

Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere

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, o-Isomere, Neurotoxizität, OPIDN, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Spitzenbegrenzung, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität, Hautresorption

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated tricresyl phosphate, sum of all ortho isomers [78-30-8], considering all toxicological end points.

The ortho isomers of tricresyl phosphate can cause organophosphate-induced delayed neuropathy (OPIDN), while the para and meta isomers do not severely affect the CNS.

In the past, thousands of people have suffered from delayed neuropathy in the legs caused by the consumption of food or beverages contaminated with ortho-tricresyl phosphate. In spite of the numerous reports of human poisoning, these data are insufficient to derive a dose-response relationship and to determine a maximum concentration at the workplace (MAK value). The neurotoxic effects of ortho-tricresyl phosphates were demonstrated also in hens and cats, while rodents showed only slight effects with a different mechanism of action. Dermal subchronic treatment with tri-ortho-cresyl phosphate produced hindlimb weakness in cats with a no observed adverse effect level (NOAEL) of 0.5 mg/kg body weight and day, resulting in a MAK value of 0.01 ml/m³. Investigations in hens show that the relative potency of mono-ortho-tricresyl phosphate, di-ortho-tricresyl phosphate and tri-ortho-tricresyl phosphate to induce OPIDN is 10:5:1. Therefore, a MAK value of 0.001 ml/m³ has been established for the sum of all ortho-tricresyl phosphate isomers, as all three ortho isomers are assumed to be present in technical tricresyl phosphate.

Tricresyl phosphate, sum of all ortho isomers, is classified in Pregnancy Risk Group D because sufficient data for developmental toxicity are not available.

Carcinogenicity studies are not available. In rats, DNA adducts were detected in the liver, kidneys, lung and heart after oral application of tri-ortho-cresyl phosphate. Therefore, ortho-tricresyl phosphates are classified in Carcinogen Category 3 B for suspected carcinogens.

The ortho-tricresyl phosphates are not regarded as mutagenic in germ cells. Skin contact is suspected to contribute to systemic toxicity and ortho-tricresyl phosphates are designated with “H”. Studies of the sensitization potential are not available.

Citation Note:

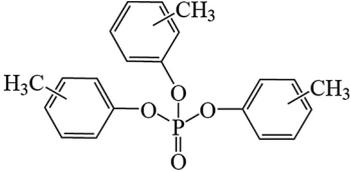
Hartwig A, MAK Commission. Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Okt;5(3):Doc050. DOI: [10.34865/mb7830d5_3or](https://doi.org/10.34865/mb7830d5_3or)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

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)	0,001 ml/m³ (ppm) \approx 0,015 mg/m³ a)
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption (2019)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2019)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	o-Trikresylphosphatee o-Tritolylphosphate
Chemische Bezeichnung	Tris(2-methylphenyl)phosphat für das Tri-o-Isomer
CAS-Nr.	78-30-8 für das Tri-o-Isomer
Formel	 <p>o-o-o, o-o-m, o-o-p, o-m-m, o-m-p, o-p-p</p>
Molmasse	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P 368,37 g/mol
Schmelzpunkt	Tri-o-Isomer: 11 °C (IFA 2018)
Siedepunkt bei 1013 hPa	Tri-o-Isomer: 410 °C (IFA 2018)
Dichte bei 20 °C	Tri-o-Isomer: 1,18 g/cm ³ (IFA 2018)
Dampfdruck bei 25 °C	Tri-o-Isomer: 0,000026 hPa (NCBI 2020)
log K _{OW}	Tri-o-Isomer: 6,34 (ber.; NLM 2020)
Löslichkeit	Tri-o-Isomer: 0,102 mg/l Wasser (ber.; NLM 2020)
1 ml/m³ (ppm) \approx 15,286 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,0654 ml/m³ (ppm)

a) für die Summe aller ortho-Isomere

Hinweis: Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Als o-Trikresylphosphatee werden hier Trikresylphosphate bezeichnet, bei denen mindestens ein Kresylrest eine Methylgruppe in ortho-Stellung aufweist.

Tri-o-kresylphosphat (häufig ToCP abgekürzt) ist das Tri-o-Isomer der Trikresylphosphate. Neben Tri-o-kresylphosphat gibt es zwei Di-o-trikresylphosphate (o-o-m und o-o-p) sowie drei Mono-o-trikresylphosphate (o-m-m, o-m-p und o-p-p) (Winder und Balouet 2002).

Technisches Trikresylphosphat (TCP) enthielt früher bis zu 30 % o-Trikresylphosphateisomere (ACGIH 2016), die überwiegend aus Mono- und Di-o-Isomeren bestehen (De Nola et al. 2008; Henschler 1958). Diese Trikresylphosphate führen häufiger zu Lähmungserscheinungen bei Hühnern, und es ergeben sich symptomatische und histologische Unterschiede im Vergleich zum reinen Tri-o-kresylphosphat (Henschler 1958). Die Mono- und Di-o-Isomere wirken stärker neurotoxisch als das Tri-o-Isomer.

Die o-Trikresylphosphate entstehen bei der Synthese von Trikresylphosphat (CAS-Nr.: 1330-78-5) aus Phosphoroxchlorid und technischem Kresol, das herkunftsbedingt eine Mischung von o-, m- und p-Kresol in unterschiedlichen Anteilen ist. Durch die Verwendung von Kresol mit möglichst geringen Mengen an o-Isomer wird versucht, den Gehalt von neurotoxischen o-Trikresylphosphaten zu minimieren (De Nola et al. 2008).

Im Folgenden wird bei den Gehaltsangaben immer Tri-o-kresylphosphat geschrieben, wenn die jeweilige Publikation es so benennt, auch wenn dieses Isomer nicht analytisch bestimmt wurde und zu vermuten ist, dass in einigen Fällen weitere o-Isomere in dem jeweiligen Material vorhanden sind. Es ist außerdem möglich, dass es sich nicht um das Tri-o-Isomer sondern um Mono- und Di-o-Isomere gehandelt hat, da die zur Analyse verwendete Verseifung des Trikresylphosphates (TCP) zu Phosphat und Kresol und die Messung des entstandenen o-Kresols keinen Rückschluss auf die Zahl der o-Kresylreste in einem Molekül Trikresylphosphat zulässt. Falls konkrete Angaben zu den Di- und Mono-o-Isomeren vorliegen, sind diese auch aufgeführt.

In ortho-Isomer-armen Trikresylphosphaten liegen die o-Isomere vorwiegend in Form von Mono-o-Isomeren vor (Henschler und Bayer 1958). Genaue Angaben zum Gehalt an Mono- und Di-o-trikresylphosphat sind kaum vorhanden.

Inzwischen ist in handelsüblichen Trikresylphosphat-Mischungen das Tri-o-Isomer nur mehr in Konzentrationen von maximal 0,07 Gew.-% enthalten (ECHA 2018). 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).

Eine Analyse des Trikresylphosphat-Isomerengemisches in Flugzeugturbinenöl ergab, dass die o-Trikresylphosphate ausschließlich als Mono-o-trikresylphosphate in Konzentrationen von 13 bis 150 mg/l Öl vorkamen (De Nola et al. 2008).

Schmieröle, wie Flugzeugturbinenöl, enthalten bis zu 3 % Trikresylphosphate, jedoch sind davon weniger als 1 % o-Isomere (Mackerer et al. 1999; van Netten 1998).

Bei dem Trikresylphosphat-Isomerengemisch handelt es sich um verschiedene Isomere von Trikresylphosphat, wobei ein bis drei m-Kresylphosphate (z. B. Tri-m-kresylphosphat CAS-Nr. 563-04-2), ein bis drei p-Kresylphosphate (z. B. Tri-p-kresylphosphat CAS-Nr. 78-32-0) und Spuren von o-Kresylphosphaten (z. B. Tri-o-kresylphosphat CAS-Nr. 78-30-8) enthalten sein können. Phosphotriester, die ausschließlich m- oder p-Isomere enthalten, haben keine neurotoxische Wirkung (Hartwig und MAK Commission 2020; NTP 1994).

Es existiert eine Vielzahl von Übersichtsarbeiten zum toxikologischen Wirkprofil von Tri-o-kresylphosphat: Berichte und Zusammenstellungen der ACGIH (2016), Nordic Expert Group (Sjögren et al. 2010), ECETOC (1998) und WHO (1990).

Tri-o-kresylphosphat ist geruchlos (Wolkoff et al. 2016).

Trikresylphosphat findet Verwendung als Flammschutzmittel, Weichmacher, in Beschichtungen und Farben, als Fotochemikalie, in Schmiermitteln, Fetten und Kühlschmiermitteln (ECHA 2018). Tri-o-kresylphosphat wirkt nicht als Insektizid. Es wurde früher als Weichmacher dem Polyvinylchlorid („Igelit“) zugesetzt.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Beim Menschen wirkt o-Trikresylphosphate neurotoxisch. Das beobachtete Syndrom ist eine Organophosphat-vermittelte Neuropathie, die verzögert auftritt („organophosphate-induced delayed neuropathy“, OPIDN) und in Abhängigkeit von der Schwere der Vergiftung einen irreversiblen Verlauf nehmen kann.

Diese Neuropathie wird auch in verschiedenen Tierspezies beobachtet. Die Symptome, der Verlauf und die Sensitivität dieser Erkrankung beim Menschen ähneln am stärksten den bei Hühnern und Katzen beobachteten Effekten. Nagetiere zeigen sich deutlich weniger sensitiv.

Nach 90 täglichen oralen Tri-o-kresylphosphat-Gaben an Hühner werden ab 2,5 mg/kg KG und Tag neurotoxische Symptome beobachtet. Die orale Aufnahme von 5 mg/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 180 Tagen führt bei Schafen zu einer Schwächung der Hinterbeine. Axonale Degenerationen treten bei beiden Spezies vor den klinischen Symptomen auf. Ratten zeigen nach 24-wöchiger oraler Applikation erst bei deutlich höheren Dosen ab 116 mg/kg KG neurotoxische Veränderungen, jedoch ohne funktionelle Störungen.

Dermal aufgetragenes Tri-o-kresylphosphat führt nach 90 Tagen bei Katzen zu Schwächen in den Beinen und Ataxien ab einer Dosis von 1 mg/kg KG und Tag sowie zu histopathologischen Veränderungen des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems ab einer Dosis von 5 mg/kg KG und Tag.

Eine Verabreichung von 2 g Flugzeugturbinenöl/kg KG und Tag mit einem 3%igen Trikresylphosphatgehalt an Hühner entspricht einer Aufnahme von 0,24 mg o-Trikresylphosphate/kg KG und führt nach zehn Wochen zu axonalen Degenerationen und Ataxie bei fast allen Tieren.

Tri-o-kresylphosphat zeigt nach oraler Gabe bei Ratten und Mäusen Effekte auf Hoden und Spermien.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Long-Evans-Hooded-Ratten mit der Behandlung vom 6. bis zum 18. Gestationstag tritt bis zur höchsten Dosis von 350 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag keine entwicklungsstoxische Wirkung auf. Bei der höchsten Dosis wird bei den Muttertieren eine erhöhte Mortalität beobachtet. In 2-Generationenstudien sind die Nachkommen weniger sensitiv bezüglich einer Acetylcholinesterase-Hemmung als die Muttertiere.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung des Tri-o-kresylphosphates liegen keine Befunde beim Menschen und keine Untersuchungen am Tier vor. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Tri-o-kresylphosphat gibt es ebenfalls nicht.

Tri-o-kresylphosphat wirkt mutagen im Salmonella-Mutagenitätstest mit dem Stamm TA100. Die Bildung von DNA-Addukten wird in vitro und in vivo beobachtet, weitere Untersuchungen fehlen.

Es liegen keine Studien zur Kanzerogenität vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die toxische Wirkung von Organophosphaten wie Tri-o-kresylphosphat wird auf eine Hemmung von Esterasen, insbesondere der neurotoxischen Esterasen (NTE), zurückgeführt, die über eine Phosphorylierung verläuft (Winder und Balouet 2002). Nur wenn das Trikresylphosphat in ortho-Stellung substituiert ist, kann eine OPIDN auftreten (NTP 1994).

Organophosphat-induzierte verzögerte Neuropathie (OPIDN)

Verzögerte Neurotoxizität ist definiert als verzögert einsetzende, anhaltende lokomotorische Ataxie als Ergebnis einer singulären, meist jedoch wiederholten Exposition gegenüber Organophosphaten. Es sind sowohl die sensorischen wie auch die motorischen Nervenfasern im zentralen und peripheren Nervensystem betroffen, mit der Folge einer distalen Neuropathie. Dieses Krankheitsbild kann mit einer Verzögerung von bis zu vier Wochen auftreten (Abou-Donia und Lapadula 1990).

OPIDN beginnt mit kribbelnden, brennenden Empfindungen, gefolgt von Taubheitsgefühlen und Schwäche in den distalen Extremitäten. Im Verlauf zeigen sich dann neuromuskuläre Blockaden, dadurch verursachte Muskelschwäche bis hin zur Paralyse der Extremitäten (vollständige Lähmung der motorischen Nerven). Eine Regeneration ist nur bei geringen Schädigungen möglich (Winder und Balouet 2002).

Der Verlauf der Krankheit nach einer akuten Vergiftung wurde beschrieben mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen am Beginn. Nach einer symptomfreien Zeit von 3 bis 28 Tagen trat ein scharfer, krampfähnlicher Schmerz in den Wadenmuskeln auf, der dann über Taubheit und Kribbeln in den Füßen (und Händen) innerhalb von einigen Stunden zu einer Muskelschwäche mit Lähmungserscheinungen in beiden Füßen führte. Nach weiteren ca. 10 Tagen zeigte sich auch eine Schwächung der Handmuskulatur und des Handgelenks, die jedoch meist nicht so dramatisch ausfiel wie bei den Füßen. Lähmungserscheinungen oberhalb des Ellbogens wurden nicht beobachtet. Sensorische Veränderungen wurden nur selten berichtet (König 1969; NIOSH 1978).

Nach Tri-o-kresylphosphat-Vergiftungen in Südafrika durch verunreinigtes Speiseöl zeigten einige Betroffene noch 18 Jahre später Symptome der OPIDN. Das zeigt, dass Tri-o-kresylphosphat zu irreversiblen Nervenschädigungen führen kann (Susser und Stein 1957).

Irreversible Schädigungen nach Tri-o-kresylphosphat-Vergiftung, deren Symptome noch Jahrzehnte später andauerten, betrafen in erster Linie die unteren Gliedmaßen (WHO 1990).

Autopsien beim Menschen zeigten eine einheitliche Degeneration der anterolateralen Spinalnerven, besonders der langen Bahnen. Zudem fanden sich als Folge der peripheren Neuropathien auch Atrophien der skelettalen Muskeln (ACGIH 2016). Bei nach Tri-o-kresylphosphat-Vergiftung verstorbenen Menschen zeigte sich ein Myelinscheidenzerfall der peripheren Nerven (Susser und Stein 1957). Die Gabe von Tri-o-kresylphosphat an Hunde, Affen, Katzen und Hühner führte ebenfalls zu einer Degeneration peripherer Nerven (Spinalnerven und Ischiasnerv). Beobachtet wurden Waller-Degenerationen der Axone und des Myelins in den distalen Teilen der großen Nervenbahnen (Abou-Donia 1993; Cavanagh 1954, 1964; Henschler 1958; WHO 1990).

Hühner und Katzen wiesen nach Tri-o-kresylphosphat-Gabe Degenerationen der langen supra-spinalen auf- und absteigenden Faserverbindungen des Lumbalmarkes auf (Beresford und Glees 1963).

Es wird eine Beteiligung von Ca^{2+} an der Nervendegeneration diskutiert, da die Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaM-Kinase II) nach Organophosphat-Gabe an Hühner für die Hyperphosphorylierungen der Neurofilamente verantwortlich zu sein scheint (ECETOC 1998; Gupta und Abou-Donia 1995).

Studien an Hühnern zeigten, dass an der Entstehung der OPIDN Hyperphosphorylierungen der Zytoskelettproteine, ein Anstieg der Cyclin-abhängigen Kinase 5 im Rückenmark und eine Abnahme von Neurofilamenten im Rückenmark und des Ischiasnervs beteiligt sind. Hyperphosphorylierungen zytoskelettaler Proteine führen bei gleichbleibender Aufnahmegeschwindigkeit in das Axon aufgrund einer erniedrigten Transportrate im Axon zu einer Akkumulation phosphorylierter Neurofilament-Aggregate in den zentralen und peripheren Axonen (Gupta und Abou-Donia 1993, 1995; Sjögren et al. 2010; Zhao et al. 2004).

Die Aktivierung des Ionenkanals TRPA1 (transient receptor potential cation channel, member A1) und der dadurch bedingte Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration durch Tri-o-kresylphosphat wird ebenfalls als Mediator der OPIDN angesehen (Ding et al. 2017). Eine Beteiligung von Lipiden an der durch Tri-o-kresylphosphat ausgelösten OPIDN kann nicht ausgeschlossen werden, da ein Anstieg des Cholesterins und eine 50%ige Abnah-

me der Triglyceride im Ischiasnerv nach oraler Tri-o-kresylphosphat-Gabe bei Hühnern beobachtet wurde. Die Phospholipid-Verteilung im Gehirn und im Ischiasnerv der Tiere war unverändert (Morazain und Rosenberg 1970; WHO 1990).

Neurotoxische Esterase (neuropathy target esterase, NTE)

Die Symptome der OPIDN werden u. a. auf die Inhibierung der NTE zurückgeführt (Emerick et al. 2010).

Tierversuche haben gezeigt, dass die irreversible Hemmung der NTE im Nervengewebe als ein Indikator für das Vorliegen einer OPIDN betrachtet werden kann. Die NTE-Aktivität im Nervengewebe korreliert mit der in Lymphozyten, auch beim Menschen. Es besteht allerdings kein Zusammenhang zwischen der Acetylcholinesterase (AChE)- und der NTE-Hemmung. Die NTE-Aktivität wird innerhalb von Stunden nach der Organophosphat-Exposition gehemmt. Mit einer Regenerations-Halbwertszeit von 3 bis 5 Tagen kann die lymphozytäre NTE hingegen schon beim Vorliegen erster klinischer Symptome wieder die ursprüngliche prä-Expositionsaktivität haben (Johnson 1974; Richardson 1992).

Die NTE ist ein Transmembran-Protein mit einer Größe von 150 kDa. Es ist auf der cytoplasmatischen Seite des Endoplasmatischen Retikulums verankert, wo es als Serin-Hydrolase die Deacylierung von Phosphatidylcholin und Lysophosphatidylcholin zu Glycerophosphocholin katalysiert. Die NTE ist ein Mitglied der 9-Protein-Familie „Patatin-like phospholipase domain-containing proteins“ (PNPLA1-9) und spielt eine Rolle bei der Membran-Lipid-Homöostase, dem Erhalt der Nervensystem-Integrität, der Zelldifferenzierung und der Embryonalentwicklung. Das Enzym besitzt eine katalytische und eine regulatorische Domäne, die der der Protein-Kinase A ähnelt (Akassoglou et al. 2004; Glynn 2005; Sogorb et al. 2016; Zhu et al. 2016).

Die Phospholipase-Aktivität der NTE, die Spaltung von Phosphatidylcholin zu Glycerophosphocholin und freien Fettsäuren, führt zu einer Reduktion der Phosphatidylcholin-Konzentration, was den konstitutiven Sekretionsweg der Nervenzellen erleichtert und so den Export von Material aus dem neuronalen Soma optimiert. Diese Assoziation zwischen der NTE-Aktivität und der Phosphatidylcholin-Synthese kommt nicht nur im neuronalen Soma, sondern auch in den distalen Axonen vor. Eine lokale Phosphatidylcholin-Homöostase ist möglicherweise auch essentiell für einen effizienten vesikulären Transport im Axon (Glynn 2013).

Die NTE besitzt ein Serin im aktiven Zentrum, das die Bindungsstelle für Organophosphate darstellt. Eine kovalente Phosphorylierung an diesem Serinrest im aktiven Zentrum hemmt die NTE und unterbricht damit den axoplasmatischen Transport. Es kommt zu einer Schwellung der Axone und zur Degeneration der Neuriten. Der Effekt kann in sensorischen oder motorischen Nerven sowohl im peripheren Nervensystem (PNS) als auch im zentralen Nervensystem (ZNS) auftreten. In Primärkulturen kortikaler Neuronen aus Mäuseembryonen reduzierte Tri-o-kresylphosphat bereits in mikromolaren Konzentrationen das Neuritenwachstum (siehe Abschnitt 5.8; Glynn 1999; Hausherr et al. 2014; Winder und Balouet 2002).

Die Inhibierung der NTE wird von vielen Autoren als sensitivster Endpunkt für die OPIDN angesehen (ECETOC 1998).

Die Beteiligung der Inhibierung der NTE an der OPIDN wird jedoch kontrovers diskutiert. Da das Enzym NTE neben den Nervenzellen in vielen weiteren Gewebetypen vorkommt, ist der Mechanismus der OPIDN über eine ausschließliche Inhibierung der NTE schwer zu erklären (Henschler et al. 1992).

Eine initiale Hemmung der NTE durch einige Organophosphat-Verbindungen ist nicht ausreichend, um eine OPIDN auszulösen. Erst die Generierung einer negativen Ladung an der terminalen Seite der Phosphatgruppe, die an das Enzym bindet, führt zu einer sekundären Reaktion, die als „aging“ bekannt ist. In diesem Schritt führt die Hydrolyse einer der beiden Esterbindungen zur Bildung eines negativ geladenen, monosubstituierten Phosphorsäureesters, der weiterhin ans Enzym gebunden ist (Emerick et al. 2012; Glynn 2000). Die Reaktion ist in Abbildung 1 dargestellt.

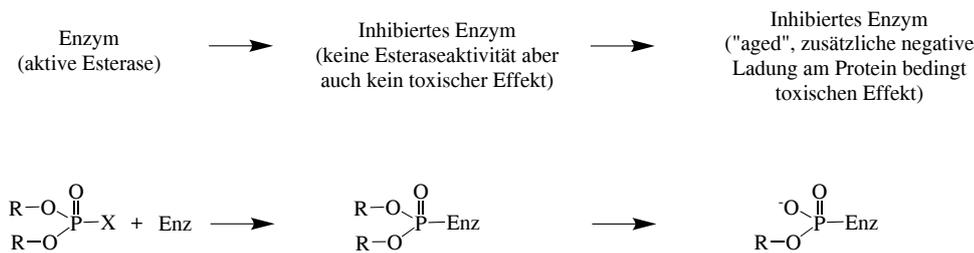


Abb. 1 Mechanismus der „Aging“-Reaktion bei Organophosphaten, R = Alkyl, Aryl (nach Johnson 1974)

Der Vergleich klinischer Symptome mit der NTE-Aktivität bei Schafen, Hühnern und Ratten ließ erkennen, dass eine 50- bis 70%ige Hemmung der NTE in Gehirn oder Rückenmark zu klinischen neurotoxischen Symptomen führt. Die Hemmung der NTE-Aktivität kann als indirekte Messung der Tri-o-kresylphosphat-Toxizität angesehen werden, auch wenn nicht zwangsläufig ein neurotoxischer Effekt resultiert (Craig und Barth 1999; Daughtrey et al. 1996; Soliman 1983). Eine Analogie ergibt sich zur Hemmung der AChE in Erythrozyten als Biomarker. Obwohl die Funktion der AChE in Erythrozyten nicht bekannt ist, stellt die erythrozytäre AChE-Aktivität einen geeigneten Parameter für die synaptische AChE-Aktivität dar (Richardson 1992).

Eine 70%ige Hemmung der Gehirn-NTE liegt nach einmaliger oraler Gabe bei Hühnern bei 164 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG vor. Hingegen betrug die Hemmung der Gehirn-NTE durch Trikresylphosphat-Isomergemische mit niedrigen Gehalten an o-Isomeren nach oraler Gabe von 2000 mg Flugzeugturbinenöl/kg KG bei Carey's Nick 320 Leghorn-Hühnern nur 19 bis 39 % (k. w. A.; Mackerer et al. 1999).

Es ist nicht zu erwarten, dass eine chronische, geringe Hemmung der NTE zu einer Neuropathie führt. Das Auftreten einer OPIDN ist ein Effekt mit einem Schwellenwert (ECETOC 1998).

In *Drosophila* konnte gezeigt werden, dass die NTE auch eine Protein-Kinase-A-Aktivität besitzt, die durch Organophosphate gehemmt wird (Wentzell et al. 2014).

Die *nte*^{-/-}-Maus (NTE-defizient) starb am achten Embryonaltag, d. h. sie war nicht lebensfähig. Die *nte*^{+/-}-Maus zeigte eine, verglichen mit dem Wildtyp, niedrigere NTE-Aktivität im Gehirn und eine höhere Mortalität nach Gabe des NTE-Inhibitors Ethyloctylphosphofluoridat. OPIDN konnte nicht beobachtet werden, da Mäuse diese nicht entwickeln (Winrow et al. 2003).

Mutationen im NTE-Gen beim Menschen führen zu einer autosomalen rezessiven Erkrankung der Motoneuronen (NTE-MND). Davon betroffene Familienmitglieder zeigen eine progressive spastische Schwäche der distalen Extremitäten, die in der Kindheit beginnt und später mit einer Atrophie der Unterschenkelmuskulatur und der intrinsischen Handmuskeln assoziiert ist. Die bei den Patienten beobachteten Defizite der oberen und unteren Motoneuronen entsprechen den Symptomen einer OPIDN (Rainier et al. 2011).

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Legehennen zeigte sich nach 24 Stunden eine verminderte NTE-Aktivität in den Lymphozyten. Die Aktivität hatte sich nach 8 Tagen normalisiert (siehe Abschnitt 5.1.2; Emerick et al. 2010).

Nach einer einmaligen Gabe von 0 oder 750 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Gelatine-Kapseln an je acht adulte Beijing-Legehennen zeigten die Tri-o-kresylphosphat-behandelten Tiere am 21. Tag Paralyse und damit deutliche Anzeichen von OPIDN. Einer weiteren Gruppe von acht Tieren wurde 24 Stunden vor der Tri-o-kresylphosphat-Gabe subkutan 60 mg/kg KG des NTE-Inhibitors Phenylmethylsulfonylfluorid injiziert. Diese Tiere zeigten keine Neurotoxizität. Das Phospholipid-Profil des Rückenmarks der mit Tri-o-kresylphosphat behandelten Tiere zeigte starke Abweichungen im Vergleich mit den Kontrolltieren oder den mit Phenylmethylsulfonylfluorid vorbehandelten Tieren.

delten Tieren. Damit scheint die Phospholipid-Homöostase des Endoplasmatischen Retikulums eine Rolle bei der Tri-o-kresylphosphat-induzierten Neurotoxizität zu spielen (siehe Abschnitt 5.1.2; Zhu et al. 2016).

Die Cholinesterasen

Die Plasma-Cholinesterase ist eine nicht-spezifische Cholinesterase (auch Pseudocholinesterase oder Butyrylcholinesterase, BuChE genannt), während die Cholinesterase in den Erythrozyten identisch ist mit dem Enzym, das im zentralen und peripheren Nervensystem Acetylcholin hydrolysiert (Acetylcholinesterase). Eine Abnahme der Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten (um ca. 50 %), aber eine leichte Zunahme der Plasma-Cholinesterase-Aktivität zeigte sich bei Patienten, die nach Tri-o-kresylphosphat-Aufnahme OPIDN-Anzeichen aufwiesen (Vora et al. 1962).

Blutuntersuchungen an 124 Beschäftigten einer Firma, die Triarylphosphat-haltige Weichmacher herstellte, ergaben keine statistisch signifikante Abnahme der Aktivität der Plasma-Cholinesterase bei den Exponierten im Vergleich zur Kontrolle. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den Aktivitäten der Erythrozyten- und Plasma-Cholinesterasen beobachtet. Die mittlere maximale tägliche Variation der beiden Enzyme betrug 15 bis 20 %. Die Autoren gehen davon aus, dass klinische Anzeichen und Symptome einer Vergiftung/Belastung erst bei einer Aktivitätsabnahme der Cholinesterasen von mehr als 80 % auftreten (k. w. A.; Morgan und Hughes 1981). Der BAT-Wert liegt bei einer Reduktion der Aktivität der Acetylcholinesterase auf 70 % des Bezugswertes in Erythrozyten (Lewalter 1986).

Legehennen zeigten nach sechswöchiger Gabe von 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Flugzeugturbinenöl mit TCP, 10 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Flugzeugturbinenöl oder 10 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Maiskeimöl jeweils eine 40 bis 50%ige Hemmung der Plasma-Cholinesterase-Aktivität. Die Acetylcholinesterase-Aktivität wurde jedoch nur geringfügig beeinflusst (Hemmung um 12–22 %) (siehe Abschnitt 5.2.2; Freudenthal et al. 1993).

Eine einmalige orale Gabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Legehennen führte nach 24 Stunden im Gehirn der Tiere zu einer 80%igen Hemmung der NTE-Aktivität, jedoch nur zu einer ca. 20%igen Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität. Ab dem 12. Tag nach der Gabe wurde OPIDN beobachtet (siehe Abschnitt 5.1.2; Emerick et al. 2012).

In Rückenmark und Gehirn von Legehennen wurde erst ab einer einmaligen oralen Gabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG eine Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität um 38 % bzw. 15 % verzeichnet, während 50 oder 200 mg/kg KG keine Hemmung bewirkten. Die Pseudocholinesterase-Aktivität war im Plasma, jedoch nicht im Blut, deutlich und konzentrationsabhängig gehemmt. Die Effekte wurden 24 Stunden nach der Gabe gemessen (siehe Abschnitt 5.1.2; Classen et al. 1996).

Bei Legehennen war die Aktivität der Pseudocholinesterase in Plasma, Gehirn und Rückenmark bereits einen Tag nach Gabe von 1 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG deutlich verringert und blieb auch die nächsten 10 Tage auf diesem niedrigen Niveau. Die Acetylcholinesterase-Aktivität blieb in diesen Geweben unverändert. Die Autoren vermuten, dass diese Enzymveränderungen zu einem Myelinverlust führen könnten (Earl und Thompson 1952).

Im Blut bzw. Gehirn von zwei Legehennen, die eine einmalige orale Dosis von 300 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (in Erdnussöl gelöst) erhielten, wurde nach 24 Stunden eine Hemmung der Pseudocholinesterase-Aktivität um 100 % bei einem Tier und beim anderen um 75 % berichtet. Nach 14 bis 21 Tagen wurde keine Hemmung im Blut und nur noch eine um ca. ein Drittel reduzierte Hemmung im Gehirn beobachtet. Die Cholinesterase im Blut war durch Tri-o-kresylphosphat um 83 % gehemmt (500 mg/kg KG, n = 7), während die Mono-o-Isomere eine 77- bis 87%ige Hemmung verursachten (500 mg/kg KG, n = 2). Die Hennen zeigten Ataxie ebenso wie nach einer Triethylphenylphosphat-Gabe, bei der jedoch keine Hemmung der Pseudocholinesterase auftrat. Eine Hemmung der Cholinesterase-Aktivität um 83 % im Blut nach Gabe von 200 bis 1000 mg Triethylphenylphosphat führte nicht zu neurotoxischen Effekten (siehe Abschnitt 5.1.2; Aldridge und Barnes 1961).

Von neun Phosphorsäureestern führten nur Tri-o-kresylphosphat und zwei weitere Verbindungen zu Lähmungen bei Hühnern, obwohl durch alle Substanzen eine statistisch signifikante Hemmung der Pseudocholinesterase bewirkt wurde (Barnes und Denz 1953; Henschler 1958).

Triarylphosphate mit geringer neurotoxischer Wirkung verursachten in Geflügel eine deutliche Abnahme der Plasma-Cholinesterase-Aktivität um 64–90 % nach 18–24 Stunden (Bondy et al. 1973).

Nach Tri-o-kresylphosphat-Gabe zeigten drei verschiedene Hühner-Stämme nach 24 Stunden und 28 Tagen statistisch signifikante Hemmungen der Plasma-Cholinesterase- und der Acetylcholinesterase-Aktivität. Jedoch nur bei den Isabrown-Hühnern wurden auch Anzeichen der OPIDN wie Gangunsicherheiten, Lähmungen und totale Paralyse beobachtet, aber nicht bei den Stämmen Babcock und Hy-line-w36 (siehe Abschnitt 5.1.2; de Oliveira et al. 2002).

In vitro wurde mit Tri-o-kresylphosphat und weiteren aromatischen Phenylphosphaten keine Hemmung der Cholinesterase in humanen Erythrozyten und Plasma sowie im Plasma von Hennen beobachtet (Hine et al. 1956).

Fazit

Die Studien von Aldridge und Barnes (1961), Barnes und Denz (1953), Bondy et al. (1973), Emerick et al. (2012) und de Oliveira et al. (2002) können keinen deutlichen Zusammenhang zwischen der Hemmung der Cholinesterase-Aktivitäten und neurotoxischen Effekten der OPIDN belegen. Verschiedene Phenylphosphate hemmen die Cholinesterase-Aktivitäten bei Hühnern, jedoch nur bei einigen wenigen Verbindungen tritt auch OPIDN bzw. Ataxie auf. OPIDN wird dagegen nach Tri-o-kresylphosphat-Gabe auch ohne eine deutliche Cholinesterase-Inhibierung beobachtet.

o-Kresylsaligeninphosphat (CBDP)

Der kritische Metabolit des Tri-o-kresylphosphates ist das o-Kresylsaligeninphosphat (2-(2-Kresyl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid oder 2-(o-Tolyloxy)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid, CBDP), das die NTE sehr potent hemmt (Casida et al. 1961; Hausherr et al. 2017). Nach oraler Gabe an Hennen zeigte CBDP eine fünf-fach stärkere neurotoxische Wirkung (Ataxie) als Tri-o-kresylphosphat (WHO 1990). CBDP ist ebenfalls ein starker, irreversibler Inhibitor der Butyrylcholinesterase sowie weiterer Serin-Esterasen und ein schwacher Inhibitor der Acetylcholinesterase (Baker et al. 2013; de Boer et al. 2015; ECETOC 1998). Die humane rekombinante Butyrylcholinesterase und die humane rekombinante Acetylcholinesterase wurden in vitro durch CBDP irreversibel gehemmt (Carletti et al. 2011, 2013). Die schematische Darstellung der CBDP-Bindung an Serin 198 im aktiven Zentrum der Butyrylcholinesterase (BChE) ist in Abbildung 2 dargestellt (Liyasova et al. 2013).

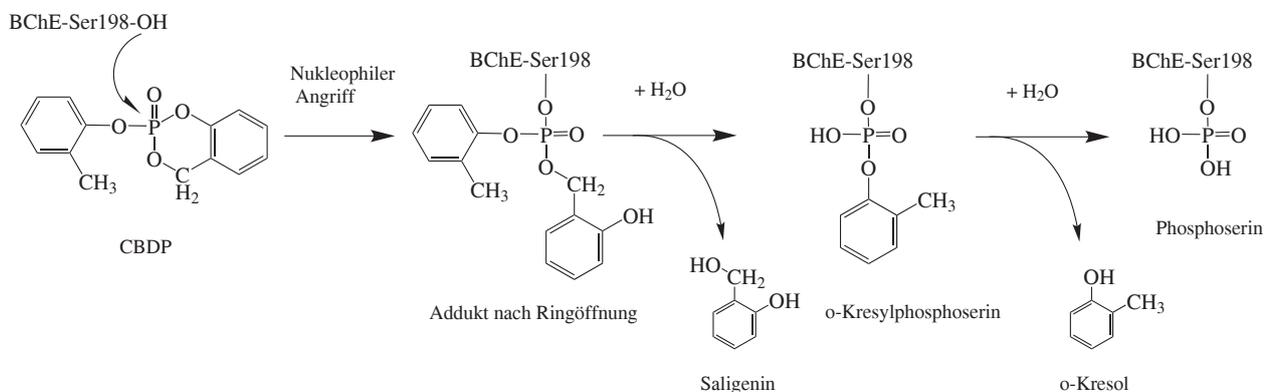


Abb. 2 Reaktion von o-Kresylsaligeninphosphat (CBDP) mit der Butyrylcholinesterase (nach Liyasova et al. 2013).

Massenspektrometrische Messungen ergaben CBDP-Albumin-Addukte mit Tyrosin über eine Phosphorylierung und mit Histidin und Lysin über eine Alkylierung (Liyasova et al. 2012).

Das demethylierte Analogon von CBDP, das Phenylsaligeninphosphat (2-Phenoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid), ist ein reaktiver Benzylester. Phenylsaligeninphosphat kann mit schwefelhaltigen Nukleophilen, wie Cystein und Glutathion, sowie einigen Oximen o-Hydroxybenzylether und DNA-Addukte bilden. Dieselben DNA-Addukte, wie für Phenylsaligeninphosphat in vitro gefunden, wurden auch mit Tri-o-kresylphosphat in vivo beobachtet (Mentzschel et al. 1993 a).

Weitere wirkungsbezogene Effekte

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Legehennen wurden im Ischiasnerv und im Wadenmuskel Enzymaktivitäten und Ca^{2+} -Gehalte untersucht. Einen deutlichen Aktivitätsanstieg wies die „Calcium Activated Neutral Protease“ (CANP) auf, mit einem Beginn nach 12 Stunden und einem Maximum nach 14 Tagen. Erniedrigte Ca^{2+} -Gehalte fanden sich in Muskel- und Nervengewebe, jedoch nicht im Plasma (siehe Abschnitt 5.1.2; Emerick et al. 2010).

Die Störung der glutamatergen Signalübertragung durch Tri-o-kresylphosphat in Primärkulturen kortikaler Neuronen aus Mäuseembryonen lieferte einen Hinweis auf einen weiteren Wirkungsmechanismus. Eine reduzierte Expression des Glutamat-Rezeptors und ein intrazellulärer Ca^{2+} -Anstieg wurde nach Tri-o-kresylphosphat-Behandlung in den Primärkulturen beobachtet (siehe Abschnitt 5.8; Hausherr et al. 2014).

Eine verminderte Expression der Glutamin-Synthetase sowie ein niedrigerer Spiegel an Glutamin konnten fünf Tage nach einmaliger Tri-o-kresylphosphat-Gabe (1000 mg/kg KG) im Gehirn von Hühnern gezeigt werden. Die Gehalte an Glutamat und zytosolischem Ca^{2+} waren erhöht. Nach 21 Tagen waren alle Werte wieder im Kontrollbereich (Jiang et al. 2014).

Eine Gabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG führte bei Hühnern nach 24 Stunden oder 21 Tagen zu einem Anstieg des Calpaingehaltes im Gehirn um 40 % bzw. 20 %. Die Verabreichung von 1 mg/kg KG (i. m.) des Calcium-Kanal-Inhibitors Nimodipin, gefolgt von einer Applikation von 5 mg Calciumgluconat/kg KG 18 Stunden nach der Tri-o-kresylphosphat-Gabe, führte zu deutlich schwächeren Lähmungen als nach ausschließlicher Tri-o-kresylphosphat-Gabe (siehe Abschnitt 5.1.2; Emerick et al. 2012).

Nach Tri-o-kresylphosphat-Schlundsondengabe an Hühner wies ein Anstieg an Autophagosomen in den Axonen der Spinalnerven sowie einiger Markerenzyme auf eine Inhibierung der Autophagie-Aktivität hin (Song et al. 2014).

Neben der OPIDN wurde auch das „intermediate syndrome“ beobachtet. Es ist gekennzeichnet durch eine Paralyse der proximalen Extremitäten, Schwäche der Nackenmuskeln, Atemlähmung und einer Beteiligung der kranialen Nerven. Eine Besserung der Symptome tritt etwa nach 18 Tagen ein. Eine Herunterregulierung des Acetylcholinesterase-Rezeptors wird für diese Effekte verantwortlich gemacht, da die Halbwertszeit des Rezeptors 10 Tage beträgt. Ein weiteres abweichendes Erscheinungsbild ist die chronische Organophosphat-neuropsychologische Störung (chronic organophosphate neuropsychological disorder, COPIND). Hieran ist keine Esterase-Hemmung beteiligt (Sedgwick und Senanayake 1997; Winder und Balouet 2002).

Das sogenannte „Aerotoxische Syndrom“

Das sogenannte „Aerotoxische Syndrom“ bezeichnet gesundheitliche Beeinträchtigungen, für die Inhaltsstoffe in der Cockpit- und Passagierkabinenluft von Flugzeugen verantwortlich gemacht werden. Die Symptome des sogenannten „Aerotoxischen Syndroms“ sind beschrieben durch eine akute Einschränkung der ZNS-Funktionen wie Konzentrationsschwäche, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühle, emotionale Schwankungen und weitere kognitive Defizite. Diese können nicht ausreichend durch den Mechanismus der OPIDN erklärt werden. Weiterhin werden auch Schleimhautreizungen, Atemnot, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen, Bauchkrämpfe und grip-

peähnliche Symptome dem sogenannten „Aerotoxischen Syndrom“ zugeschrieben (Liyasova et al. 2011; Michaelis et al. 2017; de Ree et al. 2014; Winder et al. 2002). Die Spezifität des Symptomkomplexes des sogenannten „Aerotoxischen Syndroms“ ist bisher nicht klar charakterisiert.

Die Symptome einer Tri-o-kresylphosphat-Vergiftung sind OPIDN sowie akute gastrointestinale Merkmale (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), die nicht mit dem sogenannten „Aerotoxischen Syndrom“ gleichzusetzen sind.

Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane

Die Hoden von Ratten enthielten nach Gabe von Tri-o-kresylphosphat eine höhere Konzentration des aktiven Metaboliten CBDP als andere Organe oder das Blut (Chapin et al. 1990). Eine reproduktionstoxische Wirkung wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht.

Bei männlichen Kunming-Mäusen führte die Gabe von Tri-o-kresylphosphat ab 100 mg/kg KG und Tag zu Störungen der Spermatogenese, zur Hemmung des Wachstums der spermatogonialen Stammzellen sowie zur Hemmung der NTE-Aktivität in den Testis. Der Metabolit CBDP hemmte in den spermatogonialen Stammzellen die Aktivität der NTE und die Zellproliferation beträchtlich. Eine Beteiligung der NTE an der Viabilität der spermatogonialen Stammzellen konnte auch durch eine, mit Hilfe von NTE-shRNA (small hairpin RNA), reduzierte Expression der NTE und einer damit verbundenen Reduzierung der Zellproliferation gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.5.1; Chen et al. 2012).

Da die Testosteronkonzentrationen in den Hoden von Ratten durch eine Tri-o-kresylphosphat-Behandlung unbeeinträchtigt blieben, ist vermutlich die Sertoli-Zelle das Ziel (Somkuti et al. 1987 a). In Sertoli-Zellen von Ratten in Primärkultur wurde die Aktivität der Nicht-spezifischen Esterase (NSE) durch CBDP, nicht jedoch durch Tri-o-kresylphosphat, auf etwa 50 % bei 20 µM CBDP gehemmt (Chapin et al. 1991). In-vitro-Untersuchungen an Co-kulturen von Sertoli- und Leydig-Zellen von Ratten mit radioaktiv markiertem Tri-o-kresylphosphat ergaben, dass Leydig-Zellen Tri-o-kresylphosphat zu CBDP aktivieren können. Dies hatte einen Rückgang der NSE-Aktivität in den Sertoli-Zellen zur Folge (Chapin et al. 1990).

In vitro führte Tri-o-kresylphosphat ab 0,25 mM zu einer konzentrationsabhängig verminderten Überlebensfähigkeit bei spermatogonialen Stammzellen von Ratten. Ein Zellzyklusarrest trat bei bis zu 1 mM nicht auf. Es wurden Proteine gebildet, die für die Autophagie zuständig sind. Im Elektronenmikroskop wurden Autophagie-Vesikel im Cytoplasma mit erheblich abgebautem Material wie Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum gesehen (Liu et al. 2015). Eine nachfolgende Untersuchung dieser Arbeitsgruppe ergab, dass bei der Tri-o-kresylphosphat-induzierten Autophagie oxidativer Stress beteiligt ist (Liu et al. 2016). Unklar bleibt der mechanistische Zusammenhang zwischen der gehemmten Aktivität der NTE oder NSE und der inhibierten Zellproliferation bzw. Autophagie der spermatogonialen Zellen.

Mono- und Di-o-Trikresylphosphate

Bei Hühnern zeigten sich nach Gabe von Mono-o- und Di-o-Isomeren hauptsächlich Schäden im Zervikalmark und im Lumbalmark, jedoch kaum peripher im Ischiasnerv. Das gleiche Muster wurde auch nach Gabe des technischen Trikresylphosphat-Produktes (26 % o-Trikresylphosphatee) gefunden. Dagegen verursachte reines Tri-o-kresylphosphat überwiegend Schäden im Ischiasnerv. Mono-o-Isomere verursachten stärkere neurotoxische Wirkungen als Di-o-Isomere und das Tri-o-Isomer mit einem Verhältnis von 10 : 5 : 1 (Henschler 1958).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Daten zur inhalativen Aufnahme liegen nicht vor.

Nach der oralen Gabe einer einmaligen Dosis von 50 mg ¹⁴C-Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 98 %) an Hühner zeigte sich die höchste Anreicherung im Plasma nach 0,5 bis 1 Tag. Der Abbau von Tri-o-kresylphosphat im Plasma verläuft monoexponentiell mit einer Halbwertszeit von 2,2 Tagen. In Leber, Niere und Lunge war die Anreicherung ebenfalls nach 12 bis 24 Stunden am höchsten. Die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) waren hier größer als im Plasma. Nennenswerte Konzentrationen des Metaboliten CBDP wurden in Plasma, Leber, Niere und Lunge mit den Halbwertszeiten von 2,06; 1,36; 1,11 und 4,4 Tagen gefunden (ACGIH 2016; Sjögren et al. 2010; Suwita und Abou-Donia 1990). Die höchste Radioaktivität war im Gastrointestinaltrakt und nur eine sehr geringe Menge der applizierten Radioaktivität in Eigelb (0,24 %) und Eiklar (0,12 %). Nach 12 Stunden waren ca. 47 % und nach 5 Tagen 99 % der Radioaktivität mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden (Abou-Donia et al. 1990 a). Da bei Geflügel Urin und Faeces gemeinsam ausgeschieden werden, kann die Aufnahme nicht über die separaten Gehalte in Urin und Faeces bestimmt werden.

Eine orale Gabe von 770 mg ³²P-Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Hühner führte zu einer Anreicherung von CBDP in der Leber. Nach 72 Stunden waren 26,5 % der Dosis ausgeschieden, hauptsächlich als unmetabolisiertes Tri-o-kresylphosphat (Sharma und Watanabe 1974).

Zur Untersuchung von Verteilung und Ausscheidung erhielten männliche F344/N-Ratten mit der Schlundsonde 0,5; 2; 20 oder 200 mg ¹⁴C-Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Maiskeimöl und 2 oder 20 mg/kg KG intravenös. Tri-o-kresylphosphat wurde oral gut resorbiert und bei allen Dosierungen innerhalb von 24 Stunden zu 70 % mit dem Urin und zu 20 % mit den Faeces ausgeschieden. Die aus Tri-o-kresylphosphat metabolisch gebildete o-Hydroxybenzoesäure wurde entweder frei oder als Konjugat mit dem Urin eliminiert. Die Ausscheidung mit der Galle nach intravenöser Gabe von 2 oder 20 mg ¹⁴C-Tri-o-kresylphosphat/kg KG betrug innerhalb der ersten sechs Stunden 40 bis 60 % der Radioaktivität. Da die Radioaktivität in den Faeces geringer war als die in der Galle, kann man auf einen enterohepatischen Kreislauf schließen. Innerhalb von drei Tagen war die gesamte verabreichte Radioaktivität ausgeschieden. Es erfolgte eine schnelle Verteilung in Muskeln und Leber und dann eine Umverteilung in Fettgewebe und Haut. Die Muttersubstanz wurde schnell metabolisiert und zeigte keine Akkumulation in den Organen (NTP 1994).

Die orale Gabe einer Dosis von 50 mg ¹⁴C-Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 98 %) an männliche Sprague-Dawley-Ratten führte zu einer Radioaktivitäts-Ausscheidung von 63 % mit dem Urin und 36 % mit den Faeces. Die höchste Radioaktivität war im Gastrointestinaltrakt, in der Blase, der Leber und den Nieren zu messen. Nennenswerte Radioaktivität trat im Plasma, den Erythrozyten, der Lunge und dem Fettgewebe auf. Innerhalb der Nervengewebe traten im Rückenmark die höchsten Konzentrationen auf. Die terminale Halbwertszeit im Plasma betrug 46 Stunden (Abou-Donia et al. 1990 b).

Die Tri-o-kresylphosphat-Plasmakonzentration war nach einmaliger oraler Gabe von 50 mg/kg KG bei Hühnern 6–13-mal höher als bei Ratten. Eine um das 13- bis 65-Fache höhere CBDP-Konzentration fand sich im Plasma der Hühner. Ebenso lag die Plasma-Halbwertszeit des CBDP mit 49 Stunden bei Hühnern deutlich über der Halbwertszeit bei Ratten von 18 Stunden (Suwita und Abou-Donia 1990). Damit schützt die metabolische Clearance bei den Ratten vor einer kumulativen Hemmung der NTE-Aktivität (Mackerer et al. 1999).

In einer älteren Untersuchung mit radioaktiv markiertem ³²P-Tri-o-kresylphosphat am Menschen wurden nach 3,5-stündiger dermaler Applikation von 0,22 g und 0,11 g pro Person auf beide Hände (nach Angabe der Autoren 200 cm²) innerhalb von 3 Tagen nur 797 bzw. 143 µg (0,1–0,4 % der Dosis) über die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Faeces wurde nicht untersucht (Hodge und Sterner 1943; IFA 2018). Unter der Annahme, dass wie bei Katzen (siehe unten) derselbe Dosisanteil auch über die Faeces ausgeschieden wird, würden bis zu 1,6 mg pro 200 cm²,

also $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ resorbiert. Bezogen auf nur eine Stunde Exposition werden $2,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde resorbiert. Auf eine Hautoberfläche von 2000 cm^2 umgerechnet entspricht dies $4,6 \text{ mg}$.

Die offene dermale Applikation von $50 \text{ mg }^{14}\text{C-Tri-o-kresylphosphat}/\text{kg KG}$ auf ein 10 cm^2 großes Areal im Nackenbereich bei je drei männlichen Katzen über einen Zeitraum von 0,5; 1; 2; 5 oder 10 Tagen zeigte eine Abnahme der Substanz von 73 % nach zwölf Stunden und ein fast vollständiges Verschwinden nach 10 Tagen. Innerhalb von 10 Tagen fanden sich 28 % der applizierten Radioaktivität im Urin, 20 % in den Faeces, wobei eine vollständige Ausscheidung noch nicht erreicht war, 3,3 % verblieben in den untersuchten Geweben der Tiere. Zum Gehalt im Restkörper wurden keine Angaben gemacht. In der Ausatemluft fand sich keine Radioaktivität. Die höchste Radioaktivität wurde in Gallenblase, Harnblase, Leber und Nieren und die geringste in Nervengewebe, Rückenmark, Gehirn, Muskeln und Milz gemessen. Die chemische Analyse zeigte, dass sich unverändertes Tri-o-kresylphosphat hauptsächlich im Gehirn, im Rückenmark, im Ischiasnerv und in den Faeces befand, während die Metaboliten in Leber, Nieren, Lunge und im Urin zu finden waren (Nomeir und Abou-Donia 1986; Sjögren et al. 2010). Das fast vollständige Verschwinden der Substanz von der Auftragsfläche deutet auf eine sehr gute dermale Resorption hin.

Nach dem dermalen Auftragen von Tri-o-kresylphosphat fanden sich bei Hunden in allen untersuchten Geweben Tri-o-kresylphosphatgehalte mit einer abnehmenden Konzentration in Leber > Niere > Lunge > Nervengewebe > Knochen (Hodge und Sterner 1943).

In vitro wurde an einem Humanhautmodell mit unverdünntem Tri-o-kresylphosphat eine Aufnahme von $0,18 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde gemessen (Marzulli et al. 1965). Auf eine Stunde und eine Hautoberfläche von 2000 cm^2 umgerechnet, entspricht dies $0,36 \text{ mg}$.

Eine i. v. Gabe von $^{14}\text{C-Tri-o-kresylphosphat}$ an trächtige (Gestationstag 18) und nicht trächtige Mäuse führte zu einer Ausscheidung der Radioaktivität mit dem Urin von 55 % bzw. 50 % und mit den Faeces von 9 % bei beiden Gruppen. Eine Anreicherung wurde in Lunge, Milz, Gallenblase und Leber bei Muttertieren und Föten beobachtet. Die niedrigste Radioaktivität wurde im Gehirn und Rückenmark gefunden. Das bedeutet, dass es bei Mäusen andere Zielorgane einer Tri-o-kresylphosphat-Toxizität gibt. Dies ist nach Meinung der Autoren eine Erklärung dafür, dass Mäuse insensitiv gegen die bei anderen Spezies beobachtete Neurotoxizität sind (Ahmed et al. 1993). Die in den Föten gefundene Radioaktivität weist auf einen Übergang der Substanz oder ihrer Metaboliten in die Plazenta hin.

3.2 Metabolismus

Tier

Nach der oralen Gabe einer einmaligen Dosis von $50 \text{ mg }^{14}\text{C-Tri-o-kresylphosphat}/\text{kg KG}$ (Reinheit 98 %) an Hühner konnten bei der Analyse von Exkrementen und Gallenflüssigkeit neun Metaboliten identifiziert werden. Etwa die Hälfte der Dosis an Tri-o-kresylphosphat lag unmetabolisiert vor. Die Hauptmetaboliten in den Exkrementen waren o-Hydroxybenzylalkohol und o-Hydroxybenzoesäure nach saurer Hydrolyse. Der Metabolit o-Kresylsaligeninphosphat (CBDP) wurde nur zu < 1 % der gegebenen Dosis detektiert. Das CBDP war jedoch nach 0,5 bis 1 Tag der Hauptmetabolit in der Gallenflüssigkeit (Abou-Donia et al. 1990 a). Dikresylphosphate waren die Hauptmetaboliten, die im Urin in Rattenexperimenten nachgewiesen wurden (Schindler et al. 2013).

In den verschiedenen Spezies verläuft die Metabolisierung ähnlich und unterscheidet sich nur in der Menge oder der Bildungsgeschwindigkeit bestimmter Metaboliten. Die Metabolisierung erfolgt an einer oder mehreren Methylgruppen durch Hydroxylierung. Teilweise erfolgen weitere Oxidationen zu Aldehyden und Carbonsäuren oder eine Dearylierung. Mögliche Metaboliten sind Mono- und Dihydroxymethyltrikresylphosphat und Hydroxybenzylalkohol, Kresol, Dikresylphosphat, Monokresylphosphat und Phosphorsäure, Mono- und Dikresyldi-(oder mono-)carboxyphenylphosphat und Hydroxybenzoesäure. Wenn der Kresolring radioaktiv markiert war, wurde kein $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet. Daraus folgt, dass der Ring nicht metabolisch geöffnet und abgebaut wird (NTP 1994).

In der Leber wird Tri-o-kresylphosphat durch verschiedene Enzyme metabolisiert. Es entsteht u. a. CBDP durch eine Cytochrom-P450-katalysierte Oxidation und eine Serumalbumin-katalysierte Ringschließung. Versuche mit humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Cytochrom-P450 3A4 und 3A5 eine maßgebliche Rolle bei der CBDP-Bildung spielen. Die rekombinanten Cytochrom-P450-Enzyme 2B6, 2C18, 2D6, 3A4 und 3A5 zeigten die höchsten Bioaktivierungsraten von Tri-o-kresylphosphat (Hausherr et al. 2017; Reinen et al. 2015).

Nach einer oralen Gabe von Tri-o-kresylphosphat an Legehennen konnten im Plasma, in der Leber, in der Niere und in der Lunge neben Tri-o-kresylphosphat und CBDP acht weitere Metaboliten mit ähnlich hohen Konzentrationen detektiert werden. Nach 12 Stunden bestanden 4,3 % der Gesamtradioaktivität im Plasma aus Tri-o-kresylphosphat. Die Autoren schlossen daraus, dass Tri-o-kresylphosphat schnell metabolisiert wird (Suwita und Abou-Donia 1990).

Nach oraler Gabe von Tri-o-kresylphosphat an Ratten und Hühner war die Plasmakonzentration an Tri-o-kresylphosphat oder seines Metaboliten CBDP bei Ratten deutlich niedriger als bei den Hühnern. Ebenso war die Plasma-Halbwertszeit des Tri-o-kresylphosphates bei der Ratte deutlich kürzer als bei Hühnern. Die Autoren vermuten, dass Ratten deshalb weniger empfindlich gegenüber der Tri-o-kresylphosphat-induzierten, verzögerten Neuropathie (OPIDN) sind (Sjögren et al. 2010; Suwita und Abou-Donia 1990).

Nach dermalen Auftragung von Tri-o-kresylphosphat auf die rasierte Nackenhaut von männlichen Katzen fanden sich in vielen Geweben geringe Gehalte an Mono- und Dihydroxytri-o-kresylphosphat sowie CBDP (siehe Abschnitt 3.1; Nomeir und Abou-Donia 1986).

Mensch

Cytochrom-P450 ist an der Metabolisierung von Tri-o-kresylphosphat beteiligt. Die individuellen CYP450-Aktivitäten können beim Menschen nachgewiesenermaßen sehr unterschiedlich sein. Daher ist davon auszugehen, dass es große Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Tri-o-kresylphosphat geben kann (de Boer et al. 2015). Diese Unterschiede werden jedoch nur relevant, wenn die Tri-o-kresylphosphat-Konzentrationen so hoch sind, dass die Metabolisierung von Tri-o-kresylphosphat in den Sättigungsbereich gelangt.

4 Erfahrungen beim Menschen

Die Anzeichen einer Tri-o-kresylphosphat-Vergiftung sind periphere Parästhesie, Ataxie und schlaffe Lähmung. Bei schweren Fällen oraler Vergiftungen sind auch Spastik und spezielle neurologische Symptome, die durch Läsionen der Pyramidenbahn entstehen (Pyramidenbahnzeichen), an den unteren Extremitäten beobachtet worden. Es wird geschätzt, dass die Aufnahme einer minimalen Dosis von 10 bis 30 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG benötigt wird, um beim Menschen zu einer Paralyse zu führen (ACGIH 2016).

In einer anderen Quelle wird von einer Dosis von 6 bis 7 mg/kg KG berichtet, die eine schwere Paralyse beim Menschen hervorrufen kann, sowie von einer letal wirkenden oralen Dosis von ca. 1000 mg/kg KG (NCBI 2020).

Aus verschiedenen Studien wird eine Dosis von 100 bis 500 mg/Person abgeleitet, die nach einmaliger Aufnahme zu einer toxischen Wirkung führen kann. Es wird geschätzt, dass eine letale Wirkung ab 100 mg/kg KG einsetzen kann (Glees und Janzik 1965).

Die beobachteten Symptome einer nach Tri-o-kresylphosphat-Aufnahme ausgelösten Neuropathie entsprechen dem Erscheinungsbild der OPIDN mit den erst 7 bis 28 Tage verzögert auftretenden klinischen Zeichen wie Ataxie, schlaffe Lähmung und Paralyse (siehe Abschnitt 2).

Es wurden Bestimmungen der o-Trikresylphosphate-Konzentrationen in der Kabinen- und Cockpitluft von Flugzeugen durchgeführt und Daten mithilfe des Biomonitorings bei Flugpersonal und Passagieren erhoben (de Boer et al. 2015; Crump et al. 2011; De Nola et al. 2011; Heutelbeck et al. 2016; Houtzager et al. 2013; de Ree et al. 2014; Rosenberger et al. 2013; Schindler et al. 2013; Schuchardt et al. 2019; Solbu et al. 2011; Weiss et al. 2015; Wolkoff et al. 2016). Die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen (Nachweisgrenze für o-Trikresylphosphatee

0,3–100 ng/m³) und des Biomonitorings (Nachweisgrenze für den Metaboliten o,o-Dikresylphosphat 0,5 µg/l Urin) legen keine oder sehr niedrige Belastungen nahe und weisen keinen kausalen Zusammenhang mit dem sogenannten „Aerotoxischen Syndrom“ auf, das bei Flugpersonal beschrieben wird.

4.1 Einmalige Exposition

Von 12 gesunden, erwachsenen Flugpassagieren (Nichtraucher) konnten in einer 24 oder 48 Stunden nach Flugbeendigung abgenommenen Blutprobe bei sechs Probanden Tri-o-kresylphosphatgehalte mithilfe einer irreversiblen Modifizierung der Butyrylcholinesterase durch den Metaboliten CBDP nachgewiesen werden. Diese Modifizierung der Butyrylcholinesterase wird nicht bei den p- und m-Isomeren der Trikresylphosphate oder bei anderen Organophosphaten beobachtet. Keiner der Betroffenen zeigte toxische Symptome. Die Autoren bewerteten die Tri-o-kresylphosphat-Exposition in der Kabinenluft eines Flugzeuges anhand dieser Ergebnisse jedoch als sehr niedrig (Liyasova et al. 2011).

Bei 15 Piloten des Jagdflugzeugs F16 wurden keine CBDP-Butyrylcholinesterase-Addukte nachgewiesen, alle Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 % Addukt im Plasma (Taal und Schopfer 2014).

Ein vierjähriges Kind zeigte nach Aufnahme einer unbekannt Menge einer Tri-o-kresylphosphat-enthaltenden Flüssigkeit akute gastrointestinale Symptome, eine verzögert aufgetretene cholinerge Krise und neurologische Toxizität (WHO 1990).

4.2 Wiederholte Exposition

Bereits 1899 wurden sechs Fälle von Polyneuropathie nach Verabreichung von „Phospho-cresoto“ mit einem 15%igen Tri-o-kresylphosphatgehalt beschrieben, das als Medikament gegen Lungentuberkulose gegeben wurde. In der Literatur wird von sehr vielen Vergiftungsfällen mit den Symptomen der OPIDN nach Aufnahme von Nahrungsmitteln berichtet, denen versehentlich oder bewusst (kriminell) Tri-o-kresylphosphat enthaltendes TCP zugegeben wurde. Eine weitere Vergiftungsquelle stellten Kunststoffe (z. B. Igelit) dar, denen Tri-o-kresylphosphat enthaltendes TCP als Weichmacher zugesetzt worden war. Hierbei spielte die Aufnahme über die Haut eine Rolle. Zudem wurden Vergiftungsfälle nach inhalativer Exposition bei Arbeitern beobachtet (Henschler 1958; Inoue et al. 1988; WHO 1990).

Aufnahme am Arbeitsplatz

Die Reinigung eines Kessels mit einem Aceton/TCP-Gemisch und das Einatmen von Dämpfen bei der Überwachung eines chemischen Produktionsprozesses führten bei einem Beschäftigten zu einer Polyneuritis mit Lähmungen beider Beine. Der typische Verlauf dieser Krankheit begann mit initialem Durchfall, Erbrechen, Kopfschmerzen (2–3-wöchiges Intervall), danach Wadenschmerzen, schlaffe Lähmungen in den distalen Extremitäten, besonders in den Beinen, Zurücktreten sensibler Erscheinungen und nach einem weiteren Intervall (2 Jahre) Auftreten spastischer Symptome (Pyramidenbahnschädigung). Die Verwendung von TCP als Weichmacher bei diesem Produktionsprozess wurde für die Vergiftung verantwortlich gemacht. Die Aufnahme erfolgte vermutlich in erster Linie perkutan. Die Autoren schätzen, dass die Mindestdosis für die Entstehung des vollen Krankheitsbildes 150 bis 300 mg/Person beträgt (Gärtner und Elsasser 1943).

In einem Betrieb zeigten drei Beschäftigte Symptome einer Polyneuritis. Die Beschäftigten arbeiteten in einem Raum, in dem 60 °C heißes TCP (ungereinigt, Salzsäure enthaltend) mit kaltem Wasser in offenen Tanks vermischt wurde. Das fertige Produkt enthielt einen Gehalt an o-Isomeren von 60 %. Eine inhalative Belastung mit o-Trikresylphosphateen war damit möglich. Die Expositionskonzentrationen betragen 0,55 bis 1,7 mg TCP/m³, das entspricht einer Expositionskonzentration von ca. 0,33 bis 1,0 mg o-Trikresylphosphatee/m³. Die Beschäftigten waren 2,5 Jahre, 8 oder 6 Monate exponiert (ECETOC 1998; Hunter et al. 1944). Es kann davon ausgegangen werden, dass die

Aufnahme inhalativ erfolgte. Das hier beschriebene Syndrom einer Polyneuritis entspricht mit seinen Symptomen und dem Verlauf einer OPIDN.

Nach ca. dreijähriger Exposition gegen Tri-o-kresylphosphat in einem chemischen Industriebetrieb erkrankte ein Beschäftigter an komplett schlaffen Paresen der Unterschenkel und Füße. Die Autoren vermuteten eine Aufnahme über die Haut (k. w. A.; Parnitzke 1946).

Die permanente Lähmung der Beine eines Beschäftigten trat in einem Betrieb auf, in dem ein TCP-Isomerengemisch mit 6 bis 10 % Tri-o-kresylphosphat hergestellt wurde. Die Symptome traten nach 6-monatiger Exposition auf. Eine Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität im Plasma und den Erythrozyten erfolgte erst 20 Monate nach Erkrankungsbeginn. Eine Änderung der Aktivität wurde nicht beobachtet (k. w. A.; ACGIH 2016; Bidstrup und Bonnell 1954; ECETOC 1998).

In einem TCP-herstellenden Betrieb wurden die Beschäftigten nach ihrer Tätigkeit in hoch und niedrig belastet eingeteilt. Zu den Hoch-Belasteten zählten 28 Beschäftigte in der Produktion, die inhalativ und perkutan gegen Trikresylphosphat exponiert waren. Als niedrig belastet wurden sechs Beschäftigte eingestuft (Labor- und Bürotätigkeiten), wobei davon ausgegangen wurde, dass eine geringe inhalative Exposition bei allen Beschäftigten vorlag. Das Durchschnittsalter aller Beschäftigten betrug 42,4 Jahre. Die mittlere Beschäftigungsdauer war 8,9 Jahre; länger als 10 Jahre waren 16 Personen beschäftigt. Messungen der Raumluft ergaben TCP-Konzentrationen von 0,27 bis 3,4 mg/m³. Das Auftreten von Aerosolen wurde beobachtet; die angewendete Messmethode führte hier jedoch zu keinen zuverlässigen Ergebnissen. Dennoch muss von einer zusätzlichen Aufnahme über die Haut ausgegangen werden. Die aufgetretenen Beschwerden wurden unterschieden in Symptome oder klinische Befunde. Bei den Hoch-Belasteten traten Reizwirkungen an Auge, Ohr, Nase und Rachenraum (Symptome 14, klinische Befunde 17), Effekte an den Atemwegen (Symptome 25, klinische Befunde 9), Effekte an der Haut (Symptome 14, klinische Befunde 9), neuromuskuläre Wirkungen (Symptome 5, klinische Befunde 5) und gastrointestinale Effekte (Symptome 14, klinische Befunde 3) auf. Bei den Niedrig-Belasteten wurden nur bei drei Personen klinische Befunde erhoben (Reizwirkungen 2, neuromuskuläre Wirkungen 1). Im Plasma von 16 Beschäftigten betrug die Cholinesterase-Aktivität nur 70 % oder weniger im Vergleich mit der normalen Aktivität. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der Cholinesterase-Aktivität und der Beschäftigungsdauer bzw. Expositionsstärke sowie neuromuskulären oder gastrointestinalen Effekten festgestellt werden. In roten Blutzellen war die Cholinesterase-Aktivität nicht beeinflusst. Die Autoren weisen darauf hin, dass die neuromuskulären (verminderte Reizempfindung, verlangsamte Reflexe und Hypästhesie) und gastrointestinalen Effekte (Übelkeit, Sodbrennen, Erbrechen) auch auf eine Misch-Exposition gegen Phosphoroxychlorid zurückzuführen sein könnten (k. w. A.; ACGIH 2016; Tabershaw et al. 1957; Tabershaw und Kleinfeld 1957). Unter der Annahme eines 20%igen Gehaltes an Tri-o-kresylphosphat im TCP-Isomerengemisch kann eine Expositions-konzentration von 0,05 bis 0,68 mg Tri-o-kresylphosphat/m³ kalkuliert werden (Sjögren et al. 2010).

In einer Schuhfabrik in Italien erkrankten 37 weibliche Beschäftigte an Polyneuropathien (z. T. mit spastischen Paresen, n = 8) unter Beteiligung der oberen Motoneurone. Bei allen Betroffenen gingen den neurotoxischen Effekten Symptome wie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, krampfähnliche Schmerzen und Gewichtsverlust voraus. Die Aktivität der Acetylcholinesterase in den Erythrozyten war vermindert, jedoch nicht die der Serum-Cholinesterase. Die Autoren schließen aufgrund der Symptome auf eine Vergiftung durch TCP. Da die Fabrik geschlossen wurde, konnten die Expositions-konzentrationen nicht bestimmt werden. Die in der Fabrik verarbeiteten Kunstleder und der Klebstoff enthielten vermutlich Tri-o-kresylphosphat (Cavalleri und Cosi 1978). Das Vorliegen einer Kombinationswirkung mit anderen organischen Lösungsmitteln wird in diesem Fall von anderen Autoren als wahrscheinlich angesehen (Leveque 1985; WHO 1990).

Orale Aufnahme

Weltweit ist eine Vielzahl von Vergiftungen durch orale Aufnahme von Tri-o-kresylphosphat aufgetreten. Schätzungen gehen von mehr als 50 000 Vergiftungsfällen aus (ECETOC 1998; WHO 1990).

Zugelassene Medikamente wie Jamaica Ginger Extrakt („Jake“) enthielten ca. 2 % Tri-o-kresylphosphat, sowohl um sie schmackhafter zu machen, als auch als Ersatzstoff für den Ingwerextrakt. Diese Medikamente wurden in großen Mengen konsumiert, da sie ca. 80 % Alkohol enthielten. Spezifische Symptome dieser Vergiftung waren beginnende Taubheitsgefühle und Schwäche in Händen und Füßen. Die fortschreitende Erkrankung äußerte sich durch Verlust der Muskelkontrolle mit einem spezifischen Gangmuster, dem sogenannten „Jake Leg“. Die Muskelschwäche entwickelte sich über mehrere Wochen und blieb dann unverändert bestehen. Die meisten der Erkrankten zeigten dauerhafte Nervenschäden. Es wurde geschätzt, dass es bis zu 50 000 Betroffene in den 1930er Jahren in den USA gab (ACGIH 2016; Bidstrup und Bonnell 1954). Das hier beschriebene Syndrom entspricht mit seinen Symptomen und dem Verlauf einer OPIDN.

Im Jahr 1959 wurden mehr als 10 000 Vergiftungsfälle durch Tri-o-kresylphosphat in Marokko bekannt. Dort wurde illegal Flugzeugturbinenöl in das Speiseöl gemischt. Etwa 60 % der betroffenen Kinder erkrankten mit schwereren Folgen als die Erwachsenen und häufig mit frühzeitig einsetzenden und ausgeprägten Pyramidenbahnschädigungen (Abschnitt 5.1; Inoue et al. 1988; König 1969; Smith und Spalding 1959). Eine Analyse der verunreinigten Speiseöle ergab neben den o-Isomeren der Trikresylphosphate auch Xylenole und Phenole (Henschler und Neumann 1967).

In Europa traten zahlreiche als „Polyneuritis“ bezeichnete Fälle nach Einnahme bestimmter Tri-o-kresylphosphat-enthaltender Apiolepräparate auf (Henschler 1958). Die dort beschriebene Polyneuritis ist mit der OPIDN vergleichbar.

In Durban/Südafrika wurde bei elf Personen das Auftreten von OPIDN beobachtet. Die Betroffenen verwendeten Fässer zum Wasserholen, in denen sich vorher Tri-o-kresylphosphat befand. Die Cholinesterase-Aktivität war im Vergleich zum Kontrollwert bei allen unverändert (Susser und Stein 1957).

Nach Genuss von selbstgebranntem Schnaps kam es zur Aufnahme von Tri-o-kresylphosphat, das aus Igelitschläuchen stammte, die bei der Alkoholdestillation verwendet wurden. Bei fünf Personen wurde das Auftreten von OPIDN beschrieben. Nach einer Latenzzeit von 2 bis 3 Wochen entwickelten sich schlaffe motorische Paresen der distalen Extremitäten (Parnitzke 1946). Angaben zu den aufgenommenen Mengen fehlen.

Nach dem Verzehr von Stollen, der mit 0,07 % Tri-o-kresylphosphat (ca. 70 mg Tri-o-kresylphosphat/100 g Stollen) verunreinigt war, erkrankten Personen an OPIDN (k. w. A.; König 1969).

Von 48 im Jahr 1941 in Dresden nach Tri-o-kresylphosphat-Aufnahme aus verunreinigten Lebensmitteln erkrankten Personen konnten zwei bis vier Jahre später bei 31 Personen Nachuntersuchungen durchgeführt werden. Völlig beschwerdefrei fühlten sich 5 von 31 Personen. Es zeigten sich schwere oder leichte Lähmungen bei jeweils 4 von 31, Fußklonus bei 6 von 31, fehlender oder schwacher Achillessehnenreflex bei 7 von 31 oder 5 von 31, Kraftminderung in den Händen bei 10 von 31, Unfähigkeit auf den Fersen zu gehen bei 14 von 31, Zehenstand nicht möglich bei 11 von 31, Atrophien der Bein- bzw. Handmuskulatur bei 10 von 31 oder 8 von 31 und einige weitere klinische Befunde. Arbeitsunfähig waren nach zwei bis vier Jahren noch 6 von 31. Eine nach 20 Jahren durchgeführte Nachuntersuchung zeigte bei 11 von 32 Personen eine ausgeprägte Paraparese der Beine. Muskelatrophien fanden sich kaum noch. Nach durchschnittlich zwei bis acht Jahren gaben die Patienten an, keine Besserung der Beschwerden mehr wahrzunehmen. Besonders schwer waren Personen betroffen, die bei der Tri-o-kresylphosphat-Aufnahme im Jugendalter waren (König 1969).

Der Verzehr von Tri-o-kresylphosphat-haltigem Mehl in einigen Dörfern in China führte zur OPIDN-Erkrankung von 74 Personen in 26 Familien. Eine 13 Jahre später erfolgte Nachuntersuchung von 61 dieser Patienten ergab, dass bei 35 Personen keine fortbestehenden Symptome mehr vorhanden waren, 23 Personen sich nur mit „bilateraler Unterstützung“ fortbewegen konnten und drei Personen vollständig auf fremde Hilfe angewiesen waren. Bei den Erwachsenen zeigten 8 von ehemals 32 und bei den Kindern/Jugendlichen 18 von 29 noch moderate bis schwere Folgeerscheinungen. Die Untersuchung von 15 Betroffenen mit Folgeerscheinungen ergab intakte kraniale Nervenfunktionen und normale kortikale Funktionen wie Sprache, Aussprache, Gedächtnis, mentaler Zustand und Kognition. Jedoch war der Gang spastisch. Es traten keine cholinergen Effekte auf. Drei Betroffene waren inzwi-

schen verstorben (Gehirnblutung, Lungenkrebs, Depression – Suizid) (Wang et al. 2009). Es gab keine Angaben zur aufgenommenen Menge an Tri-o-kresylphosphat der einzelnen Betroffenen.

Fazit

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass keine klaren Expositions-Wirkungs-Beziehungen aus den beschriebenen Fällen ableitbar sind. Orientierend ist aber davon auszugehen, dass eine Tri-o-kresylphosphat-Aufnahme im Gramm-Bereich zur Ausprägung der kompletten Lähmungssymptomatik führen kann. Die weit überwiegende Zahl schwerer Fälle ist dabei auf orale Vergiftungen zurückzuführen. Einzelne Fälle am Arbeitsplatz stehen im Zusammenhang mit dermalen Aufnahme oder inhalativer Exposition gegen Tri-o-kresylphosphat-Konzentrationen in einer Größenordnung um ca. 1 mg/m³, oft über längere Zeiträume.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Tri-o-kresylphosphat führte bei zwei Personen zu keinen irritativen Anzeichen nach dermalen Auftragung von 0,22 g und 0,11 g auf den Handrücken (ACGIH 2016; Hodge und Sterner 1943).

Tri-o-kresylphosphat wirkt nicht hautreizend (ACGIH 2016).

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

Zum o-Isomer-freien Trikresylphosphat-Gemisch (siehe Hartwig und MAK Commission 2020) sind nur wenige und kaum belastbare klinische Befunde verfügbar, mit denen eine kontaktsensibilisierende Wirkung von Trikresylphosphat(en) nicht hinreichend zu begründen ist.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Nach Tri-o-kresylphosphat-Gabe wurde eine Paralyse der Beine bei Hühnern, Katzen, Hunden, Schafen, Affen, Frettchen, Kühen und sogar bei Tigern beschrieben (WHO 1990).

Häufig erzeugten bei Hühnern und Katzen Mono- bzw. Di-o-Isomere mit Paresen und spastischen Lähmungen ein anderes klinisches Erscheinungsbild als Vergiftungen durch Tri-o-kresylphosphat, bei denen eher schlaffe, periphere Lähmungen zu beobachten waren (Henschler 1958).

5.1 Akute Toxizität

Nagetiere erkrankten durch Tri-o-kresylphosphat ganz uncharakteristisch. Bei Katzen und Hühnern trat jedoch ein dem Menschen ähnliches Erscheinungsbild auf (Henschler 1958; Smith et al. 1932). Verschiedene Hühnerstämme zeigten sich unterschiedlich sensitiv gegenüber Tri-o-kresylphosphat (de Oliveira et al. 2002). Ratten reagierten weniger sensitiv auf Tri-o-kresylphosphat, aber es gab Effekte auf das Immunsystem (de Boer et al. 2015). Mäuse und Kaninchen zeigten Erkrankungen des Verdauungstraktes, aber nur leichte neurotoxische Effekte (Henschler 1958).

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die neurotoxische Sensitivität verschiedener Spezies gegenüber Tri-o-kresylphosphat (ECETOC 1998).

Tab. 1 Überblick über die Sensitivität verschiedener Spezies nach Tri-o-kresylphosphat-Gabe (ECETOC 1998)

Spezies	OPIDN		Aufnahmeweg
	ausgelöst	nicht ausgelöst	
Huhn	0,59–1,18 mg/kg KG		oral
Ratte		2000–10 000 mg/kg KG	oral, s. c.
Kaninchen		50–100 mg/kg KG	oral
Meerschweinchen		100 mg/kg KG	oral
Katze	0,59–0,89 mg/kg KG		i. m.
Hund		0,47–4,7 mg/kg KG	oral
Hund	0,47–1,89 mg/kg KG		s. c.
Kalb	200 mg/kg KG		oral, i. m.
Rhesusaffe		4,18–17,7 mg/kg KG	oral
Rhesusaffe	0,59–1,18 mg/kg KG		s. c.

i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In Tabelle 2 sind die LD₅₀-Werte von Tri-o-kresylphosphat für verschiedene Spezies dargestellt.

Tab. 2 Tri-o-kresylphosphat: LD₅₀ Werte für verschiedene Spezies (WHO 1990)

Spezies	LD ₅₀ (mg/kg KG)
Ratte	8400
Ratte	1160
Kaninchen	3700
Huhn	100–200
Huhn	> 500

Huhn

Tri-o-kresylphosphat Gruppen von je sieben Haushühnern (in drei Versuchsansätzen) erhielten 0,1; 0,2; 0,4; 0,5 oder 0,8 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Olivenöl (ca. 118; 236; 472; 590 oder 696 mg/kg KG) einmalig in den Kropf. Die Reinheit des Tri-o-kresylphosphates betrug 98 % (1,7 % Phenol, 0,5 % p-Isomer, 0 bis 0,2 % m-Isomer). Ab 0,2 ml/kg KG wurden leichte, aber deutliche Unsicherheiten beim Gang beobachtet und eine Schwäche der Läufe (ein Tier). Eine komplette Lähmung trat ab 0,4 ml/kg KG (ca. 472 mg/kg KG) bei allen Tieren auf. Zwei Tiere verendeten nach progredienter Lähmung an Atemparalyse. Weitere Versuche wurden mit drei verschiedenen technischen Produkten mit Gehalten von 26,7 %, 23,3 % und 22,7 % der o-Isomere (als o-Kresol angegeben) durchgeführt. Eine einmalige Gabe in den Kropf von 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2 oder 0,4 ml technischem Trikresylphosphat/kg KG (ca. 11,8; 24; 59; 118; 236 oder 472 mg/kg KG) führte bei zwei von vier Tieren bereits in der niedrigsten Dosisgruppe zu leichten, aber deutlichen Gangunsicherheiten. Eine Schwäche der Läufe verstärkte sich dosisabhängig. Ein Tier starb durch Atemparalyse (1/10) nach Gabe von 0,05 ml/kg KG (ca. 59 mg/kg KG). Bei 0,2 ml/kg KG (ca. 236 mg/kg KG) verendeten vier von acht Tieren. Technische Trikresylphosphate (Gabe 0,25 bis 5,0 ml/kg KG; ca. 295 bis 5900 mg/kg KG) mit einem reduzierten Gehalt an o-Isomeren (3,3; 2,8; 2,5 %; je drei Tiere) führten nach demselben Versuchsschema nach Gabe von 0,5 ml TCP/kg KG bei einem Tier zu Schwäche (1/9), während eine Gabe von 0,25 ml/kg KG keine Effekte hervorrief. Ab 0,8 ml/kg KG wurden deutliche Schwäche und Lähmungen bei fast allen Tieren beobachtet (7/9). Diese Effekte verstärkten sich dosisabhängig. Bei 5 ml/kg KG waren alle Tiere komplett gelähmt. Bei allen Versuchsreihen schwankte das Auftreten der ersten Erscheinungen zwischen dem 8. und dem 15. Tag nach der Aufnahme der Substanz (Henschler 1958). Auffällig ist, dass das technische Produkt mit einem Gehalt von ca. 25 % o-Isomer deutlich stärker neurotoxisch wirkte als das reine Tri-o-Isomer.

Nach Massenvergiftungen durch mit Flugzeugturbinenöl verunreinigtem Speiseöl in Marokko wurden diese Flugmotorenöle und zum Vergleich der Toxizität ebenfalls Tri-o-kresylphosphat und ein Mono-o-trikresylphosphat (Isomer o-m-p) an Hühner verfüttert. Je zwei Italiener-Hühner erhielten eine einmalige Dosis der jeweiligen Substanz in Olivenöl. Die Schwellendosen, die gerade noch paralytische Symptome auslösten, lagen bei dem Flugzeugturbinenöl mit dem höheren o-Trikresylphosphategehalt (angegeben als o-Kresolgehalt) (5 % Triarylphosphat davon 13 Gew.-% o-Kresol) bei 1000 mg/kg KG, das entspricht einer Triarylphosphatdosis von 50 mg/kg KG, und bei dem weiteren Flugzeugturbinenöl (4 % Triarylphosphat davon 10 Gew.-% o-Kresol) bei 4000 mg/kg KG entsprechend einer Triarylphosphatdosis von 160 mg/kg KG. Bei reinem Tri-o-kresylphosphat lag der LOAEL bei 400 mg/kg KG und bei dem Mono-o-Isomer (o-m-p) führte bereits eine Gabe von 25 mg/kg KG zu Gangunsicherheiten (Henschler und Neumann 1967).

Haushühner (k. A. zur Gruppengröße, insgesamt 37 Tiere) zeigten 21 Tage nach einer einmaligen Schlundsondengabe von 0, 50, 200 oder 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG nur in der höchsten Dosisgruppe Ataxien und reduzierte Körpergewichte, beginnend nach 12 bis 15 Tagen. Nach 24 und 48 Stunden war die Aktivität der NTE bei allen Dosierungen in Gehirn und Rückenmark im Vergleich mit der Kontrollgruppe deutlich reduziert, ebenso wie die Pseudocholinesterase im Blutplasma. Neuropathien wurden dosisabhängig in den distalen Tibialis-Nerven, dem verlängerten Rückenmark (Medulla oblongata) und dem Kleinhirn beobachtet. Das Auftreten von Ataxien korrelierte mit deutlichen Neuropathien des PNS. Degenerationen von Nervenfasern im Kleinhirn waren die sensitivsten histologischen Indikatoren für OPIDN (Classen et al. 1996).

Eine einmalige Gabe von 1 ml Maiskeimöl mit 0, 50, 90 oder 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 98 %) an je fünf White-Leghorn-Hühner führte nach 48 Stunden bereits bei der niedrigsten Dosis zu einer deutlichen Hemmung der Gehirn-NTE um 65 %, jedoch nicht der Acetylcholinesterase im Gehirn. Die höheren Tri-o-kresylphosphat-Gaben führten zu einer dosisabhängigen Steigerung der Gehirn-NTE Hemmung auf 83 % und 93 %. Die Hemmung der NTE aus dem Rückenmark war mit 40 %, ca. 44 % und ca. 84 % etwas weniger ausgeprägt. Der Gang war ebenfalls bereits bei der niedrigsten Dosis nach 14 bis 21 Tagen bei allen behandelten Tieren verändert, auch hier wurde eine dosisabhängige Steigerung beobachtet. Es trat keine Mortalität auf (Ehrich et al. 1995).

An neun Legehennen wurden einmalig 0,2 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG (ca. 236 mg/kg KG) und an ein Tier 0,1 ml/kg KG (ca. 118 mg/kg KG) verabreicht. Bei allen Tieren traten nach 9 bis 14 Tagen erste motorische Symptome auf. Die Anzeichen einer Ataxie (Stand nicht möglich) waren bei fünf Tieren ab dem 13. Tag zu sehen (Beresford und Glees 1963).

Die aus den Studien mit einmaliger Gabe an Hühner abzuleitenden NOAEL und LOAEL sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3 NOAEL und LOAEL nach einmaliger oraler Gabe an Hühner

Substanz	NOAEL	LOAEL	Literatur
TOCP (Reinheit 98 %)	118 mg/kg KG	236 mg/kg KG	Henschler 1958
TCP mit ca. 25 % o-Isomeren		11,8 mg/kg KG	
TCP mit 2,5–3,3 % o-Isomeren	295 mg/kg KG	590 mg/kg KG	
TOCP rein		400 mg/kg KG	Henschler und Neumann 1967
Flugzeugturbinenöl B mit TAP		1000 mg/kg KG (ca. 50 mg TAP/kg KG, davon 13 % o-Kresol)	
Flugzeugturbinenöl C mit TAP		4000 mg/kg KG (ca. 160 mg TAP/kg KG davon 10 % o-Kresol)	
TOCP (Reinheit 98 %)		50 mg/kg KG	Ehrich et al. 1995
TOCP (Reinheit k. A.)	200 mg/kg KG	500 mg/kg KG	Classen et al. 1996
TOCP (Reinheit k. A.)		118 mg/kg KG	Beresford und Glees 1963

k. A.: keine Angabe; TAP: Triarylphosphat (Phenyl, Kresyl, Xylol); TCP: Trikresylphosphat; TOCP: Tri-o-kresylphosphat

In den nachfolgend dargestellten Studien wurden jeweils sehr hohe Dosen gewählt, um die Symptome der Lähmung zu untersuchen.

White Leghorn-Hühner zeigten 13 Tage nach einer einmaligen Gabe von 500 mg/kg KG Ataxie, die sich progressiv steigerte bis zum 21. Tag, dem Ende der Beobachtung. Die NTE-Aktivität nahm im Gehirn um 90 % und im Rückenmark um 96 % ab. Es wurden Läsionen im Rückenmark, des Ischiasnervs und des Schienbeinnervs beobachtet (FMC Corp 1995).

Bei Isabrown-Leghorn-Hühnern traten nach einer einmaligen Schlundsondengabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (28 Tiere) die Symptome der OPIDN nach 12 Tagen (2/28) und einer zeitabhängigen Steigerung nach 28 Tagen (11/28) auf. Eine Kontrollgruppe (vier Tiere) wies keine Symptome auf (siehe Abschnitt 2; Emerick et al. 2010).

Je sechs Isabrown-Leghorn-Hühner erhielten 0 oder 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG. Je drei Tiere wurden 24 Stunden oder 21 Tage nach der Gabe getötet. Ataxie trat nach 11 Tagen auf mit einer Stärke von 2 bei zwei Tieren und einer Stärke von 4 bei einem Tier (Bereich: 0–4). Eine Verabreichung von 1 mg/kg KG (i. m.) des Calcium-Kanal-Inhibitors Nimodipin gefolgt von 5 mg Calciumgluconat/kg KG 18 Stunden nach der Tri-o-kresylphosphat-Gabe führte zu deutlich schwächeren Anzeichen (ein Tier keine Anzeichen, zwei Tiere Stärke 1). Nach 24 Stunden zeigten die Hühner eine über 80%ige Hemmung der NTE im Gehirn, die nach 21 Tagen nicht mehr zu beobachten war. Die Acetylcholinesterase im Gehirn war nach 24 Stunden jedoch nur zu ca. 20 % gehemmt. Der Calpaingehalt im Gehirn war nach 24 Stunden und nach 21 Tagen statistisch signifikant um 40 % bzw. 20 % erhöht. Im Rückenmark traten nach 21 Tagen axonale Waller-Degenerationen auf (Emerick et al. 2012).

Je vier Legehennen erhielten 0,5 oder 1 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG (ca. 590 oder 1180 mg/kg KG). Es traten keine akuten Symptome auf, jedoch begannen nach 9 bis 12 Tagen Schwäche in den Beinen und Gangunsicherheiten (Barnes und Denz 1953).

Eine einmalige Schlundsondengabe von 0, 750 oder 1000 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Roman-Hühner (sechs Tiere pro Gruppe) führte bei vier Tieren der 750-mg/kg-Gruppe zu Anzeichen einer OPIDN und bei der hohen Dosis bei allen sechs Tieren zur Paralyse nach 21 Tagen (k. w. A.; Jiang et al. 2014).

Eine einmalige Gabe von 750 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an zwölf Leghorn-Hühner führte nach sieben Tagen zu geringer Ataxie, nach 15 Tagen zu schwerer Ataxie und 10 % Körpergewichtsverlust sowie nach 21 Tagen zu Paralyse. Im Ischiasnerv und in den Rückenmarksbahnen wurden geschwollene Axone mit einer Akkumulation phosphorylierter Neurofilamente beobachtet (Jensen et al. 1992).

Nach einer einmaligen Gabe von 0 oder 750 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Gelatine-Kapseln an je acht adulte Beijing-Legehennen wurden die Tiere bis zum 21. Tag auf Anzeichen von OPIDN hin beobachtet. Ab dem 7. Tag traten neurotoxische Effekte auf (Stärke 1 von maximal 8), und nach 21 Tagen entwickelten die Tiere eine komplette Paralyse (Stärke 7,8 von maximal 8). Die NTE-Aktivität der Tri-o-kresylphosphat-behandelten Tiere betrug zwei Tage nach der Gabe nur noch 11 % (k. w. A.; Zhu et al. 2016).

Eine Gabe von 0; 0,8 oder 1,0 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG (ca. 0, 994, 1180 mg/kg KG) an adulte Legehennen führte bei allen Tri-o-kresylphosphat-behandelten Tieren nach 11 bis 14 Tagen zu Ataxie (siehe Abschnitt 2; Morazain und Rosenberg 1970).

Legehennen (n = 24) zeigten nach einer einmaligen Gabe von 1 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG (ca. 1180 mg/kg KG) ab dem 10. Tag Gangunsicherheiten, im weiteren Verlauf zunehmend Lähmungen der Beine und am 21. Tag Ataxie sowie Schwäche der Flügelmuskeln (siehe Abschnitt 2; Earl und Thompson 1952).

Die einmalige Gabe von 50 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 99 %) an Legehennen führte nach 0,5; 1 oder 5 Tagen nicht zu neurotoxischen Effekten (Suwita und Abou-Donia 1990).

Ein Vergleich verschiedener Hühnerstämme ergab Unterschiede in der Sensitivität gegenüber einer einmaligen Tri-o-kresylphosphat-Schlundsondengabe. Die Hälfte der behandelten Tiere wurde nach 24 Stunden getötet und die Aktivität einiger Gehirnenzyme gemessen. Die Entwicklung der OPIDN wurde 28 Tage lang beobachtet. Acht Babcock-Hühner zeigten unter diesen Versuchsbedingungen nach Gabe von 800 mg/kg KG keine Anzeichen einer OPIDN. Die Aktivitäten betrugen nach 24 Stunden und 28 Tagen bei der NTE 18 % bzw. 62 %, der Plasma-Cholinesterase 60 % bzw. 95 % und der Acetylcholinesterase 100 bzw. 85 %. Eine Gabe von 1600 mg/kg KG an Hy-line-w36-Hühner führte trotz der deutlich höheren Dosis zu vergleichbaren Esterase-Aktivitäten und auch zu keinen Anzeichen einer OPIDN. Bei vier Isabrown-Hühnern traten nach Gabe von 1600 mg/kg KG Gangunsicherheiten (4/4; 9 bis 13 Tage), Lähmungen (4/4) und totale Paralyse (2/4; 28 Tage) auf. Die Esterase-Aktivitäten lagen bei der NTE bei ca. 15 % (24 Stunden) und bei ca. 70 % (28 Tage). Es gab jedoch bei den Cholinesterasen keine deutlichen Unterschiede zu den anderen beiden Hühnerstämmen. Alle Enzymaktivitäten wurden mit gleich großen Kontrollgruppen des jeweiligen Stammes verglichen (de Oliveira et al. 2002).

Eine einmalige Gabe von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an zehn männliche Masthühner führte zur Atrophie der Hoden. Die Autoren sahen darin einen Hinweis, dass Tri-o-kresylphosphat zu Sterilität führen könnte (Fathy und Bursian 1991), was sich in Langzeitstudien bestätigt hat (siehe Abschnitt 5.5.1).

Mono- und Di-o-trikresylphosphat-Isomere Die einmalige Gabe von 0,025; 0,05; 0,1; 0,2 oder 0,4 ml/kg KG (ca. 29,5; 59; 118; 236 oder 472 mg/kg KG) verschiedener o-Trikresylphosphate-Isomere in Olivenöl an Haushühner (je zwei Tiere pro Gruppe) in den Kropf zeigte, dass die Mono-o-Isomere o-m-p und o-m-m ebenso wie das technische Produkt (26,7 % o-Isomere) bei der niedrigsten eingesetzten Dosis von 0,025 ml/kg KG zu Gangunsicherheiten und Schwäche der Läufe führten. Die Effekte verstärkten sich dosisabhängig. Bei den Di-o-Isomeren wurden deutliche Effekte bei 0,1 ml/kg KG und bei den Tri-o-Isomeren bei 0,4 ml/kg KG beobachtet. Die ebenfalls untersuchten para- und meta-Isomere verursachten bei Hühnern bei Dosen von bis zu 2,5 ml/kg KG keine Effekte. Der Autor berechnete in Abhängigkeit vom Gesamt-o-Kresolgehalt im TCP aus der statistischen Wahrscheinlichkeit die Anteile von Mono-, Di- und Triester und aus deren unterschiedlichen Toxizitäten eine Toxizitätskurve. Die höchste erreichbare Toxizität lag bei etwa 43 % o-Kresolanteil und sollte sechsfach höher sein als die des reinen Tri-

o-kresylphosphates. Tatsächlich lag sie aber um den Faktor 10 höher. Dies erklärte der Autor damit, dass bei der Veresterung das o-Kresol-Isomer infolge sterischer Hinderung weniger leicht gebunden wird als das meta- und das para-Kresol, was damit auch die Bildung von Di- und Tri-o-kresylestern zugunsten der toxischeren Mono-o-ester zurückdrängt. Außerdem können in den technischen Kresolen auch Dimethyl- und Ethylphenole vorkommen, die die entsprechenden Phosphate bilden und noch toxischer sind als die Mono-o-trikresylester (Henschler 1958).

Das Isomer Mono-o-trikresylphosphat (o-m-p) führte nach einmaliger oraler Gabe von 0; 0,025; 0,05 oder 0,1 ml/kg KG (ca. 0; 29,5; 59; 118 mg/kg KG) an je zwei Haushühner bei einem Tier der niedrigsten eingesetzten Dosis nach 14 Tagen zu geringen Unsicherheiten und Schwäche in den Beinen. Der Effekt steigerte sich dosisabhängig bis zu schwerer Schwäche mit wiederholtem Abknicken beim Laufen eines Tieres bei der höchsten Dosis nach acht Tagen (Henschler 1959).

Je zwei Italiener-Hühner erhielten eine einmalige Dosis von 25; 50 oder 100 mg Mono-o-trikresylphosphat (o-m-p)/kg KG in Olivenöl. Bereits die Gabe von 25 mg/kg KG führte bei einem Tier nach zwölf Tagen zu Gangunsicherheiten. Bei 50 mg/kg KG traten Schwäche der Läufe mit wiederholtem Abknicken und bei 100 mg/kg KG volle Lähmungen auf. Die Tiere der höchsten Dosisgruppe verendeten nach 29 bzw. 32 Tagen (Henschler und Neumann 1967).

Nach einmaliger oraler Gabe verschiedener Trikresylphosphat-Isomere an White-Leghorn-Hähne wurden Paralysen beobachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt (Hine et al. 1956).

Tab. 4 Paralyse bei Hähnen nach Gabe verschiedener TCP-Isomere (Hine et al. 1956)

Isomer	Dosis (mg/kg KG)	Paralyse/Tiere gesamt
TOCP rein	800	4/4
	400	4/4
	200	2/4
	100	4/4
	50	2/4
	25	1/4
TOCP 90%ig	800	3/3
	400	3/3
	200	1/2
o-o-p-TCP	400	4/4
	200	4/4
	100	3/4
	50	2/4
	25	2/4
o-p-p-TCP	200	4/4
	100	4/4
	50	1/4
	25	0/4
m-m-m-TCP	5000	0/2
p-p-p-TCP	5000	0/2

Nach einer einmaligen Gabe verschieden substituierter Phenylphosphate an Hühner wurden die Tiere 21 Tage lang beobachtet. Die Substanzen wurden in Erdnussöl gelöst. In der Tabelle 5 sind die einzelnen Dosen und die

Befunde der Neurotoxizität aufgeführt. Ataxie trat immer erst nach 14 Tagen auf. Es erfolgte keine histopathologische Untersuchung der Tiere (Aldridge und Barnes 1961).

Tab. 5 Neurotoxizität verschieden substituierter Triphenylphosphate (Aldridge und Barnes 1961)

TCP-Isomer in Erdnussöl	verabreichte Dosis (mg/kg KG)	Neurotoxizität
Kontrolle (Erdnussöl)	500	0/4
TOCP	200–250	4/6
	100	0/9
o-o-m-TCP	250	2/2
	50	0/2
o-p-p-TCP	250	2/2
	50	3/4
m-m-m-TCP	2000	0/2
p-p-p-TCP	500 (15-mal)	0/2

Die Studie bestätigt die von Henschler (1958) gefundene Reihung der Toxizität: Mono-o-Isomere > Di-o-Isomere > Tri-o-kresylphosphat.

Weitere Spezies

Je fünf Katzen erhielten eine einmalige Gabe an Trikresylphosphat mit einem 26,7%igen o-Kresolgehalt oder die gleiche Menge eines TCP-Handelsproduktes mit einem o-Kresolgehalt von 3,3 %, jeweils 1 : 1 mit Olivenöl gemischt. Für die relative Toxizität des technischen TCP mit dem hohen Gehalt an o-Kresol wurde 100 % angenommen. Katzen zeigten nach Gabe des 3,3%igen o-Kresolproduktes noch eine 3%ige und damit eine den Hühnern vergleichbare Toxizität (k. w. A; Henschler und Bayer 1958).

Eine einmalige Gabe von 2000 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Long-Evans-Ratten führte 24 Stunden später zu einer fast völligen Inhibierung der Gehirn-NTE (um 93,4 %) und der Cholinesterase (um 98 %) im Blutserum. Trikresylphosphat-Isomerenmische verschiedener Produzenten bewirkten nach Gabe von 2000 mg/kg KG eine Hemmung der Gehirn-NTE von 0 bis 78 % (Mackerer et al. 1999).

Männliche Long-Evans-Ratten erhielten einmalig 0, 300, 600 oder 1000 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG. Dies führte nach 48 Stunden zu Hemmungen der Gehirn-NTE und der -Acetylcholinesterase um 37 bzw. 0 %, 57 bzw. 12 % sowie 88 bzw. 78 %. Im Rückenmark wurden mit 47, 67 und 85 % Hemmung der NTE und 54, 74 und 81 % Hemmung der Acetylcholinesterase eine stärkere Wirkung als im Gehirn beobachtet. Gangveränderungen traten im Vergleich zur Kontrolle erst ab 600 mg/kg KG nach 14 bis 21 Tagen auf. Im Verlauf der Studie verendeten nach Gabe von 600 mg/kg KG ein Tier und nach Gabe von 1000 mg/kg KG drei Tiere (Ehrich et al. 1995).

Eine zweimalige Gabe von 1000 mg/kg KG an Mäuse bewirkte auch nach 270 Tagen keine adversen Effekte. Die Aktivitäten der NTE und der Acetylcholinesterase blieben verglichen mit der Kontrolle (unbehandelte Tiere) unverändert (siehe auch Abschnitt 5.2.2; Lapadula et al. 1985).

Eine einmalige orale Gabe von 100 bis 1600 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Schweine (Yorkshire) führte zu nur minimalen akuten Symptomen, jedoch entwickelten sich innerhalb von 15 Tagen starke Neuropathien. Eine subkutane Injektion von 800 mg/kg KG führte zu den gleichen Symptomen (Wilson et al. 1982).

Als akute Symptome nach einer oralen Gabe von 100, 200 oder 400 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Mutterschafe traten Diarrhoe, Dehydrierung und metabolische Azidose auf. Nach sechs Tagen waren fast alle Tiere verendet oder zeigten Ataxien. Eine subkutane Injektion von 40 oder 80 mg/kg KG (5 bis 8 Dosen) führte ebenfalls zum Tod der Tiere oder zu Neurotoxikose (Wilson et al. 1982).

Eine geringe Ataxie („mild“) wurde bei europäischen Frettchen nach Gabe einer einmaligen oralen Dosis von 1000 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG beobachtet. Nach Gabe von 0, 25 oder 500 mg/kg KG ergaben sich auch 54 Tage später keine neurologischen Effekte (WHO 1990).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Das zweimalige Auftragen von 0,1 ml unverdünntem Tri-o-kresylphosphat/kg KG (ca. 118 mg/kg KG) innerhalb eines Tages auf den Kamm von 32 ausgewachsenen Hühnern (männl. und weibl.) führte zu der für Tri-o-kresylphosphat charakteristischen Paralyse der Beinmuskeln mit Degenerationen im Rückenmark von Myelin und Axonen. Bereits das Auftragen von 0,05 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG (ca. 59 mg/kg KG) bewirkte eine geringe Degeneration von Nervenfasern („in the anterior medial tract of the cord“) (Glees und White 1961).

Nach einer dermalen Applikation von 0, 100, 250, 500, 1000, 1500 oder 2000 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 99 %) auf ein 15 cm² großes Areal im Nackenbereich von männlichen adulten Katzen (drei Tiere pro Gruppe) und einer ein- bis dreimaligen Injektion von 0,8 mg Atropinsulfat und 1000 mg Pyridin-2-aldoximmethylchlorid (nur Tiere, die 1000 mg oder mehr erhielten), zeigten sich ab einer Dosis von 250 mg/kg KG neurotoxische Symptome. Als klinische Symptome wurden Schwäche der vorderen und insbesondere der hinteren Gliedmaßen, Ataxie und Paralyse beobachtet. Alle Effekte traten mit einer deutlichen Korrelation zu eingesetzter Menge und Dauer der Nachbeobachtung auf. Ab einer Dosis von 250 mg/kg KG waren histopathologische Veränderungen des Rückenmarks sowie Auffälligkeiten bei Elektromyographie-Messungen und ab 1000 mg/kg KG histopathologische Veränderungen des peripheren Nervensystems zu verzeichnen. Die weiteren ab einer Dosis von 1000 mg/kg KG induzierten akuten Effekte waren allgemeine Schwäche, verstärkter Speichelfluss, Pupillenkontraktion, Diarrhoe, Erbrechen und Gewichtsverlust. Zwei von drei Tieren verendeten am sechsten und siebten Tag nach Applikation von 2000 mg/kg KG (Abou-Donia et al. 1986).

OPIDN wurde bei europäischen Frettchen nach dermalen Auftragung von 250, 500 oder 1000 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG beobachtet. Die Stärke der Effekte von Paralyse, Ataxie oder verschieden stark ausgeprägten Schwächen der Hinterläufe zeigte einen dosisabhängigen Verlauf. Bei einer Dosis von 1000 mg/kg KG traten axonale Degenerationen auf. Die NTE im Gehirn war zu 46 % inhibiert. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine dermale Exposition bei Frettchen zu stärkeren Effekten führt als eine orale Gabe (siehe Abschnitt 5.1.2; WHO 1990).

5.1.4 Intramuskuläre und subkutane Aufnahme

Katzen (je ein Tier/Dosis) zeigten nach i.m. Aufnahme von Tri-o-kresylphosphat bei 0,05 und 0,1 ml/kg KG (ca. 118 mg/kg KG) keine Effekte, ab 0,2 ml/kg KG (ca. 236 mg/kg KG) trat eine schwere Schwäche auf und bei 0,3 ml/kg KG (ca. 354 mg/kg KG) verendete das Tier. TCP-Gemische zeigten beginnende Effekte bereits ab 0,01 ml/kg KG (11,8 mg/kg KG) mit dem hohen o-Kresolgehalt (26,7 %) bzw. ab 0,5 ml/kg KG (ca. 590 mg/kg KG) bei dem Gemisch mit dem niedrigen o-Kresolgehalt (3,3 %) (Henschler 1958).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Es liegen keine Studien zur inhalativen Aufnahme von Tri-o-kresylphosphat als Reinstoff vor.

Die wiederholte Exposition gegen ein Gemisch aus Trikresylphosphaten, Trixylylphosphaten und weiteren Trialkylestern mit einem Tri-o-kresylphosphat-Gehalt <1,5 % führte bei Hühnern nach 90 Tagen ab einer Konzentration von 23 mg Gemisch/m³ zu neurotoxischen Effekten und bei Kaninchen ab 102 mg/m³. Hunde, Affen und Ratten zeigten bis zu einer Konzentration von 110 mg/m³ keine Symptome. Bei Hühnern wurde nach 30 Expositionen (8 Stun-

den/Tag, 5 Tage/Woche) gegen 50 mg/m³ Neurotoxizität beobachtet, jedoch nicht bei den anderen Spezies (Craig und Barth 1999; Siegel et al. 1965).

5.2.2 Orale Aufnahme

Huhn

Zur Untersuchung neurotoxischer Effekte gilt das Haushuhn als das beste Tiermodell (Roberts et al. 1983).

Die genauen Daten der nachfolgend beschriebenen Studien sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6 Wirkung von Tri-o-kresylphosphat oder o-TCP nach wiederholter oraler Verabreichung an Hühner

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Huhn , Italiener, je 2 ♀	2–6 Tage , 0,15 ml o-TCP/kg KG u. Tag (ca. 177 mg/kg KG, mit 3,3 % o-Kresol im Aromatenanteil)	177 mg/kg KG: Schwäche in den Beinen 2 Tage: gering (nur 1 Tier) 3 Tage: schwer (2 Tiere) 4 Tage: schwer (1 Tier), Lähmung (1 Tier) ab 5. Tag: vollständige Lähmung	Henschler 1959
Huhn , Carey's Nick 320 Leghorn, je 4 ♀	5 Tage , 0, 60 mg TOCP/kg KG u. Tag (2 g Flugzeugturbinenöl oder Maiskeimöl mit 0 od. 3 % TOCP/kg KG u. Tag) 30 Tage Nachbeobachtung 0; 0,24 mg TOCP/kg KG u. Tag (2 g Flugzeugturbinenöl mit 0 od. 3 % TCP- Isomerengemisch/kg KG u. Tag, davon 0,4 % TOCP), Schlundsonde 30 Tage Nachbeobachtung	60 mg/kg KG (Flugzeugturbinenöl): NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 80 %); 60 mg/kg KG (Maiskeimöl): NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 87 %) 60 mg/kg KG (Flugzeugturbinenöl): Ataxie (2/4); 60 mg/kg KG (Maiskeimöl): Ataxie (2/4) 0,24 mg TOCP/kg KG: NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 32 %)	Mackerer et al. 1999
Huhn , Leghorn, 10 ♂	18 Tage , 0, 100 mg TOCP/kg KG u. Tag	100 mg/kg KG: 7–10 Tage: Paralyse der Beine (OPIDN), 18 Tage: NTE-Akt. Im Gehirn ↓* (um 88 %), AChE-Akt. ↓* (um 30 %), Plasma: ChE-Akt. ↓* (um 72 %) Hoden: NTE-Akt. ↓* (um 86 %)	Somkuti et al. 1987 c
Huhn , k. w. A.	4 Wochen , 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1 ml TOCP/kg KG u. Tag (ca. 0; 30; 590; 890; 1180 mg/kg KG), in die Speiseröhre appliziert	30 mg/kg KG: minimale neurotoxische Auffälligkeiten (k. w. A.); 1180 mg/kg KG: ab 8. Tag: KG ↓, Gangunsicherheiten, ab 14. Tag: Paralyse der Beine, ab 15. Tag: Mortalität ↑	Cavanagh 1954
Huhn , Italiener, je 2 ♀, k. w. A.	5 Wochen , 5, 10 mg TAP/kg KG mit 13 Gew.-% o-Kresol-Anteil an den TAP (100, 200 mg Flugzeugturbinenöl B/kg KG u. Tag)	5 mg TAP (13 % o-Kresol-Anteil)/kg KG: Schwäche mit 37 bzw. 41 Tagen Latenzzeit; 10 mg TAP (13 % o-Kresol-Anteil)/kg KG: vollständige Lähmung mit 14 bzw. 17 Tagen Latenzzeit	Henschler und Neumann 1967

Tab. 6 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
	5 Wochen, 4, 8 mg TAP/kg KG mit 10 Gew.-% o-Kresol-Anteil an den TAP (100, 200 mg Flugzeugturbinenöl C/kg KG u. Tag)	4 mg TAP (10 % o-Kresol-Anteil)/kg KG: NOAEL; 8 mg TAP (10 % o-Kresol-Anteil)/kg KG: Schwäche mit 35 bzw. 39 Tagen Latenzzeit	
Huhn, White Leghorn, je 13–15 ♀	6, 8, 10 Wochen, 0; 0,04; 0,08 mg TOCP/kg KG u. Tag (2 g Flugzeugturbinenöl mit 0; 0,5 od. 1 % TCP- Isomerengemisch/kg KG u. Tag, davon 0,4 % TOCP)	0,04 mg/kg KG: Enzymaktivitäten: Plasma-ChE ↓* (um 29,4 %), Gehirn- ChE ↓ (um 13,9 %), NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 29,9 %), NTE-Akt. im Rückenmark ↓* (um 46,4 %); 0,08 mg/kg KG: Enzymaktivitäten: Plasma-ChE ↓* (um 28,8 %), Gehirn- ChE ↓ (um 11,1 %), NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 39,9 %), NTE-Akt. im Rückenmark ↓* (um 52,6 %), keine Ataxien, keine Zeitabhängigkeit	Mackerer et al. 1999
Huhn, White Leghorn, je 30 ♀, davon je 5 Tiere nach 6, 7 und 8 Wochen untersucht	10 Wochen, 0, 10 mg TOCP/kg KG u. Tag (2 g Flugzeugturbinenöl mit 0 od. 0,5 % TOCP/kg KG und Tag), Schlundsonde, 5 d/w	10 mg/kg KG: <u>6 Wochen:</u> axonale Degeneration (1/5), <u>10 Wochen:</u> axonale Degeneration (3/10), Enzymaktivitäten: Plasma-ChE ↓* (um 41 %), NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 68 %), NTE-Akt. im Rückenmark ↓* (um 52 %)	Freudenthal et al. 1993; Mackerer et al. 1999
	0, 10 mg TOCP/kg KG u. Tag (2 g Maiskeimöl mit 0 od. 0,5 % TOCP/kg KG u. Tag), Schlundsonde, 5 d/w	10 mg/kg KG: <u>6 Wochen:</u> axonale Degeneration (5/5), <u>10 Wochen:</u> axonale Degeneration (7/10), KG ↓*, Ataxie (3/30, Beginn ab 7. Woche), Atrophie skelettaler Muskeln (1/30), Enzymaktivitäten: Plasma-ChE ↓* (um 44 %), NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 71 %), NTE-Akt. im Rückenmark ↓* (um 55 %)	
	0; 0,24 mg TOCP/kg KG u. Tag (2 g Flugzeugturbi- nenöl mit 0 od. 3 % TCP- Isomerengemisch/kg KG u. Tag, davon 0,4 % TOCP), Schlundsonde, 5 d/w	0,24 mg/kg KG: <u>6 Wochen:</u> axonale Degeneration (4/5), <u>10 Wochen:</u> axonale Degeneration (10/11), 4 Tiere verendet, KG ↓*, Ataxie (22/30, Beginn ab 3. Woche), Atrophie skelettaler Muskeln (2/30), Enzymaktivitäten: Plasma-ChE ↓* (um 49 %), NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 77 %), NTE im Rückenmark ↓* (um 62 %)	
Huhn, je 5 ♀, k. w. A.	13 Wochen, 0, 10 mg TOCP/kg KG u. Tag, 7 d/w	10 mg/kg KG: verzögert aufgetretene Neuropathie, Ataxie	Abou-Donia et al. 1980
Huhn, White Leghorn, je 17–20 ♀	13 Wochen, 0, 7,5 mg TOCP/kg KG u. Tag und einmalig 500 mg TOCP/kg KG am 76. Tag (in Maiskeimöl), 5 d/w	7,5 mg/kg KG: OPIDN ab 39. Tag, <u>6 Wochen:</u> NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 50 %), NTE-Akt. im Rückenmark ↓* (um 43 %), <u>13 Wochen:</u> NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 76 %), NTE-Akt. im Rückenmark ↓* (um 50 %)	Daughtrey et al. 1996
	ca. 0; 0,15; 0,3 mg o-TCP/kg KG (1 g Flugzeugturbinenöl mit 3 % TCP-Isomerengemisch/kg KG u. Tag, davon <0,5 % bzw. 1 % o-Isomere), 5 d/w	0,15 mg o-TCP/kg KG: NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 32 %); 0,3 mg o-TCP/kg KG: NTE-Akt. im Gehirn ↓* (um 34 %), keine Anzeichen OPIDN	

Tab. 6 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Huhn, „Heavy Hybrids“, je 12 ♀	13 Wochen , 0; 1; 1,25; 2,5; 5; 7,5; 10; 20 mg/kg KG, TOCP (Reinheit 97 %) in Maiskeimöl, Schlundsonde, 7 d/w	1,25 mg/kg KG: NOAEL; ab 2,5 mg/kg KG: Degeneration ZNS und PNS; ab 5 mg/kg KG: Ataxie (ab 28. Tag)	Prentice und Majeed 1983 ; Roberts et al. 1983

*p < 0,05; AChE: Acetylcholinesterase; Akt.: Aktivität; ChE: Cholinesterase; Inh.: Inhibierung; NTE: Neurotoxische Esterase; OPIDN: Organophosphat-induzierte verzögerte Neuropathie; o-TCP: o-Isomere des Trikresylphosphates; PNS: peripheres Nervensystem; TAP: Triarylphosphat; TCP: Trikresylphosphat; TOCP: Tri-o-kresylphosphat; ZNS: zentrales Nervensystem

Tägliche Dosen von 0,15 ml o-TCP/kg KG (ca. 177 mg/kg KG, mit 3,3 % o-Kresol im Aromatenanteil) an je zwei Haushühner (Italiener) führten bereits nach zweimaliger Verabreichung zu geringen Unsicherheiten bei Stand und Lauf. Nach viermaliger Gabe trat bei einem Tier eine vollständige Lähmung ein. Die Tiere verendeten nach drei bis sechsmaliger Gabe 19 bis 20 Tage nach Versuchsbeginn (Henschler [1959](#)).

Nach fünftägiger Gabe von 60 mg Phosphatester/kg KG und Tag an je vier Carey's Nick 320 Leghorn-Hühner verursachte Flugzeugturbinenöl mit 3 % TCP (ca. 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG, vermutlich aber nicht TOCP sondern o-TCP, siehe Abschnitt [6](#)), Flugzeugturbinenöl mit 3 % Tri-o-kresylphosphat oder Maiskeimöl mit 3 % Tri-o-kresylphosphat eine Hemmung der Gehirn-NTE von 32 %, 80 % und 87 %, verglichen mit einer Kontrolle, die nur Maiskeimöl erhielt. Je zwei der vier Tiere, die die 3%igen Tri-o-kresylphosphat-Gemische erhielten, zeigten Ataxie in der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase. Das verwendete TCP bestand zu zwei Drittel aus Trikresylphosphat und zu einem Drittel aus Triethyl- oder Trixylylphosphat (Mackerer et al. [1999](#)).

Eine 18-tägige Schlundsondengabe von 0 oder 100 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an zehn adulte Hähne führte zu einer Paralyse der Beine und abnehmenden Esterase-Aktivitäten in den Hoden und im Gehirn der behandelten Tiere (siehe Abschnitt [5.5.1](#); Somkuti et al. [1987 c](#)).

Nach vierwöchiger Applikation von 1 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag (ca. 1180 mg/kg KG) in die Speiseröhre von Hühnern wurden neurotoxische Symptome ab dem achten Tag beobachtet (k. w. A.), bei geringeren Dosierungen traten keine Effekte auf (Cavanagh [1954](#)).

Nach Vergiftungsfällen am Menschen wurden die dem Speiseöl zugesetzten drei Flugzeugturbinenöle in Olivenöl fünf Wochen lang täglich an je zwei Italiener-Hühner gegeben. Die Analyse der Öle ergab Triarylphosphatgehalte (TAP) des Öles B von ca. 5 % mit einem o-Kresolgehalt von 13 Gew.-% und TAP-Gehalte des Öles C von ca. 4 % mit einem o-Kresolgehalt von 10 Gew.-%. Das Öl A enthielt keine Triarylphosphate. Es wurde eine Schwäche der Beine ab 5 mg TAP (13 Gew.-% o-Kresolgehalt)/kg KG mit einer Latenzzeit von 37 bzw. 41 Tagen und vollständige Lähmungen bei 10 mg TAP (13 Gew.-% o-Kresolgehalt)/kg KG nach einer Latenzzeit von 14 bzw. 17 Tagen beobachtet. Das Flugzeugturbinenöl C mit ca. 4 % TAP (10 Gew.-% o-Kresolgehalt) zeigte eine schwächere Wirkung (Henschler und Neumann [1967](#)). Die verschiedenen Mono-, Di- und Tri-o-arylphosphatgehalte in den Ölen wurden nicht analysiert.

Orale Gaben von Flugzeugturbinenöl mit verschiedenen TCP-Isomerengemisch-Gehalten wurden an 13 bis 15 White-Leghorn-Hennen über einen Zeitraum von sechs, acht oder zehn Wochen verabreicht. Das TCP-Isomerengemisch enthielt 0,4 % Tri-o-kresylphosphat. Eingesetzt wurden je 2000 mg Flugzeugturbinenöl/kg KG mit 0,5 % TCP (entspricht 0,04 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG), mit 1,0 % TCP (entspricht 0,08 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG), mit 3 % TCP (entspricht 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG) und mit 0,5 % Tri-o-kresylphosphat (rein). Eine weitere Gruppe von Hühnern erhielt Maiskeimöl mit 0,5 % Tri-o-kresylphosphat. Bei allen Tieren wurde eine Hemmung der Plasma-Cholinesterase-Aktivität und in stärkerem Ausmaß eine Hemmung der NTE-Aktivität im Gehirn und im Rückenmark beobachtet, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Enzymaktivi-

täten nach sechs, acht oder zehn Wochen. Die Kontrolltiere erhielten 2000 mg Flugzeugturbinenöl/kg KG ohne TCP (Mackerer et al. 1999). Die Ergebnisse dieser Studie sind zum Teil ebenfalls bei Freudenthal et al. (1993) publiziert.

In einer zehnwöchigen Schlundsondenstudie erhielten je 30 White-Leghorn-Hühner an fünf Tagen in der Woche pro Dosisgruppe 2000 mg Flugzeugturbinenöl oder Maiskeimöl/kg KG und Tag mit je 0,5 % Tri-o-kresylphosphat (10 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG). Eine weitere Gruppe bekam 2000 mg Flugzeugturbinenöl/kg KG und Tag mit 3 % eines TCP-Isomerengemischs (60 mg TCP/kg KG). Der Tri-o-kresylphosphat-Gehalt des Isomerengemisches betrug 0,4 %. Damit betrug die Dosis für die Hühner dieser Gruppe 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag. Eine Kontrollgruppe erhielt 2000 mg Flugzeugturbinenöl ohne Tri-o-kresylphosphat/kg KG und eine weitere Kontrollgruppe blieb unbehandelt. In Tabelle 6 sind die klinischen und histopathologischen Ergebnisse dargestellt. Die Tiere mit einer Aufnahme von 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat (aus Isomerengemisch) in Flugzeugturbinenöl/kg KG und Tag zeigten gegenüber den Tieren, die 10 mg Tri-o-kresylphosphat (rein) in Flugzeugturbinenöl/kg KG und Tag erhielten, deutlich stärkere Effekte. Dies bezieht sich auf die Häufigkeit des Auftretens von Ataxien und die Stärke der axonalen Degenerationen im Rückenmark der Lendenwirbelsäule. Es trat nach Gabe von Flugzeugturbinenöl mit 0,5 % Tri-o-kresylphosphat (rein) keine Ataxie auf, jedoch nach Gabe von 0,5 % Tri-o-kresylphosphat in Maiskeimöl. Es zeigte sich, dass Inzidenz und Schwere der Effekte bei den Tieren mit einer Aufnahme von 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat (aus Isomerengemisch) in Flugzeugturbinenöl/kg KG und Tag stärker ausgeprägt war als die der Tiere mit einer Aufnahme von 10 mg Tri-o-kresylphosphat in Maiskeimöl/kg KG und Tag. Die Autoren schlossen daraus, dass weitere Substanzen im TCP-Isomerengemisch neurotoxisch wirken. Maiskeimöl wird fast vollständig aufgenommen, während Flugzeugturbinenöl fast vollständig wieder ausgeschieden wird, so dass davon auszugehen ist, dass nicht die gesamte Menge des hydrophoben Tri-o-kresylphosphates im Flugzeugturbinenöl bioverfügbar war (Freudenthal et al. 1993). Das verwendete TCP bestand zu zwei Dritteln aus Trikresylphosphat und zu einem Drittel aus Triethyl- oder Trixylylphosphat (Mackerer et al. 1999). Aus dieser Studie kann kein MAK-Wert abgeleitet werden, da das verwendete TCP Trixylyl- und Triethylphosphatisomere enthielt.

Verzögert auftretende Neuropathien wurden an Hühnern nach einer dreizehnwöchigen Gabe von 10 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG beobachtet (Abou-Donia et al. 1980).

Die Verabreichung von 1000 mg synthetischem Flugzeugturbinenöl (Kohlenwasserstoff-Polyolester mit Additiven)/kg KG mit einem 3%igen TCP-Gehalt an Gruppen von je 17 bis 20 adulten White-Leghorn-Hühner erfolgte oral an fünf Tagen/Woche 13 Wochen lang. Das TCP wurde kommerziell von zwei verschiedenen Firmen erworben, und der Gehalt an o-Isomeren betrug <0,5 % bzw. <1 %. Als Positiv-Kontrolle wurde 13 Wochen lang 7,5 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 98 %) in Maiskeimöl gegeben und zwölf Tage vor dem Ende der Studie eine einzelne hohe Dosis von 500 mg/kg KG. Als Kontrolle wurde eine Salzlösung verabreicht. Vor Ende des Versuches verendeten insgesamt zwölf Hühner, deren Todesursachen nicht auf die verabreichten Substanzen zurückgeführt wurden. Das Körpergewicht aller behandelten Tiere zeigte im Verlauf der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zu dem der Kontrolltiere. Anzeichen der OPIDN wurden nur bei den mit Tri-o-kresylphosphat behandelten Tieren der Positivkontrolle ab dem 39. Tag der Studie beobachtet. Während die NTE im Gehirn nach 13 Wochen bei allen behandelten Tieren eine statistisch signifikante Hemmung aufwies, wurde bei keinem Tier eine statistisch signifikante Hemmung der Acetylcholinesterase in Gehirn und Rückenmark beobachtet. Die Autoren schließen aus den Daten, dass eine etwa 30%ige Hemmung der NTE nicht ausreicht, um neurotoxische funktionelle Effekte zu bewirken (Daughtrey et al. 1996).

In einer 90-Tage-Studie führte eine tägliche orale Gabe von 0 bis 20 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an je zwölf Hühner ab 2,5 mg/kg KG zu histopathologischen Effekten und ab 5 mg/kg KG zu klinischen Symptomen. Die Reinheit der Substanz betrug 97 % (Prentice und Majeed 1983; Roberts et al. 1983). Aus dieser Studie kann ein NOAEL von 1,25 mg/kg KG abgeleitet werden.

In zwei, nur unzureichend beschriebenen Studien führten tägliche Gaben (12 bzw. 26 Dosen) von 5 oder 10 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG sowie eine 21-tägige Fütterung von 400 mg Tri-o-kresylphosphat/kg Futter an Hühner zu schweren Ataxien bzw. Nervenschäden. Nach einer längeren Gabe von geringeren Tri-o-kresylphosphat-Mengen

(76 Dosen zu je 2,5 mg/kg KG, 146 Dosen zu je 1,3 mg/kg KG, 140-tägige Fütterung mit 100 mg Tri-o-kresylphosphat/kg Futter) traten jedoch keine Effekte auf (Barnes 1975).

Der Vergleich der beiden Studien (Tabelle 7), in denen Flugzeugturbinenöl mit einem Tri-o-kresylphosphat-Gehalt von 0,5 bis 1 % an Hühner verabreicht wurde, zeigt, dass nur die starke NTE-Hemmung mit einer axonalen Degeneration korreliert.

Tab. 7 Vergleich der Toxizität nach 10- und 13-wöchiger oraler Gabe von o-Isomeren des Tri-kresylphosphats in Flugzeugturbinenöl an Hühner

Substanz	Gabe	Dosis	Effekt	Literatur
Flugzeugturbinenöl mit 3% TCP-Isomerengemisch, davon 0,4% TOCP	2 g Flugzeugturbinenöl/kg KG, 10 Wochen	0,24 mg/kg KG	axonale Degeneration 10/11 Tiere (NTE-Inhibierung 77%)	Freudenthal et al. 1993; Mackerer et al. 1999
Flugzeugturbinenöl mit 3% TCP-Isomerengemisch, davon <0,5% o-TCP	1 g Flugzeugturbinenöl/kg KG, 13 Wochen	<0,15 mg/kg KG	keine Neurotoxizität (NTE-Inhibierung 32%)	Daughtrey et al. 1996
Flugzeugturbinenöl mit 3% TCP-Isomerengemisch, davon <1,0% o-TCP	1 g Flugzeugturbinenöl/kg KG, 13 Wochen	<0,3 mg/kg KG	keine Neurotoxizität (NTE-Inhibierung 34%)	

o-TCP: o-Isomere des Trikresylphosphates; TOCP: Tri-o-kresylphosphat

Fazit: Beim Vergleich der Studien mit oraler Gabe von TCP (Isomerengemisch) in Flugzeugturbinenöl mit 0,04; 0,08 und 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an Hühner ergibt sich eine dosisabhängige und kumulative Verstärkung der Wirkung auf die Nerven (Freudenthal et al. 1993; Mackerer et al. 1999).

Das TCP-Isomerengemisch mit 0,24 mg Tri-o-kresylphosphat wirkt stärker als reines Tri-o-kresylphosphat (10 mg/kg KG), da mehr Tiere Ataxie zeigen und die Wirkung, trotz der nach zehn Wochen etwa gleich starken NTE-Hemmung, früher auftritt (Freudenthal et al. 1993). Das weist darauf hin, dass im Isomerengemisch weitere o-Isomere oder andere o-Arylphosphate vorhanden sind, die eine stärkere Toxizität besitzen.

Schaf

Eine sechsmonatige orale Gabe von 0 oder 5 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag in Maiskeimöl an je vier männliche Suffolk-Schafe führte am Ende der sechs Monate bei einem der behandelten Tiere zu geringer Schwäche der Beine und bei einem weiteren zu einem verlangsamten Gang. Die beiden weiteren Tiere zeigten keine klinischen Symptome. Alle Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Exposition getötet. Die histopathologische Untersuchung ergab leichte axonale degenerative Läsionen im Gehirn und Rückenmark von drei Tieren, jedoch keine Veränderungen im Ischiasnervengewebe. Bei den behandelten Tieren war die Cholinesterase mit einer Aktivität von ca. 70 % im Plasma und die Acetylcholinesterase mit einer Aktivität in Gehirn und Rückenmark von ca. 50 % gehemmt. Die Aktivität der NTE in Gehirn und Rückenmark war bei den beiden Tieren mit Symptomen auf ca. 20 % gesunken, während die NTE der symptomfreien Tiere noch eine Aktivität von 35 bis 50 % aufwies (Soliman et al. 1983).

Ratte

Je fünf Long-Evans-Ratten erhielten eine fünftägige Gabe von 2 g Flugzeugturbinenöl mit je 60 mg Phosphatester (3% TCP oder Tri-o-kresylphosphat)/kg KG und Tag oder 2 g Maiskeimöl mit 3 % Tri-o-kresylphosphat/kg KG. Flugzeugturbinenöl mit 3 % TCP oder 3 % Tri-o-kresylphosphat und Maiskeimöl mit 3 % Tri-o-kresylphosphat zeigten eine Hemmung der Gehirn-NTE von 5 %, 11 % bzw. 22 %, verglichen mit einer Kontrolle, die nur Maiskeimöl erhielt. Keines der Tiere hatte Ataxien. Das eingesetzte TCP-Produkt hatte nur ein Drittel der Potenz von Tri-o-kresylphosphat. Das verwendete TCP bestand zu zwei Dritteln aus Trikresylphosphat und zu einem Drittel aus Triethyl- oder Trixylylphosphat (Mackerer et al. 1999).

Bei gleichzeitiger Gabe einer anderen Organophosphatverbindung (Chlorpyrifos) oder durch Stress (Corticosteroid-vermittelt) traten nach der 14-maligen Gabe von 0, 75, 150 oder 300 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an männliche Long-Evans-Ratten, verteilt über einen Zeitraum von 63 Tagen, verstärkt Nervenschäden (axonale und Myelin-Degenerationen) auf. Nach der siebenmaligen Gabe von 75, 150 oder 300 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG, verteilt über einen Zeitraum von 14 Tagen, wurden niedrigere Acetylcholinesterase-Spiegel in Erythrozyten und verschiedenen Regionen des Gehirns gefunden sowie Hemmungen der NTE und der Carboxylesterase-Aktivität (ACGIH 2016; Sjögren et al. 2010).

Eine tägliche Schlundsondengabe von 150 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an männliche Fischer-344-Ratten (je acht Tiere pro Gruppe) über einen Zeitraum von 21 Tagen führte zu irreversiblen testikulären Läsionen. Es wurde eine Aktivitäts-Abnahme der NTE und weiterer unspezifischer Esterasen im testikulären Gewebe beobachtet. Die Aktivität der beta-Glucuronidase war unverändert. Auch in einer 98-tägigen Nachbeobachtungszeit traten keine neurotoxischen Effekte auf. Akute cholinerge Toxizität mit Tränenfluss und Diarrhoe wurde bei 30 % der Tiere in den ersten fünf Behandlungstagen beobachtet. Weitere Organe waren ohne Auffälligkeiten (siehe Abschnitt 5.5.1; Somkuti et al. 1987 b).

Männliche Fischer-344-Ratten erhielten in einer Schlundsondenstudie an 63 Tagen täglich 0, 10, 25, 50, 75 oder 100 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG. Histopathologische Veränderungen (mit Periodsäure-Schiff-Reagenz anfärbare Körperchen, unreife Keimzellen und mehrkernige Riesenzellen im Lumen) des testikulären Gewebes wurden ab 25 mg/kg KG beobachtet. Die Untersuchungen auf neurologische Verhaltensänderungen wie Griffstärke der Vorder- und Hinterbeine, motorische Aktivität, Tremor oder verzögerte Reaktionen auf thermische Reize zeigten keine Effekte. Zudem wurden keine Schädigungen im Nervengewebe beobachtet. Bei den als Positivkontrolle mitgeführten Hühnern traten dagegen nach der täglichen Gabe von 100 mg TOCP/kg KG in Maiskeimöl Ataxie und Paralyse auf (siehe Abschnitt 5.5.1; Somkuti et al. 1987 a, 1988).

Schlundsondengaben von 1160 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG (alle zwei Wochen, insgesamt 12 Gaben in 24 Wochen, 70 Tiere) oder täglich 116 mg/kg KG (5 Tage pro Woche, 40 Tiere) über einen Zeitraum von 24 Wochen führten bei Long-Evans-Ratten zu deutlichen Schädigungen im Rückenmark und im peripheren Nervensystem. Trotz der starken neurologischen Effekte wurden kaum funktionelle Störungen wie z. B. Ataxie beobachtet. Die Reinheit des Tri-o-kresylphosphates betrug 97 %. Eine Kontrollgruppe (n = 30) erhielt Maiskeimöl (ECETOC 1998; Veronesi 1984).

Veränderungen im Ablauf der Immunantwort wurden bei Ratten beobachtet, die einen Zeitraum von sechs Monaten lang eine tägliche Gabe von ca. 10 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG erhielten. So führte eine gleichzeitig gegebene Injektion des Tetanus-Toxoids zu einer Abnahme an Leukozyten und einer verminderten Makrophagen-Migration (ACGIH 2016).

Mit einem Isomerengemisch mit 79 % Trikresylphosphat ($< 0,1\%$ TOCP) und 18 % Dikresylphosphat wurden nach oraler Gabe an Ratten ab 13 mg/kg KG eine verminderte Griffstärke der Hinterbeine sowie eine Hemmung der Serumcholinesterase beobachtet (NTP 1994).

Maus

Männliche Kunming-Mäuse erhielten mit der Schlundsonde 0, 100, 200 oder 400 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag an 28 Tagen. Es wurden Anstiege der Alaninaminotransferase-Aktivität (ALT), der Aspartataminotransferase-Aktivität (AST) und der Malondialdehyd-Konzentration und Abnahmen der Glutathion-Konzentration, der Superoxiddismutase-Aktivität und der Glutathion-Peroxidase-Aktivität beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass oxidativer Stress durch Tri-o-kresylphosphat in der Leber zu Schädigungen führt (Xu et al. 2016). Die Studie enthält keine Angaben zur Gruppengröße.

Je fünf ICR-Mäuse erhielten mit der Schlundsonde 0 oder 225 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag an 270 Tagen. Die behandelten Tiere zeigten ein vermindertes Körpergewicht, Muskelschwäche, Ataxie und eine Paralyse der distalen Extremitäten. Die Aktivitäten der NTE und der Acetylcholinesterase im Gehirn erreichten nur noch 35 % bzw. 10 % der Kontrolltiere, die der Butyrylcholinesterase 12 %. Die Leberenzymaktivitäten waren statis-

tisch signifikant erhöht. Die histopathologische Untersuchung ergab Degenerationen der Axone und des Myelins im Rückenmark und am Ischiasnerv (Lapadula et al. 1985).

Nach Schlundsonden-Gabe von 0, 5, 50 oder 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an männliche Mäuse einmal pro Woche, 13 Wochen lang, wurden keine veränderten Immunglobulin-Werte jedoch eine, allerdings nicht dosisabhängige, Reduzierung der Lymphozyten-Proliferation beobachtet (Sjögren et al. 2010).

In mehreren Studien mit einem Isomerengemisch (79 % Trikresylphosphatester (< 0,1 % TOCP) und 18 % Dikresylphosphatester) waren nach oraler Gabe an Mäuse verminderte Griffstärke der Hinterbeine sowie Hemmung der Serumcholinesterase zu verzeichnen (NTP 1994).

Kaninchen

Kaninchen zeigten nach einer permanenten Gabe von 50 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag keine Anzeichen einer Paralyse (k. w. A.; Barnes und Denz 1953).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Nach täglicher epikutaner Auftragung von 0,1 oder 0,2 ml Tri-o-kresylphosphat auf 2 cm² Haut im Nacken von je zwei Katzen zweimalig in der Woche zeigten sich nach drei bis vier Wochen bei den Tieren der höheren Dosis erste Anzeichen einer Ataxie (Beresford und Glees 1963).

Gruppen von je drei jungen, ausgewachsenen Katzen erhielten eine dermal aufgetragene Dosis von 0; 0,5; 1; 5 oder 100 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag (Reinheit 99 %) auf ein 15 cm² großes Areal im Nackenbereich. Eine weitere Gruppe von sechs Katzen erhielt täglich 10 mg/kg KG. Nach einer 90-tägigen Behandlungsphase wurde 30 Tage lang nachbeobachtet. Tieren, die Anzeichen einer akuten Toxizität zeigten, wurden 0,4 mg Atropinsulfat und 50 mg Pyridin-2-aldoximmethylchlorid injiziert (direkt nach der Tri-o-kresylphosphat-Gabe bis die akuten cholinergen Effekte abklangen). Ab 1 mg/kg KG trat Schwäche in den Beinen auf, jedoch ohne sichtbare histopathologische Veränderungen des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems. In der Erholungsphase wurde ein vollkommener Rückgang der Symptome verzeichnet. Ab 5 mg/kg KG waren zusätzlich milde Ataxien und bei einem Tier eine histopathologische Veränderung des Rückenmarks zu sehen. Die Symptome verstärkten sich ab 10 mg/kg KG mit schweren Ataxien bei allen Tieren und zusätzlicher Paralyse (ein Tier) sowie Veränderung des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems (Abou-Donia et al. 1986). In dieser Studie ergibt sich ein NOEL von 0,5 mg/kg KG und Tag bei Katzen.

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Katzen wurde subkutan 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 oder 0,75 ml Tri-o-kresylphosphat/kg KG (Reinheit 95 %) (ca. 59; 118; 295; 590 oder 885 mg/kg KG) mit unterschiedlicher Häufigkeit und in verschiedenen langen Intervallen gegeben. Ataxie trat bei allen behandelten Tieren auf. Nach neunmaliger Gabe der niedrigsten eingesetzten Dosis von 0,05 ml/kg KG wurden Anzeichen von Ataxie nach 32 Tagen beobachtet, während bei den hohen Dosen von 0,75 und 0,5 ml/kg KG bereits nach einmaliger Dosis nach 13 bzw. 14 Tagen Ataxie auftrat. Die Schädigungen des peripheren Nervensystems betrafen selektiv die großen und langen Fasern. Im ZNS traten ebenfalls Schädigungen der langen Nervenbahnen im Rückenmark auf, jedoch wurden keine Veränderungen im Gehirn beobachtet (Cavanagh 1964; Cavanagh und Patangia 1965).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

Da das Isomerengemisch von Trikresylphosphat an Haut und Auge von Kaninchen nicht reizend ist (Hartwig und MAK Commission 2020), ist eine Reizwirkung auch für die o-Isomere von Trikresylphosphat nicht anzunehmen.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

Ein Local Lymph Node Assay mit einem o-Isomer-freien Trikresylphosphat-Gemisch (Hartwig und MAK Commission 2020) lieferte ein nicht eindeutig interpretierbares, grenzwertig positives Ergebnis, das auf ein allenfalls sehr gering ausgeprägtes hautsensibilisierendes Potential hindeutet. Dies ist auch für die o-Isomere von Trikresylphosphat anzunehmen.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Zu Tri-o-kresylphosphat selbst liegen keine Studien zur Fertilität vor. Zu den Trikresylphosphat-Gemischen hingegen wurden zwei Studien durchgeführt, eine kontinuierliche Verpaarungsstudie (Chapin et al. 1988) und eine Ein-Generationenstudie (Carlton et al. 1987).

In der kontinuierlichen Verpaarungsstudie an je 20 CD1-Mäusen, die 0; 62,5; 124 oder 250 mg Trikresylphosphat-Gemisch/kg KG und Tag mit dem Futter erhielten, traten ab 62,5 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren der F0- und F1-Generation erniedrigte Spermienbeweglichkeit und Atrophie der Hodenkanälchen auf. Ab 124 mg/kg KG und Tag kam es bei der F0- und der F1-Generation zu einer erniedrigten Anzahl lebender Nachkommen pro Wurf und bei der F1-Generation bei der Verpaarung behandelter weiblicher Tiere mit unbehandelten männlichen Tieren zu einem erniedrigten Fertilitätsindex. Der letztgenannte Effekt wurde in der F0-Generation bei 250 mg/kg KG und Tag beobachtet. Die Analyse ergab, dass das Trikresylphosphat-Gemisch aus 20,6 % Tri-m-Kresyl-Isomer, 3,9 % Tri-p-Isomer und ca. 0,1 % Tri-o-Isomer zusammengesetzt war. Insgesamt stellten die reinen und gemischten o-, m-, und p-Kresyl-Isomere 74,9 % der Gesamtmenge. Die weiteren Anteile waren Dikresylphenylphosphate und Di- und Trikresylxylylphosphate (Chapin et al. 1988). Der NOAEL für Fertilität und perinatale Toxizität lag bei 62,5 mg Trikresylphosphat-Gemisch/kg KG und Tag. Ein NOAEL für Maternal- und Paternaltoxizität konnte nicht abgeleitet werden, da bei der niedrigsten Dosis bei den Tieren der F0- und F1-Generationen histologische Effekte an den Nebennieren auftraten (Hartwig und MAK Commission 2020). Die Nordic Expert Group vermutet, dass für die Effekte des Trikresylphosphat-Gemisches auf die Spermien Tri-o-kresylphosphat verantwortlich sein könnte (Sjögren et al. 2010), weil Effekte auf die Spermien in mehreren Studien mit Tri-o-kresylphosphat an Ratten (Hoshino et al. 1999; Somkuti et al. 1987 a, b) und Mäusen (Chen et al. 2012) gezeigt wurden.

In der Ein-Generationen-Studie an Long-Evans-Ratten, in der die weiblichen Tiere gegen 0, 200 oder 400 mg eines Trikresylphosphat-Gemisches/kg KG und Tag und die männlichen Tiere gegen 0, 100 oder 200 mg des Trikresylphosphat-Gemisches/kg KG und Tag (12 weibliche und 24 männliche Tiere pro Gruppe) per Gavage exponiert wurden, wurden jeweils die niedrig bzw. die hoch dosierten Tiere miteinander verpaart. Bei den niedrigen Dosen (weibliche Tiere: 200 mg/kg KG und Tag, männliche Tiere: 100 mg/kg KG und Tag) traten Spermienveränderungen (verringerte Konzentration, erniedrigte progressive Bewegung) sowie eine geringere Anzahl an Würfen auf. Bei den höheren Dosen kam es zu einer erniedrigten Wurfgröße und einem verminderten Überleben der Nachkommen. Der Anteil von Tri-o-kresylphosphat an dem Isomerengemisch lag unter 9 % (Carlton et al. 1987).

Die Studien mit wiederholter Gabe von Tri-o-kresylphosphat und Effekten auf die Reproduktionsorgane werden in Tabelle 8 aufgeführt.

Tab. 8 Studien mit wiederholter Gabe von Tri-o-kresylphosphat und Effekten auf die Reproduktionsorgane

Spezies Stamm Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, F344, 8 ♂	14 Tage, 0, 100, 200, 400, 800, 1600 mg TOCP/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: 99 %	ab 100 mg/kg KG: Nebenhoden: Spermiedichte ↓; Hoden: Degenerationen der Hodenkanälchen (Schweregrad dosisabhängig ↑); ab 200 mg/kg KG: Mortalität ↑, KG-Zunahme ↓, cholinerge Symptome	Somkuti et al. 1987 a
Ratte, F344, 10 ♂	63 Tage, 0, 10, 25, 50, 75, 100 mg TOCP/kg KG u. Tag, paar-gefütterte Kontroll- gruppe: Nahrungsaufnahme auf Basis des Vortages der 100 mg/kg KG-Gruppe, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: 99 %	ab 10 mg/kg KG: Hoden: Aktivität NSE ↓, Aktivität NTE ↓; ab 25 mg/kg KG: Hoden: Desorganisation der Keimzellen, PAS-positive Körperchen im Lumen der Hodenkanälchen; ab 50 mg/kg KG: KG-Zunahme ↓, Nebenhoden: Spermiedichte ↓, Spermienbeweglichkeit ↓; ab 75 mg/kg KG: rel. Hodengew. ↓ (nicht im Vergleich mit paar-gefütterter Kontrolle), Spermienbeweglichkeit ↓, Hoden: Anzahl der Keimzellen ↓, unreife Keimzellen, multinukleäre Riesenzellen im Lumen der Hodenkanälchen; bei 100 mg/kg KG: Nebenhoden: keine Spermien vorhanden, kein Effekt auf Testosteronkonzentration im Interstitialfluid des Hodens	Somkuti et al. 1987 a
Ratte, F344, 10 ♂	3, 7, 10, 14 od. 21 Tage, 0, 150 mg TOCP/kg KG u. Tag, Erholungsgruppe: 98 Tage ohne Exposition, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: 99 %	150 mg/kg KG: <u>ab 3 Tagen:</u> Hoden: Aktivität der NSE ↓, Aktivität der NTE ↓; <u>ab 10 Tagen:</u> Spermienbeweglichkeit ↓, Spermienzahl pro mg Nebenhodenschwanz ↓; <u>ab 21 Tagen:</u> rel. Hodengew. ↓; Erholung: Effekte auf Spermatogenese u. histologische Effekte auf Hoden irreversibel (Keimzellen vollständig abwesend, Nebenhoden ohne Spermien, Hodenkanälchen geringerer Durchmesser, intratubulär nur Sertoli-Zellen u. Sertoli-Zell-Prozesse); keine auffälligen Veränderungen von: β-Glucuronidase, LH, FSH, Testosteron in Serum und Interstitialflüssigkeit, Histologie von Milz, Leber, Niere, Pankreas, Dünndarm, Nebennieren, Hypophyse	Somkuti et al. 1987 b
Ratte, Sprague Dawley, ♂, k. A. zur Anzahl	einmalig, 500 mg TOCP/kg KG, k. A. zur Kontrolle, oral, Vehikel: k. A., Reinheit: k. A., Untersuchung: 1, 3, 7, 10, 14, 21 Tage nach Dosierung	500 mg/kg KG: morphologische Abnormalitäten der Spermien ab dem 7. Tag nach der Dosierung; Studie: nur Zusammenfassung vorliegend	Hoshino et al. 1999
Maus, Kunming, 9 ♂	14 Tage, 0, 100, 200, 400 mg TOCP/kg KG u. Tag, vermutlich Gavage, Vehikel: DMSO, Reinheit: 97 %	100 mg/kg KG: Anzahl Spermien/Nebenhoden ↓; 200 mg/kg KG: Hodenkanälchen: leicht desorganisierte Histoarchitektur; 400 mg/kg KG: Hodenkanälchen: Auflösung des Keimepithels, Verlust von Keimzellen, Reduktion der runden Spermien	Chen et al. 2012

DMSO: Dimethylsulfoxid; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon; NSE: nicht-spezifische Esterase; NTE: neurotoxische Esterase; PAS: Periodic Acid-Schiff; TOCP: Tri-o-kresylphosphat

Die 14-tägige Gabe an F344-Ratten per Gavage führte ab 100 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag zu verminderter Spermiedichte in den Nebenhoden und zu Degenerationen der Hodenkanälchen (Somkuti et al. [1987 a](#)).

Bei F344-Ratten traten nach 63-tägiger Gabe ab 25 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag histologische Veränderungen in den Hoden auf. Ab 50 mg/kg KG und Tag war die Spermiedichte in den Nebenhoden erniedrigt sowie

die Spermienbeweglichkeit vermindert. Die Körpergewichtszunahme könnte zu den Effekten auf die Spermienzahl und die Spermienbeweglichkeit beigetragen haben, nicht jedoch auf die Veränderungen der Hodenhistologie (Somkuti et al. 1987 a). Eine Untersuchung derselben Arbeitsgruppe zum zeitlichen Verlauf ergab, dass bei 150 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag nach drei Tagen die Aktivitäten der NSE und NTE vermindert waren, und dass nach zehn Tagen Effekte auf die Spermien und ab 21 Tagen irreversible Effekte auf die Keimzellen auftraten (Somkuti et al. 1987 b).

Die einmalige orale Verabreichung von 500 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an männliche Sprague-Dawley-Ratten führte ab dem siebten Tag nach der Dosierung zu morphologischen Abnormalitäten der Spermien während der letzten Stufe der Spermatogenese (Hoshino et al. 1999). Die Studie liegt nur als Zusammenfassung vor.

Die 14-tägige orale Gabe von Tri-o-kresylphosphat an männliche Kunming-Mäuse hatte ab 100 mg/kg KG und Tag eine dosisabhängig erniedrigte Anzahl von Spermien pro Nebenhoden zur Folge, und ab 200 mg/kg KG und Tag waren histologische Veränderungen in den Hoden zu sehen (Chen et al. 2012).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Studien mit pränataler Exposition gegen Tri-o-kresylphosphat sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tab. 9 Studien mit pränataler Exposition gegen Tri-o-kresylphosphat

Spezies Stamm Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte			
Long Evans Hooded, höchste Dosis: 18 ♀, Kontrolle: 14 ♀, andere Gruppen: 10 ♀	GD 6–18 , ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, für das Jahr der Durchführung ausreichend valide, 0; 87,5; 175; 350 mg TOCP/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: >99 %, Untersuchung: GD 21	175 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 350 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; 350 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität 5/18 (28 %); ohne auffällige Befunde: Muttertiere: KG, Anzahl Implantationen/Wurf, Prozentsatz der Präimplantationsverluste, Prozentsatz Resorptionen, Geschlechterverhältnis, Feten: KG, Missbildungen u. Variationen	Tocco et al. 1987
k. A. zu Stamm und zur Anzahl	GD 18–19 , 0, 500, 750 mg TOCP/kg KG u. Tag, einmalig 1500 mg/kg KG, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Reinheit: k. A., Untersuchung: GD 22	bis 750 mg/kg KG: Muttertiere: Plazentagewicht nicht verändert, k. w. A.; Feten: keine auffälligen Befunde bei Mortalität, KG, Wurfgröße, Häufigkeiten von Missbildungen; 1500 mg/kg KG: embryotoxisch; Studie nur als Zusammenfassung vorliegend	Mele und Jensch 1977
Meerschweinchen			
Ssc:AL,Mol:DHF, k. A. zur Anzahl	GD 41 u. 43 , 0, 100 mg TOCP/kg KG u. Tag, vermutlich oral, Vehikel: k. A., Reinheit: 90–95 %, Untersuchung: Tag der Geburt	keine Veränderung des Gew. von Gehirn, Cerebellum, Medulla, Dienzephalon, Hippocampus, Quadrigemina, Cortex; keine weiteren Untersuchungen	Mehl et al. 1994

GD: Gestationstag; k. A.: keine Angaben; TOCP: Tri-o-kresylphosphat

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit der Gabe von bis zu 350 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag vom 6. bis zum 18. Gestationstag an Long-Evans-Hooded-Ratten trat bis zur höchsten Dosis keine entwicklungsstoxische Wirkung auf. Bei der höchsten Dosis wurde bei den Muttertieren eine erhöhte Mortalität beobachtet (Tocco et al. 1987). Die Studie wurde ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführt; Abweichungen davon be-

trafen die Tierzahl und die Darstellung der Ergebnisse. Für den Zeitpunkt der Untersuchung ist die Studie jedoch valide und ausreichend für die Bewertung. Es leitet sich ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 350 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, ab. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt bei 175 mg/kg KG und Tag.

Bei Ratten führte die Gabe von 750 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag am 18. und 19. Gestationstag zu keinen embryotoxischen Wirkungen bei den Feten. Eine einmalige höhere Dosis von 1500 mg/kg KG erwies sich als embryotoxisch (Mele und Jensch 1977). Die Studie liegt nur als Zusammenfassung vor und kann daher nicht für die Bewertung der entwicklungstoxischen Wirkung von Tri-o-kresylphosphat herangezogen werden.

Bei Ssc:AL,Mol:DHF-Meerschweinchen hatte die vermutlich orale Gabe von 100 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG an den Gestationstagen 41 und 43 keine Veränderung des Gewichts des gesamten Gehirns und einzelner Teile des Gehirns zur Folge (Mehl et al. 1994). Da nur ein Endpunkt untersucht wurde, und entwicklungstoxische Untersuchungen fehlen, kann die Studie ebenfalls nicht für die Bewertung der entwicklungstoxischen Wirkung von Tri-o-kresylphosphat herangezogen werden.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Tri-o-kresylphosphat ist mutagen im Salmonella-Mutagenitätstest mit dem Stamm TA100 nach metabolischer Aktivierung (695 Revertanten/ μmol), nicht jedoch ohne Aktivierung. Das dem toxischen Tri-o-kresylphosphat-Metaboliten CBDP ähnliche demethylierte Analogon 2-Phenoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid besaß ohne metabolische Aktivierung eine höhere mutagene Potenz (1452 Revertanten/ μmol) (Mentzschel et al. 1993 b).

Im Salmonella-typhimurium-Stamm TA100 konnten nach Inkubation mit 2-Phenoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid mithilfe der ^{32}P -Postlabeling-Methode DNA-Addukte nachgewiesen werden. In der humanen Hepatom-Zelllinie HepG2 wurden nach Inkubation mit dem Metaboliten CBDP zwei verschiedene DNA-Addukte detektiert (^{32}P -Postlabeling), jedoch nicht nach Inkubation mit Tri-o-kresylphosphat. Die Bestimmung der Zytotoxizität in den Hepatomzellen zeigte etwa 50 % Verlust der Viabilität nach einer achtstündigen Inkubation mit 5×10^{-7} M 2-Phenoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid; der Effekt war zeit- und dosisabhängig. Tri-o-kresylphosphat war deutlich weniger zytotoxisch mit einer Abnahme der Viabilität von 24 % nach 24 Stunden bei einer Konzentration von 2×10^{-4} M (Mentzschel et al. 1993 a). Da keine DNA-Addukte nach Inkubation mit Tri-o-kresylphosphat auftraten und die Zytotoxizität geringer war, ist zu vermuten, dass diese Zelllinie die Substanz nicht metabolisiert hat.

Trikresylphosphat zeigte in bakteriellen Mutagenitätstests mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung bis zu einer Konzentration von 10 000 μg /Platte kein mutagenes Potenzial (Haworth et al. 1983; NTP 1994). Das Trikresylphosphat enthielt <0,1 % Tri-o-kresylphosphat. Angaben zum Gehalt an Di- und Mono-o-kresylphosphat liegen nicht vor.

In CHO-Zellen induzierte Trikresylphosphat (Tri-o-kresylphosphat <0,1 %) bis zu einer Konzentration von 5000 μg /ml keine Chromosomenaberrationen und keine erhöhten Schwesterchromatidaustausch-Raten (NTP 1994).

5.6.2 In vivo

Männliche Fischer-344-Ratten erhielten an zehn Tagen eine orale Gabe von 50 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG in Maiskeimöl. Die Bildung von DNA-Addukten konnte in den Nieren, der Leber, dem Herz und der Lunge nachgewiesen werden (^{32}P -Postlabeling). Im Gehirn und in den Hoden wurden keine DNA-Addukte gefunden. Das Autoradiogramm-Muster der DNA-Addukte entsprach dem Muster, das in den In-vitro-Studien mit Bakterien und einer Hepatom-Zelllinie nach Behandlung mit 2-Phenoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid auftrat. Das Hauptaddukt stellte die Cytidinverbindung dar und das Uridinaddukt wurde in geringerer Menge gemessen. Auch 28 Tage nach Beendigung der Tri-o-kresylphosphat-Gabe wurden beide Addukte noch in der Lunge detektiert, wäh-

rend in der Niere nur noch das Cytidinaddukt vorhanden war. In der Leber und dem Herzen waren die Addukte nur am ersten Tag nach Beendigung der Behandlung nachweisbar (Mentzschel et al. 1993 a).

5.7 Kanzerogenität

Ein Isomerengemisch mit 79 % Trikresylphosphatester (< 0,1 % TOCP) und 18 % Dikresylphosphatester wurde bis zu 24 Monate lang mit dem Futter in Konzentrationen von 0, 3, 6, 13 oder 26 mg/kg KG und Tag an männliche und in Konzentrationen von 0, 4, 7, 15 oder 30 mg/kg KG und Tag an weibliche F344-Ratten verabreicht. B6C3F1-Mäuse erhielten im gleichen Zeitraum 0, 7, 13 oder 27 mg/kg KG und Tag (männlich) und 0, 8, 18 oder 37 mg/kg KG und Tag (weiblich). Die Überlebensrate, die Körpergewichtsentwicklung und die Futtermittelaufnahme waren in allen Gruppen ähnlich. Das Di-/Trikresylphosphatgemisch führte bis zur höchsten Dosis von 30 mg/kg KG (Ratten) bzw. 37 mg/kg KG (Mäuse) und Tag zu keiner erhöhten Inzidenz an Tumoren (NTP 1994).

5.8 Sonstige Wirkungen

Der Neuregulin 1/epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (ErbB)-Signalweg ist wesentlich an der axonalen Myelinisierung beteiligt. Der ErbB-Inhibitor Lapatinib schwächte in Beijing-Legehennen (n = 28) die durch einmalig oral verabreichte 750 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG ausgelösten Ataxien im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Lapatinib (n = 7) deutlich ab (Xu et al. 2018).

Ratten erhielten einmalig 0,3 µmol Tri-o-kresylphosphat in die Glaskörperflüssigkeit des Auges. Eine deutliche Hemmung des schnellen axonalen Transportes des Sehnervs wurde beobachtet (Reichert und Abou-Donia 1980).

Eine eintägige Fütterung von 0, 8 oder 16 mg Tri-o-kresylphosphat/ml Glucoselösung führte bei Drosophila nach 14 Tagen zu Verhaltensänderungen („transitions to light“) und neuronalen Degenerationen. In Neuronen-Primärkulturen von Drosophila-Larven zeigten sich nach sechsständiger Tri-o-kresylphosphat-Inkubation axonale Degenerationen (Wentzell et al. 2014).

Primäre kortikale Neuronen, isoliert aus Mäuseembryonen, wurden 24 Stunden oder sechs Tage lang *in vitro* kultiviert und dann mit Tri-o-kresylphosphat inkubiert. Nach einer 24-stündigen Inkubation betrug die EC₅₀ unter beiden Kultivierungsbedingungen 90 µM Tri-o-kresylphosphat. Das Neuritenwachstum zeigte bei 10 µM Tri-o-kresylphosphat statistisch signifikante Beeinträchtigungen, jedoch nicht nach Inkubation mit dem Metaboliten CB-DP, der eine höhere Zytotoxizität aufwies (IC₅₀ 15 µM). Ebenfalls bei 10 µM Tri-o-kresylphosphat trat ein statistisch signifikanter Anstieg des intrazellulären Ca²⁺-Gehaltes auf. Die Reaktion auf glutamaterge Signale war bereits bei 100 nM Tri-o-kresylphosphat reduziert. Auch hier hatte CB-DP keinen Effekt. Die Autoren schlossen daraus, dass Tri-o-kresylphosphat die Signalübertragung durch den Neurotransmitter Glutamat im Gehirn hemmt. Da CB-DP die in dieser Studie untersuchten neurotoxischen Endpunkte nicht beeinflusste, sehen die Autoren die Affinität von CB-DP für NTE und die generelle Zytotoxizität als die möglicherweise relevanten Mechanismen dieses Metaboliten im Zusammenhang mit der durch Tri-o-kresylphosphat induzierten Neurotoxizität und OPIDN an (Hausherr et al. 2014, 2017).

Primäre kortikale Neuronen aus neugeborenen Ratten (Postnataltag 0 bis 1) zeigten nach 24- oder 28-stündiger Behandlung mit 10 µM verschiedener Isomerengemische erhöhte mitochondriale Aktivität sowie geringe Effekte auf die neuronale elektrische Aktivität und die Neuritenlänge. Zytotoxizität trat erst bei 100 µM auf. Ein Vergleich zwischen den Isomeren Tri-o-kresylphosphat, Tri-m-kresylphosphat und Tri-p-kresylphosphat ergab, dass ab 10 µM das Isomer Tri-o-kresylphosphat eine höhere mitochondriale und neuronale elektrische Aktivität verursachte. Das Neuritenwachstum (Länge) war nach 48 Stunden durch 10 µM Tri-m-kresylphosphat statistisch signifikant gehemmt. Die Autoren schätzten für den Menschen aus einer NOEC von 1 µM TCP-Gemisch eine Menge von 1,75 mg TCP ab, unter Annahme einer 100%igen Bioverfügbarkeit sowie einer Verteilung innerhalb von 5 l Körperflüssigkeit und daraus einen NOAEL von ca. 25 µg/kg bei einem KG von 70 kg. Die kommerziellen Gemische enthielten 0 bis 2 % Tri-o-kresylphosphat (Duarte et al. 2017).

Bei ausdifferenzierten N2a-Neuroblastom-Zellen der Maus wurde *in vitro* die Ausbildung axonaler Ausläufer durch Tri-o-kresylphosphat mit einer IC_{50} von 0,7 mg/l gehemmt (Fowler et al. 2001; Sjögren et al. 2010).

In den Zelllinien N18 (Neuroblastom, Maus) und C-6 (Gliom, Ratte) trat bei 14-tägiger Inkubation mit 0,1 bis 10 μ M o-Trikresylphosphate-Isomeren eine dosisabhängige Hemmung des Neuritenwachstums auf. Das Mono-o-Trikresylphosphat-Isomer (o-m-p) wies bei 10 μ M eine vollständige Hemmung des Neuritenwachstums in beiden Zelllinien auf. Die beiden Di-o-trikresylphosphat-Isomere zeigten bereits bei der niedrigsten Konzentration von 0,1 μ M eine Hemmung des Neuritenwachstums um ca. 60 bis 80 %, während es beim Tri-o-kresylphosphat und dem Mono-Isomer hier noch zu keiner statistisch signifikanten Hemmung kam. Die Effekte des Tri-o-kresylphosphates waren verglichen mit denen der Di- und Mono-Isomere am schwächsten. Bei Betrachtung der IC_{50} -Werte war das Mono-Isomer wirksamer als die beiden Di-Isomere und diese wiederum wirksamer als Tri-o-kresylphosphat, was die Potenzreihenfolge *in vivo* widerspiegelt (Henschler et al. 1992).

Nach 24-stündiger Inkubation mit 0,5 oder 1,0 mM Tri-o-kresylphosphat traten bei Neuroblastom-Zellen (SH-SY5Y) verstärkt Autophagie-Vesikel auf. Die Zellen zeigten nach Inkubation mit 0,2 bis 1,0 mM Tri-o-kresylphosphat keine eingeschränkte Lebensfähigkeit im MTT-Test auf Zytotoxizität, aber die Länge der ausgebildeten Axone nahm statistisch signifikant ab und ebenso die Neurofilamente NF-H und NF-L sowie β -Tubulin (Chen et al. 2013). Die Signalwege der Autophagie wurden nicht untersucht.

In humanen Neuroblastom-Zellen (SK-N-SH) waren nach 12-stündiger Inkubation mit 5 mM Tri-o-kresylphosphat nur noch 50 % lebensfähig, und eine gehemmte Expression des Mikrotubulus-assoziierten Proteins 2c und des tau-Proteins, jedoch nicht des β -Aktins, war zu beobachten. Sowohl die NTE als auch die Acetylcholinesterase waren statistisch signifikant gehemmt. Eine statistisch signifikante Inhibierung des Neurofilamentes NF-H trat bereits bei 1 mM Tri-o-kresylphosphat auf (Chang und Wu 2006).

6 Bewertung

Kritische Effekte sind Neuropathien beim Menschen nach oraler oder dermaler Aufnahme von o-Trikresylphosphate und Effekte auf Hoden und Spermien bei männlichen Ratten und Mäusen.

MAK-Wert. Die vielen Vergiftungsfälle bei Menschen dokumentieren deutlich die Relevanz der Neurotoxizität für den Menschen. Da die verfügbaren Daten jedoch aufgrund fehlender Informationen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht ausreichend für eine MAK-Wert-Ableitung sind, erfolgt eine Ableitung anhand der Tierdaten.

Nach 90-tägiger täglicher dermaler Gabe von 99%igem Tri-o-kresylphosphat an Katzen wurde ein NOAEL von 0,5 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag und ein LOAEL von 1 mg/kg KG und Tag bezüglich klinisch beobachteter Muskelschwäche erhalten (Abou-Donia et al. 1986).

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL 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), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Katze und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1 : 2), die angenommene dermale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 2,5 mg/m³. Die Effekte treten bei 1 mg/kg KG und Tag erst nach 74 Tagen auf, daher kann ein weiteres Absinken der NOAEC nach chronischer Exposition nicht ausgeschlossen werden (1 : 6, Lebensdauer Katze 10 Jahre), woraus eine Konzentration von 0,42 mg/m³ resultiert. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1 : 2), kann eine Konzentration von 0,21 mg Tri-o-kresylphosphat/m³ \approx 0,0137 ml/m³ abgeleitet werden. Die Sättigungskonzentration beträgt 0,28 mg/m³, damit kann ein MAK-Wert in ml/m³ festgelegt werden. Ausgehend von einer Konzentration von 0,0137 ml/m³ und unter Berücksichtigung des Preferred Value Approach ergibt sich aus diesen Daten ein Wert von 0,01 ml/m³.

Nach täglicher oraler Gabe an Hühner wurden nach 90 Tagen ab einer Dosis von 2,5 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG und Tag Degenerationen am ZNS und am PNS beobachtet. Der NOAEL lag in dieser Studie bei 1,25 mg/kg KG (Prentice und Majeed 1983; Roberts et al. 1983).

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL 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), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen dem Huhn und dem Menschen entsprechende spezies-spezifische Korrekturwert (1 : 3), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 4 mg/m³. Da ein Verstärken der Symptome bei längerer Expositionsdauer nicht ausgeschlossen werden kann (1 : 3, Lebensdauer Huhn 5 Jahre) und da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1 : 2), kann aus dieser Studie eine Konzentration von 0,67 mg/m³ (ca. 0,04 ml/m³) abgeleitet werden.

Neben Tri-o-kresylphosphat befinden sich in den Isomerengemischen weitere o-Isomere. Eine höhere Toxizität dieser Mono- und Di-o-Isomere könnte die im Vergleich zum reinen Tri-o-kresylphosphat auffällig höhere Neurotoxizität der Trikresylphosphat-Isomerengemische erklären. Deshalb wird der MAK-Wert für die Summe aller o-Isomere des Trikresylphosphates festgelegt.

Ausgehend von einem Toxizitäts-Verhältnis von 10 : 5 : 1 der Mono-, Di- und Tri-o-kresylphosphate und damit einer 10-fach höheren Toxizität der Mono-o-Isomere im Vergleich zu Tri-o-kresylphosphat (Henschler 1959) wird für Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, ein MAK-Wert von 0,001 ml/m³ festgesetzt, also ein Zehntel des Wertes, der aus der Studie an Katzen für Tri-o-kresylphosphat abgeleitet wurde.

Bei den wenigen Fällen, bei denen Symptome am Arbeitsplatz eindeutig mit einer inhalativen Exposition gegen Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, assoziiert waren, ist von Expositionskonzentrationen deutlich oberhalb des MAK-Wertes oder von zusätzlicher dermalen Exposition auszugehen. Die Humandaten sind somit mit dem MAK-Wert kompatibel.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert auf einer systemischen Wirkung basiert, wird Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Sowohl Tri-o-kresylphosphat als auch der kritische Metabolit o-Kresylsaligeninphosphat (CBDP) zeigen beim Huhn im Plasma eine Halbwertszeit von ca. zwei Tagen (Suwita und Abou-Donia 1990). Zudem wird die NTE irreversibel gehemmt mit einer Regenerations-Halbwertszeit von drei bis fünf Tagen (Richardson 1992). Da die Halbwertszeit mehr als acht Stunden beträgt, wird für Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, ein Überschreitungsfaktor von 8 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt für Ratten bei 350 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

o-Trikresylphosphate sind neurotoxisch und führen zu einer Hemmung der NTE sowie zu verzögert auftretenden Neuropathien der zentralen und peripheren Nervensysteme (OPIDN) (ACGIH 2016). Daher ist auch die Entwicklungsneurotoxizität zu betrachten. Eine Generationenstudie zu o-Trikresylphosphaten mit der Untersuchung der Nachkommen auf neurotoxische Endpunkte zur Ermittlung zentraler und peripherer Neuropathien fehlt.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. In vitro wirkt Tri-o-kresylphosphat nach metabolischer Aktivierung an Salmonella typhimurium TA100, dem einzigen getesteten Stamm, mutagen. Die Bildung von DNA-Addukten nach oraler Gabe an Ratten in den Organen Leber, Niere, Lunge und Herz könnte auf eine genotoxische Wirkung hinweisen. Eine Kanzerogenitätsstudie liegt nur mit dem Isomerengemisch vor, in dem Tri-o-kresylphosphat nicht nachweisbar war (< 0,1 % Tri-o-kresylphosphat). Es treten in dieser Studie keine erhöhten Tumorzinidenzen auf.

Aufgrund der In-vivo-DNA-Addukt-Bildung und dem daraus resultierenden Verdacht einer genotoxischen Wirkung erfolgt eine Einstufung in die Kategorie 3 B für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Nach oraler Gabe von Tri-o-kresylphosphat an Ratten werden keine DNA-Addukte in den Hoden gesehen. Die Keimzellen sind nicht untersucht. Weitere Daten liegen nicht vor. Somit ergibt sich keine Veranlassung für eine Einstufung von Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Die Aufnahme systemisch-toxischer Mengen über die Haut ist anhand einer Studie an Katzen mit einem LOAEL von 1 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG nachgewiesen (Abou-Donia et al. 1986). Darüber hinaus liegen Studien an Arbeitern mit beruflichem Tri-o-kresylphosphat-Umgang vor, die neurotoxische Effekte nach vermutlich dermalen Exposition belegen. Für den Menschen lässt sich aus einer In-vivo-Studie eine maximale dermale Aufnahme von 4,6 mg bei Exposition gegen unverdünntes Tri-o-kresylphosphat unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes werden bei inhalativer Resorption von 100 % und einem Atemvolumen von 10 m³ 0,15 mg aufgenommen. Damit ist die mögliche dermale Aufnahme erheblich höher als die Menge, die bei inhalativer Exposition in Höhe des MAK-Werts aufgenommen wird. Die dermale Aufnahme der Mono- und Di-o-Isomere wird als ähnlich angenommen. Daher wird Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung von Tri-o-kresylphosphat liegen keine Befunde vor. Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere, wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Abou-Donia MB (1993) The cytoskeleton as a target for organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity (OPIDN). *Chem Biol Interact* 87: 383–393. DOI: [10.1016/0009-2797\(93\)90066-8](https://doi.org/10.1016/0009-2797(93)90066-8)
- Abou-Donia MB, Lapadula DM (1990) Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: type I and type II. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 405–440. DOI: [10.1146/annurev.pa.30.040190.002201](https://doi.org/10.1146/annurev.pa.30.040190.002201)
- Abou-Donia MB, Graham DG, Ashry MA, Timmons PR (1980) Delayed neurotoxicity of leptophos and related compounds: differential effects of sub-chronic oral administration of pure, technical grade, and degradation products on the hen. *Toxicol Appl Pharmacol* 53: 150–163. DOI: [10.1016/0041-008x\(80\)90392-0](https://doi.org/10.1016/0041-008x(80)90392-0)
- Abou-Donia MB, Trofatter LP, Graham DG, Lapadula DM (1986) Electromyographic, neuropathologic and functional correlates in the cat as the result of tri-o-cresyl phosphate delayed neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 83: 126–141. DOI: [10.1016/0041-008x\(86\)90330-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(86)90330-3)
- Abou-Donia MB, Suwita E, Nomeir AA (1990 a) Absorption, distribution, and elimination of a single oral dose of [¹⁴C]tri-o-cresyl phosphate in hens. *Toxicology* 61: 13–25. DOI: [10.1016/0300-483x\(90\)90003-y](https://doi.org/10.1016/0300-483x(90)90003-y)
- Abou-Donia MB, Nomeir AA, Bower JH, Makkay HA (1990 b) Absorption, distribution, excretion and metabolism of a single oral dose of [¹⁴C]tri-o-cresyl phosphate in the male rat. *Toxicology* 65: 61–74. DOI: [10.1016/0300-483x\(90\)90079-v](https://doi.org/10.1016/0300-483x(90)90079-v)
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2016) Triorthocresyl phosphate. In: Documentation of TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, OH
- Ahmed AE, Jacob S, Soliman S, Ahmed N, Osman K, Loh J-P, Romero N (1993) Whole-body autoradiographic disposition, elimination and placental transport of [¹⁴C]tri-o-cresyl phosphate in mice. *J Appl Toxicol* 13: 259–267. DOI: [10.1002/jat.2550130408](https://doi.org/10.1002/jat.2550130408)
- Akassoglou K, Malester B, Xu J, Tessarollo L, Rosenbluth J, Chao MV (2004) Brain-specific deletion of neuropathy target esterase/swisscheese results in neurodegeneration. *PNAS* 101: 5075–5080. DOI: [10.1073/pnas.0401030101](https://doi.org/10.1073/pnas.0401030101)
- 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)
- Baker PE, Cole TB, Cartwright M, Suzuki SM, Thummel KE, Lin YS, Co AL, Rettie AE, Kim JH, Furlong CE (2013) Identifying safer anti-wear triaryl phosphate additives for jet engine lubricants. *Chem Biol Interact* 203: 257–264. DOI: [10.1016/j.cbi.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.10.005)
- Barnes JM (1975) Assessing hazards from prolonged and repeated exposure to low doses of toxic substances. *Br Med Bull* 31: 196–200. DOI: [10.1093/oxfordjournals.bmb.a071285](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071285)

- Barnes JM, Denz FA (1953) Experimental demyelination with organo-phosphorus compounds. *J Pathol Bacteriol* 65: 597–605. DOI: [10.1002/path.1700650230](https://doi.org/10.1002/path.1700650230)
- Beresford WA, Glees P (1963) Degeneration in the long tracts of the cords of the chicken and cat after triorthocresylphosphate poisoning. *Acta Neuropathol* 3: 108–118. DOI: [10.1007/bf00687060](https://doi.org/10.1007/bf00687060)
- Bidstrup PL, Bonnell JA (1954) Anticholinesterases: paralysis in man following poisoning by cholinesterase inhibitors. *Chem Ind* 12: 674–676
- de Boer J, Antelo A, van den Veen I, Brandsma S, Lammertse N (2015) Tricresylphosphate and the aerotoxic syndrome of flight crew members – current gaps in knowledge. *Chemosphere* 119: 558–561. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2014.05.015](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.015)
- Bondy HF, Hughes JPW, Leahy JS, Worden AN (1973) The effects of tri-aryl phosphates upon cholinesterase. *Toxicology* 1: 143–150. DOI: [10.1016/0300-483x\(73\)90027-9](https://doi.org/10.1016/0300-483x(73)90027-9)
- Carletti E, Schopfer LM, Colletier J-P, Froment M-T, Nachon F, Weik M, Lockridge O, Masson P (2011) Reaction of cresyl saligenin phosphate, the organophosphorus agent implicated in aerotoxic syndrome, with human cholinesterases: mechanistic studies employing kinetics, mass spectrometry, and X-ray structure analysis. *Chem Res Toxicol* 24: 797–808. DOI: [10.1021/tx100447k](https://doi.org/10.1021/tx100447k)
- Carletti E, Colletier J-P, Schopfer LM, Santoni G, Masson P, Lockridge O, Nachon F, Weik M (2013) Inhibition pathways of the potent organo-phosphate CDBP with cholinesterases revealed by X-ray crystallographic snapshots and mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 26: 280–289. DOI: [10.1021/tx3004505](https://doi.org/10.1021/tx3004505)
- 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)
- Casida JE, Eto M, Baron RL (1961) Biological activity of a tri-o-cresyl phosphate metabolite. *Nature* 191: 1396–1397. DOI: [10.1038/1911396a0](https://doi.org/10.1038/1911396a0)
- Cavalleri A, Cosi V (1978) Polyneuritis incidence in shoe factory workers: case report and etiological considerations. *Arch Environ Health* 33: 192–197. DOI: [10.1080/00039896.1978.10667333](https://doi.org/10.1080/00039896.1978.10667333)
- Cavanagh JB (1954) The toxic effects of tri-ortho-cresyl phosphate on the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 17: 163–172. DOI: [10.1136/jnnp.17.3.163](https://doi.org/10.1136/jnnp.17.3.163)
- Cavanagh JB (1964) The significance of the “dying back” process in experimental and human neurological disease. *Int Rev Exp Pathol* 3: 219–267
- Cavanagh JB, Patangia GN (1965) Changes in the central nervous system in the cat as the result of tri-o-cresyl phosphate poisoning. *Brain* 88: 165–180. DOI: [10.1093/brain/88.1.165](https://doi.org/10.1093/brain/88.1.165)
- Chang P-A, Wu Y-J (2006) Effect of tri-o-cresyl phosphate on cytoskeleton in human neuroblastoma SK-N-SH cell. *Mol Cell Biochem* 290: 145–151. DOI: [10.1007/s11010-006-9181-z](https://doi.org/10.1007/s11010-006-9181-z)
- Chapin RE, George JD, Lamb JC (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)
- Chapin RE, Phelps JL, Somkuti SG, Heindel JJ, Burka LT (1990) The interaction of Sertoli and Leydig cells in the testicular toxicity of tri-o-cresyl phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 104: 483–495. DOI: [10.1016/0041-008x\(90\)90170-y](https://doi.org/10.1016/0041-008x(90)90170-y)
- Chapin RE, Phelps JL, Burka LT, Abou-Donia MB, Heindel JJ (1991) The effects of tri-o-cresyl phosphate and metabolites on rat Sertoli cell function in primary culture. *Toxicol Appl Pharmacol* 108: 194–204. DOI: [10.1016/0041-008x\(91\)90110-z](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90110-z)
- Chen J-X, Xu L-L, Mei J-H, Yu X-B, Kuang H-B, Liu H-Y, Wu Y-J, Wang J-L (2012) Involvement of neuropathy target esterase in tri-ortho-cresyl phosphate-induced testicular spermatogenesis failure and growth inhibition of spermatogonial stem cells in mice. *Toxicol Lett* 211: 54–61. DOI: [10.1016/j.toxlet.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.004)
- Chen J-X, Sun Y-J, Wang P, Long D-X, Li W, Li L, Wu Y-J (2013) Induction of autophagy by TOCP in differentiated human neuroblastoma cells lead to degradation of cytoskeletal components and inhibition of neurite outgrowth. *Toxicology* 310: 92–97. DOI: [10.1016/j.tox.2013.05.012](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.05.012)
- Classen W, Gretener P, Rauch M, Weber E, Krinke GJ (1996) Susceptibility of various areas of the nervous system of hens to TOCP-induced delayed neuropathy. *Neurotoxicology* 17: 597–604
- Craig PH, Barth ML (1999) Evaluation of the hazards of industrial exposure to tricresyl phosphate: a review and interpretation of the literature. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2: 281–300. DOI: [10.1080/109374099281142](https://doi.org/10.1080/109374099281142)
- Crump D, Harrison P, Walton C (2011) Aircraft cabin air sampling study; part 1 of the final report. YE29016V. Cranfield University, Institute of Environment and Health, Bedfordshire. <https://dspace.lib.cranfield.ac.uk/bitstream/handle/1826/5305/AircraftCabinAirSamplingStudyPart1FinalReport%2020110420.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am 16 Jan 2018
- Daughtrey W, Biles R, Jortner B, Ehrlich M (1996) Subchronic neurotoxicity evaluation of jet engine lubricants containing phosphorus additives. *Fundam Appl Toxicol* 32: 244–249. DOI: [10.1006/faat.1996.0127](https://doi.org/10.1006/faat.1996.0127)

- 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)
- De Nola G, Hanhela PJ, Mazurek W (2011) Determination of tricresyl phosphate air contamination in aircraft. *Ann Occup Hyg* 55: 710–722. DOI: [10.1093/annhyg/mer040](https://doi.org/10.1093/annhyg/mer040)
- Ding Q, Fang S, Chen X, Wang Y, Li J, Tian F, Xu X, Attali B, Xie X, Gao Z (2017) TRPA1 channel mediates organophosphate-induced delayed neuropathy. *Cell Discov* 3: 17024. DOI: [10.1038/celldisc.2017.24](https://doi.org/10.1038/celldisc.2017.24)
- 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)
- Earl CJ, Thompson RHS (1952) Cholinesterase levels in the nervous system in tri-orthocresyl phosphate poisoning. *Br J Pharmacol* 7: 685–694. DOI: [10.1111/j.1476-5381.1952.tb00738.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1952.tb00738.x)
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1998) Organophosphorus pesticides and long-term effects on the nervous system. Technical report No. 75. ECETOC, Brüssel. <http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-075.pdf>, abgerufen am 29 Jun 2017
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on tris(methylphenyl) phosphate (CAS Number 1330-78-5), joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 03 Dec 2017. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16010/1>, abgerufen am 05 Jan 2018
- Ehrich M, Jortner BS, Padilla S (1995) Comparison of the relative inhibition of acetylcholinesterase and neuropathy target esterase in rats and hens given cholinesterase inhibitors. *Fundam Appl Toxicol* 24: 94–101. DOI: [10.1006/faat.1995.1011](https://doi.org/10.1006/faat.1995.1011)
- Emerick GL, Peccinini RG, de Oliveira GH (2010) Organophosphorus-induced delayed neuropathy: a simple and efficient therapeutic strategy. *Toxicol Lett* 192: 238–244. DOI: [10.1016/j.toxlet.2009.10.032](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.10.032)
- Emerick GL, Ehrich M, Jortner BS, Oliveira RV, de Oliveira GH (2012) Biochemical, histopathological and clinical evaluation of delayed effects caused by methamidophos isoforms and TOCP in hens: ameliorative effects using control of calcium homeostasis. *Toxicology* 302: 88–95. DOI: [10.1016/j.tox.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.08.002)
- Fathy FA, Bursian SJ (1991) The effect of triorthocresyl phosphate, a delayed neurotoxin, on the testes of young broilers. *Toxicol Lett* 56: 7–12. DOI: [10.1016/0378-4274\(91\)90084-j](https://doi.org/10.1016/0378-4274(91)90084-j)
- FMC Corp (1995) Support: trikresylphosphat/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
- Fowler MJ, Flaskos J, Graham McLean WG, Alan J, Hargreaves AJ (2001) Effects of neuropathic and non-neuropathic isomers of tricresyl phosphate and their microsomal activation on the production of axon-like processes by differentiating mouse N2a neuroblastoma cells. *J Neurochem* 76: 671–678. DOI: [10.1046/j.1471-4159.2001.00020.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00020.x)
- Freudenthal RI, Rausch L, Gerhart JM, Barth ML, Mackerer CR, Bisinger EC (1993) Subchronic neurotoxicity of oil formulations containing either tricresyl phosphate or tri-orthocresyl phosphate. *J Am Coll Toxicol* 12: 409–416. DOI: [10.1177/109158189301200410](https://doi.org/10.1177/109158189301200410)
- Gärtner W, Elsasser KH (1943) Gewerbliche ortho-Trikresylphosphatvergiftung. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 12: 1–9
- Glees P, Janzik H (1965) Chemically (TCP) induced fibre degeneration in the central nervous system, with reference to clinical and neuropharmacological aspects. *Prog Brain Res* 14: 97–121. DOI: [10.1016/S0079-6123\(08\)63741-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63741-3)
- Glees P, White WG (1961) The absorption of tri-ortho-cresyl phosphate through the skin of hens and its neurotoxic effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 24: 271–274. DOI: [10.1136/jnnp.24.3.271](https://doi.org/10.1136/jnnp.24.3.271)
- Glynn P (1999) Neuropathy target esterase. *Biochem J* 344: 625–631. DOI: [10.1042/bj3440625](https://doi.org/10.1042/bj3440625)
- Glynn P (2000) Neural development and neurogeneration: two faces of neuropathy target esterase. *Prog Neurobiol* 61: 61–74. DOI: [10.1016/s0301-0082\(99\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00043-x)
- Glynn P (2005) Neuropathy target esterase and phospholipid deacylation. *Biochim Biophys Acta* 1736: 87–93. DOI: [10.1016/j.bbali.2005.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bbali.2005.08.002)
- Glynn P (2013) Neuronal phospholipid deacylation is essential for axonal and synaptic integrity. *Biochim Biophys Acta* 1831: 633–641. DOI: [10.1016/j.bbali.2012.07.023](https://doi.org/10.1016/j.bbali.2012.07.023)
- Gupta RP, Abou-Donia MB (1993) Comparison of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II purified from control and diisopropyl phosphorofluoridate (DFP)-treated hens. *Neurochem Res* 18: 259–269. DOI: [10.1007/BF00969081](https://doi.org/10.1007/BF00969081)
- Gupta RP, Abou-Donia MB (1995) Neurofilament phosphorylation and (¹²⁵I)-calmodulin binding by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase in the brain subcellular fractions of diisopropyl phosphorofluoridate (DFP)-treated hen. *Neurochem Res* 20: 1095–1105. DOI: [10.1007/BF00995565](https://doi.org/10.1007/BF00995565)

- Hartwig A, MAK Commission (2020) Trikresylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf 5: Doc049. DOI: [10.34865/mb133078d5_3or](https://doi.org/10.34865/mb133078d5_3or)
- Hausherr V, van Thriel C, Krug A, Leist M, Schobel N (2014) Impairment of glutamate signaling in mouse central nervous system neurons in vitro by tri-ortho-cresyl phosphate at noncytotoxic concentrations. *Toxicol Sci* 142: 274–284. DOI: [10.1093/toxsci/kfu174](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu174)
- 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)
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 5 Suppl 1: 1–142. DOI: [10.1002/em.2860050703](https://doi.org/10.1002/em.2860050703)
- Henschler D (1958) Die Trikresylphosphatvergiftung. *Klin Wochenschr* 36: 663–674
- Henschler D (1959) Beziehung zwischen chemischer Struktur und Lähmungswirkung von Triarylphosphaten. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 237: 459–472
- Henschler D, Bayer H-H (1958) Toxikologische Untersuchungen über Triphenylphosphat, Trixylenphosphate und Triarylphosphate aus Mischungen homologer Phenole. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 233: 512–517
- Henschler D, Neumann W (1967) Toxikologische Beiträge zu der Triarylphosphat-Massenvergiftung in Marokko. In: von Albertini A, Gross D, Zinn WM (Hrsg) *Die Tri-Aryl-Phosphat-Vergiftung in Marokko 1959*. Thieme, Stuttgart, 21–28
- Henschler D, Schmuck G, van Aerssen M, Schiffmann D (1992) The inhibitory effect of neuropathic organophosphate esters on neurite outgrowth in cell cultures: a basis for screening for delayed neurotoxicity. *Toxicol In Vitro* 6: 327–335. DOI: [10.1016/0887-2333\(92\)90022-j](https://doi.org/10.1016/0887-2333(92)90022-j)
- Heutelbeck ARR, Bornemann C, Lange M, Seeckts A, Müller MM (2016) Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase activities in 11 cases of symptomatic flight crew members after fume events. *J Toxicol Environ Health* 79: 1050–1056. DOI: [10.1080/15287394.2016.1219561](https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1219561)
- Hine CH, Dunlap MK, Rice EG, Coursey MM, Gross RM, Anderson HH (1956) The neurotoxicity and anticholinesterase properties of some substituted phenyl phosphates. *J Pharmacol Exp Ther* 116: 227–236
- Hodge HC, Sterner JH (1943) The skin absorption of triorthocresyl phosphate as shown by radioactive phosphorus. *J Pharmacol Exp Ther* 79: 225–234
- Hoshino N, Wakou Y, Itou T, Matsuura I, Ikeda Y (1999) Abnormal sperm morphology induced by tri-o-cresyl phosphate in the rat. *Teratology* 59: 40A
- Houtzager MMG, Havermans JGMA, Bos JGH (2013) Onderzoek naar aanwezigheid en concentratie van tricresylfosfaten in de cockpits van KLM Boeing 737 toestellen tijdens normale operationele condities [Investigation of presence and concentration of tricresylphosphates in cockpits of KLM Boeing 737 aircraft during normal operational conditions]. TNO-rapport 2013 R11976. TNO, Den Haag. https://www.eerstekamer.nl/overig/20140820/tno_rapport_over_onderzoek_naar/document, abgerufen am 21 Feb 2018
- Hunter D, Perry KMA, Evans RB (1944) Toxic polyneuritis arising during the manufacture of tricresyl phosphate. *Br J Ind Med* 1: 227–231
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018) o,o,o-Trikresylphosphat. GESTIS-Stoffdatenbank. [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/510394.xml?f=templates\\$fn=document-frameset.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/510394.xml?f=templates$fn=document-frameset.htm$3.0), abgerufen am 29 Jun 2017
- Inoue N, Fujishiro K, Mori K, Matsuoka M (1988) Triorthocresyl phosphate – A review of human cases. *J UOEH* 10: 433–442. DOI: [10.7888/juoe.10.433](https://doi.org/10.7888/juoe.10.433)
- Jensen KF, Lapadula DM, Anderson JK, Haykal-Coates N, Abou-Donia MB (1992) Anomalous phosphorylated neurofilament aggregations in central and peripheral axons of hens treated with tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP). *J Neurosci Res* 33: 455–460. DOI: [10.1002/jnr.490330311](https://doi.org/10.1002/jnr.490330311)
- Jiang Y, Liua X, Lia S, Zhanga Y, Piao F, Sun X (2014) Identification of differentially expressed proteins related to organophosphorus-induced delayed neuropathy in the brains of hens. *J Appl Toxicol* 34: 1352–1360. DOI: [10.1002/jat.2965](https://doi.org/10.1002/jat.2965)
- Johnson MK (1974) The primary biochemical lesion leading to the delayed neurotoxic effects of some organophosphorus esters. *J Neurochem* 23: 785–789. DOI: [10.1111/j.1471-4159.1974.tb04404.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb04404.x)
- König L (1969) Spätschäden nach Trikresylphosphat-(TKP) Intoxikationen. *Nervenarzt* 40: 163–176
- Lapadula DM, Patton SE, Campbell GA, Abou-Donia MB (1985) Characterization of delayed neurotoxicity in the mouse following chronic oral administration of tri-o-cresyl phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 83–90. DOI: [10.1016/0041-008x\(85\)90370-9](https://doi.org/10.1016/0041-008x(85)90370-9)
- Leveque J (1985) Tricresyl phosphates. In: Parmeggiani L (Hrsg) *Encyclopaedia of occupational health and safety*, Bd 2. International Labour Office, Geneva, 2216–2218
- 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)

- Liu M-L, Wang J-L, Wei J, Xu L-L, Yu M, Liu X-M, Ruan W-L, Chen J-X (2015) Tri-ortho-cresyl phosphate induces autophagy of rat spermatogenic stem cells. *Reproduction* 149: 163–170. DOI: [10.1530/REP-14-0446](https://doi.org/10.1530/REP-14-0446)
- Liu X, Xu L, Shen J, Wang J, Ruan W, Yu M, Chen J (2016) Involvement of oxidative stress in tri-ortho-cresyl phosphate-induced autophagy of mouse Leydig TM3 cells in vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 14: 30. DOI: [10.1186/s12958-016-0165-x](https://doi.org/10.1186/s12958-016-0165-x)
- Liyasova M, Li B, Schopfer LM, Nachon F, Masson P, Furlong CE, Lockridge O (2011) Exposure to tri-o-cresyl phosphate detected in jet airplane passengers. *Toxicol Appl Pharmacol* 256: 337–347. DOI: [10.1016/j.taap.2011.06.016](https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.016)
- Liyasova M, Schopfer LM, Lockridge O (2012) Cresyl saligenin phosphate, an organophosphorus toxicant, makes covalent adducts with histidine, lysine, and tyrosine residues of human serum albumin. *Chem Res Toxicol* 25: 1752–1761. DOI: [10.1021/tx300215g](https://doi.org/10.1021/tx300215g)
- Liyasova M, Schopfer LM, Lockridge O (2013) Cresyl saligenin phosphate makes multiple adducts on free histidine, but does not form an adduct on histidine 438 of human butyrylcholinesterase. *Chem Biol Interact* 203: 103–107. DOI: [10.1016/j.cbi.2012.07.006](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.07.006)
- Mackerer CR, Barth ML, Krueger AJ, Chawla B, Roy TA (1999) Comparison of neurotoxic effects and potential risks from administration or ingestion of tricresyl phosphate and jet engine oil containing tricresyl phosphate. *J Toxicol Environ Health* 57: 293–328. DOI: [10.1080/009841099157638](https://doi.org/10.1080/009841099157638)
- Marzulli FN, Callahan JF, Brown DWC (1965) Chemical structure and skin penetrating capacity of a short series of organic phosphates and phosphoric acid. *J Invest Dermatol* 44: 339–344
- Mehl A, Schanke TM, Johnsen BA, Fonnum F (1994) The effect of trichlorfon and other organophosphates on prenatal brain development in the guinea pig. *Neurochem Res* 19: 569–574. DOI: [10.1007/BF00971332](https://doi.org/10.1007/BF00971332)
- Mele JM, Jensch RP (1977) Teratogenic effects of orally administered tri-o-cresyl phosphate on Wistar albino rats. *Teratology* 15: 32A
- Mentzschel A, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D (1993 a) DNA adduct formation in *Salmonella typhimurium*, cultured liver cells and in Fischer 344 rats treated with o-tolyl phosphates and their metabolites. *Carcinogenesis* 14: 2039–2043. DOI: [10.1093/carcin/14.10.2039](https://doi.org/10.1093/carcin/14.10.2039)
- Mentzschel A, Schmuck G, Dekant W, Henschler D (1993 b) Genotoxicity of neurotoxic triaryl phosphates: identification of DNA adducts of the ultimate metabolites, saligenin phosphates. *Chem Res Toxicol* 6: 294–301. DOI: [10.1021/tx00033a007](https://doi.org/10.1021/tx00033a007)
- Michaelis S, Burdon J, Howard CV (2017) Aerotoxic syndrome: a new occupational disease? *Public Health Panorama* 3: 141–356. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/341533/5_OriginalResearch_AerotoxicSyndrom_ENG.pdf, abgerufen am 18 Jun 2018
- Morazain R, Rosenberg P (1970) Lipid changes in tri-o-cresylphosphate-induced neuropathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 16: 461–474
- Morgan AA, Hughes JPW (1981) An investigation into the value of cholinesterase estimations of workers in a plant manufacturing tri-aryl-phosphate plasticisers. *J Soc Occup Med* 31: 69–75. DOI: [10.1093/ocmed/31.2.69](https://doi.org/10.1093/ocmed/31.2.69)
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020) PubChem Database. Tri-o-cresyl phosphate, Source=HSDB. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/4084>, abgerufen am 28 Apr 2020
- van Netten C (1998) Air quality and health effects associated with the operation of BAe 146-200 aircraft. *Appl Occup Environ Hyg* 13: 733–739. DOI: [10.1080/1047322X.1998.10390150](https://doi.org/10.1080/1047322X.1998.10390150)
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1978) Occupational Health Guideline for triorthocresyl phosphate. NIOSH, Cincinnati, OH
- NLM (National Library of Medicine) (2020) Tri-o-cresyl phosphate. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/50-00-0>, abgerufen am 28 Apr 2020
- 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)
- 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 27 Jan 2018
- de Oliveira GH, Moreira V, Ribeiro Goes SP (2002) Organophosphate induced delayed neuropathy in genetically dissimilar chickens: studies with tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) and trichlorfon. *Toxicol Lett* 136: 143–150. DOI: [10.1016/s0378-4274\(02\)00295-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00295-3)
- Parnitzke KH (1946) Über gegenwärtige Häufungen von Ortho-Trikresylphosphat-Vergiftungen (Quellen und klinischer Verlauf). *Dtsch Gesundheitsw* 1: 666–670
- Prentice DE, Majeed SK (1983) A subchronic study (90 day) using multiple dose levels of tri-orthocresyl phosphate (TOCP): some neuropathological observations in the domestic hen. *Neurotoxicology* 4: 277–282
- Rainier S, Albers JW, Dyk PJ, Eldevik OP, Wilcock S, Richardson RJ, Fink JK (2011) Motor neuron disease due to neuropathy target esterase gene mutation: clinical features of the index families. *Muscle Nerve* 43: 19–25. DOI: [10.1002/mus.21777](https://doi.org/10.1002/mus.21777)

- de Ree H, van den Berg M, Brand T, Mulder GJ, Simons R, Veldhuijzen van Zanten B, Westerink RHS (2014) Health risk assessment of exposure to tricresyl phosphates (TCPs) in aircraft: a commentary. *Neurotoxicology* 45: 209–215
- Reichert BL, Abou-Donia MB (1980) Inhibition of fast axoplasmic transport by delayed neurotoxic organophosphorus esters: a possible mode of action. *Mol Pharm* 17: 56–60. DOI: [10.1016/j.neuro.2014.08.011](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.08.011)
- Reinen J, Nematollahi L, Fidder A, Vermeulen NPE, Noort D, Commandeur JNM (2015) Characterization of human cytochrome P450s involved in the bioactivation of tri-ortho-cresyl phosphate (ToCP). *Chem Res Toxicol* 28: 711–721. DOI: [10.1021/tx500490v](https://doi.org/10.1021/tx500490v)
- Richardson RJ (1992) Interactions of organophosphate compounds with neurotoxic esters. In: Chambers JE, Levi PE (Hrsg) *Organophosphates: chemistry, fate, and effects*. Academic Press, Cambridge, MA, 299–323
- Roberts NL, Fairley C, Philipps C (1983) Screening, acute delayed and subchronic neurotoxicity studies in the hen: measurements and evaluation of clinical signs following administration of TOCP. *Neurotoxicology* 4: 263–270
- Rosenberger W, Netz-Piepenbrink S, Wrbitzky R (2013) Untersuchungen zum Vorkommen von Mono- und Diortho-Trikresylphosphaten in der Innenraumlufte von Flugzeugen. *Gefahrst Reinhalt Luft* 73: 138–143
- Schindler B, Weiss T, Schutze A, Koslitz S, Broding HC, Bunger J, Brüning T (2013) Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Arch Toxicol* 87: 645–648. DOI: [10.1007/s00204-012-0978-0](https://doi.org/10.1007/s00204-012-0978-0)
- Schuchardt S, Koch W, Rosenberger W (2019) Cabin air quality – quantitative comparison of volatile air contaminants at different flight phases during 177 commercial flights. *Build Environ* 148: 498–507. DOI: [10.1016/j.buildenv.2018.11.028](https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2018.11.028)
- Sedgwick EM, Senanayake N (1997) Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 201–202. DOI: [10.1136/jnnp.62.2.201](https://doi.org/10.1136/jnnp.62.2.201)
- Sharma RP, Watanabe PG (1974) Time related disposition of tri-o-tolyl phosphate (TOTP) and metabolites in chicken. *Pharmacol Res Commun* 6: 475–484. DOI: [10.1016/s0031-6989\(74\)80057-3](https://doi.org/10.1016/s0031-6989(74)80057-3)
- Siegel J, Rudolph HS, Getzkin AJ, Jones RA (1965) Effects on experimental animals of long-term continuous inhalation of a triaryl phosphate hydraulic fluid. *Toxicol Appl Pharmacol* 7: 543–549. DOI: [10.1016/0041-008x\(65\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(65)90039-6)
- Sjögren B, Iregren A, Järnberg J (2010) 143. Phosphate triesters with flame retardant properties. *Arbete och Hälsa*, Bd 44. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (Hrsg). University of Gothenburg, Gothenburg. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/23825/1/gupea_2077_23825_1.pdf, abgerufen am 29 Jun 2017
- Smith HV, Spalding JMK (1959) Outbreak of paralysis in Morocco due to ortho-cresyl phosphate poisoning. *Lancet* 2: 1019–1021. DOI: [10.1016/s0140-6736\(59\)91486-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)91486-2)
- Smith MI, Engel EW, Stohlmann EF (1932) Further studies on the pharmacology of certain phenol esters with special reference to the relation of chemical constitution and physiologic action. *Natl Inst Health Bull* 160: 1–53
- Sogorb MA, Parnies D, Estevan C, Estévez J, Vilanova E (2016) Roles of NTE protein and encoding gene in development and neurodevelopmental toxicity. *Chem Biol Interact* 259: 352–357. DOI: [10.1016/j.cbi.2016.07.030](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.07.030)
- Solbu K, Daae HL, Olsen R, Thorud S, Ellingsen DG, Lindgren T, Bakke B, Lundanes E, Molander P (2011) Organophosphates in aircraft cabin and cockpit air – method development and measurements of contaminants. *J Environ Monit* 13: 1393–1403. DOI: [10.1039/c0em00763c](https://doi.org/10.1039/c0em00763c)
- Soliman SA (1983) Comparative studies on the neurotoxicity of organophosphorus compounds in different animal species. *Neurotoxicology* 4: 107–116
- Soliman SA, Svendsgaard D, Farmer JD, Curley A, Durham WF (1983) Six-month daily treatment of sheep with neurotoxic organophosphorus compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 69: 417–431. DOI: [10.1016/0041-008x\(83\)90265-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(83)90265-x)
- Somkuti SG, Lapidula DM, Chapin RE, Lamb JC, Abou-Donia MB (1987 a) Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-o-cresyl phosphate in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 89: 49–63. DOI: [10.1016/0041-008x\(87\)90175-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(87)90175-x)
- Somkuti SG, Lapidula DM, Chapin RE, Lamb JC, Abou-Donia MB (1987 b) Time course of the tri-o-cresyl phosphate-induced testicular lesion in F-344 rats: enzymatic, hormonal, and sperm parameter studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 89: 64–72. DOI: [10.1016/0041-008x\(87\)90176-1](https://doi.org/10.1016/0041-008x(87)90176-1)
- Somkuti SG, Lapidula DM, Chapin RE, Abou-Donia MB (1987 c) Testicular toxicity following oral administration of tri-o-cresyl phosphate (TOCP) in roosters. *Toxicol Lett* 37: 279–290. DOI: [10.1016/0378-4274\(87\)90143-3](https://doi.org/10.1016/0378-4274(87)90143-3)
- Somkuti SG, Tilson HA, Brown HR, Campbell GA, Lapidula DM, Abou-Donia MB (1988) Lack of delayed neurotoxic effect after tri-ortho-cresyl phosphate treatment in male Fischer-344 rats: biochemical, neurobehavioural, and neuropathological studies. *Fundam Appl Toxicol* 10: 199–205. DOI: [10.1016/0272-0590\(88\)90303-x](https://doi.org/10.1016/0272-0590(88)90303-x)
- Song F, Kou R, Zou C, Gao Y, Zeng T, Xie K (2014) Involvement of autophagy in tri-ortho-cresyl phosphate-induced delayed neuropathy in hens. *Neurochem Int* 64: 1–8. DOI: [10.1016/j.neuint.2013.10.017](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.017)

- Susser M, Stein Z (1957) An outbreak of tri-ortho-cresyl phosphate (T.O.C.P.) poisoning in Durban. *Br J Ind Med* 14: 111–120. DOI: [10.1136/oem.14.2.111](https://doi.org/10.1136/oem.14.2.111)
- Suwita E, Abou-Donia MB (1990) Pharmacokinetics and metabolism of a single subneurotoxic oral dose of tri-o-cresyl phosphate in hens. *Arch Toxicol* 64: 237–241. DOI: [10.1007/BF02010730](https://doi.org/10.1007/BF02010730)
- Tabershaw IR, Kleinfeld M (1957) Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phenyl phosphates: an industrial hygiene study. II Clinical effects of tricresyl phosphate. *AMA Arch Ind Health* 15: 541–544
- Tabershaw IR, Kleinfeld M, Feiner B (1957) Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phenyl phosphates: an industrial hygiene study. I Environmental factors. *AMA Arch Ind Health* 15: 537–540
- Tacal O, Schopfer ML (2014) Healthy F-16 pilots show no evidence of exposure to tri-ortho-cresyl phosphate through the on-board oxygen generating system. *Chem Biol Interact* 215: 69–74. DOI: [10.1016/j.cbi.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.03.004)
- Tocco DR, Randall JL, York RG, Smith MK (1987) Evaluation of the teratogenic effects of tri-ortho-cresyl phosphate in the Long-Evans hooded rat. *Fundam Appl Toxicol* 8: 291–297. DOI: [10.1016/0272-0590\(87\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0272-0590(87)90079-0)
- Veronesi B (1984) A rodent model of organophosphorus-induced delayed neuropathy: Distribution of central (spinal cord) and peripheral nerve damage. *Neuropathol Appl Neurobiol* 10: 357–368. DOI: [10.1111/j.1365-2990.1984.tb00366.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1984.tb00366.x)
- Vora DD, Dastur DK, Braganca BN, Parihar LM, Iyer CGS, Fondekar RB, Prabhakaran K (1962) Toxic polyneuritis in Bombay due to ortho-cresyl-phosphate poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25: 234–242. DOI: [10.1136/jnmp.25.3.234](https://doi.org/10.1136/jnmp.25.3.234)
- Wang L, Liu Y-H, Xu Y, Yin W, Huang Y-G (2009) Thirteen-year follow-up of patients with tri-ortho-cresyl phosphate poisoning in northern suburbs of Xi'an in China. *Neurotoxicology* 30: 1084–1087. DOI: [10.1016/j.neuro.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.06.006)
- Weiss T, Schindler BK, Schütze A, Koslitz S, Broding HC, Bünger J, Brüning T (2015) Reply to the letter of Anderson J entitled „Comment of Schindler, BK; Weiss, T; Schütze, A; et al. Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events, *Arch Toxicol* (2013) 87:645–648“. *Arch Toxicol* 89: 263–264. DOI: [10.1007/s00204-015-1449-1](https://doi.org/10.1007/s00204-015-1449-1)
- Wentzell JS, Cassar M, Kretzschmar D (2014) Organophosphate-induced changes in the PKA regulatory function of Swiss Cheese/NTE lead to behavioral deficits and neurodegeneration. *PLoS One* 9: e87526. DOI: [10.1371/journal.pone.0087526](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087526)
- WHO (World Health Organisation) (1990) Tricresyl phosphate. *Environmental Health Criteria* 110: WHO International Program on Chemical Safety, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc110.htm>, abgerufen am 11 Jan 2018
- Wilson RD, Rowe LD, Lovering SL, Witzel DA (1982) Acute toxicity of tri-ortho-cresyl phosphate in sheep and swine. *Am J Vet Res* 43: 1954–1957
- 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)
- Winder C, Fonteyn P, Balouet J-C (2002) Aerotoxic syndrome: a descriptive epidemiological survey of aircrew exposed to in-cabin airborne contaminants. *J Occup Health Saf Aust N Z* 18: 321–338
- Winrow CJ, Hemming ML, Allen DM, Quistad GB, Casida JE, Barlow C (2003) Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Nat Genet* 33: 477–485. DOI: [10.1038/ng1131](https://doi.org/10.1038/ng1131)
- Wolkoff P, Crump DR, Harrison PTC (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)
- Xu LL, Long CY, Wang JL, Yu M, Chen JX (2016) Involvement of oxidative stress in tri-ortho-cresyl phosphate-induced liver injury in male mice. *Hum Exp Toxicol* 35: 1093–1101. DOI: [10.1177/0960327115621363](https://doi.org/10.1177/0960327115621363)
- Xu HY, Wang P, Sun YJ, Xu MY, Zhu L, Wu YJ (2018) Activation of neuregulin 1/ErbB signaling is involved in the development of TOCP-induced delayed neuropathy. *Front Mol Neurosci* 11: 129. DOI: [10.3389/fnmol.2018.00129](https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00129)
- Zhao X-L, Zhu Z-P, Zhang T-L, Zhang C-L, Yu L-H, Xie K-Q (2004) Tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) decreases the levels of cytoskeletal proteins in hen sciatic nerve. *Toxicol Lett* 152: 139–147. DOI: [10.1016/j.toxlet.2004.04.012](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.04.012)
- Zhu L, Wang P, Sun Y-J, Xu M-Y, Wu Y-J (2016) Disturbed phospholipid homeostasis in endoplasmic reticulum initiates tri-o-cresyl phosphate-induced delayed neurotoxicity. *Sci Rep* 6: 37574. DOI: [10.1038/srep37574](https://doi.org/10.1038/srep37574)