Über die Toxizität von Thymol gegenüber Säugetierzellkulturen (deutsche Übersetzung aus dem Japanischen)

Shigaku, 76, 24 - 35 (1988)

Austgulen, L.T., Solheim, E., Scheline, R.R.

Metabolism in rats of p-cymene derivatives: carvacrol and thymol

Pharmacol. Toxicol., 61, 98 - 102 (1987)

Azizan, A., Blevins, R.D.

Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella/microsomal assay

Arch. Environ. Contam. Toxicol., 28, 248 - 258 (1995)

Azuma, Y., Ozasa, N., Ueda, Y., Takagi, N.

Pharmacological studies on the anti-inflammatory action of phenolic compounds

J. Dent. Res., 65 (1), 53 - 56 (1986)

Bailenger, J., Amyot, B.

Etude expérimentale du pouvoir anthelminthique de nouveaux dérivés du diphenyl-méthane

Thérapie, 22 (2), 285 - 296 (1967)

Baumann, E., Herter, E.

Hoppe-Seyl. Z., 1, 244 (1877-78)

zitiert in: Williams (1959)

Bayer AG, Institut für Toxikologie, Industriechemikalien

Preventol VP OC 3039 - Untersuchung zur akuten dermalen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten

unveröffentlichter Bericht Nr. 15251 (1986 a)

Bayer AG, Fachbereich Toxikologie

Preventol VP OC 3039-Thymol - Untersuchungen zum Reiz-/Ätzipotential an Haut und Auge (Kaninchen)

unveröffentlichter Bericht Nr. 14913 (1986 b)

Bayer AG, Fachbereich Toxikologie

Thymol - Salmonella/microsome test

unveröffentlichter Bericht Nr. 18437 (1989)

Bayer AG

DIN-Sicherheitsdatenblatt Thymol rein (1992)

- Berova, N., Stransky, L., Krasteva, M.
Studies on contact dermatitis in stomatological staff
Dermatol. Monatsschr., 176, 15 - 18 (1990)
- Bleumink, E., Mitchell, J.C., Nater, J.P.
Allergic contact dermatitis from cedar wood (*Thuja plicata*)
Br. J. Dermatol., 88, 499 - 504 (1973)
- Blevins, R.D., Azian, A.
Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices
Environ. Mol. Mutagen., 14, Suppl. 15, 24 (1989)
- Blum, F.
Hoppe-Seyl. Z., 16, 514 (1892)
zitiert in: Williams (1959)
- Buccellato, G.
Azione elettiva del parametil-isopropil-fenolo (timolo) su tessuti in intensa attivita' proliferativa anaplastico-displastica
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 41 (7), 986 - 988 (1965)
- Buccellato, G., Valguarnera, G.
Ricerca di possibile attivita' citolitica in composti del parametil-isopropil-fenolo (timolo) ed in alcune sostanze chimicamente affini
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 42 (24), 1890 - 1893 (1966)
- Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E. (eds.)
The Merck index
11th ed., p. 1481
Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (1989)
- Cabo, J., Crespo, M.E., Jimenez, J., Zarzuelo, A.
The spasmolytic activity of various aromatic plants from the province of Granada. I. The activity of the major components of their essential oils
Plantes Médicinales et Phytothérapie, XX (3), 213 - 218 (1986)
- DAB (Deutsches Arzneibuch)
10. Ausgabe, 3. Nachtrag 1994
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
Govi-Verlag GmbH, Frankfurt a.M./Eschborn (1994)
- Davis, S., Livingstone, A.
Respiratory collapse and karvol capsules
Aust. J. Hosp. Pharm., 16 (4), 273 - 274 (1986)
- Dewhirst, F.E.
Structure-activity relationships for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds
Prostaglandins, 20 (2), 209 - 222 (1980)
- Didry, N., Dubreuil, L., Pinkas, M.
Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria
Pharm. Acta Helv., 69, 25 - 28 (1994)

- Dietz, F., Traud, J.
Geruchs- und Geschmacks-Schwellen-Konzentrationen von Phenolkörpern
gwf-wasser/abwasser, 119 (6), 318 - 325 (1978)
- Djerassi, E., Berowa, N.
Kontakt-Allergie in der Stomatologie als Berufsproblem
Berufsdermatosen, 14, 225 - 233 (1966)
- Dohn, W.
Dermatological patients not employed in handicraft or factories
Contact Dermatitis, 6, 148 - 150 (1980)
- EC (European Commission)
European Chemicals Bureau, Joint Research Center, Ispra, Italien
IUCLID Datensatz Thymol
CD-ROM, ed. I (1996)
- Edens (1937)
zitiert in: Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc. (1987)
- Fisher, A.A.
Allergic contact dermatitis due to thymol in Listerine® for treatment of paronychia
Cutis, 43, 531 - 532 (1989)
- Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., Research Institute for Fragrance Materials, Inc. and Fragrance Materials Association of the United States, Inc.
Flavor or fragrance ingredient data sheet - thymol (1987)
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M., Enzell, C.R.
Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test
Toxicology, 18, 219 - 232 (1980)
- Freese (1979)
zitiert in: Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc. (1987)
- Fukuda, S.
Untersuchungen zur kanzerogenen und gentoxischen Wirkung von Substanzen, die in der zahnärztlichen Praxis verwendet werden. I. Morphologische Transformation, DNA-Schädigung und Schwesterchromatidaustausch in kultivierten Embryozellen des Syrischen Goldhamsters durch die sechs in der zahnärztlichen Praxis verwendeten Substanzen Phenolkampfer, Eugenol, Thymol, EDTA, Benzalkoniumchlorid und Benzethoniumchlorid (deutsche Übersetzung aus dem Japanischen)
Shigaku, 74, 1365 - 1384 (1987)
- Greaser, M.L., Cassens, R.G., Hoekstra, W.G., Briskey, E.J.
Effects of diethyl ether and thymol on the ultrastructural and biochemical properties of purified sarcoplasmic reticulum fragments from skeletal muscle
Biochim. Biophys. Acta, 193, 73 - 81 (1969)

Hagan, E.C., Hansen, W.H., Fitzhugh, O.G., Jenner, P.M., Jones, W.I., Taylor, J.M., Long, E.L., Nelson, A.A., Brouwer, J.B.

Research section. Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity

Food Cosmet. Toxicol., 5, 141 - 157 (1967)

Hasegawa, R., Nakaji, Y., Kurokawa, Y., Tobe, M.

Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals

Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ., -C, 36 (1 - 4), 10 - 16 (1989)

Heinrich-Hirsch, B.

Possible contribution of in vitro methods to risk assessment; discussion of the presentation in: Neubert et al. (1992)

Hergt, W.

Bayer AG data, short report (1930)

zitiert in: EC (1996)

Hirafuji, M.

Inhibition of prostaglandin I₂ biosynthesis in rat dental pulp by phenolic dental medicaments

Jpn. J. Pharmacol., 36, 544 - 546 (1984)

Hutter, C., Laing, P.

Possible role of thymol in the pathogenesis of „halothane hepatitis“

Eur. J. Anaesthesiol., 10, 237 - 238 (1993)

Imaseki, I., Kitabatake, Y.

Studies on effect of essential oils and their components on the isolated intestines of mice

J. Pharm. Soc. Japan, 82 (9), 1326 - 1328 (1962)

Ishihara, M., Itoh, M., Nishimura, M., Kinoshita, M., Kantoh, H., Nogami, T., Yamada, K.

Closed epicutaneous test

Skin Res., 28 (2), 230 - 240 (1986)

Ito, Y., Kuriyama, H.

Effects of thymol on the electrical and mechanical properties of the guinea-pig taenia coli

J. Physiol., 236, 143 - 157 (1974)

Ito, Y., Osa, T., Kuriyama, H.

The effect of thymol on the electrical and mechanical activities of the guinea pig alimentary canal

Jpn. J. Physiol., 24, 343 - 357 (1974)

Itoh, M., Hosono, K., Kantoh, H., Kinoshita, M., Yamada, K., Kurosaka, R., Nishimura, M.

Patch tests results with cosmetic ingredients conducted between 1978 and 1986

J. Soc. Cosmet. Sci., 12 (1), 27 - 41 (1988)

Izeki, M.

Untersuchungen über antiseptische Mittel. Toxizität von 3-Methyl-4-isopropylphenol (deutsche Übersetzung aus dem Japanischen)

Osaka Shiritsu Daigaku Igaku Zasshi, 5, 111 - 118 (1956)

- James, R., Glen, J.B.
Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents
J. Med. Chem., 23, 1350 - 1357 (1980)
- Jenner, P.M., Hagan, E.C., Taylor, J.M., Cook, E.L., Fitzhugh, O.G.
Research section. Food flavourings and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity
Food Cosmet. Toxicol., 2, 327 - 343 (1964)
- Jordan, W., van Barneveld, H., Gerlich, O., Kleine-Boymann, M., Ullrich, J.
Phenol
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A 19, p. 299 - 312
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1991)
- Katsuyama, K., Hata, S.
Ueber die Dichlorthymolglykuronsäure
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 31, 2583 - 2595 (1898)
- Klecak, G., Geleick, H., Frey, J.R.
Screening of fragrance materials for allergenicity in the guinea pig. I. Comparison of four testing methods
J. Soc. Cosmet. Chem., 28, 53 - 64 (1977)
- Kligman (1972)
zitiert in: Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc. (1987)
- Knight, V., Noall, M.W., Moore, R., Chan, E.
Thymol suppression of protein synthesis in influenza virus-infected and uninfected chick embryo fibroblast cells (39759)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 155, 128 - 136 (1977)
- Koch, H.P.
Der Hefe-Test: Eine Alternativmethode zur Bestimmung der akuten Toxizität von Arzneistoffen und Umweltchemikalien
Pharmazie, 47 (7), 531 - 537 (1992)
- Koch, H.P., Hofeneder, M., Bohne, B.
The yeast test: an alternative method for the testing of acute toxicity of drug substances and environmental chemicals
Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 15 (3), 141 - 152 (1993)
- Kramers, P.G.N., Burm, A.G.L.
Mutagenicity studies with halothane in *Drosophila melanogaster*
Anesthesiology, 50, 510 - 513 (1979)
- Le Bourhis, B., Soenen, A.M.
Research section. Recherches sur l'action psychotrope de quelques substances aromatiques utilisées en alimentation
Food Cosmet. Toxicol., 11, 1 - 9 (1973)

- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
 CRC Handbook of chemistry and physics
 77th ed., p. 3-258
 CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Livingston, A.E.
 The comparative toxicity of thymol and carvacrol (isothymol)
 J. Pharmacol. Exp. Ther., 17 (4), 261 - 275 (1921)
- Manabe, A., Nakayama, S., Sakamoto, K.
 Effects of essential oils on erythrocytes and hepatocytes from rats and dipalmitoyl phosphatidylcholine-liposomes
 Jpn. J. Pharmacol., 44, 77 - 84 (1987)
- McOmie, W.A., Anderson, H.H., Estess, F.M.
 Comparative toxicity of certain t-butyl substituted cresols and xylenols
 J. Am. Pharm. Assoc., 38, 366 - 369 (1949)
- Meneghini, C.L., Rantuccio, F., Lomuto, M.
 Additives, vehicles and active drugs of topical medicaments as causes of delayed-type allergic dermatitis
 Dermatologica, 143, 137 - 147 (1971)
- Microbiological Associates, Inc., Maryland, USA
 Micronucleus cytogenetic assay in mice with thymol
 unveröffentlicher Bericht, MA Study No. G94BB90.122052 (1995)
 im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Möller, H.
 Über die Wirkung von Thymol auf die Schilddrüse
 Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 191, 615 - 620 (1939)
- Nethercott, J.R., Nield, G., Holness, D.L.
 A review of 79 cases of eyelid dermatitis
 J. Am. Acad. Dermatol., 21, 223 - 230 (1989)
- Neubert, D., Kavlock, R.J., Merker, H.J., Klein, J. (eds.)
 Risk assessment of prenatally-induced adverse health effects
 Springer-Verlag, S. 471 (1992)
- Nishimura, M., Ishihara, M., Itoh, M., Hosono, K., Kantoh, H.
 Results of patch tests of cosmetic ingredients conducted between 1979 and 1982
 Skin Res., 26 (4), 945 - 954 (1984)
- Oelkers, H.A.
 Ueber die Giftigkeit von Wurmmitteln in öliger Lösung oder wässriger Emulsion
 Münch. Med. Wochenschr., 38, 1026 - 1028 (1940)
- Okumura, F., Crocker, B.D., Denborough, M.A.
 Identification of susceptibility to malignant hyperpyrexia in swine
 Br. J. Anaesth., 51, 171 - 176 (1979)

- Papa, C.M., Shelley, W.B.
Menthol hypersensitivity. Diagnostic basophil response in a patient with chronic urticaria, flushing, and headaches
JAMA, 189 (7), 546 - 548 (1964)
- Pilotti, A., Ancker, K., Arrhenius, E., Enzell, C.
Effects of tobacco and tobacco smoke constituents on cell multiplication in vitro
Toxicology, 5, 49 - 62 (1975)
- Preusse, C.
Hoppe-Seyl. Z., 5, 57 (1881)
zitiert in: Williams (1959)
- Rantuccio, F., Meneghini, C.L.
Results of patch testing with cosmetic components in consecutive eczematous patients
Contact Dermatitis Newsletter, 7, 156 - 158 (1970)
- Robbins, B.H.
Quantitative studies on the absorption and excretion of certain resorcinols and cresols in dogs and man
J. Pharmacol. Exp. Ther., 52, 54 - 60 (1934)
- Savignoni, F., De Maria, G.
Azione di alcuni antielmintici sulla madre e sul prodotto del concepimento
Sperimentale, 87, 557 - 584 (1933)
- Schäfer-Korting, M.
Pharmakologische Eigenschaften
in: Hartke, K., Mutschler, E. (Hrsg.)
DAB 9 - Kommentar, Band 3, 3341
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag GmbH Frankfurt (1986)
- Scheline (1977)
zitiert in: Scheline, R.R.
Mammalian metabolism of plant xenobiotics, p. 105
Academic Press, London, New York, San Francisco (1978)
- Schwartz, L., Tulipan, L., Birmingham, D.J.
Occupational diseases of the skin
third ed., p. 637 - 672
Lea & Febiger, Philadelphia (1957)
zitiert in: Fisher (1989)
- Seeman, P., Chen, S.S., Chau-Wong, M., Staiman, A.
Calcium reversal of nerve blockade by alcohols, anesthetics, tranquilizers, and barbiturates
Can. J. Physiol. Pharmacol., 52 (3), 526 - 534 (1974)
- Seidell
U.S. Public Health Service, Hygienic Laboratory Bull., 101, 43 (1915)
zitiert in: Robbins (1934)
- Shapiro, S., Guggenheim, B.
The action of thymol on oral bacteria
Oral Microbiol. Immunol., 10, 241 - 246 (1995)

Singh, M.

Amylase release from dissociated mouse pancreatic acinar cells stimulated by glucagon: effect of membrane stabilizers

J. Physiol., 309, 81 - 91 (1980)

Skofitsch, G.

Vom Hund zum Ei? Große und kleine Laboratoriumstiere

in: Lembeck, F. (Hrsg.)

Alternativen zum Tierversuch, S. 71 - 79

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1988)

Smeenk, G., Kerckhoffs, H.P.M., Schreurs, P.H.M.

Contact allergy to a reaction product in Hirudoid[®] cream: an example of compound allergy

Br. J. Dermatol., 116 (2), 223 - 231 (1987)

Speit, G.

Der Schwesterchromatidenaustausch als Indikator für genotoxische Effekte

in: Fahrig, R. (Hrsg.)

Mutationsforschung und genetische Toxikologie, S. 263 - 273

Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt (1993)

Stojcev, S., Zolotovitch, G., Nachev, T., Siljanovska, K.

Untersuchungen der zytotoxischen Wirkung der aus ätherischen Ölen isolierten Phenole, Phenoläther, Furanderivate und Oxide

Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci., 20 (12), 1341 - 1344 (1967)

Stoner, G.D., Shimkin, M.B., Kniazeff, A.J., Weisburger, J.H., Weisburger, E.K., Gori, G.B.

Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice

Cancer Res., 33, 3069 - 3085 (1973)

Suzuki, Y., Furuta, H.

Stimulation of guinea pig neutrophil superoxide anion-producing system with thymol

Inflammation, 12, 575 - 584 (1988)

Suzuki, Y., Sugiyama, K., Furuta, H.

Eugenol-mediated superoxide generation and cytotoxicity in guinea pig neutrophils

Jpn. J. Pharmacol., 39, 381 - 386 (1985)

Takada, M., Agata, I., Sakamoto, M., Yagi, N., Hayashi, N.

On the metabolic detoxication of thymol in rabbit and man

J. Toxicol. Sci., 4, 341 - 350 (1979)

Takao, K.

Über die Thymolglucuronsäure

Hoppe-Seyl. Z., 131, 304 - 306 (1923)

Tsutsui, T., Suzuki, N., Kobayashi, Y., Suzuki, H., Fukuda, S., Maizumi, H.

Assessment of the carcinogenic hazard of 27 substances used in dental practices

Jpn. J. Pharmacol., 43, Suppl., 132 (1987)

VCI (Verband der chemischen Industrie)

VCI-Altstoffliste

Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

- Verrett, M.J., Scott, W.F., Reynaldo, E.F., Alterman, E.K., Thomas, C.A.
Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo
Toxicol. Appl. Pharmacol., 56, 265 - 273 (1980)
- Viana, G.S.B., Matos, F.F., Araujo, W.L., Matos, F.J.A., Craveiro, A.A.
Essential oil of *Lippia grata*: pharmacological effects and main constituents
Q. J. Crude Drug Res., 19, 1 - 10 (1981)
- Wade, A., Reynolds, J.E.F. (eds.)
Martindale - the extra pharmacopoeia
27th ed., p. 536 - 537
The Pharmaceutical Press, London (1977)
- Wagner, H., Wierer, M., Bauer, R.
In vitro-Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese durch etherische Öle und phenolische Verbindungen
Planta Med., 52, 184 - 187 (1986)
- Williams, R.T.
Detoxication mechanisms
2nd ed., p. 300 - 301
Chapman & Hall Ltd., London (1959)
- Yokoyama, T.
Anti-inflammatory effect of phenolic compounds on leukocyte chemotaxis
Jpn. J. Oral. Biol., 27, 1153 - 1168 (1985)
- Zolotovitch, G., Siljanowska, K., Stojcev, S., Nachev, C.
Untersuchungen über den cytotoxischen Effekt einiger ätherischer Öle und einzelner ihrer Bestandteile. II. Sauerstoffhaltige Verbindungen (ohne Alkohole)
Parfümerie und Kosmetik, 50 (7), 257 - 260 (1969)