

Trikresylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

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

Keywords

Trikresylphosphat, Nebennieren, Ovarien, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Gefahrstoff, Spitzenbegrenzung, Entwicklungstoxizität, Reproduktionstoxizität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated tricresyl phosphate, isomers [1330-78-5], “free of o-isomers” considering all toxicological end points.

The para and meta isomers do not cause severe effects on the CNS. In a 90-day inhalation study with rats, 300 mg/m³ did not induce neurotoxic effects. The critical effects of tricresyl phosphate, isomers, “free of o-isomers” in oral 2-year studies were higher grades of cytoplasmic vacuolation in the adrenal glands and hyperplasia of the interstitial cells of ovaries at 15 mg/kg body weight and day in female rats. The NOAELs were 13 mg/kg body weight and day for male rats (highest dose tested) and 7 mg/kg body weight and day for females. In male mice, the NOAEL was 7 mg/kg body weight and day based on ceroid pigmentation, foci and changes in the fat cells of the liver at 13 mg/kg body weight and day. In female mice, ceroid pigmentation in the adrenals occurred as from the lowest dose of 8 mg/kg body weight and day. Ceroid pigmentation in adrenals is common in older mice and therefore of questionable relevance for humans. A maximum concentration at the workplace (MAK value) of 5 mg/m³ was derived for the inhalable fraction based on the NOAEL of 7 mg/kg body weight and day determined in female rats and male mice. As a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II and the default excursion factor of 2 are assigned.

A NOAEL of 100 mg/kg body weight and day was found in a developmental toxicity study in rats and a NOAEL of 62.5 mg/kg body weight and day in a 1-generation study in mice. Workplace concentrations of 175 and 88 mg/m³ are calculated from these values. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and tricresyl phosphate, isomers, “free of o-isomers” are assigned to Pregnancy Risk Group C.

Tricresyl phosphate, isomers, “free of o-isomers” were not mutagenic or clastogenic in vitro and did not increase tumour incidences in a 2-year study in rats or mice.

Model calculations do not predict dermal uptake in toxicologically relevant amounts. There are no data that show that tricresyl phosphate, isomers, “free of o-isomers” are skin or airway sensitizers.

Citation Note:

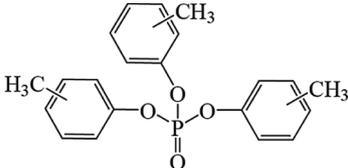
Hartwig A, MAK Commission. Trikresylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Okt;5(3):Doc049. DOI: [10.34865/mb133078d5_3or](https://doi.org/10.34865/mb133078d5_3or)

Manuskript abgeschlossen:
25 Okt 2018

Publikationsdatum:
09 Okt 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	5 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
Synonyma	Phosphorsäuretrikresylester Tris(methylphenyl)phosphat Tritolylphosphat (jeweils ohne die o-Isomeren)
Chemische Bezeichnung	Tris(4-methylphenyl)phosphat für das Tri-p-Isomer
CAS-Nr.	Tri-p-Isomer: 78-32-0 Tri-m-Isomer: 563-04-2 Mischung incl. der o-Isomeren: 1330-78-5
Formel	 <p>m-m-m, m-m-p, m-p-p, p-p-p</p> <p>$C_{21}H_{21}O_4P$</p>
Molmasse	368,37 g/mol
Schmelzpunkt^{a)}	–33 °C (NLM 2017 a)
Siedepunkt bei 1013 hPa	> 400 °C (ECHA 2019)
Dichte bei 20 °C	1,172 g/cm ³ (ECHA 2019)
Dampfdruck bei 25 °C	8×10^{-7} hPa (NLM 2017 a)
log K_{ow}	5,11 (NLM 2017 a)
Löslichkeit	0,36 mg/l Wasser bei 25 °C (NLM 2017 a)
Stabilität	k. A.
Herstellung	Reaktion von Kresolen mit Phosphoroxchlorid (NTP 1994)
Reinheit	> 99 % (Sigma-Aldrich 2020)
Verunreinigungen	o-Isomere, früher bis 30 %, heute max. 1 %, eher 0,3 % (ACGIH 2016), 0 bis 2 % Tri-o-kresylphosphat (Duarte et al. 2017)

Verwendung	u. a. als Flammenschutzmittel in Hydraulikflüssigkeiten und Schmiermitteln, als Weichmacher in Polyvinylchlorid und Gummis, als Benzin-Additiv, in Polyurethanschäumen, Nitrocellulose-Lacken, Photochemikalien, Produkten zur Oberflächenbehandlung und Kunstharzen (NICNAS 2017)
------------	--

^{a)} Die physikalisch-chemischen Daten beziehen sich auf Trikresylphosphat mit nicht spezifiziertem Gehalt an o-Isomeren (CAS Nr. 1330-78-5).

Als Trikresylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“ werden hier Trikresylphosphate bezeichnet, bei denen keiner der Kresylreste eine Methylgruppe in ortho-Stellung aufweist. Somit handelt es sich um die vier möglichen Isomere m-m-m-, m-m-p-, m-p-p- und p-p-p-Trikresylphosphat. Die CAS-Nr. 78-32-0 bezeichnet sowohl das p-p-p-Trikresylphosphat als auch die o-Isomer-freien Trikresylphosphatgemische (Winder und Balouet 2002). Eines dieser o-Isomer-freien Trikresylphosphatgemische, mit dem einige Untersuchungen durchgeführt worden sind, trägt den Namen Kronitex[®]-Trikresylphosphat. Triester, die ausschließlich m- oder p-Isomere enthalten, verursachen keine Organophosphat-induzierte verzögerte Neuropathie (OPIDN). Diese wird nur hervorgerufen, wenn mindestens einer der drei Kresylreste in o-Stellung methylsubstituiert ist (NTP 1994). Für die Bewertung von o-Trikresylphosphat-Isomeren siehe Hartwig und MAK Commission (2020).

In den vorliegenden Untersuchungen wurden handelsübliche Trikresylphosphatgemische mit Konzentrationen des Tri-o-Isomers von 0,07 % (ECHA 2019) oder < 0,1 % (NTP 1994) verwendet. In anderen Quellen wird angeführt, dass kommerzielle Produkte heute < 0,2 % Tri-o-kresylphosphat enthalten (Wolkoff et al. 2016). In einer weiteren Publikation werden jedoch deutlich höhere Tri-o-kresylphosphatgehalte mit bis zu 2 % in kommerziellen Trikresylphosphat-Gemischen angegeben (Duarte et al. 2017). Es liegen keine Informationen vor, in welcher Konzentration Trikresylphosphat in Hydraulikflüssigkeiten eingesetzt wird. In Flugzeugturbinenöl beträgt die Konzentration für die Summe aller Trikresylphosphat-Isomere weniger als 50 mg/kg (ca. 3 %). Bei einer Einsatzkonzentration von 3 % Trikresylphosphat im Öl sind also etwa 1,7 mg o-Isomere pro g Trikresylphosphat enthalten, also 0,17 %. Diese liegen hauptsächlich als Mono-o-Isomere vor, die stärker neurotoxisch sind als Di- und Tri-o-kresylphosphat (De Nola et al. 2008; Winder und Balouet 2002). Im Folgenden wird für Trikresylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“ die Bezeichnung „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat verwendet.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Alle Trikresylphosphat-Isomere werden oral und dermal und wahrscheinlich auch inhalativ gut resorbiert. „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat zeigt im Tier eine geringe akute Toxizität. Es liegen keine Daten beim Menschen mit gesichert „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat vor.

Bei Kaninchen wirkt „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat nicht hautreizend und allenfalls leicht augenreizend.

Bei den Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung ist die Zusammensetzung der verwendeten Trikresylphosphate nicht angegeben. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass es sich um „o-Isomeren-freie“ Trikresylphosphate gehandelt hat. Zur hautsensibilisierenden Wirkung liegen nur wenige und kaum belastbare Befunde beim Menschen vor sowie ein nicht eindeutig interpretierbares grenzwertig positives Ergebnis im Local Lymph Node Assay (LLNA) an der Maus, das auf ein allenfalls sehr gering ausgeprägtes hautsensibilisierendes Potential hindeutet. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung von Trikresylphosphat fehlen.

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie mit täglicher Exposition von Ratten gegen bis zu 1000 mg/m³ einer Trikresylphosphat-Mischung als Aerosol tritt bei der höchsten Konzentration von 1000 mg/m³ eine verminderte Körpergewichtszunahme auf, die bei der mittleren Konzentration von 300 mg/m³ nicht beobachtet wird. In 2-Jahre-Fütterungsstudien mit einem Gemisch aus 79 % Trikresylphosphat (21 % Tri-m-kresylphosphat, 4 % Tri-p-kresylphosphat, < 0,1 % Tri-o-kresylphosphat, andere Trikresylphosphate nicht bestimmt) und 18 % Dikresylphosphat tritt dosisabhängig eine

Verminderung der Serum-Cholinesterase-Aktivität auf, wobei bis zur höchsten Dosierung von 15 mg/kg KG und Tag bei Ratten und 37 mg/kg KG und Tag bei Mäusen nur nach drei Monaten leichte Effekte auf die Griffstärke auftreten, nach neun, 15 und 24 Monaten jedoch nicht. Die Serum-Cholinesterase-Aktivität ist zu allen diesen Zeitpunkten im Vergleich zu der der Kontrolltiere jedoch auf bis zu 57 % abgesunken. Bei weiblichen Ratten treten bei der höchsten Dosis von 15 mg/kg KG und Tag zytoplasmatische Vakuolisierungen in den Zellen der Nebennierenrinde und eine Hyperplasie der Interstitialzellen der Ovarien auf. Bei weiblichen Mäusen nimmt ab der niedrigsten Dosis von 8 mg/kg KG und Tag der Schweregrad der Ceroidpigmentierung in den Zellen der Nebennierenrinde zu. Ab 13 mg/kg KG und Tag kommt es zu Ceroidpigmentierung und Foci sowie Veränderungen der Fettzellen in der Leber männlicher Tiere.

In den vorliegenden In-vitro-Untersuchungen ist „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat nicht mutagen oder klastogen. In-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität fehlen. In der oben erwähnten 2-Jahre-Fütterungsstudie wirkt das Trikresylphosphatgemisch mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat bei F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen bis zur höchsten Dosierung von 15 bzw. 37 mg/kg KG und Tag nicht kanzerogen.

In einer Ein-Generationenstudie an Ratten induziert Trikresylphosphat mit einem Gehalt von weniger als 9 % Tri-o-kresylphosphat morphologische Veränderungen in Hoden und Ovarien, einen verminderten Fertilitätsindex sowie eine verminderte Wurfgröße. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat treten bei Ratten bei maternaler Toxizität Ossifikationsverzögerungen der Feten auf.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Nebenniere/Leber/Hoden/Ovarien

In oralen Langzeitstudien mit „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat treten bei Ratten Vakuolisierungen und bei weiblichen Mäusen Ceroidpigmentierung in den Zellen der Nebennierenrinde sowie bei männlichen Mäusen Ceroidpigmentierung, Foci und Veränderungen der Fettzellen in der Leber auf (NTP 1994). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass dies der hauptsächliche Bildungsort für Steroidhormone unter Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen ist. Da die Befunde nicht mit Zytotoxizität assoziiert sind, könnte die Biotransformation von Trikresylphosphat selbst oder einer seiner Metaboliten zur kompetitiven Hemmung der Steroid-Biosynthese mit Akkumulation von Lipiden in den Vakuolen führen. Dies könnte auch die Ursache der Leberbefunde bei männlichen Mäusen sein. Es ist dann jedoch unklar, warum diese Wirkung nicht bei weiblichen Mäusen beobachtet wird (NTP 1994).

In steroidsynthetisierenden Zellen wie der Nebennierenrinde, den Interstitialzellen der Ovarien und den Leydigzellen wird die Ausgangssubstanz der Steroidhormone, das Cholesterin, als Cholesterinester gespeichert. Die 40-tägige tägliche orale Gabe von 0 oder 400 mg „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat/kg KG und Tag in Sesamöl an je zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten führte im Vergleich zu den Kontrolltieren zur Gewichtszunahme von Nebennieren und Ovarien. Lipidose in Form eingelagerter Cholesterinester trat in Nebennieren und Ovarien auf, und die Cholesterinester-Hydrolase war bis zu 97 % gehemmt. Auch das Enzym, das Cholesterin verestert, die Cholesterinacetyl-Transferase, war um 27 % gehemmt, wodurch der intrazelluläre Cholesteringehalt erhöht war. Die Ablagerungen von Lipiden in den Zellen könnten somit durch eine Hemmung des Metabolismus von Cholesterin erklärt werden (Latendresse et al. 1993).

Bestimmte Formen der Lipid-Ablagerung, sogenannte Ceroid-Ablagerungen, kommen bei Menschen und Nagetieren vor und entstehen aus einem veränderten Metabolismus ungesättigter Fettsäuren. Diese Ablagerungen erfolgen immer intrazellulär. Sie beginnen als kleine Globuli, die dann koagulieren und auch fast das ganze Zytoplasma füllen können. In der Nebenniere ist dieser Effekt auf die Nebennierenrinde beschränkt und wird durch Östrogene beeinflusst. In Nebennieren und Hoden ist dies ein normaler Altersbefund (Alpert 1953), der durch Trikresylphosphat bei weiblichen Mäusen in den Nebennieren beschleunigt wird.

2.2 Nerven

In der Begründung „Tri-kresylphosphat, Summe aller o-Isomeren“ (Hartwig und MAK Commission 2020) wird ausführlich auf die Bedeutung der neurotoxischen Esterase (NTE) bei der OPIDN eingegangen, die bei Exposition gegen o-Isomer-haltige Tri-kresylphosphate beobachtet worden ist.

In älteren Studien wurden besonders bei der Untersuchung der verzögerten Neurotoxizität von „Tri-kresylphosphat“ an Hühnern Befunde erhalten, die dem Tri-o-kresylphosphat zugeschrieben werden. Daher wurde der Gehalt an Tri-o-kresylphosphat in Tri-kresylphosphat-Gemischen bei der Herstellung deutlich reduziert. Triester, die ausschließlich m- oder p-Isomere enthalten, verursachen keine OPIDN. Diese wird nur hervorgerufen, wenn mindestens einer der drei Kresylreste in o-Stellung methylsubstituiert ist (NTP 1994). Dies wurde vor allem an Hühnern bestätigt, denen in den Kropf jeweils eines der reinen Isomeren (einmalig 2975 mg m-m-p- oder m-p-p-Tri-kresylphosphat/kg KG; einmalig 2000 mg m-m-m-Tri-kresylphosphat/kg KG oder 15 mal 500 mg p-p-p-Tri-kresylphosphat/kg KG und Tag) verabreicht wurde. Diese Isomere ohne einen Kresylrest mit einer Methylgruppe in o-Stellung zeigten *in vivo* keine neurotoxische Wirkung (Aldridge und Barnes 1961; Henschler 1958), führten aber 24 Stunden nach einmaliger In-vivo-Gabe zu einer Hemmung der Serum-Cholinesterase von maximal 21 % (Aldridge und Barnes 1961).

In einer oralen 2-Jahre-Studie mit Tri-kresylphosphat-Isomeregemisch mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat lag der NOAEL für neurotoxische Effekte bei B6C3F1-Mäusen bei der höchsten Dosis von 37 mg/kg KG und Tag und bei F344-Ratten bei der höchsten untersuchten Dosis von 15 mg/kg KG und Tag. In dieser Untersuchung wurde jedoch nur die Hemmung der Serum-Cholinesterase-Aktivität bestimmt und nicht die der Acetylcholinesterase, die ein Marker für akute Neurotoxizität ist, oder der NTE, die als Indikator für das Vorliegen einer OPIDN angesehen wird. Auch eine Messung der NTE erfolgte in diesen Untersuchungen nicht (NTP 1994; siehe Abschnitt 5.2.2).

Bei einmalig oral mit 2000 mg Tri-kresylphosphat (Durad 125L®)/kg KG behandelten weißen Leghorn-Hennen war die Aktivität der NTE im Vergleich zu der der Kontrolltiere nach 48 Stunden in Gehirn und Rückenmark um 45 % bzw. 83 % reduziert, wobei letzteres als toxikologisch relevant angesehen wurde. Die Acetylcholinesterase-Aktivität war jedoch nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.1.2; FMC Corp 1995). Durad 125® enthält 0,3 % Tri-o-kresylphosphat. Über den Gehalt an weiteren o-Isomeren liegen keine Angaben vor (Duarte et al. 2017).

Mit verschiedenen „o-Isomeren-freien“ Tri-kresylphosphaten wurde das neurotoxische Potential *in vitro* untersucht.

Primäre kortikale Neuronen, isoliert aus Mäuseembryonen, wurden sechs Tage lang *in vitro* kultiviert und dann mit Tri-m- oder Tri-p-kresylphosphat inkubiert. Nach einer 24-stündigen Inkubation wurde eine IC₅₀ von 83 µM für Tri-m- und 122 µM für Tri-p-kresylphosphat als Maß für die Zytotoxizität des Neuritenwachstums bestimmt. Konzentrationen von bis zu 1 µM beeinflussten das Neuritenwachstum nicht. Die Inkubation mit dem Metaboliten o-Kresylsaligeninphosphat (CBDP), dem neurotoxischen Metaboliten von Tri-o-kresylphosphat, ergab eine IC₅₀ von 15 µM. Die Komplexität und Integrität des sich bildenden Neuritennetzwerkes wurde durch die Anwesenheit von Tri-m- und Tri-p-kresylphosphat nicht beeinflusst. Die Reaktion auf glutamaterge Signale war bei der höchsten getesteten Konzentration von 10 µM Tri-m- oder Tri-p-kresylphosphat reduziert, nicht jedoch bei 1 µM oder darunter. Ebenfalls nur bei 10 µM war der durch Glutamat oder KCl induzierte Ca²⁺-Einstrom in die Zelle erhöht, bei Tri-m-kresylphosphat um 34 % und bei Tri-p-kresylphosphat um 31 %. Dies wurde als sehr geringer unspezifischer neurotoxischer Effekt gewertet (Hausherr et al. 2017).

Die 24- oder 48-stündige Behandlung von primären kortikalen Neuronen der Ratte mit bis zu 100 µM Tri-kresylphosphatmischungen (Tri-o-kresylphosphat-Gehalt maximal 2 %) oder Tri-m- und Tri-p-kresylphosphat führte ab 10 µM zu einem Anstieg der mitochondrialen Aktivität, ohne dass die Lebensfähigkeit der Neuronen beeinflusst war. Die 30-minütige Exposition hatte einen sehr geringen Einfluss auf die neuronale elektrische Aktivität, nach 48-stündiger Exposition gegen 10 µM war sie jedoch vermindert. Es zeigte sich keine Veränderung der Zahl der

Axone pro Zelle oder deren Länge (Duarte et al. 2017). Daraus lässt sich zumindest folgern, dass der Anstieg der mitochondrialen Aktivität nicht mit der Lebensfähigkeit der Neuronen in Beziehung steht.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es liegen keine detaillierten Untersuchungen zur quantitativen inhalativen Aufnahme vor. Trikresylphosphat wird nach NTP (1994) gut inhalativ resorbiert.

Nach einmaliger oraler Gabe von 770 mg ³²P-Trikresylphosphat (k. w. A.)/kg KG an Hühner stieg die Menge an gemessener Radioaktivität in der Leber 72 Stunden lang stetig an. Die Radioaktivitätsmenge im Plasma wurde auf nicht metabolisiertes Trikresylphosphat zurückgeführt und war stets niedriger als die in der Leber. Innerhalb von 72 Stunden wurden 26,5 % der Radioaktivität ausgeschieden (NICNAS 2017).

Nach NTP (1994) wurden die Untersuchungen zur Toxikokinetik jeweils mit Tri-o-, Tri-m- oder Tri-p-kresylphosphat durchgeführt und keine Mischungen verschiedener Isomere eingesetzt. Am intensivsten wurde Tri-o-kresylphosphat untersucht, daher werden in diesem Abschnitt die Daten des Tri-o-kresylphosphats mit aufgeführt. Zur Untersuchung von Verteilung und Ausscheidung erhielten männliche F344/N-Ratten einmalig 0,5; 2; 20 oder 200 mg ¹⁴C-markiertes Tri-o-, Tri-m- oder Tri-p-kresylphosphat/kg KG in Maiskeimöl mit der Schlundsonde oder 20 mg/kg KG intravenös. Die Substanz verteilte sich im ganzen Körper. Alle Isomere wurden oral gut resorbiert, das Muster der Ausscheidung unterschied sich jedoch. Tri-o-kresylphosphat wurde bei allen Dosierungen innerhalb von 24 Stunden zu 70 % mit dem Urin und zu 20 % mit den Faeces ausgeschieden. Tri-m-kresylphosphat wurde vor allem mit den Faeces und nur zu einem geringen Anteil mit dem Urin (k. w. A.) ausgeschieden, wobei der Anteil im Urin mit zunehmender Dosis abnahm. Das Tri-p-kresylphosphat wurde bei bis zu 2 mg/kg KG vor allem mit dem Urin und bei höherer Dosierung vor allem mit den Faeces ausgeschieden (k. w. A.). Die aus Tri-o- oder Tri-p-kresylphosphat metabolisch gebildete o- oder p-Hydroxybenzoesäure wurde entweder frei oder als Konjugat mit dem Urin ausgeschieden (NTP 1994).

Die Ausscheidung mit der Galle nach einmaliger intravenöser Gabe von 2 oder 20 mg Tri-o- oder Tri-m-kresylphosphat betrug innerhalb der ersten sechs Stunden 40 % bis 60 % der Radioaktivität. Bei Tri-p-kresylphosphat wurde ein dosisabhängiger Anstieg auf ca. das Doppelte beobachtet. Die Menge an Radioaktivität in den Faeces war bei allen drei Isomeren geringer als die im Urin, woraus auf einen enterohepatischen Kreislauf geschlossen wurde. Innerhalb von drei Tagen war jedoch bei allen drei Isomeren die gesamte verabreichte Radioaktivität ausgeschieden. Alle drei Isomere wurden schnell in Muskeln und Leber verteilt und dann erfolgte eine Umverteilung in Fettgewebe und Haut. Die Muttersubstanzen wurden schnell metabolisiert und zeigten keine Akkumulation in den Organen (NTP 1994).

Zur dermalen Aufnahme liegen nur wenige Studien mit erheblich variierenden Expositionsparametern vor.

Die einmalige dermale Applikation von 200 mg ³²P-Trikresylphosphat (k. w. A.)/kg KG auf die Rückenhaut von Hunden führte innerhalb von 24 Stunden zu einer Blutkonzentration von 80 µg/l, gemessen als Radioaktivität. Trikresylphosphat wurde in abnehmender Menge in den Organen Leber, Blut, Nieren, Lunge, Muskeln und Gehirn nachgewiesen (Hodge und Sterner 1943).

Bei einmaliger dermalen Applikation von 50 mg ¹⁴C-Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Katzen war nach dem Auftragen zwischen den Schultern mehr als 73 % der Dosis innerhalb von 12 Stunden von der Hautoberfläche verschwunden. In Organen und Geweben trat die maximale Radioaktivität 24 Stunden nach dem Auftragen auf. Innerhalb von zehn Tagen waren 28 % der Radioaktivität mit dem Urin und 20 % mit den Faeces ausgeschieden (Nomeir und Abou-Donia 1986).

Bei zwei Testpersonen wurde nach Applikation von radioaktiv markiertem Tri-o-kresylphosphat auf die Handflächen (220 mg bzw. 110 mg) ein rascher Anstieg der Radioaktivität im Blut und Urin festgestellt (Hodge und Sterner

1943). Die im Urin ausgeschiedene Gesamt-Radioaktivität entsprach einer Ausscheidung von 796 µg bzw. 143 µg Tri-o-kresylphosphat.

Unter der Annahme, dass die Beobachtungen bei Katzen (Nomeir und Abou-Donia 1986) auf den Menschen übertragbar sind, werden mit Urin und Faeces ähnliche Mengen von Tri-o-kresylphosphat ausgeschieden. Demnach wäre von einer Gesamtaufnahme von etwa 1592 µg bzw. 286 µg über eine Fläche von 200 cm² (nach Hodge und Sterner 1943: 2/3 der Fläche aus dem Hunde-Experiment, die mit 300 cm² angegeben wurde) innerhalb von 3,5 Stunden auszugehen. Der daraus resultierende dermale Flux beträgt $1592 \mu\text{g}/200 \text{ cm}^2/3,5 \text{ Stunden} = 2,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde bzw. $0,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Bezogen auf eine Hautoberfläche von 2000 cm² (Fläche von Händen und Unterarmen) lässt sich somit abschätzen, dass unter Standardbedingungen insgesamt 4,6 mg bzw. 0,8 mg Tri-o-kresylphosphat dermal resorbiert werden.

Es wurde eine In-vitro-Untersuchung zur dermalen Penetration von repräsentativem kommerziell erhältlichen „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat an acht humanen dermatomierten Hautproben (0,64 cm²) von vier Personen durchgeführt. Die Integrität der Hautproben wurde anhand der Permeabilität von destilliertem Wasser bestätigt. Dann wurden jeweils 500 µl 100%iges, 40%iges oder 5%iges mit ¹⁴C ringmarkiertes Trikresylphosphat in Mineralöl acht Stunden lang auf der Haut belassen, dann abgewaschen und 24 Stunden nach Expositionsbeginn die Radioaktivität in Haut und Lösungen bestimmt. Die Rezeptorlösung enthielt 40 % Ethanol, da sich Trikresylphosphat nicht in den üblichen Rezeptorlösungen ausreichend löste. Bei 100%igem, 40%igem und 5%igem Trikresylphosphat wurden 275; 61,8 bzw. 36,6 µg/cm² direkt und 605, 139 bzw. 55,4 µg/cm² potentiell resorbiert. Innerhalb der ersten Versuchshälfte wurde bis zu 75 % der Menge in die Rezeptorlösung absorbiert (Pharmaron UK Limited 2018). Die Ergebnisse sind nicht dosisabhängig und die Rezeptorlösung sollte der interstitiellen Flüssigkeit ähneln, was durch den Zusatz von 40 % Ethanol nicht der Fall ist. Ethanol wurde zugesetzt, um die Löslichkeit des lipophilen Trikresylphosphats darin zu erhöhen. Aus den drei potentiell resorbierbaren Mengen ergeben sich Fluxe von 76, 17 bzw. 6,9 µg/cm² und Stunde. Die Daten legen nahe, dass unter Standardbedingungen (eine Stunde, Expositionsfläche 2000 cm²) bei Applikation von unverdünntem Material 152 mg resorbiert werden. Durch die unphysiologische Rezeptorflüssigkeit wird jedoch die dermale Penetration künstlich erhöht und die Daten können nicht zur Bewertung der Hautpenetration verwertet werden.

Die dermale Resorption aller Isomere ist aufgrund der ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften wahrscheinlich ähnlich (k. w. A.; NICNAS 2017; NTP 1994).

Das mathematische Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und der Algorithmus des IH SkinPerm-Modells (Tibaldi et al. 2014) liefern Fluxwerte von 6,27 bzw. 0,03 µg/cm² und Stunde für eine gesättigte wässrige Lösung von Tri-o-kresylphosphat (Löslichkeit 0,102 mg/l, log K_{ow} = 6,34; NLM 2017 b) und damit eine maximale Gesamtaufnahme unter Standardbedingungen (gesättigte wässrige Lösung, 2000 cm² Hautfläche, eine Stunde Expositionsdauer) von 12,54 mg (Fiserova-Bergerova et al. 1990).

Berechnungen für „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat ergeben dermale Fluxwerte von 1,3 µg/cm² und Stunde (Fiserova-Bergerova et al. 1990) und 0,015 µg/cm² und Stunde (Tibaldi et al. 2014). Die daraus berechneten, insgesamt aufgenommenen Stoffmengen betragen unter Standardbedingungen 2,6 mg bzw. 0,03 mg.

3.2 Metabolismus

Nach NTP (1994) wurden die Untersuchungen zum Metabolismus jeweils mit Tri-o-, Tri-m- oder Tri-p-kresylphosphat durchgeführt und keine Mischungen der Isomeren eingesetzt. Am intensivsten wurde das Tri-o-kresylphosphat untersucht (NTP 1994).

Die Metabolisierung ist in verschiedenen Spezies ähnlich und unterscheidet sich nur in der Menge oder der Bildungsgeschwindigkeit bestimmter Metaboliten. Die Metabolisierung von Trikresylphosphaten verläuft in der Leber durch Hydroxylierung an einer oder mehreren Methylgruppen, was zur Bildung von Hydroxybenzylalkoholen führt. Bei Tri-m- und Tri-p-kresylphosphat erfolgen teilweise weitere Oxidationen zu Aldehyden und Car-

bonsäuren oder eine Dearylierung. Mögliche Metaboliten sind Mono- und Dihydroxymethyltrikresylphosphat und Hydroxybenzylalkohol, Kresol, Dikresylphosphat, Monokresylphosphat und Phosphorsäure, Mono- und Dikresyl-di(oder mono)carboxyphenylphosphat und Hydroxybenzoesäure. Der Kresolring wird nicht metabolisch geöffnet und abgebaut, wie Studien mit ¹⁴C-ringmarkiertem Kresol zeigten. Das Endprodukt o- oder p-Hydroxybenzoesäure wurde im Urin von Ratten bestimmt. Die wahrscheinlichen Metabolisierungswege von Tri-p-kresylphosphat bei Wistar-Ratten sind in Abbildung 1 dargestellt (NTP 1994).

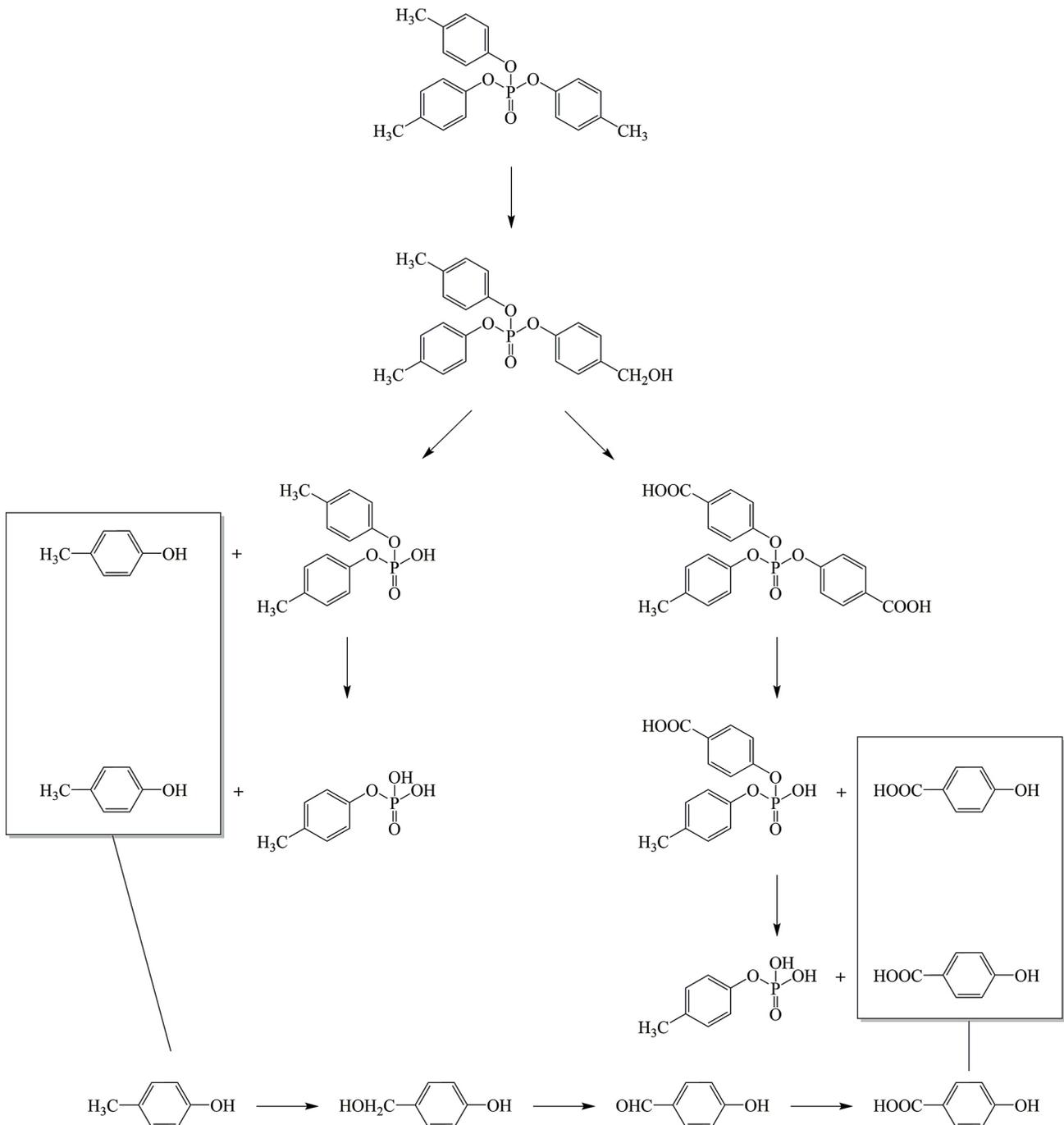


Abb. 1 Postulierte Metabolismuswege von Tri-p-kresylphosphat in Ratten (nach NTP 1994)

4 Erfahrungen beim Menschen

Bei Beschreibungen von Vergiftungsfällen durch mit Trikresylphosphaten kontaminierte Nahrungsmittel nach einmaliger oder mehrmaliger Aufnahme wurde von Erbrechen, Magenschmerzen und Durchfall berichtet. Neurologische Effekte wie Paralyse und Befunde, die mit einer Schädigung der Pyramidenbahnen verbunden waren, traten mit Verzögerung auf und werden dem Vorhandensein von o-Kresylphosphat-Isomeren zugeschrieben (NICNAS 2017; NTP 1994).

Das sogenannte „Aerotoxische Syndrom“: Als Auslöser für das sogenannte „Aerotoxische Syndrom“ wird o-Kresylphosphat-haltiges Trikresylphosphat in der Kabinenluft von Flugzeugen diskutiert, ein entsprechender kausaler Zusammenhang ist allerdings nicht belegt (Begründung „Tri-kresylphosphat, Summe aller o-Isomeren“ (Hartwig und MAK Commission 2020)).

Allergene Wirkung

Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Trikresylphosphat sind nur wenige klinische Befunde verfügbar. Auch über eine Sensibilisierung durch Kontakt mit Triphenylphosphat wurde bisher nur selten berichtet (siehe auch Henschler 1990).

Im Zeitraum von 1950 bis 1962 wurde bei 15 der insgesamt 23 192 im Finsen-Institut in Kopenhagen untersuchten Patienten eine Reaktion auf die dort für den Epikutantest verwendete Celluloseacetat-Folie beobachtet, die 7–10 % Triphenylphosphat (und 3–4 % Phthalsäureester) enthielt. In einem Fall waren Hautreaktionen nach Kontakt mit Trikresylphosphat-haltigem Kopierpapier Anlass für die erfolgte Epikutantestung, bei der der Patient auf jeweils 1%iges Trikresyl- (k. w. A.) und Triphenylphosphat eine zweifach positive Reaktion zeigte. Die Autoren geben an, dass drei andere Patienten mit Reaktionen auf die Celluloseacetat-Folie außerdem sowohl auf 10 % Triphenylphosphat als auch auf 2 % Trikresylphosphat (k. w. A., jeweils in Aceton) positiv reagierten. Bei 487 weiteren, konsekutiv getesteten Patienten traten keine Reaktionen auf Trikresylphosphat auf (Hjorth 1964).

In einem Einzelfall wird über ein Kontaktekzem an Nasenrücken und Schläfen berichtet, das auf ein aus einem Triphenylphosphat-haltigen Polymerisationsprodukt gefertigtes Brillengestell zurückgeführt wurde. Der Epikutantest mit 5 % und 0,5 % Triphenylphosphat war zweifach positiv. Ein 5%iges Trikresylphosphat-Gemisch (aus m- und p-Isomeren mit 0,08 % Triphenylphosphat) führte ebenfalls zu einer zweifach positiven Reaktion. Auf Zubereitungen mit 5 % und 0,5 % Tri-m-kresylphosphat traten zweifach bzw. einfach positive Reaktionen auf, während 5 % Tri-p-kresylphosphat keine Reaktion auslöste (Carlsen et al. 1986).

Eine Patientin, die im Epikutantest auf die dabei verwendete Trikresylphosphat-haltige (k. w. A.) PVC-Folie reagierte und die zuvor eine Reaktion an der Nase auf ihr Triphenylphosphat-haltiges Brillengestell aus Celluloseacetat gezeigt hatte, wurde erneut mit beiden Stoffen getestet. Es zeigten sich zweifach positive Reaktionen auf 5 % Trikresylphosphat in Erdnussöl sowie auf jeweils 1 % Triphenylphosphat in Erdnussöl und in Aceton (Pegum 1966). In anderen Fällen wurde keine Kreuz- oder Koreaktivität auf Trikresylphosphat bei Patienten mit positiver Reaktion auf Triphenylphosphat (k. w. A.) beobachtet (Camarasa und Serra-Baldrich 1992).

Eine Patientin mit einer vesikulären erythematösen Reaktion unter einer Trikresylphosphat-haltigen Kunststoff-Prothese reagierte im Epikutantest nach 48 und 96 Stunden zweifach positiv auf 5 % Trikresylphosphat (k. w. A.) in Vaseline (Grimalt et al. 2009).

Einer von zwei Patienten mit Kontaktdermatitis durch drucksensitive Klebeverbände zeigte eine positive Reaktion auf 1 % Trikresylphosphat (k. w. A.) in Vaseline. Das Trikresylphosphat war in der Vinylschicht des Verbandes enthalten (Norris und Storrs 1990).

Außer diesen früheren Berichten über positive Epikutantestreaktionen auf Trikresylphosphat liegt ein neuerer Bericht über eine kontaktallergische Reaktion und einen positiven Epikutantest auf 5 % Trikresylphosphat (k. w. A.) in Vaseline vor. Die Substanz wurde zu etwa 21 µg/g neben etwa 55 µg/g Triphenylphosphat und 116 µg/g Tri-

phenylphosphit in den verwendeten PVC-Handschuhen nachgewiesen. Epikutantests mit diesen beiden Substanzen wurden offenbar nicht durchgeführt (Crépy et al. 2014).

Von 230 Metallarbeitern mit Verdacht auf beruflich bedingte Kontaktdermatitis zeigten sechs im Epikutantest eine Reaktion auf eine 10%ige Zubereitung von Trikresylphosphat (k. w. A.) in Olivenöl. Angaben zu möglichen irritativen Reaktionen oder zu Kontrolluntersuchungen an Hautgesunden fehlen (Alomar et al. 1985). Hingegen trat bei 40 Metallarbeitern mit Dermatitis aus einem Kollektiv von insgesamt 286 in zehn Betrieben tätigen Metallarbeitern keine positive Reaktion auf 10 % Trikresylphosphat (k. w. A.) in Olivenöl auf (de Boer et al. 1989).

Von 505 Patienten zeigten drei im Epikutantest eine Reaktion auf 5 % Trikresylphosphat (k. w. A.) in Vaseline, wobei die Reaktion bei einem Patienten als klinisch relevant bezeichnet wurde (k. w. A.) (van Ketel 1974). In einer weiteren Untersuchung fand sich bei 52 Getesteten in einem Fall eine irritative, aber keine allergische Reaktion auf 1 % Trikresylphosphat (Norris und Storrs 1990).

In den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) fand sich bei 199 Getesteten mit Exposition gegen Kühlschmierstoffe keine Reaktion auf 5 % Trikresylphosphat (k. w. A.) in Vaseline (Geier et al. 2004). Im Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) wurde im Zeitraum von 1991 bis 1996 mit 5 % Trikresylphosphat (k. w. A.) als Bestandteil einer Kunststoff- und Kleber-Reihe bei 357 Patienten ebenfalls keine positive Reaktion, aber in sechs Fällen eine irritative Reaktion beobachtet. Das in gleicher Konzentration getestete Triphenylphosphat führte bei 358 Getesteten zu einer allergischen und zu drei irritativen Reaktionen (Kanerva et al. 1997, 1999). In den Jahren von 1985 bis 1992 wurden in der Universitätshautklinik von Helsinki insgesamt 10 280 Patienten untersucht, von denen 839 und 343 mit jeweils 5 % Trikresylphosphat (k. w. A.) bzw. Triphenylphosphat getestet wurden. Allergische oder irritative Reaktionen wurden in keinem Fall beobachtet (Tarvainen 1995).

Für einen Maximierungstest (Induktion 100 %, Auslösung 25 % Trikresylphosphat k. w. A.) wurden Reaktionen bei sieben von 23 Probanden angegeben (Kayser und Schlede 2001). Da Angaben über eine mögliche Reizwirkung der für die Auslösung verwendeten Zubereitung fehlen, ist eine Bewertung dieser Reaktionen nicht möglich.

Fazit: Die vorliegenden, zum Teil widersprüchlichen Daten zeigen keine eindeutige kontaktsensibilisierende Wirkung von Trikresylphosphat.

Zu weiteren Endpunkten liegen beim Menschen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchung wurden je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten eine Stunde lang gegen 11 100 mg Trikresylphosphat (k. w. A.)/m³ Ganzkörper-exponiert und 14 Tage lang nachbeobachtet. Während der Exposition hatten die Tiere extremen Speichelfluss, zum Ende Nasenschleimaustritt und schwerfällige Atmung. Beim Herausnehmen aus der Expositionskammer wiesen zwei Tiere rasselnde Atemgeräusche und eines noch immer eine schwerfällige Atmung auf. Der Ausfluss von Nasenschleim hielt ungefähr vier Stunden lang an. Während der 14-tägigen Nachbeobachtung hatten acht von zehn Tieren öfters rasselnde Atemgeräusche, was als typisch für mit Partikeln durchgeführte Inhalationsstudien angesehen wurde, und zwei Tiere weiterhin Nasenschleimaustritt. Kein Tier starb. Bei der Nekropsie hatten sieben von zehn Tieren bleiche Lungen. Die Substanz wurde als lungenreizend bewertet (FMC Corp 1979).

Bei der einstündigen Ganzkörperexposition von je fünf männlichen und weiblichen Albino-Ratten gegen 20 000 mg Trikresylphosphat (k. w. A.)/m³ und einer 14-tägigen Nachbeobachtung starben ein männliches und ein weibliches

Tier (Mobil Oil Corp 1982). Die LC_{50} bei Ratten liegt in dieser Untersuchung oberhalb von 20 000 mg Trikresylphosphat/m³.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die oralen LD_{50} von Trikresylphosphat-Isomeregemischen lagen für Ratten oberhalb von 2000 mg/kg KG, wobei Angaben von 5190, > 15 800 (NTP 1994) und > 16 100 mg/kg KG (Mobil Oil Corp 1982) berichtet wurden. Für das Flammschutzmittel Kronitex®-Trikresylphosphat lag die LD_{50} bei Wistar-Ratten oberhalb von 20 000 mg/kg KG (ECHA 2019). Die LD_{50} von Trikresylphosphat für Mäuse war 3900 mg/kg KG und für Hühner lag sie oberhalb von 10 000 mg/kg KG. Für das Tri-p-kresylphosphat wurde für Kaninchen eine LD_{50} von > 3000 mg/kg KG und für Hühner von > 1000 mg/kg KG berichtet. Die LD_{50} -Werte für das Tri-m-kresylphosphat betragen für Kaninchen > 3000 mg/kg KG und für Hühner > 2000 mg/kg KG (NTP 1994). Zielorgane waren das zentrale und periphere Nervensystem, wobei die Symptome erst ein bis drei Wochen nach der Exposition auftraten. Es wurden auch Effekte an Hoden und Ovarien beobachtet (siehe Abschnitt 5.5.1).

In Tabelle 1 sind zwei Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität aufgeführt, die der Kommission im Original vorliegen.

Je elf Weiße-Leghorn-Hennen erhielten einmalig oral 2000 mg Trikresylphosphat (Durad 125L®)/kg KG, 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG als Positivkontrolle oder das Vehikel Maiskeimöl. Durad 125L® enthält 0,3 % Tri-o-kresylphosphat. Der Gehalt an anderen o-Isomeren ist nicht angegeben (Duarte et al. 2017). Bei je drei Tieren pro Gruppe wurden 48 Stunden danach die Aktivitäten der Acetylcholinesterase im Gehirn und die der neurotoxischen Esterase (NTE) in Gehirn und Rückenmark bestimmt. Die Tiere wurden nach der Applikation stündlich und dann an den weiteren 21 Tagen einmal täglich auf Anzeichen klinischer Toxizität hin beobachtet. Die motorische Aktivität wurde vor der Exposition und dann zweimal pro Woche nach der Substanzgabe untersucht. Nach 22 Tagen wurden Gehirn, Rückenmark sowie die Ischias- und Schienbeinnerven auf neuropathologische Schäden hin untersucht. Nach der Trikresylphosphat-Exposition zeigten die Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Anzeichen von klinischer Toxizität, keine Veränderungen von Körpergewicht oder bei den Körpergewichtszunahmen und keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Acetylcholinesterase-Aktivität im Gehirn. Die NTE-Aktivität war in Gehirn und Rückenmark im Vergleich zu der der Kontrolltiere um 45 % bzw. 83 % reduziert, letzteres wurde als toxikologisch relevant angesehen. Bei der neuropathologischen Untersuchung des Nervensystems traten minimale bis leichte axonale Degenerationen im Rückenmark auf, die jedoch nicht die motorische Aktivität beeinträchtigten oder Anzeichen von Toxizität hervorriefen. Bei den Positiv-Kontrollen traten motorische Veränderungen, OPIDN und eine Verminderung der NTE-Aktivität um 90 bzw. 96 % auf (FMC Corp 1995). Warum die um 83 % reduzierte NTE-Aktivität in diesem Versuch nicht zu motorischen Veränderungen führte, ist unklar.

Tab. 1 Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Verabreichung von Trikresylphosphat

Spezies	Dosis (mg/kg KG)	Endpunkt	Literatur
Weißer Leghorn-Hennen, 11/Gruppe	0, 2000 Trikresylphosphat (Durad 125L [®]) oder Maiskeimöl oder Positivkontrolle: 500 Tri-o-kresylphosphat	neuropathologische Untersuchung der Nerven von Hüfte, Schienbein, Rückenmark u. Gehirn; Trikresylphosphat: keine Todesfälle, keine Anzeichen klinischer Toxizität, normale motorische Aktivität, 3 Tiere/Gruppe nach 48 h: NTE im Gehirn um 45 % ↓ (toxikologisch nicht relevant) u. Rückenmark um 83 % ↓* (toxikologisch relevant), nach 22 Tagen: minimale bis mäßige axonale Degenerationen im Rückenmark; Positivkontrolle: ab 13. Tag motorische Einschränkungen, OPIDN, NTE in Gehirn um 90 % ↓ u. in Rückenmark um 96 % ↓	FMC Corp 1995
Wistar-Ratte, je 5 ♂, ♀	6150, 9600, 15 000, 22 500 Tri-kresylphosphat (k. w. A.)	LD₅₀: 16 100 mg/kg KG; ab 6150 mg/kg KG: Durchfall, öliges Körper, Abmagerung, Lethargie, farbiger Nasenausfluss; ab 15 000 mg/kg KG: Augenlidlähmung, gesträubtes Fell, 3 ♂ gestorben, je eines am 3., 4. u. 7. Tag nach Substanzgabe; 22 500 mg/kg KG: Niederlegen, Koma, alle Tiere zwischen 4. u. 6. Tag gestorben	Mobil Oil Corp 1982

*p < 0,05; NTE: neurotoxische Esterase; OPIDN: Organophosphat-induzierte verzögerte Neuropathie

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ für Trikresylphosphat lag für Kaninchen oberhalb von 2000 mg/kg KG. In nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchungen wurde bei einer Applikation auf abradierte Haut von Neuseeländer-Kaninchen eine LD₅₀ von 3700 mg/kg KG und bei Albino-Kaninchen von > 10 000 mg/kg KG bestimmt (ECHA 2019). Eine weitere Untersuchung ergab eine LD₅₀ von > 7900 mg/kg KG für Kaninchen und von 1500 mg/kg KG für Katzen (NTP 1994).

Nach 24-stündiger okklusiver Applikation auf abradierte Rückenhaut von zehn Neuseeländer-Kaninchen betrug die dermale LD₅₀ von Trikresylphosphat mehr als 5000 mg/kg KG. Es wurde von einem Verbleib von 85 % der Substanz auf der Rückenhaut, von Durchfall und bei drei Tieren von Abmagerung ab dem 4. Tag nach Substanzgabe berichtet (Mobil Oil Corp 1982).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Zur Untersuchung der neurotoxischen Wirkung wurde mit Sprague-Dawley-Ratten eine Inhalationsstudie mit 90-tägiger täglicher Exposition nur über die Nase nach OECD-Prüfrichtlinie 424 durchgeführt. Je zehn zusätzliche Tiere der Kontroll- und höchsten Konzentrationsgruppe hatten eine 28-tägige Erholungsphase. Eingesetzt wurden 0, 100, 300 oder 1000 mg/m³ einer Trikresylphosphat-Mischung, die Exposition erfolgte als Aerosol. Bei keiner der Verhaltensuntersuchungen (FOB) von motorischer Aktivität, Lernen und Gedächtnis sowie einem angepassten Open-Field-Test traten substanzbedingte Befunde auf (Home Cage, Handling, Open Field, Sensory, Neuromuscular, Physiological, Motor Activity, Biel Maze Swimming Trials, Adopted Open Field Testing). Es wurde keine histopathologische Untersuchung von Organen/Geweben außer der der Gehirnregionen und allen wichtigen Nervenbahnen und Nervenfasern im Körper, Rückenmark, Augen und Skelettmuskeln durchgeführt. Zudem wurden der Trigeminusnerv, Nervus opticus, das Rückenmark im Bereich der Halswirbelsäule und dem thorakolumbalen Übergang sowie austretende Spinalnerven aus diesem Bereich und ausgewählte periphere Nerven der Hinterbeine untersucht. Die Acetylcholinesterase-Aktivität im Gehirn war bei weiblichen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe um weniger als 12 % vermindert, am Ende der Nachbeobachtungszeit noch 8,9 %. Da erst Veränderungen von mindestens 20 % als advers angesehen werden und die hier beobachtete Veränderung zu keinen Verhaltenseffekten

führte und bei männlichen Tieren nur in der Nachbeobachtungsgruppe, nicht jedoch während der Exposition, und dort mit hoher Streuung auftrat, wurde dieser Befund als nicht advers bewertet. Somit liegt die NOAEC für weibliche Ratten bei der höchsten Konzentration von 1000 mg/m³ und für männliche Tiere bei 300 mg/m³, da bei diesen bei 1000 mg/m³ die Körpergewichtszunahme vermindert war (Tabelle 2; Charles River Laboratories 2019). Da vor allem das Nervensystem histopathologisch untersucht worden ist, jedoch keine weiteren Gewebe und Organe, insbesondere die bei der oralen 2-Jahre-Studie betroffenen Nebennieren und Ovarien nicht, kann aus dieser Studie kein MAK-Wert abgeleitet werden.

Tab. 2 Wirkung einer 1:1 Mischung zweier Trikresylphosphat-Handelsprodukte nach 90-tägiger inhalativer Exposition (Charles River Laboratories 2019)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 10 ♂ und ♀	90 Tage täglich, nach OECD-Prüfrichtlinie 424, 0, 100, 300, 1000 mg/m ³ Tri-kresylphosphat-Mischung, Aerosol, mittlere MMAD: 2,5; 2,4; 2,0 µm, nur über die Nase, 6 h/d, 7 d/w	300 mg/m ³ : NOAEC (♂); 1000 mg/m ³ : NOAEC (♀); NOAEC Neurotoxizität; ♂: trockenes rotes Material um die Nase in 30 min nach Exposition, Futteraufnahme und Futtermittelverwertung ↓, KG-Zunahme ↓ ab 7.–14. Tag – Studienende: 11,2% ↓, ♀: verschmutztes Fell bei FOB-Untersuchungen in 7. und 11. Woche, Gehirn-Acetylcholinesterase-Aktivität in 13. Woche ↓ (≤ 12%) – da keine Verhaltensauffälligkeiten und nicht bei ♂ aufgetreten: als nicht advers bewertet	Charles River Laboratories 2019
Ratte, Sprague Dawley, je 10 ♂ und ♀	90 Tage täglich, 0, 1000 mg/m ³ Tri-kresylphosphat-Mischung, Aerosol, mittlere MMAD: 2,0 µm, nur über die Nase, 6 h/d, 7 d/w, 4 Wochen Nachbeobachtung	1000 mg/m ³ : ♂: KG-Zunahme in Nachbeobachtungszeit normal aber KG am Ende noch 9,9% ↓ als Kontrolltiere, mittlerer Wert Gehirn-Acetylcholinesterase-Aktivität in 17. Woche 37% ↓ mit großer interindividueller Schwankungsbreite daher nicht relevant; ♀: verschmutztes Fell bei FOB-Untersuchungen in 16. Woche, Gehirn-Acetylcholinesterase-Aktivität in 17. Woche ↓ (≤ 12%) – da keine Verhaltensauffälligkeiten: als nicht advers bewertet	Charles River Laboratories 2019

FOB: Functional Observational Battery; MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser; TKP: Trikresylphosphat

5.2.2 Orale Aufnahme

Nager sind generell unempfindlicher für die neurotoxische Wirkung von o-Isomeren des Trikresylphosphats als Hühner. Untersuchungen mit „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat an Hühnern fehlen.

Trikresylphosphat mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat wurde bis zu 24 Monate lang mit dem Futter in Dosen von 0, 3, 6 oder 13 mg/kg KG und Tag an männliche bzw. 0, 4, 7 oder 15 mg/kg KG und Tag an weibliche F344-Ratten oder in Dosen von 0, 7, 13 oder 27 mg/kg KG und Tag an männliche bzw. 0, 8, 18 oder 36 mg/kg KG und Tag an weibliche B6C3F1-Mäuse verabreicht. Bei den Satellitengruppen wurden nach 3, 9, 15 und 24 Monaten die Griffstärke und anschließend die Nerven histologisch untersucht. Überlebensrate, Körpergewichtsentwicklung und Futteraufnahme waren in allen Gruppen ähnlich. Es wurden dosisabhängig Verminderungen der Serum-Cholinesterase-Aktivität beobachtet. Bei Dosierungen von bis zu 10 mg/kg KG und Tag traten weder bei F344-Ratten noch bei B6C3F1-Mäusen Effekte auf die Griffstärke auf, obwohl die Serum-Cholinesterase-Aktivität auf bis zu 57 % abgesunken war (siehe Tabelle 3; NTP 1994). Die Aktivität der Serum-Cholinesterase ist jedoch nur als Expositionsmarker zu sehen, da sie keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu neurotoxischen Wirkungen aufweist. Auch die für akute neurotoxische Wirkungen aussagekräftigere Aktivität der Acetylcholinesterase, z. B. der Erythrozyten, wurde nicht gemessen. Klinische Symptome zeigen sich, wenn eine Reduktion der Aktivität der Acetylcholinesterase auf 70 % oder weniger erfolgt (Lewalter 1986). Bei Untersuchungen mit Trikresylphosphaten, die o-Isomere enthalten, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität nicht mit dem Auftreten einer OPIDN korreliert (Begründung „Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomeren“ (Hartwig und MAK

Commission 2020)). Es traten in der Studie des NTP (1994) trotz Hemmung der Serum-Cholinesterase-Aktivität auf bis zu 57 % keine typischen klinischen Befunde einer Acetylcholinesterase-Hemmung auf. Nur nach drei Monaten waren Effekte auf die Griffstärke zu verzeichnen, zu allen anderen Untersuchungszeitpunkten jedoch nicht. Daraus geht hervor, dass keine klinisch relevante Hemmung der Esterasen-Aktivität erfolgte.

Bei weiblichen Ratten waren bei der höchsten Dosis von 15 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag zytoplasmatische Vakuolisierungen von Zellen der Nebennierenrinde und Hyperplasien der Interstitialzellen der Ovarien zu sehen. Der NOAEL lag bei 7 mg/kg KG und Tag. Bei weiblichen Mäusen wurde ab der niedrigsten Dosis von 8 mg/kg KG und Tag ebenso wie bei den Kontrolltieren Ceroidpigmentierung der Nebennierenrinde beobachtet (siehe Abschnitt 2.1), deren Schweregrad mit der Dosis zunahm. Ab 13 mg/kg KG zeigten sich bei männlichen Mäusen in der Leber Ceroidpigmentierung, Foci und Veränderungen der Fettzellen. Der NOAEL betrug 7 mg/kg KG und Tag. Zytoplasmatische Vakuolisierungen in den Zellen der Nebennierenrinde traten in 13-Wochen-Studien an Ratten und Mäusen ab 50 mg/kg KG und Tag mit hoher Inzidenz auf, der Schweregrad nahm dosisabhängig zu. Die ab 100 mg/kg KG und Tag an Mäusen in der 13-Wochen-Studie mit Schlundsondengabe beschriebenen Degenerationen in den Rückenmarksaxonen, die für o-Kresylphosphate typisch sind, könnten auf die Anwesenheit von Mono- und Di-o-Isomeren im verwendeten Trikresylphosphat zurückgeführt werden, deren Gehalt jedoch nicht bestimmt wurde (NTP 1994).

Untersuchungen an frisch entwöhnten Ratten werden nicht aufgeführt, da sie für eine Bewertung der Exposition am Arbeitsplatz nicht relevant sind.

Tab. 3 Wirkung von Trikresylphosphat nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 10 ♂, ♀	16 Tage, Isomerengemisch ^{a)} in Maiskeimöl, Schlundsonde, 0, 360, 730, 1450, 2900, 5800 mg/kg KG u. Tag, 5 d/w, 13 od. 14 Gaben	ab 360 mg/kg KG: rel. Lebergew. ↑, abs. Lebergew. (♀) ↑; ab 730 mg/kg KG: Durchfall (♂); ab 1450 mg/kg KG: Mortalität (1 ♀), mittleres KG ↓, Durchfall (♀), abs. Thymusgew. ↓, rel. Thymusgew. (♀) ↓, veränderte neurologische Parameter (mit Mortalität korreliert, nicht direkt als substanzbedingt bewertet); ab 2900 mg/kg KG: Mortalität (5 ♂, 8 ♀), rel. Thymusgew. (♂) ↓, Nekrosen in mandibulären Lymphknoten u. Milz, Nekrose u. lymphoide Depletion in Thymus, diffuse Aspermatogenese in Hoden; 5800 mg/kg KG: Mortalität (10 ♂, 10 ♀)	NTP 1994
Ratte, Sprague Dawley, k. w. A.	13 Wochen, 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. Tag, 6 d/w, k. w. A.	1000 mg/kg KG: „NOAEL“; Untersuchung beinhaltete lediglich KG, Futter- u. Wasserkonsum, Urinanalyse, Hämatologie, Serum-chemische Parameter, Organ-gewichte	NICNAS 2017
Ratte, F344, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, Isomerengemisch ^{a)} in Maiskeimöl, Schlundsonde, 0, 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg KG u. Tag, 5 d/w	keine Veränderungen bei neurologischen Verhaltensparametern; ab 50 mg/kg KG: dosisabhängig Serum-Cholinesterase-Aktivität ↓, zytoplasmatische Vakuolisierungen in Zellen der Nebennierenrinde – dosisabhängig im Schweregrad zunehmend, Hypertrophie von Interstitialzellen der Ovarien; ab 200 mg/kg KG: mittleres KG (♂) ↓; ab 400 mg/kg KG: Atrophie Hodenkanälchen, abs. u. rel. Lebergew. (♀) ↑; 800 mg/kg KG: abs. u. rel. Lebergew. (♂) ↑	NTP 1994

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, Isomeregemisch ^{a)} im Futter, 0, 900, 1700, 3300, 6600, 13 000 mg/kg Futter (0, 55/65, 120/120, 220/230, 430/430, 750/770 mg/kg KG u. Tag für ♂/♀)	keine Veränderungen bei neurologischen Verhaltensparametern; ab 55/65 mg/kg KG: dosisabhängig Serum-Cholinesterase-Aktivität ↓, zytoplasmatische Vakuolisierungen in Zellen der Nebennierenrinde (alle Tiere/Dosisgruppe, Schweregrade ♂: 0; 1,6; 2,9; 3,0; 4,0; 4,0; ♀: 0; 1,4; 2,7; 3,0; 4,0; 4,0), Hypertrophie von Interstitialzellen der Ovarien (Schweregrade 0; 4,0; 4,0; 3,9; 4,0; 4,0), Entzündungen des Interstitiums der Ovarien (Schweregrade 0; 2,3; 1,8; 1,5; 1,7; 1,3); ab 220/230 mg/kg KG: mittleres KG (♀) ↓, rel. Lebergew. ↑; ab 430 mg/kg KG: Futterkonsum ↓, mittleres KG (♂) ↓, rel. u. abs. Hodengew. ↓, Nierenpapillenödeme u. -nekrosen (♀), Atrophie der Hodenkanälchen, basophile Hypertrophie des pars distalis der Zirbeldrüse; 750/770 mg/kg KG: Nierenpapillenödeme u. -nekrosen (♂)	NTP 1994
Ratte, F344, je 95 ♂, ♀	22 Wochen, Isomeregemisch ^{a)} im Futter, dann bis zum 24. Monat Kontrollfutter, 600 mg/kg Futter (26/30 mg/kg KG u. Tag für ♂/♀)	nach 3, 6, 15, 24 Monaten Griffstärke der Hinterbeine untersucht, 30 mg/kg KG: Griffstärke Hinterbeine (♀) ↓, zytoplasmatische Vakuolisierungen in Zellen der Nebennierenrinde nach 3 Monaten: ♂ 10/10** (Schweregrad 1,0); ♀ 9/10** (1,8), 9 Monaten: ♂ 0/10; ♀ 0/10	NTP 1994
Ratte, F344, je 50 ♂, ♀ zusätzlich je 45 ♂, ♀ für Zwischenuntersuchungen	24 Monate, Isomeregemisch ^{a)} im Futter, 0, 75, 150, 300 mg/kg Futter (0, 3/4; 6/7; 13/15 mg/kg KG u. Tag für ♂/♀) nach 3, 6, 15, 24 Monaten Hinterbeine: Griffstärke u. histopathologische Untersuchung	kein Einfluss auf Futterverbrauch, KG-Entwicklung, keine klinischen Symptome, keine Veränderung hämatologischer Parameter; überlebende Tiere: ♂: 32/51; 30/50; 35/50; 28/50; ♀: 34/51; 38/53; 30/50; 26/49; 7 mg/kg KG: NOAEL (♀); 13/15 mg/kg KG: NOAEL (♂), zytoplasmatische Vakuolisierung in Zellen der Nebennierenrinde (♀) (Kontrolle 14/51 (Schweregrad 1,0); Dosierungen 12/53 (1,2); 16/50 (1,0); 36/50** (1,0)), Hyperplasie von Interstitialzellen der Ovarien (Kontrolle 0/51; Dosierungen 0/53; 0/50; 15/50**); nur nach 3 Monaten: 13 mg/kg KG: Griffstärke Hinterbeine (♂) ↓, Serum-Cholinesterase-Aktivität ↓: dosisabhängig bei allen exponierten Tieren	NTP 1994
Maus, B6C3F1, je 10 ♂, ♀	16 Tage, Isomeregemisch ^{a)} in Maiskeimöl, Schlundsonde, 0, 360, 730, 1450, 2900, 5800 mg/kg KG u. Tag, 5 d/w, 13 od. 14 Gaben	ab 360 mg/kg KG: mittleres KG (♀) ↓, Griffstärke Hinterbeine (♂) ↓; ab 730 mg/kg KG: Griffstärke Hinterbeine (♀) ↓; ab 1450 mg/kg KG: Mortalität (5 ♂, 10 ♀), mittleres KG (♂) ↓; ab 2900 mg/kg KG: Mortalität (alle Tiere), Nekrosen in mandibularen Lymphknoten, Milz, Thymus; 5800 mg/kg KG: Mortalität (4 ♂, 1 ♀)	NTP 1994
Maus, CD1, 20 ♂/♀	kontinuierliche 98-Tage- Verpaarungsstudie (von 1987), nicht nach Prüfrichtlinie, siehe auch Abschnitt 5.5.1, Gemisch an Trikresylphosphat-Isomeren ^{a)} im Futter, 0, 62,5; 124; 250 mg/kg KG u. Tag	hier nur Befunde der F0-Tiere aufgeführt; ab 62,5 mg/kg KG: LOAEL; Hypertrophie der Zona fasciculata u. braune Degeneration von Zellen der Juxtamedullärzone in den Nebennieren: Zahl ↑ (♂) u. Schweregrad ↑ (♂ u. ♀), Spermienmotilität ↓, Hoden- u. Nebenhodengew. ↓, Atrophie Hodenkanälchen (Foci verminderter Keimzellzahl bis bilateraler Verlust von Keimzellen); 250 mg/kg KG: kraftlose Hinterbeine (♀), KG p. p. ↓ (♀), Nieren-/Nebennierengew. (♀) ↓, Hoden- u. Nebenhodengew. ↓, Spermienmotilität u. -konzentration ↓, Zahl der Spermienanomalien ↑; keine histopathologischen Veränderungen in Prostata, Samenblase, Ovarien, Uterus, Vagina, Leber, Nieren	Chapin et al. 1988; NTP 1994

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, Isomeregemisch ^{a)} in Maiskeimöl, Schlundsonde, 0, 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg KG u. Tag, 5 d/w, GLP-Studie	ab 50 mg/kg KG: dosisabhängig Serum-Cholinesterase-Aktivität ↓, zytoplasmatische Vakuolisierungen in Zellen der Nebennierenrinde – dosisabhängig u. Schweregrad zunehmend (alle Tiere/Dosisgruppe, Schweregrade ♂: 0; 1,5; 1,4; 2,0; 2,0; 3,0; ♀: 0; 1,0; 2,4; 3,0; 3,0; 4,0), Hypertrophie von Interstitialzellen der Ovarien (Inzidenz (Schweregrad): 0, 9**(1,2); 10**(1,5); 10**(1,7); 10**(2,3); 10**(2,6)); ab 100 mg/kg KG: multifokale neuronale Degeneration in Rückenmark u. Ischiasnerv; ab 200 mg/kg KG: mittleres KG (♂) ↓, axonale Degeneration in Rückenmark u. Ischiasnerv, Griffstärke der Hinterbeine (♂) ↓, abs. u. rel. Lebergew (♀) ↑; ab 400 mg/kg KG: mittleres KG (♀) ↓, Griffstärke der Hinterbeine (♀) ↓	NTP 1994
Maus, B6C3F1, je 10 ♂, ♀	13 Wochen, Isomeregemisch ^{a)} im Futter, 0, 250, 500, 1000, 2100, 4200 mg/kg Futter (0, 45/65, 110/130, 180/230, 380/530, 900/1050 mg/kg KG u. Tag für ♂/♀)	ab 45/64 mg/kg KG: dosisabhängig Serum-Cholinesterase-Aktivität ↓, zytoplasmatische Vakuolisierungen in Zellen der Nebennierenrinde; ab 110 mg/kg KG: papilläre Hyperplasie der Gallenblasenmukosa (♂); ab 230 mg/kg KG: papilläre Hyperplasie der Gallenblasenmukosa (♀), axonale Degeneration (♀); ab 380/530 mg/kg KG: mittleres KG (♀) ↓, axonale Degeneration in Rückenmark u. Ischiasnerv (♂); 900/1050 mg/kg KG: Zittern (2 ♂, 3 ♀), mittleres KG (♂) ↓, Degeneration Nierentubuli (♂)	NTP 1994
Maus, B6C3F1, je 50 ♂, ♀ zusätzlich je 45 ♂, ♀ für Zwischenuntersuchungen	24 Monate, Isomeregemisch ^{a)} im Futter, 0, 60, 125, 250 mg/kg Futter (0, 7/8; 13/18; 27/37 mg/kg KG u. Tag für ♂/♀) nach 3, 6, 15, 24 Monaten Griffstärke der Hinterbeine untersucht u. histopathologische Untersuchung	kein Einfluss auf Futterverbrauch, KG-Entwicklung, keine klinischen Symptome, keine Veränderung hämatologischer Parameter; überlebende Tiere: ♂: 43/51; 43/49; 44/49; 42/50; ♀: 41/50; 38/50; 42/48; 45/51; 7/8 mg/kg KG: NOAEL (♂/♀); ab 8 mg/kg KG: Ceroidpigmentierung in Zellen der Nebennierenrinde (alle Tiere/Dosisgruppe, Schweregrade ♀: 1,2; 1,6; 2,5; 3,9); ab 13/18 mg/kg KG: Ceroidpigmentierung in Leberzellen (♂) (Kontrolle 0/52; Dosierungen 0/49; 30/49; 28/50); klare Zellfoci Leber (♂) (Kontrolle 5/52; Dosierungen 8/49; 17/49; 12/50); Veränderungen der Fettzellen in Leber (♂) (Kontrolle 6/52; Dosierungen 10/49; 23/49; 22/50); Serum-Cholinesterase-Aktivität dosisabhängig bei allen exponierten Tieren ↓; nur nach 3 Monaten: 37 mg/kg KG: Griffstärke Hinterbeine (♀) ↓	NTP 1994

statistisch signifikant verschieden von der Kontrolle: ** p < 0,01; p. p.: nach der Geburt;

^{a)} Zusammensetzung: 79 % Trikresylphosphat (21 % Tri-m-kresylphosphat, 4 % Tri-p-kresylphosphat, < 0,1 % Tri-o-kresylphosphat, andere Tri-kresylphosphate nicht bestimmt), 18 % Dikresylphosphat

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die vierstündige okklusive Applikation von 0,5 g Kronitex®-Trikresylphosphat auf die intakte oder abradierete Haut von sechs Neuseeländer-Kaninchen führte nach 72, aber nicht nach 48 Stunden zu sehr leichten Irritationen, die sich nach weiteren 24 Stunden zurückgebildet hatten (k. w. A.). Eine weitere analog durchgeführte Studie mit 24-stündiger okklusiver Applikation zeigte keine Reizwirkung (k. w. A.) (ECHA 2019).

Bei je drei weiblichen und männlichen Kaninchen wirkten 0,5 ml Trikresylphosphat auf intakter und abradierter Haut bei 24-stündigem okklusiven Kontakt und anschließendem Waschen der Hautstelle nicht reizend. Der primäre Reizindex betrug bei allen Tieren nach 24 und 72 Stunden 0 (Mobil Oil Corp 1982).

5.3.2 Auge

In einer nicht nach heutiger Prüfrichtlinie durchgeführten Untersuchung führten 0,1 ml Kronitex®-Trikresylphosphat, in jeweils ein Auge von Neuseeländer-Kaninchen verabreicht, sowohl bei ungespülten (sechs Tiere) als auch vier Sekunden lang gespülten Augen (drei Tiere) zu leichten Reizwirkungen. Die mittleren maximalen Reizwerte betrugen 0,7; 0,3 bzw. 0 nach 24, 48 und 72 Stunden (k. w. A.). Eine weitere mit Kronitex®-Trikresylphosphat analog durchgeführte Untersuchung ergab ebenfalls sehr leichte Reizwirkungen (k. w. A.) (ECHA 2019).

Bei sechs Kaninchen, denen 0,1 ml Kronitex®-Trikresylphosphat in jeweils ein Auge appliziert wurde, ohne dass es anschließend ausgewaschen wurde, traten folgende Reizwerte nach Draize auf: nach einer Stunde 7,0 von maximal 110 (jeweils leichteste Wirkung an Iris und Bindehaut), nach einem Tag ein Wert von 0,7 von maximal 110 (bei zwei von sechs Tieren leichteste Wirkung an Bindehaut) und danach ein Reizwert von 0 bis zum 7. Tag nach der Substanzgabe (Mobil Oil Corp 1982). Die Substanz war damit nicht reizend am Auge von Kaninchen.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Im Local Lymph Node Assay (LLNA) mit 25 %, 50 % und 100 % Trikresylphosphat (Isomerengemisch) in Aceton/Olivenöl (4:1) wurden Stimulationsindices (SI) in Höhe von 5,4; 3,4 bzw. 3,7 ermittelt, also ein allenfalls grenzwertig positives Ergebnis ohne eindeutige Konzentrationsabhängigkeit (ECHA 2019).

In einer älteren, nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchung an Meerschweinchen mit mehrfacher intradermaler Induktion mit 0,1 % Trikresylphosphat in Erdnussöl und einmaliger intradermaler Auslösung mit der gleichen Zubereitung konnte keine Sensibilisierung nachgewiesen werden (Kayser und Schleder 2001).

Ein Maximierungstest mit der strukturähnlichen Substanz Triphenylphosphat nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an Meerschweinchen lieferte ebenfalls ein negatives Ergebnis. Bei keinem der zehn Tiere wurde bei der Auslösung eine Reaktion beobachtet. Die intradermale Induktion erfolgte mit 5 %, die topische Induktion mit 75 % und die Auslösung mit 75 % und 50 % Triphenylphosphat jeweils in Erdnussöl (ECHA 2020).

Ein LLNA an CBA/J Rj-Mäusen mit Applikation von 25 %, 50 % oder 100 % **isopropyliertem** Triphenylphosphat (technisches Produkt mit 20 % Triphenylphosphat) in Aceton/Olivenöl (4:1) wurde durchgeführt und erbrachte mit SI in Höhe von 7,4; 12,9 und 10,4 ein positives, aber fraglich valides Ergebnis (Hartwig und MAK Commission 2016).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die Studien zur Fertilität sind in Tabelle 4 aufgeführt.

In einer nicht nach Prüfrichtlinie durchgeführten Ein-Generationenstudie erhielten männliche Long-Evans-Ratten 56 Tage vor der Verpaarung und während der Verpaarung 0, 100 oder 200 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag mit der Schlundsonde, die weiblichen Tiere 14 Tage vor und während der Verpaarung 0, 200 oder 400 mg/kg KG und Tag. Das Trikresylphosphat enthielt weniger als 9 % Tri-o-kresylphosphat. Die Tiere der jeweils niedrigen Dosisgruppe wurden miteinander verpaart, ebenso wie die der hohen Dosisgruppe. Trikresylphosphat führte bei beiden Dosierungen zu morphologischen Veränderungen in Hoden und Ovarien, vermindertem Fertilitätsindex und verminderter Wurfgröße (Carlton et al. 1987). Unklar bleibt, auf welche Dosen bei welchem Geschlecht die Effekte auf die Fertilität jeweils zurückzuführen sind. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer weiteren nicht im Original vorliegenden unveröffentlichten Verpaarungsstudie an F344-Ratten beinhaltete die Testsubstanz eine beträchtliche Menge von Zusatzstoffen (ECHA 2019). Sie wird daher ebenfalls nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer kontinuierlichen Verpaarungsstudie mit CD1-Mäusen waren ab der niedrigsten Dosis von 62,5 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag Veränderungen der Spermienparameter und eine Atrophie der Hodenkanälchen zu sehen, ab 124 mg/kg KG und Tag waren die Zahl der Würfe pro Verpaarung, das Verhältnis lebend geborener Nachkommen pro Wurf und das mittlere Gewicht der Nachkommen statistisch signifikant vermindert. In einer Überkreuz-Verpaarung zeigte sich, dass die Fertilität sowohl bei den männlichen, als auch bei den weiblichen exponierten Tieren bei Verpaarung mit unbehandelten Kontrolltieren vermindert war (Chapin et al. 1988). Es ergab sich ein NOAEL für Effekte auf männliche und weibliche Fertilität und perinatale Toxizität von 62,5 mg/kg KG und Tag.

Tab. 4 Studien zur Fertilität mit Trikresylphosphat

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Long Evans, 12 ♂/24 ♀	1-Generationen-Studie , nicht nach Prüfrichtlinie, ♂: 0, 100, 200 mg/kg KG u. Tag, 56 Tage vor Verpaarung u. während 10-tägiger Verpaarungszeit, ♀: 0, 200, 400 mg/kg KG u. Tag, 14 Tage vor Verpaarung bis 21. Laktationstag, Schlundsonde, Vehikel: Maiskeimöl, < 9 % TOCP, k. w. A.	Verpaarung der ♂ Tiere der 100-mg/kg- mit den ♀ Tieren der 200-mg/kg-Gruppe u. der ♂ Tiere der 200-mg/kg- mit den ♀ Tieren der 400-mg/kg-Gruppe; ♂ F0: ab 100 mg/kg KG: Zahl morphologisch anormaler Spermien dosisabhängig 3-fach bzw. 10-fach ↑; 200 mg/kg KG: Spermienkonzentration auf 65 % ↓, Spermienmotilität auf 4 % ↓, progressive lineare Spermienbewegung auf 5 % ↓, Nebenhodengew. ↓, minimal bis leicht: Degenerationen u. Nekrosen in Samenkanälchen, Hypospermie in Nebenhoden, Zahl degenerierter u. unreifer Spermien in Samenkanälchen u. Nebenhoden ↑, Granulome früher Spermienstadien; ♀ F0: 0 mg/kg KG: Anzahl an Würfen 22/24; 200 mg/kg KG: Anzahl an Würfen 9/24; 400 mg/kg KG: Anzahl an Würfen 1/24 mit 3 Nachkommen, die bis 5. Lebenstag starben (keine Milch im Magen, unklar ob Muttertiere keine Milch gaben oder Saug-Problem), Wurfgröße u. Überleben der Nachkommen ↓, Zahl an Follikeln ↑, Zahl an Corpora lutea ↑, diffuse vakuoläre zytoplasmatische Veränderungen in Ovarien-Interstitialzellen; F1: kein Einfluss auf Feten-KG od. Entwicklungsparameter der Nachkommen; Studie wird nicht zur Bewertung herangezogen weil unklar ist, ob der Effekt auf die Würfe durch die Behandlung der männlichen oder weiblichen Tiere (mit nicht denselben Dosierungen) zurückzuführen ist	Carlton et al. 1987

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 20/40 ♂/20/40 ♀	bis 135 Tage, 0, 400 mg/kg KG u. Tag, Zusatzstoffe ^{a)} aber kein TOCP, 1. Verpaarung: Exposition 7 Tage vor u. 63 Tage Verpaarungszeit u. 28 Tage (20 Paare), 2. Verpaarung: Exposition 8 Tage Cross-over-Mating, ♂ Nekropsie, ♀ Exposition bis nach Wurf, Schlundsonde, Vehikel: Sesamöl	da Zahl der Würfe ↓: nach 63-Tage-Verpaarung exponierte ♂ u. ♀: Cross-over-Mating mit unbehandelten Tieren, Gruppe (1) unbehandelte 20 ♂ u. 20 ♀, (2) je 40 Vehikelkontroll-♂ u. exponierte ♀, (3) je 40 Vehikelkontroll-♀ u. exponierte ♂, 8-Tage-Verpaarungszeit mit Östruszykluskontrolle, 1. Verpaarung in 3 Phasen Tag 1–40, 41–61, 62–98, da Kontrolltiere jeweils am 40., 61. u. 98. Tag warfen, 400 mg/kg KG F0: Ende 2. Verpaarung terminales KG ↓, 2. Verpaarung Östruszyklus nicht beeinträchtigt, Fertilitätsindex ↓, 1. Phase 9/20 Würfe, 2. u. 3. Phase 0/20 Würfe, Nebennieren- u. Lebergew. ↑, Hoden- u. Nebenhodengew. ↓, Ovargew. ↑, F1: Zahl lebender Nachkommen ↓, aufgrund der Zusatzstoffe kann die Studie nicht zur Bewertung von Trikresylphosphat herangezogen werden	ECHA 2019
Maus, CD1, 20 ♂/20 ♀	kontinuierliche Verpaarungsstudie, nicht nach Prüfrichtlinie, 3 Untersuchungsansätze: (1) 98-Tage kontinuierliche Verpaarung, (2) Cross-over-Mating, (3) Bestimmung der Fertilität der F1-Tiere, Gemisch von Trikresylphosphat-Isomeren ^{b)} im Futter, 0, 62,5; 124; 250 mg/kg KG u. Tag	kein NOAEL für Maternal- u. Paternaltoxizität; 62,5 mg/kg KG: NOAEL für Effekte auf ♂/♀ Fertilität u. perinatale Toxizität; ab 62,5 mg/kg KG: F0: LOAEL; Hypertrophie der Zona fasciculata u. braune Degenerationen von Zellen der Juxtamedullärzone in Nebennieren: Zahl ↑ (♂) u. Schweregrad ↑ (♂, ♀), Spermienmotilität ↓, Hoden- u. Nebenhodengew. ↓, Atrophie Hodenkanälchen (Foci verminderter Keimzellzahl bis bilateraler Verlust von Keimzellen); F1: Verpaarung innerhalb der Dosisgruppe mit Nicht-Geschwistern, Verpaarungs- u. Fertilitätsindex Trend ↓, Zahl lebender Nachkommen nicht statistisch signifikant ↓, mittleres KG (♀) 6% ↓, Hoden- u. Nebenhodengew. ↓, Spermienmotilität ↓, Zahl abnormaler Spermien ↑, histopathologische Veränderungen (k. w. A) nur in Nebennieren (♂, ♀); ab 124 mg/kg KG: F0: u. F1: Zahl lebender Nachkommen statistisch signifikant ↓, mittleres KG (♀) 9% ↓, Zahl abnormaler Spermien ähnlich wie Kontrolle; 250 mg/kg KG: F0: kraftlose Hinterbeine (♀), KG p. p. ↓ (♀), Zahl lebender Jungtiere/Muttertier ↓, Verpaarung mit unbehandeltem anderen Partner: Fertilität bei ♀ u. ♂ ↓, Zahl der Verpaarungen gleich, aber Fertilitätsindex ↓, Nachkommen/Wurf u. lebende Jungtiere ↓, Nieren-/Nebennierengew. (♀) ↓, Hoden- u. Nebenhodengew. ↓, Spermienmotilität u. -konzentration ↓, Zahl Spermienanomalien ↑, keine histopathologischen Veränderungen in Prostata, Samenblase, Ovarien, Uterus, Vagina, Leber, Nieren, F0 je öfter verpaart, desto mehr tote Jungtiere/Wurf, 250 mg/kg KG: tote Jungtiere im 1. Wurf, 124 mg/kg KG: tote Jungtiere in beiden letzten Würfen, Fertilitätsindices F0: 97%, 95%, 100%, 89%; F1: zu wenig überlebende Nachkommen, daher keine F1-Untersuchungsgruppe	Chapin et al. 1988

^{a)} Zusammensetzung: 62 Gewichts% Tri-p- und Tri-m-kresylphosphat, 18 Gewichts% Kresylxylyl- und 18 Gewichts% Kresylethylphenylphosphat, kein o-Isomer nachgewiesen;

^{b)} Zusammensetzung: 20,6% Tri-m-Isomer; 3,9% Tri-p-Isomer; <0,1% Tri-o-Isomer, insgesamt 74,9% reine oder gemischte o-, m- und p-Kresylisomere, Rest bestehend aus Dikresylphenyl-, Di- und Tri-kresylxylylphosphaten;
p. p.: nach der Geburt; TOCP: Tri-o-kresylphosphat

Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane

Eine diffuse Spermatogenese in den Hoden wurde ab 2900 mg/kg KG und Tag in der 16-tägigen Schlundsondenstudie an männlichen F344-Ratten festgestellt. Bei F344-Ratten wurden nach 13-wöchiger Schlundsondengabe ab 400 mg

Trikresylphosphat/kg KG und Tag Atrophien der Hodenkanälchen beobachtet. Am gleichen Stamm führte auch die 13-wöchige Gabe mit dem Futter ab 430 mg/kg KG und Tag zu diesem Effekt. In der 2-Jahre-Fütterungsstudie an männlichen F344-Ratten wurden bis zur höchsten Dosis von 13 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane gesehen (Tabelle 3; NTP 1994).

Wie bereits oben erwähnt, kam es in der kontinuierlichen 98-Tage-Verpaarungsstudie an CD1-Mäusen ab 62,5 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag zu einer Atrophie der Hodenkanälchen sowie zu verminderter Spermienmotilität und erniedrigten Hoden- und Nebenhodengewichten (Chapin et al. 1988). Alle weiteren Studien an B6C3F1-Mäusen ergaben keine Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane (Tabelle 3; NTP 1994).

Effekte auf die weiblichen Reproduktionsorgane

In der 13-wöchigen Fütterungsstudie führte Trikresylphosphat ab 65 mg/kg KG und Tag und in der 13-wöchigen Schlundsondenstudie ab 50 mg/kg KG und Tag zu erhöhten Inzidenzen und zunehmendem Schweregrad von Hyperplasien der Interstitialzellen in den Ovarien von weiblichen F344-Ratten. Dieser Effekt trat in der 2-Jahre-Fütterungsstudie mit dem gleichen Tierstamm bei der höchsten Dosis von 15 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag ebenfalls auf. Der NOAEL für diesen Effekt lag bei 7 mg/kg KG und Tag (Tabelle 3; NTP 1994).

In einer 13-wöchigen Schlundsondenstudie kam es ab der niedrigsten Dosis von 50 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag bei den weiblichen B6C3F1-Mäusen zu einer Erhöhung der Inzidenz und des Schweregrades von Hyperplasien der Interstitialzellen in den Ovarien. In der 13-wöchigen Fütterungsstudie wurde der Effekt ab 230 mg/kg KG und Tag beobachtet. Bei weiblichen CD1-Mäusen wurden in der kontinuierlichen 98-Tage-Verpaarungsstudie bei bis zu 250 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag keine Effekte auf die Ovarien festgestellt (Chapin et al. 1988) und in der 2-Jahre-Fütterungsstudie an weiblichen B6C3F1-Mäusen bei bis zu 37 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag ebenfalls nicht (Tabelle 3; NTP 1994).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten Entwicklungstoxizitätsstudie erhielten je 25 weibliche Sprague-Dawley-Ratten vom 0. bis zum 19. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde 0, 20, 100, 400 oder 750 mg „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat/kg KG und Tag in Maiskeimöl und wurden 1:1 mit einem unbehandelten männlichen Tier verpaart. Die eingesetzte Substanz war Kronitex®-Trikresylphosphat. Am 20. Trächtigkeitstag erfolgte die Untersuchung. Bei den Muttertieren wurde ab 100 mg/kg KG und Tag nach der Substanzgabe häufiger Salivation beobachtet. Ab 400 mg/kg KG und Tag trat gesträubtes Fell und Haarverlust und verminderte Körpergewichtszunahme und bei 750 mg/kg KG und Tag verminderter Futterkonsum auf. Bei der höchsten Dosis wurde mit einer um 35 % erniedrigten Körpergewichtszunahme erhebliche Maternaltoxizität festgestellt. Bei 400 mg/kg KG und Tag kam es bei elf (44 %) bzw. bei 750 mg/kg KG und Tag bei zehn Tieren (40 %) zu einem starken Verschütten von Futter. Die Autoren sahen diesen Effekt als substanzbedingt an, wobei die toxikologische Bedeutung unklar bleibt. Die Mittelwerte der Fetengewichte wurden mittels Kovarianzanalyse daraufhin ausgewertet, ob die Wurfgröße als Kovariate in die Signifikanzberechnung einzubeziehen ist. Bei den Gewichten der männlichen Feten war dies nicht der Fall und der paarweise Vergleich der Dosisgruppen mit der Kontrollgruppe ergab statistisch signifikante Unterschiede der Fetengewichte bei 20, 400 und 750 mg/kg KG und Tag (Tabelle 5). Dagegen erwies sich die Wurfgröße als Kovariate bei den Gewichten der weiblichen Feten und den Gewichten der weiblichen und der männlichen Feten zusammen. Diese Fetengewichte wurden daher im Modell mit der Wurfgröße als Kovariate ausgewertet und waren in allen Dosisgruppen statistisch signifikant unterschiedlich zur Kontrolle (Dunnett-Test). Bei 750 mg/kg KG und Tag wurden vermehrt nicht bzw. nicht komplett ossifizierte Knochen (Schädel und Sternebrae) beobachtet. Todesfälle traten nicht auf. Die durchschnittliche Anzahl an Corpora lutea, Implantationsstellen, Feten und Resorptionen sowie das Geschlechterverhältnis waren im Vergleich zur Kontrolle ähnlich. Das galt auch für die Indices für Prä- und Postimplantationsverluste. Trikresylphosphat wirkte in dieser Untersuchung nicht teratogen. Da das durchschnittliche Fetengewicht ab der niedrigsten Dosierung von 20 mg/kg KG und Tag vermindert war, lag der LOAEL nach Ansicht der Autoren für Entwicklungstoxizität bei 20 mg/kg KG und Tag (MPI Research Inc 2004). Die Abnahme des durchschnittlichen Fetengewichts von etwa 5 % in den beiden niedrigen Dosisgruppen zeigt

keine Dosisabhängigkeit und wird als marginaler, nicht adverser Effekt im Bereich der biologischen Variabilität angesehen. Eine deutliche Erniedrigung des Fetengewichtes beginnt bei 400 mg/kg KG und Tag. Diese geht mit einer reduzierten Körpergewichtszunahme der Muttertiere einher. Daher wird der NOAEL für Entwicklungstoxizität auf 100 mg/kg KG und Tag festgesetzt. Der NOAEL für Maternaltoxizität beträgt 20 mg/kg KG und Tag.

Tab. 5 Ausgewählte Parameter der Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten (MPI Research Inc 2004)

Dosis (mg/kg KG u. Tag)	0	20	100	400	750
Durchschnittliches Fetengewicht, ♂ (g)	3,84 ± 0,240	3,62 ± 0,210*	3,67 ± 0,212	3,50 ± 0,315**	3,16 ± 0,280**
Veränderung		-5,7 %	-4,4 %	-8,9 %	-17,7 %
Durchschnittliches Fetengewicht, ♀ (g)	3,68 ± 0,238	3,45 ± 0,207**	3,50 ± 0,192*	3,31 ± 0,338**	2,99 ± 0,254**
Veränderung		-6,3 %	-4,9 %	-10,1 %	-18,8 %
Durchschnittliches Fetengewicht, ♂, ♀ (g)	3,76 ± 0,239	3,54 ± 0,198**	3,58 ± 0,203*	3,41 ± 0,315**	3,07 ± 0,252**
Veränderung		-5,9 %	-4,8 %	-9,3 %	-18,4 %
Wurfgröße pro Muttertier	13,9 ± 2,08	13,8 ± 2,27	14,3 ± 2,01	13,2 ± 2,98	15,3 ± 2,14
Durchschnittliche KG-Zunahme Muttertier (g)	146,6 ± 17,76	141,8 ± 19,07	146,6 ± 24,76	126,5 ± 25,74**	94,9 ± 23,80**
Veränderung		-3,3 %	0,0 %	-13,7 %	-35,3 %

* p < 0,05; ** p < 0,01

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Trikresylphosphat war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in Konzentrationen von bis zu 10 000 µg/Platte nicht mutagen in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538. Ab 3300 µg/Platte kam es zu Präzipitation der Testsubstanz. Eingesetzt wurde das Isomerengemisch aus 79 % Trikresylphosphat (21 % Tri-m-kresylphosphat, 4 % Tri-p-kresylphosphat, < 0,1 % Tri-o-kresylphosphat, andere Trikresylphosphate nicht bestimmt) und 18 % Dikresylphosphat (NTP 1994).

Trikresylphosphat (k. w. A.) war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems von 0,01 bis 10 µl/Platte nicht mutagen in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie in Saccharomyces cerevisiae D4 (Mobil Oil Corp 1982).

In Maus-Lymphomzellen traten in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems von bis zu 0,01 µl Trikresylphosphat/ml keine Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatid-Austausche auf. Bis 1000 µg/ml wurden keine Chromosomenaberrationen in der V79-Lungenfibroblasten-Zelllinie des Chinesischen Hamsters beobachtet. Eingesetzt wurde das Isomerengemisch aus 79 % Trikresylphosphat (21 % Tri-m-kresylphosphat, 4 % Tri-p-kresylphosphat, < 0,1 % Tri-o-kresylphosphat, andere Trikresylphosphate nicht bestimmt) und 18 % Dikresylphosphat (ECHA 2019; NTP 1994).

Nach NTP (1994) wurden bei bis zu 5000 µg/ml in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems keine Chromosomenaberrationen oder Schwesterchromatid-Austausche in kultivierten Ovarienzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) beobachtet. Eingesetzt wurde das Isomerengemisch aus 79 % Trikresylphosphat (21 % Tri-m-kresylphosphat, 4 % Tri-p-kresylphosphat, < 0,1 % Tri-o-kresylphosphat, andere Trikresylphosphate nicht bestimmt) und 18 % Dikresylphosphat.

Fazit: In den vorliegenden In-vitro-Untersuchungen war „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat weder mutagen noch klastogen.

Tab. 6 Genotoxizitätstest mit Trikresylphosphat in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 471	0,00001; 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1 mg Kronitex [®] -TCP ^{a)} /l (k. w. A.)	-	k. A.	-	-	ECHA 2019
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, OECD-Prüfrichtlinie 471	0,001; 0,01; 0,05; 0,1 und 1 µl Kronitex [®] -TCP 50/Platte	-	-	-	-	ECHA 2019
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 471	0,06; 0,32; 1,6; 3,2; 6,4 µl Kronitex [®] -TCP/Platte	-	-	-	-	ECHA 2019
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, Saccharomyces cerevisiae D4	0,01–10 µl/Platte	-	-	-	-	Mobil Oil Corp 1982
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	100, 333, 1000, 3333, 10 000 µg TCP ^{b)} /Platte	-	-	-	-	NTP 1994
SCE	Maus-Lymphomzellen	0,00063; 0,00125; 0,005; 0,01 µl TCP/ml	-	-	-	-	ECHA 2019
	CHO-Zellen	-m. A.: 0,05; 0,16; 0,5; 1,6; 5; 16 µg TCP ^{b)} /ml +m. A.: 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg TCP ^{b)} /ml	-	-m. A.: 16 µg/ml	-	-	NTP 1994
CA	V79 Zellen (Lungenfibroblasten Chinesischer Hamster), OECD-Prüfrichtlinie 473	1,37; 4,12; 12,35; 37,04; 111,1; 333,3; 1000 µg TCP/ml	-	ca. 50 % bei den drei höchsten Konzentrationen	-	-	ECHA 2019
	CHO-Zellen	-m. A.: 50, 160, 500, 1600, 5000 µg TCP ^{b)} /ml +m. A.: 160, 500, 1600, 5000 µg TCP ^{b)} /ml	-	-	-	-	NTP 1994

a) 0,07 % o-Isomere, 53 % m-Isomere, 27 % p-Isomere, 15 % andere (jeweils als entsprechender Kresolanteil angegeben);

b) 79 % Trikresylphosphat (21 % Tri-m-kresylphosphat, 4 % Tri-p-kresylphosphat, <0,1 % Tri-o-kresylphosphat, andere Trikresylphosphate nicht bestimmt) und 18 % Dikresylphosphat;

CA: Chromosomenaberration; k. A.: keine Angabe; SCE: Schwesterchromatid-Austausche; TCP: Trikresylphosphat

5.6.2 In vivo

Es liegen keine In-vivo-Untersuchungen mit „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat vor.

5.7 Kanzerogenität

Trikresylphosphat mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat wurde bis zu 24 Monate lang mit dem Futter in Dosen von 0, 3, 6 oder 13 mg/kg KG an männliche bzw. 0, 4, 7 oder 15 mg/kg KG an weibliche F344-Ratten oder in Dosierungen von 0, 7, 13 oder 27 mg/kg KG an männliche bzw. 0, 8, 18 oder 37 mg/kg KG an weibliche B6C3F1-Mäuse verabreicht. Überlebensrate, Körpergewichtsentwicklung und Futteraufnahme war in allen Gruppen ähnlich. Trikresylphosphat führte bis zur höchsten Dosis von 15 mg/kg KG und Tag bei Ratten bzw. 37 mg/kg KG und Tag bei Mäusen zu keiner erhöhten Inzidenz an Tumoren (NTP 1994).

6 Bewertung

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat vor. Neurotoxische Befunde bei Menschen nach Kontamination von Nahrungsmitteln mit Trikresylphosphat wurden auf die Aufnahme von o-Trikresylphosphat-haltigen-Isomeren zurückgeführt (siehe Begründung „Tri-kresylphosphat, Summe aller o-Isomeren“ (Hartwig und MAK Commission 2020)).

Die kritischen Effekte von „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat sind in 2-Jahre-Fütterungsstudien bei Ratten die verstärkt aufgetretenen zytoplasmatischen Vakuolisierungen in der Nebennierenrinde und eine Hyperplasie der Interstitialzellen der Ovarien. Bei Mäusen kommt es zu Ceroidpigmentierung in Leber und Nebennierenrinde.

MAK-Wert. Es liegen keine Daten beim Menschen vor, aus denen ein MAK-Wert abgeleitet werden kann.

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie mit täglicher Exposition von Ratten gegen bis zu 1000 mg/m³ einer Trikresylphosphat-Mischung als Aerosol tritt bei der höchsten Konzentration von 1000 mg/m³ eine verminderte Körpergewichtszunahme auf, die bei der mittleren Konzentration von 300 mg/m³ nicht beobachtet wird (Charles River Laboratories 2019). Da jedoch vor allem die Nerven und nicht alle Organe und Gewebe histopathologisch untersucht worden sind, insbesondere nicht die in der oralen Studie betroffenen Nebennieren und Ovarien, kann diese Studie nicht zur Ableitung des MAK-Wertes herangezogen werden.

Jedoch zeigt sich in den oralen 2-Jahre-Studien mit Trikresylphosphat, das weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat enthielt, bei weiblichen F344-Ratten bei der höchsten Dosis von 15 mg/kg KG und Tag eine Hyperplasie der Interstitialzellen der Ovarien und eine höhere Inzidenz an zytoplasmatischen Vakuolisierungen von Zellen der Nebennierenrinde. Die NOAEL beträgt 13 bzw. 7 mg/kg KG und Tag für männliche und weibliche Ratten.

Bei Mäusen liegt der NOAEL für männliche Tiere bei 7 mg/kg KG und Tag, ab 13 mg/kg KG zeigten sich in der Leber Ceroidpigmentierung, Foci und Veränderungen der Fettzellen. Bei weiblichen Tieren ist ab der niedrigsten Dosis von 8 mg/kg KG und Tag der Schweregrad der Ceroidpigmentierung von Zellen in der Nebennierenrinde dosisabhängig erhöht. Dieser Effekt ist ein normaler Altersbefund (Abschnitt 2.1), der bei weiblichen Mäusen durch die Substanzgabe beschleunigt wird. Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist fraglich, da dieser Befund bei Ratten nicht beobachtet wird. Ebenso ist unklar, ob dies ein adverser Effekt ist. Daher wird dieser Effekt nicht bei der Ableitung des MAK-Werts berücksichtigt.

Alle untersuchten Isomere werden von Ratten nach oraler Gabe gut resorbiert (NTP 1994). Daher wird für Ratte und Maus eine orale Aufnahme von 100 % angenommen.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 7 mg/kg KG und Tag für Ratten und Mäuse in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7 : 5), die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte bzw. Maus und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1 : 4 bzw. 1 : 7), die orale Resorption (100 % angenommen), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 17 bzw. 9,8 mg/m³. Für die Ableitung des MAK-Werts wird der niedrigere Wert herangezogen. Da dieser Wert aus Langzeituntersuchungen stammt, muss keine weitere Wirkungsverstärkung mit der Zeit angenommen werden. Nach Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1 : 2) wird für „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat ein MAK-Wert von 5 mg/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet. Bei einem Dampfdruck von 8×10^{-7} hPa ist die Sättigungskonzentration 0,01 mg/m³. Bei 5 mg/m³ liegt Trikresylphosphat also praktisch ausschließlich als Aerosol vor.

Spitzenbegrenzung. Der MAK-Wert wird von einer systemischen Wirkung abgeleitet. Daher erfolgt eine Spitzenbegrenzung nach Kategorie II. Da für „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat die Halbwertszeit nicht bekannt ist, wird der Basis-Überschreitungs-faktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe vom 0. bis zum 19. Trächtigkeitstag an Sprague-Dawley-Ratten wurde keine Teratogenität beobachtet. Ab der niedrigen-

ten Dosis von 20 mg/kg KG und Tag traten verminderte Fetengewichte auf (20, 100, 400, 750 mg/kg KG: 5,9 %; 4,8 %; 9,3 %; 18,4 %). Bei 750 mg/kg KG und Tag wurde eine verzögerte Ossifikation der Feten festgestellt. Der maternale NOAEL lag bei 20 mg/kg KG und Tag, ab 100 mg/kg KG und Tag trat häufiger Salivation auf (MPI Research Inc 2004). Die Abnahme des durchschnittlichen Fetengewichts von etwa 5 % in den beiden niedrigen Dosisgruppen, die in diesen Dosisgruppen auch nicht dosisabhängig ist, wird als marginaler, nicht adverser Effekt im Bereich der biologischen Variabilität angesehen. Eine deutliche Erniedrigung des Fetengewichts beginnt bei 400 mg/kg KG und Tag. Diese geht mit einer reduzierten Körpergewichtszunahme der Muttertiere einher. Daher wird der NOAEL für Entwicklungstoxizität auf 100 mg/kg KG und Tag festgesetzt.

In einer kontinuierlichen Verpaarungsstudie mit Fütterungsgabe an CD1-Mäusen kam es in der F0- und F1-Generation ab 124 mg/kg KG und Tag zu einer erniedrigten Anzahl lebender Nachkommen pro Wurf. Ab der niedrigsten Dosis von 62,5 mg/kg KG und Tag traten in der F0- und F1-Generation histopathologische Effekte an den Nebennieren und an den Hoden auf (Chapin et al. 1988). Der NOAEL für perinatale Toxizität lag bei 62,5 mg Trikresylphosphat/kg KG und Tag.

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL von 100 und 62,5 mg/kg KG in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden die gleichen Parameter wie oben („MAK-Wert“) berücksichtigt. Nur bei der kontinuierlichen Verpaarungsstudie wird die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition am Arbeitsplatz berücksichtigt. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen für die Luft am Arbeitsplatz von 175 bzw. 88 mg/m³, die einen 35- bzw. 18-fachen Abstand zum MAK-Wert von 5 mg/m³ haben. Da die Abstände der NOAEL für Entwicklungstoxizität bzw. perinatale Toxizität zum MAK-Wert ausreichend groß sind, wird „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. In 2-Jahre-Fütterungsstudien mit Trikresylphosphat mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat traten bis 15 mg/kg KG und Tag bei F344-Ratten bzw. bei bis zu 37 mg/kg KG und Tag bei B6C3F1-Mäusen keine erhöhten Tumorinzidenzen auf. Es erfolgt keine Einstufung von „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat in eine der Kategorien für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. In den vorliegenden In-vitro-Untersuchungen war „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat nicht mutagen in *Salmonella typhimurium*, führte nicht zu Schwesterchromatid-Austauschen in Maus-Lymphomzellen oder Chromosomenaberrationen in V79-Lungenfibroblasten oder CHO-Zellen. In-vivo-Untersuchungen fehlen. Trikresylphosphat mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % Tri-o-kresylphosphat war in Kanzerogenitätsstudien mit Ratten und Mäusen negativ. „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat wird nicht in eine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Die quantitative Untersuchung zum dermalen Flux von „o-Isomeren-freiem“ Trikresylphosphat kann nicht zur Bewertung herangezogen werden, da die Rezeptorlösung 40 % Ethanol enthielt und den Flux somit künstlich erhöht. Sowohl die Ergebnisse einer experimentellen Studie mit unverdünntem Tri-o-kresylphosphat als auch die mathematischen Modelle für gesättigte wässrige Lösungen weisen auf einen geringen dermalen Flux im µg/cm²/Stunde-Bereich hin. Aus der Anwendung der Modelle auf die Nicht-o-Isomere des Trikresylphosphats ergeben sich ebenfalls niedrige Fluxe, die eine maximale Gesamtaufnahme von 2,6 mg unter Standardbedingungen abschätzen lassen. Die vom MAK-Wert von 5 mg/m³ E abgeleitete systemisch tolerable Menge pro Arbeitstag beträgt 50 mg. Die mögliche dermale Aufnahme von maximal 2,6 mg liegt erheblich unter diesem Wert, so dass „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Trikresylphosphat sind nur wenige klinische Befunde verfügbar. Ein Local Lymph Node Assay lieferte ein nicht eindeutig interpretierbares, grenzwertig positives Ergebnis, das auf ein allenfalls sehr gering ausgeprägtes hautsensibilisierendes Potential hindeutet. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden, zum Teil widersprüchlichen Daten eine kontaktsensibilisierende Wirkung von Trikresylphosphat nicht hinreichend ableiten. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar. Es erfolgt daher für „o-Isomeren-freies“ Trikresylphosphat weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2016) Triortho-cresyl phosphate, CAS number 78-30-8. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH
- Aldridge WN, Barnes JM (1961) Neurotoxic and biochemical properties of some triaryl phosphates. *Biochem Pharmacol* 6: 177–188. DOI: [10.1016/0006-2952\(61\)90162-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90162-9)
- Alomar A, Conde-Salazar L, Romaguera C (1985) Occupational dermatoses from cutting oils. *Contact Dermatitis* 12: 129–138. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1985.tb01081.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1985.tb01081.x)
- Alpert M (1953) Hormonal induction of deposition of ceroid pigment in the mouse. *Anat Rec* 116: 469–493. DOI: [10.1002/ar.1091160407](https://doi.org/10.1002/ar.1091160407)
- de Boer EM, van Ketel WG, Bruynzeel DP (1989) Dermatoses in metal workers. *Contact Dermatitis* 20: 280–286. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1989.tb03146.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb03146.x)
- Camarasa JG, Serra-Baldrich E (1992) Allergic contact dermatitis from triphenyl phosphate. *Contact Dermatitis* 26: 264–265. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1992.tb00241.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb00241.x)
- Carlsen L, Andersen KE, Egsgaard H (1986) Triphenyl phosphate allergy from spectacle frames. *Contact Dermatitis* 15: 274–277. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1986.tb01367.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01367.x)
- Carlton BD, Basaran AH, Mezza LE, Smith MK (1987) Examination of the reproductive effects of tricresyl phosphate administered to Long-Evans rats. *Toxicology* 46: 321–328. DOI: [10.1016/0300-483x\(87\)90212-5](https://doi.org/10.1016/0300-483x(87)90212-5)
- Chapin RE, George JD, Lamb JC 4th (1988) Reproductive toxicity of tricresyl phosphate in a continuous breeding protocol in Swiss (CD-1) mice. *Fundam Appl Toxicol* 10: 344–354. DOI: [10.1016/0272-0590\(88\)90320-x](https://doi.org/10.1016/0272-0590(88)90320-x)
- Charles River Laboratories (2019) A 90 day nose-only inhalation subchronic neurotoxicity study with a 28-day recovery period in Sprague Dawley rats. Laboratory Proj. ID 00012447, 19 Feb 2019, Ashland, OH, unveröffentlicht
- Crépy M-N, Langlois E, Mélin S, Descatha A, Bensefa-Colas L, Jonathan A-M, Ameille J (2014) Tricresyl phosphate in polyvinylchloride gloves: a new allergen. *Contact Dermatitis* 70: 325–328. DOI: [10.1111/cod.12213](https://doi.org/10.1111/cod.12213)
- De Nola G, Kibby J, Mazurek W (2008) Determination of ortho-cresyl phosphate isomers of tricresyl phosphate used in aircraft turbine engine oils by gas chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1200: 211–216. DOI: [10.1016/j.chroma.2008.05.035](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.05.035)
- Duarte DJ, Rutten JMM, van den Berg M, Westerink RHS (2017) In vitro neurotoxic hazard characterization of different tricresyl phosphate (TCP) isomers and mixtures. *Neurotoxicology* 59: 222–230. DOI: [10.1016/j.neuro.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.02.001)
- ECHA (2019) Information on registered substances. Dataset on tris(methylphenyl) phosphate (CAS Number 1330-78-5), joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 28 Jul 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16010/1>, abgerufen am 22 Aug 2019
- ECHA (2020) Information on registered substances. Dataset on triphenyl phosphate (CAS Number 115-86-6), joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 23 May 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15972>, abgerufen am 22 Jul 2020
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635. DOI: [10.1002/ajim.4700170507](https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507)
- FMC Corp (1979) Acute inhalation toxicity study in rats exposed to Kronitex TCP. NTIS/OTS0519262. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0519262.xhtml>, abgerufen am 27 Aug 2019
- FMC Corp (1995) Support: trikresylphosphate/Durad 125L – acute delayed neurotoxicity study in hens. NTIS/OTS05721641. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS05721641.xhtml>, abgerufen am 27 Okt 2017
- Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 51: 118–130. DOI: [10.1111/j.0105-1873.2004.00416.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00416.x)
- Grimalt R, Romaquera C, Vilaplana J (2009) Allergic contact dermatitis from tricresyl phosphate. *Dermatitis* 20: 297–298. DOI: [10.2310/6620.2009.09023](https://doi.org/10.2310/6620.2009.09023)
- Hartwig A, MAK Commission (2016) Triphenylphosphat, isopropyliert. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 1: 1997–2043. DOI: [10.1002/3527600418.mb6893741d0061](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6893741d0061)
- Hartwig A, MAK Commission (2020) Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere. MAK-Begründung. *MAK Collect Occup Health Saf* 5: Doc050. DOI: [10.34865/mb7830d5_3or](https://doi.org/10.34865/mb7830d5_3or)
- Hausherr V, Schöbel N, Liebinga J, van Thriel C (2017) Assessment of neurotoxic effects of tri-cresyl phosphates (TCPs) and cresyl saligenin phosphate (CBDP) using a combination of in vitro techniques. *Neurotoxicology* 59: 210–221. DOI: [10.1016/j.neuro.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.005)

- Henschler D (1958) Die Trikresylphosphatvergiftung. Experimentelle Klärung von Problemen der Ätiologie und Pathogenese. *Klin Wochenschr* 14: 663–674. DOI: [10.1007/BF01488746](https://doi.org/10.1007/BF01488746)
- Lewalter J (1986) Acetylcholinesterase-Hemmer. In: Lehnert G, Henschler D (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*, 3. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb0astrinhd0003](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb0astrinhd0003)
- Henschler D (Hrsg) (1990) Triphenylphosphat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 16. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb11586kskd0016](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11586kskd0016)
- Hjorth N (1964) Contact dermatitis from cellulose acetate film. *Berufsdermatosen* 12: 86–100
- Hodge HC, Sterner JH (1943) The skin absorption of triorthocresyl phosphate as shown by radioactive phosphorus. *J Pharmacol Exp Ther* 79: 225–234
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 37: 301–302. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1997.tb02474.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb02474.x)
- Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79: 296–300. DOI: [10.1080/000155599750010706](https://doi.org/10.1080/000155599750010706)
- Kayser D, Schlede E (Hrsg) (2001) Trikresylphosphat. In: *Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung*. Urban & Vogel, München
- van Ketel W (1974) Plastics and glues. *Contact Dermatitis Newslett* 16: 470–471
- Latendresse JR, Azhar S, Brooks CL, Capen CC (1993) Pathogenesis of cholesteryl lipidosis of adrenocortical and ovarian interstitial cells in F344 rats caused by tricresyl phosphate and butylated triphenyl phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 122: 281–289. DOI: [10.1006/taap.1993.1197](https://doi.org/10.1006/taap.1993.1197)
- Mobil Oil Corp (1982) Combined report on oral LD₅₀ in rats, acute dermal toxicity in rabbits, mutagenicity in the Ames salmonella/microsome plate test, ocular irritation in rabbits, primary dermal irritation, acute inhalation toxicity in albino rats. NTIS/OTS0206125. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206125.xhtml>, abgerufen am 27 Okt 2017
- MPI Research Inc (2004) An oral prenatal developmental toxicity study of tricresyl phosphate in rats. Study No. 1038-003, 23 Nov 2004, MPI Research Inc, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2017) Cresyl phosphate isomers – tri-meta and tri-para isomers: Human health tier II assessment. IMAP Group Assessment Report 30 Jun 2017, Government Australia. https://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0005/94226/Cresyl-phosphate-isomers-tri-meta-and-tri-para-isomers_Human-health-tier-II-assessment.pdf, abgerufen am 18 Dez 2017
- NLM (National Library of Medicine) (2017 a) Tricresyl phosphate. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1330-78-5>, abgerufen am 03 Jan 2017
- NLM (National Library of Medicine) (2017 b) Tri-o-cresyl phosphate. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/78-30-8>, abgerufen am 03 Jan 2017
- Nomeir AA, Abou-Donia MB (1986) Studies on the metabolism of the neurotoxic tri-o-cresyl phosphate, distribution, excretion, and metabolism in male cats after a single, dermal application. *Toxicology* 38: 15–33. DOI: [10.1016/0300-483x\(86\)90169-1](https://doi.org/10.1016/0300-483x(86)90169-1)
- Norris P, Storrs FJ (1990) Allergic contact dermatitis to adhesive bandages. *Dermatol Clin* 8: 147–152. DOI: [10.1016/S0733-8635\(18\)30540-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(18)30540-0)
- NTP (National Toxicology Program) (1994) Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS-No. 1330-78-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage and feed studies). TR 433. NTP, Bethesda, MD. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr433.pdf, abgerufen am 04 Apr 2017
- Pegum JS (1966) Contact dermatitis from plastics containing tri-aryl phosphates. *Br J Dermatol* 78: 626–631. DOI: [10.1111/j.1365-2133.1966.tb12163.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1966.tb12163.x)
- Pharmaron UK Limited (2018) OECD 428: Tri-[ring-U-¹⁴C]-cresyl phosphate in vitro dermal penetration study. Study No. CMT/01, 22 Nov 2018, Rushden, unveröffentlicht
- Sigma-Aldrich (2020) Safety data sheet tritoyl phosphate, CAS No. 1330-78-5. Version 6.1, revision date 01/05/2020. <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=DE&language=en&productNumber=268917&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2F268917%3Flang%3Den>, abgerufen am 22 Jul 2020
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to plastics and glue series. *Contact Dermatitis* 32: 346–351. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1995.tb00623.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1995.tb00623.x)
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11: 19–31. DOI: [10.1080/15459624.2013.831983](https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983)

Winder C, Balouet J-C (2002) The toxicity of commercial jet oils. Environ Res 89: 146–164. DOI: [10.1006/enrs.2002.4346](https://doi.org/10.1006/enrs.2002.4346)

Wolkoff P, Crump DR, Harrison PT (2016) Pollutant exposures and health symptoms in aircrew and office workers: is there a link? Environ Int 87: 74–84. DOI: [10.1016/j.envint.2015.11.008](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.11.008)