

Tetrabrombisphenol A

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz 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*

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

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

Keywords

Tetrabrombisphenol A;
Kancerogenität;
Uterusadenokarzinome;
Hepatoblastome;
Hämangiosarkome;
Endokrine Wirkungen;
Schilddrüsenhormone

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated tetrabromobisphenol A [79-94-7] considering all toxicological end points. Epidemiological studies of tetrabromobisphenol A are not available. After repeated administration by gavage, the target organs of toxicity were the endocrine system in male and female rats with decreased total T4 concentrations and the kidneys in male mice with cytoplasmic changes in the tubules. Tetrabromobisphenol A induces uterine tumours in female Wistar-Han rats and hepatoblastomas and haemangiosarcomas in male B6C3F1/N mice. Due to its non-genotoxic mechanism of action, it is assumed that a NAEL (no adverse effect level) can be determined for carcinogenic effects. Therefore, tetrabromobisphenol A could be classified in Carcinogen Category 4. However, there are no data that can be used to establish a NOAEL for atypical hyperplasia (preneoplasia) in the endometrium, to clarify whether the observed uterine tumours are specific to the strain, and to further characterize the mechanism of tumourigenesis. Therefore, a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be established and tetrabromobisphenol A has been classified in Carcinogen Category 2 and given the footnote "Prerequisite for Category 4 in principle fulfilled, but insufficient data available for the establishment of a MAK or BAT value". Tetrabromobisphenol A is not mutagenic in bacteria or clastogenic in mammalian cells. In vivo data do not provide evidence of genotoxic effects in soma cells, even at concentrations that cause systemic toxicity. In vivo studies suggest that transdermal uptake may be relevant. As tetrabromobisphenol A has been classified as a Category 2 carcinogen and no threshold for the carcinogenic effects can be established at present, the substance has provisionally been designated with "H". Data for humans, animals and from in vitro studies show no sensitizing potential.

Citation Note:

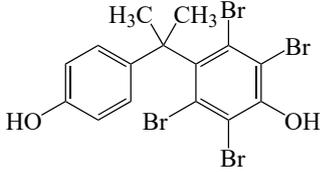
Hartwig A, MAK Commission.
Tetrabrombisphenol A. MAK-
Begründung. MAK Collect Occup
Health Saf. 2023 Jun;8(2):Doc033.
[https://doi.org/10.34865/
mb7994d8_2or](https://doi.org/10.34865/mb7994d8_2or)

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
30 Jun 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2022)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2022)	Kategorie 2^{a)}
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	2,2-Bis(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)propan 4,4'-Isopropylidenbis(2,6-dibromphenol) 2,2',6,6'-Tetrabrombisphenol A 2,2',6,6'-Tetrabrom-4,4'-isopropylidendiphenol
Chemische Bezeichnung	2,6-Dibrom-4-[2-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)propan-2-yl]phenol
CAS-Nr.	79-94-7
Formel	
	$C_{15}H_{12}Br_4O_2$
Molmasse	543,88 g/mol
Schmelzpunkt	179–181 °C (IFA 2019)
Siedepunkt	Zersetzung bei 316 °C (ECHA 2019)
Dampfdruck bei 20 °C	< $1,19 \times 10^{-7}$ hPa (exp.; ECHA 2019)
log K_{OW} bei 25 °C	5,9 (k. A. zum pH-Wert; ECHA 2019)
Löslichkeit bei 25 °C	0,24 mg/l Wasser (IFA 2019)
pK_s-Wert bei 20 °C	9,4 (ECHA 2019)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 22,57 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,0443 ml/m³ (ppm)

^{a)} Voraussetzung für Kategorie 4 prinzipiell erfüllt, aber Daten für MAK- oder BAT-Wert-Ableitung nicht ausreichend

Tetrabrombisphenol A wird als Flammschutzmittel in Leiterplatten, Gehäusen elektrischer Geräte sowie Kunststoffen eingesetzt (EFSA 2011; EU 2006; NTP 2014).

Die inhalative Exposition gegen Tetrabrombisphenol A variiert über verschiedene Industriezweige um mehrere Größenordnungen. Die höchsten Luftkonzentrationen wurden in der Produktion von Kunststoffen beim Beladen und Mischen mit zeitlich gewichteten durchschnittlichen Konzentrationen bezogen auf acht Stunden von bis zu 12,2 mg/m³ festgestellt (EU 2006).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Tetrabrombisphenol A ist im Tierexperiment kanzerogen. Nach zweijähriger Verabreichung per Schlundsonde kommt es ab 500 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag zu erhöhten Inzidenzen von Adenokarzinomen im Uterus weiblicher Wistar-Han-Ratten. Vereinzelt werden auch die sonst sehr seltenen malignen Müller-Mischtumoren induziert. Bei männlichen Ratten führt Tetrabrombisphenol A nicht zu statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen. Nach zweijähriger Gabe werden bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen ab 250 mg/kg KG und Tag vermehrt Hepatoblastome und bei 500 mg/kg KG und Tag Hämangiosarkome in allen Organen beobachtet. Bei weiblichen Mäusen treten keine substanzbedingt erhöhten Tumorinzidenzen auf.

Bei Ratten kommt es nach 28-tägiger Gabe mit dem Futter und 13-wöchiger Gabe per Schlundsonde ab 100 mg/kg KG und Tag zu erniedrigten Gesamt-Thyroxin (T₄)-Konzentrationen und damit zu einer veränderten Schilddrüsenhormonhomöostase. Männliche Tiere sind gegenüber diesem Effekt empfindlicher als weibliche. Nach 14-wöchiger Schlundsondenapplikation führt Tetrabrombisphenol A bei männlichen Mäusen ab 500 mg/kg KG und Tag zu erhöhten Lebergewichten und zu histopathologischen Veränderungen in den Nierentubuli.

In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten zeigen sich bis zur höchsten Dosis von 2500 mg/kg KG und Tag verabreicht per Schlundsonde vom 0. bis zum 19. Gestationstag keine maternal-, entwicklungstoxischen oder teratogenen Effekte.

Tetrabrombisphenol A wirkt bei Kaninchen und Ratten nicht hautreizend und bei Kaninchen nicht augenreizend.

Es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung von Tetrabrombisphenol A vor.

Die Substanz ist aufgrund der vorliegenden Daten als nicht genotoxisch anzusehen.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Rezeptor-vermittelte Effekte

2.1.1 Endokrine Wirkungen

In zahlreichen Untersuchungen, insbesondere mit Reporter-Gen-Tests, aktivierte Tetrabrombisphenol A nicht den ER (Östrogenrezeptor) (Hamers et al. 2006; Judson et al. 2015; Molina-Molina et al. 2013; Riu et al. 2011 a, b; Wikoff et al. 2016). Hingegen wurde in anderen Tests eine geringfügige Interaktion mit dem ER gezeigt, die als minimale östrogene (Bermudez et al. 2010; Kitamura et al. 2002; Li et al. 2010; Olsen et al. 2003; Samuelsen et al. 2001) oder auch antagonistische (Kitamura et al. 2005 b) Wirkung am ER beschrieben wurde. Tetrabrombisphenol A wurde anhand einer komplexen Modellierung mit ToxCast-Daten aus 18 In-vitro-Tests als nicht aktiver ER-Agonist oder -Antagonist gesehen (IARC 2018; Judson et al. 2015). Zur Beurteilung der agonistischen und antagonistischen Wirkung am ER wurden dabei die Endpunkte Rezeptorbindung, Rezeptordimerisierung, Chromatinbindung des reifen Transkriptionsfaktors, transkriptionelle Aktivierung und ER-abhängige Zellproliferation einbezogen (Judson et al. 2015).

An der humanen Ovarialkarzinom-Zelllinie OVCAR-3 und der Granulosazelllinie KGN führte Tetrabrombisphenol A im Alamar-Blue-Test ab 10 nM zu einer 1,2- bis 1,3-fachen Zellproliferation im Vergleich zur Kontrolle. Die Zellproliferation wurde durch einen Inhibitor des selektiven G-Protein-gekoppelten Östrogenrezeptors (GPER, GPR30, Gen: GPER1; Barton et al. 2018) verhindert (Hoffmann et al. 2017 b). Der GPER-Antagonist G15 wurde in einer Konzentration von 1 µM eingesetzt, die bereits eine schwache Aktivierung des ER α induziert (Dennis et al. 2011). Damit ist der eingesetzte Antagonist nicht spezifisch für GPER. Ein eindeutiger Beleg der Wirkung von Tetrabrombisphenol A auf diesen Rezeptor, z. B. über einen Gen-Knock-down/-out, fehlt.

In 3T3-L1-Prädipozyten von Mäusen hatte Tetrabrombisphenol A eine verstärkte Expression des GPER zur Folge (Chappell et al. 2018). In einem kompetitiven Bindungsassay in SKBR3-Brustkrebszellen wurde ab 100 µM eine

schwache Affinität zum GPER festgestellt (Cao et al. 2017). Untersuchungen zum GPER in Zellen des Endometriums mit Tetrabrombisphenol A liegen nicht vor. Eine östrogenartige Wirkung kann auch über nicht-genomische Signalwege, d.h. den membrangekoppelten GPER, vermittelt werden (Watson et al. 2010).

GPER ist ein Transmembranrezeptor mit sieben Domänen (Barton et al. 2018; Filardo und Thomas 2012). Der Rezeptor ist vorwiegend intrazellulär am endoplasmatischen Retikulum, aber auch am Golgi-Apparat und am Zellkern lokalisiert (Gaudet et al. 2015; Prossnitz et al. 2008; Revankar et al. 2005). Zudem wird er auch auf der Zelloberfläche bestimmter Gewebe, beispielsweise Oozyten, Uterusepithel und Hippocampusneuronen, exprimiert (Barton et al. 2018; Gaudet et al. 2015). Der GPER wird in den verschiedensten Geweben des Menschen wie Brustdrüse, Plazenta, Knochenmark, Thymus, Skelettmuskel, Gehirn, Blutgefäße, Lunge, Leber, Darm und Reproduktionsorgane exprimiert (Jacenik et al. 2016); insbesondere in endometrialen Zellen von Frauen (EMBL-EBI 2020 a; Plante et al. 2012) sowie im Uterus von Frauen und weiblichen Ratten (EMBL-EBI 2020 b). Auch in den humanen endometrialen Krebszelllinien HEC1A und Ishikawa (Plante et al. 2012; Vivacqua et al. 2006) sowie in Gewebeproben endometrialer atypischer Hyperplasien und Endometriumskarzinome Typ I ist eine erhöhte Expression nachgewiesen worden (Plante et al. 2012; Xie et al. 2017). Die durch den Rezeptor ausgelösten Signalketten werden als „prägenomische“ Ereignisse (Second Messenger und Protein-/Lipidkinase-Aktivierung) beschrieben, die innerhalb von Minuten ablaufen und zu einer Gentransaktivierung führen. ER und GPER weisen unterschiedliche Bindungsaffinitäten für verschiedene Östrogene auf. Östrogenantagonisten können auch als GPER-Agonisten wirken (Filardo und Thomas 2012).

Bei GPER1-Knockout-Mäusen sind Fertilität und sexuelle Entwicklung nicht beeinträchtigt (Otto et al. 2009; Zimmerman et al. 2016). Jedoch reguliert der Rezeptor physiologische Prozesse in Darmtrakt, Nervensystem und Immunsystem sowie der renalen und vaskulären Physiologie (Barton et al. 2018; Filardo und Thomas 2012; Jacenik et al. 2019; Prossnitz und Barton 2009). Zudem scheint GPER eine modulierende Rolle bei der Zellproliferation und Zellmigration im Endometrium zu spielen; wohingegen ER α für diese Funktionen zwingend notwendig ist (Dennis et al. 2009; Gibson et al. 2020; Prossnitz und Barton 2009).

Zahlreiche Arbeiten zeigen den Einfluss von GPER auf Zellproliferation und Tumorentwicklung (Barton et al. 2018; Jacenik et al. 2016, 2019; Zimmerman et al. 2016). Beispielsweise vermittelt der Rezeptor die Stimulation proliferativer Effekte von 17 β -Östradiol und Hydroxytamoxifen auf das Endometrium in den humanen endometrialen Krebszelllinien HEC1A und Ishikawa (Vivacqua et al. 2006). Es wurde die Transaktivierung von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren wie den EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) nachgewiesen (Barton et al. 2018; Jacenik et al. 2016). Auch komplexe Interaktionen zwischen GPER und dem HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) sowie dem IGF-IR (Insulin-like Growth Factor-I Receptor) und deren Beitrag zur Progression diverser Tumortypen wurden gezeigt (Lappano et al. 2013). Andere Arbeiten zeigen die Vermittlung einer tumorsupprimierenden Wirkung über den GPER bei ovariellen Tumoren und Brustdrüsentumoren (Hernández-Silva et al. 2020; Ignatov et al. 2013).

Im Vergleich zu Bisphenol A führte Tetrabrombisphenol A an OVCAR-3- und KGN-Zellen zu einer über den GPER vermittelten geringeren Proliferationssteigerung (140 bzw. 120 % der Kontrolle nach 48 Stunden bei 50 nM) (Hoffmann et al. 2017 b). Ob Bisphenol A auch Uterustumoren an der Wistar-Han-Ratte induziert, ist nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 2.8). In einer Kanzerogenitätsstudie an F344-Ratten wurden mit Bisphenol A keine Uterustumoren beobachtet (NTP 1982).

Da Tetrabrombisphenol A proliferativ auf Ovarialzellen wirkt (Hoffmann et al. 2017 b), ist dies auch für Endometriumzellen denkbar, da diese den GPER exprimieren. Damit ist es plausibel, dass die Substanz über den GPER eine promovierende Wirkung im Endometrium besitzen könnte. Wie oben beschrieben, ist eine Wirkung von Tetrabrombisphenol A am GPER aber nicht belegt, da kein Gen-Knock-down/-out-Experiment durchgeführt wurde.

Während in zwei Untersuchungen eine schwache bis mäßige antagonistische Wirkung von Tetrabrombisphenol A am Androgenrezeptor nachgewiesen wurde (Beck et al. 2016; Christen et al. 2010), trat in allen anderen Untersuchungen keine Interaktion mit dem Androgenrezeptor auf (Hamers et al. 2006; Kitamura et al. 2005 b; Li et al. 2010; Molina-Molina et al. 2013). Der ToxCast-Datenbank zufolge wird dem Stoff eine antagonistische Wirkung am Androgenrezeptor zugeschrieben (US EPA 2021 b). Tetrabrombisphenol A hatte in einer Untersuchung eine starke antagonistische Wirkung auf den Progesteronrezeptor (PR) (Li et al. 2010), zeigte aber in einer anderen Studie keine Wechselwirkung mit dem

PR (Hamers et al. 2006). Tetrabrombisphenol A erwies sich als potenter Agonist des humanen (Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Riu et al. 2011 a, b), als partieller Agonist des murinen Peroxisome Proliferator-Activated Receptors- γ (PPAR γ) (Watt und Schlezinger 2015) und als schwacher Aktivator des murinen PPAR γ (Chappell et al. 2018).

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurden direkte und indirekte Veränderungen der Aktivierung des Schilddrüsenhormonrezeptors durch Tetrabrombisphenol A beschrieben (Butt et al. 2011; Freitas et al. 2011; Guyot et al. 2014; Hamers et al. 2006; Hofmann et al. 2009; Jugan et al. 2007; Kitamura et al. 2002, 2005 a, b; Lévy-Bimbot et al. 2012; Meerts et al. 2000; Oka et al. 2013; Sun et al. 2009; Terasaki et al. 2011; Yamada-Okabe et al. 2005), wobei die Auswirkungen dieser Interaktion von verschiedenen Variablen abhängen (IARC 2018). Mehrere In-vitro-Untersuchungen zeigten eine stärkere Bindungsaffinität von Tetrabrombisphenol A zu humanem Transthyretin (TTR), einem T4-Transportprotein im Plasma, im Vergleich zum natürlichen Liganden T4 (Chi et al. 2020; Hamers et al. 2006; Iakovleva et al. 2016; Meerts et al. 2000). Diese stärkere Bindung könnte dazu führen, dass Tetrabrombisphenol A T4 im TRR ersetzt, was einen erhöhten Abbau von freiem T4 und damit erniedrigte Gesamt-T4-Konzentrationen zur Folge hätte (Hamers et al. 2006; Meerts et al. 2000). Als 50 % inhibitorische Konzentration (IC_{50}) im TTR-Bindungstest wurde ein Wert von 0,031 μ M angegeben. Die Bindung von Tetrabrombisphenol A an TTR war im Vergleich zu T4 1,6-fach so stark (Hamers et al. 2006). In einem weiteren Test mit humanem TTR ergab sich eine IC_{50} von 0,0077 μ M und die Bindung war 10,6-fach so stark wie die von T4 (Meerts et al. 2000). Bei trächtigen Wistar-Ratten, die vom 10. bis zum 16. Gestationstag 5 mg 14 C-Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag per Schlundsonde erhalten hatten, kam es bei Muttertieren und Feten nicht zu Effekten auf die gesamten oder freien Konzentrationen von Triiodthyronin (T3) oder T4. Eine Bindung von Tetrabrombisphenol A an TTR wurde nicht nachgewiesen. Im maternalen Gewebe wurden nur 0,83 % der Radioaktivität gefunden (Meerts et al. 1999). Aufgrund der kurzen Expositionszeit und niedrigen Dosierung ist eine Bindung der Substanz an TTR nicht sehr wahrscheinlich. Die Studie ist daher kein Beleg für eine fehlende Bindung von Tetrabrombisphenol A an TTR in vivo.

Die durch Tetrabrombisphenol A in der Schilddrüsenhormon-responsiven Ratten-Hypophysenzelllinie GH3 induzierte Stimulierung des Zellwachstums und Freisetzung von Wachstumshormonen ab 1 μ M spricht für eine Schilddrüsenhormon-agonistische Wirkung (Ghisari und Bonfeld-Jorgensen 2005; Kitamura et al. 2002, 2005 b; Strauss und van Ravenzwaay 2017).

Bei Ratten führte die Substanz in mehreren Studien zu verringerten Gesamt-T4-Konzentrationen im Serum (Choi et al. 2011; Cope et al. 2015; NTP 2014; Osimitz et al. 2016; van der Ven et al. 2008). Als niedrigste effektive Dosis erwies sich 100 mg/kg KG und Tag nach 28-tägiger Fütterungsgabe (van der Ven et al. 2008), 13-wöchiger (Osimitz et al. 2016), ca. 18-wöchiger (Cope et al. 2015) und zweijähriger Schlundsondengabe (NTP 2014).

2.1.2 Sonstige Rezeptor-vermittelte Wirkungen

Tetrabrombisphenol A führte vermehrt zu einer erhöhten Apelinexpression und -sekretion, was als PPAR γ -abhängige Wirkung beschrieben ist. Im Bereich zwischen 1 und 100 nM Tetrabrombisphenol A war die Apelinexpression statistisch signifikant, jedoch nicht konzentrationsabhängig erhöht. Die PPAR γ -abhängige Wirkung von Tetrabrombisphenol A wurde durch PPAR γ -Gen-Knockout-Experimente bestätigt (Hoffmann et al. 2017 a). PPAR γ ist an der Modulation der Lipidhomöostase beteiligt (Han et al. 2017; Wang et al. 2020). Auf die PPAR γ -agonistische Wirkung und die Bildung der Hämangiosarkome bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen wird im [Abschnitt 2.10](#) eingegangen.

Eine als schwach bis mäßig bezeichnete Aktivierung des hPXR (humaner Pregnan-X-Rezeptor) wurde mit einer EC_{50} von 11,97 μ M gezeigt (Molina-Molina et al. 2013). Eine direkte Interaktion mit dem Ah (Aryl-Hydrocarbon)-Rezeptor oder eine Ah-Rezeptor-vermittelte Cytochrom P450 (CYP) 1A1-Induktion in vitro und in vivo (Behnisch et al. 2003; Brown et al. 2004; Hamers et al. 2006; NTP 2014) oder eine direkte Interaktion mit dem Glucocorticoid-Rezeptor wurden nicht nachgewiesen (Beck et al. 2016).

Die Auswertung der ToxCast-Daten (US EPA 2021 a) weist darauf hin, dass es sich bei Tetrabrombisphenol A aufgrund der vielen aktiven Tests um eine Substanz mit vielen zellulären Angriffspunkten handelt. Einer Auswertung der IARC zufolge zeigt der Stoff eine Interaktion mit verschiedenen nukleären Rezeptoren, wie PPAR γ und PXR, die die untersuchten Wirkmechanismen für Tetrabrombisphenol A unterstützen (IARC 2018).

2.2 Störungen des Hormonstoffwechsels

Tetrabrombisphenol A inhibierte rekombinante humane Östradiol-metabolisierende Sulfotransferasen mit IC_{50} -Werten von 12 bis 33 nM bei der Expression der Sulfotransferasen SULT1E1 und SULT1A1 in *Salmonella typhimurium* (zum Vergleich Bisphenol A: $IC_{50} > 10\,000$ nM; Kester et al. 2002) bzw. von 16 nM bei der Expression von SULT1E1 in V79-Zellen (Hamers et al. 2006). Einer Röntgenkristallographie- (Gosavi et al. 2013) und einer QSAR-Studie (Harju et al. 2007) zufolge bindet Tetrabrombisphenol A an die gleiche Bindungsstelle der SULT1E1 wie Östradiol. Aus der QSAR-Studie ließ sich auch ableiten, dass die Substanz die Kriterien zu einer potenten Inhibierung dieses Enzyms erfüllt (Wikoff et al. 2016). SULT1E1 ist ein intrazelluläres Enzym. Eine Umrechnung der IC_{50} aus den In-vitro-Versuchen auf die In-vivo-Situation ist nicht möglich, da die intrazelluläre Konzentration von Tetrabrombisphenol A in vitro nicht bekannt ist.

In einer Untersuchung führte Tetrabrombisphenol A zu einer erhöhten Aktivität der Aromatase (CYP19) (Honkisz und Wójtowicz 2015 a). In einer anderen Studie wurden jedoch keine Effekte auf die Aktivität von CYP19 sowie auf die Genexpression von CYP11A, CYP11B2, CYP17, CYP21, 3 β HSD2 (HSD: Heterologous Superoxide Dismutase), 17 β HSD1, 17 β HSD4 oder StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) nachgewiesen (Song et al. 2008). Die Auswertung der ToxCast-Daten hingegen stützt eine Inhibierung von CYP19 (IARC 2018).

Insgesamt wird die Modulation der Steroidbiosynthese durch die ToxCast-Daten untermauert (IARC 2018).

Tetrabrombisphenol A führte in vitro zur Inhibierung der 3,3'-Diodthyronin-Sulfotransferase-Aktivität aus Lebermikrosomen von männlichen Ratten (IC_{50} : 4,3 μ M; Referenzsubstanz Pentachlorphenol: IC_{50} 0,005 μ M) (Schoor et al. 1998).

2.3 Oxidativer Stress

In zahlreichen In-vitro-Untersuchungen an Hepatozyten von Ratten, einer Osteoblastenzelllinie aus Mäusen, humanen neutrophilen Granulozyten, Granularzellen des Cerebellums von Ratten, SH-SY5Y Neuroblastomzellen und Pankreaszellen von Ratten wurde eine vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies durch Tetrabrombisphenol A nachgewiesen. Die effektiven Konzentrationen lagen im μ M-Bereich (Al-Mousa und Michelangeli 2012; Choi et al. 2017; Nakagawa et al. 2007; Reistad et al. 2005, 2007; Suh et al. 2017; Ziemińska et al. 2012, 2017). Auch mitochondriale Dysfunktionen wurden festgestellt (Choi et al. 2017; Nakagawa et al. 2007; Ogunbayo et al. 2008; Suh et al. 2017; Ziemińska et al. 2012, 2017).

In vivo wurde oxidativer Stress durch Tetrabrombisphenol A bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten in Hoden und Nieren, nicht jedoch der Leber, induziert. Die Konzentration des Biomarkers 8-Hydroxy-2'-desoxyguanosin war bei 500 mg/kg KG und Tag nach 30-tägiger Schlundsondengabe erhöht (Choi et al. 2011). In den Nieren männlicher Sprague-Dawley-Ratten führte die einmalige Gabe von Dosierungen ab 200 mg/kg KG vermehrt zu oxidativem Stress (Superoxiddismutase (SOD)-Aktivität erhöht; bei 1000 mg/kg KG: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS) erhöht). Hingegen waren diese Parameter in der 14-Tage-Studie bis 1000 mg/kg KG und Tag nicht verändert (Kang et al. 2009). In der Leber von weiblichen IMP:WIST-Ratten kam es nach siebentägiger Schlundsondengabe ab 750 mg/kg KG und Tag zu verringerten GSH (Glutathion)-Gehalten und bei männlichen Tieren bei 1125 mg/kg KG und Tag zu erhöhten Malondialdehydgehalten in der Leber (Szymańska et al. 2000). In der Galle männlicher Sprague-Dawley-Ratten wurde ein 2,6-Dibrombenzo-Semichinonradikal nachgewiesen, welches nach Reaktion mit Sauerstoff Superoxide bilden kann (Chignell et al. 2008).

Auch die Auswertung von ToxCast-Daten unterstützt die Schlussfolgerung, dass Tetrabrombisphenol A oxidativen Stress auslöst (IARC 2018).

2.4 Immunsuppressive und immunologische Effekte

In einer Vielzahl von In-vitro-Untersuchungen zeigte Tetrabrombisphenol A im μM -Bereich immunsuppressive Effekte (Almughamsi und Whalen 2016; Anisuzzaman und Whalen 2016; Choi et al. 2017; Hurd und Whalen 2011; Kibakaya et al. 2009; Pullen et al. 2003; Yasmin und Whalen 2018) oder proinflammatorische Wirkungen (Arita et al. 2018; Han et al. 2009; Koike et al. 2013; Park et al. 2014; Suh et al. 2017).

Bei mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) infizierten weiblichen BALB/c-Mäusen wurde die Wirtsimmunität vor RSV-induzierten Atemwegserkrankungen mittels einer vierwöchigen Verabreichung von 1% Tetrabrombisphenol A im Futter (ca. 1200 mg/kg KG und Tag; Umrechnungsfaktor 0,12 (subakut) nach EFSA (2012)) herabgesetzt (Watanabe et al. 2010, 2017). Die Nachkommen von Tetrabrombisphenol A-behandelten BALB/c-Mäusen wurden mit dem RSV infiziert und es kam zu einer Verstärkung der Pneumonie. Aufgrund der hohen Expression von IL (Interleukin)-24 im Lungengewebe behandelter Tiere, sehen die Autoren IL-24 als Schlüssel-molekül für den beobachteten Effekt an (Watanabe et al. 2017).

Einer Mikroarray-Analyse des Uterusgewebes von Wistar-Han-Ratten nach fünftägiger Schlundsondengabe von 250 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag zufolge wurden Signalwege und Gene, die mit der Antwort des Immunsystems in Verbindung stehen, reprimiert. Folgende Gene waren dabei betroffen: Ccl6, Clca4, Clec4a3, Clec7a, Ctse, Dmbt1, Fcgr1a, Fcgr3a, RT1-DMb und Tlr4. Bei Clec7a und Ctse betraf die Veränderung nur den proximalen Uterus, während bei Dmbt1, RT1-DMb und Tlr4 nur der distale Uterus betroffen war (Hall et al. 2017).

Bei den Nachkommen von Wistar-Ratten, welche bis zu 3000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag erhielten, war kein Effekt auf natürliche Killerzellen (NK-Zellen) der Milz festzustellen (van der Ven et al. 2008). Die peripheren NK-Zellen wurden nicht untersucht, auch nicht die behandelten Elterntiere.

2.5 Effekte auf Zellproliferation und Zelltod

In verschiedenen In-vitro-Systemen wurde weder eine erhöhte Zellproliferation noch eine Suppression der Apoptose durch Tetrabrombisphenol A festgestellt. Jedoch war in mehreren Studien eine verstärkte Apoptose zu beobachten (Choi et al. 2017; Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Lenart et al. 2017; Ogunbayo et al. 2008; Reistad et al. 2007; Strack et al. 2007; Suh et al. 2017; Szychowski und Wójtowicz 2016).

In einem Uterotrophie-Test mit dreitägiger intraperitonealer Verabreichung führte die Substanz ab 20 mg/kg KG und Tag nur zu einer schwachen Antwort an ovariektomierten B6C3F1-Mäusen (fünf Tiere/Gruppe, 1,2-faches relatives Uterusgewicht, bei 300 mg/kg KG und Tag 1,6-fach, nicht dosisabhängig; 17β -Östradiol bei 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag 5-fach; Kitamura et al. 2005 b). Laut OECD-Prüfrichtlinie 440 wird empfohlen, die Tiere per Schlundsonde oder subkutan zu behandeln und mindestens sechs Tiere pro Gruppe einzusetzen. Ein weiterer Uterotrophie-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 440 an ovariektomierten C57BL/6J-Mäusen (sechs Tiere/Gruppe) mit siebentägiger oraler und subkutaner Gabe von 1000 mg/kg KG und Tag ist negativ verlaufen. Die Positivkontrolle 17α -Ethinylöstradiol führte nach oraler Gabe von 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag bzw. subkutaner Gabe von 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag zu einem etwa dreifachen Uterusgewicht (Ohta et al. 2012). Die Daten deuten somit auf eine sehr geringe direkte östrogen-proliferative Wirkung von Tetrabrombisphenol A in vivo hin.

2.6 Störung von Signalkaskaden bzw. Genregulationssystemen

Eine Störung von Signalkaskaden bzw. von komplexen Genregulationssystemen (Cato et al. 2014; Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Lenart et al. 2017; Lévy-Bimbot et al. 2012; Reistad et al. 2005, 2007; Strack et al. 2007) durch Tetrabrombisphenol A ist in vitro gezeigt worden. Angriffspunkte waren u. a. MAP- (Mitogen Activated Protein) Kinasen (Cato et al. 2014; Reistad et al. 2005, 2007; Strack et al. 2007) und Caspasen (Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Lenart et al. 2017).

Wie oben bereits erwähnt, wurde in einer Mikroarray-Analyse des Uterusgewebes von Wistar-Han-Ratten eine verminderte Expression von Genen festgestellt, die mit der Antwort des Immunsystems in Verbindung stehen (Hall et al.

2017). Bei weiblichen Wistar-Han-Ratten, die fünf Tage lang 250 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag per Gavage erhalten hatten, wurde gezielt die Expression bestimmter Gene im proximalen und im distalen Teil des Uterus sowie in der Leber untersucht. Dabei waren die Expressionen von Genen verändert, die für Rezeptoren codieren. So war beispielsweise *Esr1* (codiert für $ER\alpha$) im proximalen und distalen Teil des Uterus induziert, während *Esr2* (codiert für $ER\beta$) im proximalen Teil induziert und im distalen Teil des Uterus reprimiert war. Auch Gene, die für Biosynthese und Metabolismus von Östrogen in Leber und Uterus zuständig sind, waren betroffen. Zum Beispiel kam es zur Induktion von *Cyp17a1* in der Leber und zur Repression von *Hsd17b2* (Enzym zur Konvertierung von Östradiol zum weniger aktiven Östron) im Uterus. Zudem resultierte die Behandlung in einer veränderten Expression von Genen, die mit Zellteilung und Zellwachstum in Verbindung stehen (z.B. Induktion von *Ccnb1*, *Ccnb2*, *Cdk1* in der Leber, *Igf1* in Leber und Uterus). Die Expression der Gene *Nr1i3* (codiert für CAR, Constitutive Androstane Receptor) und *Nr1i2* (codiert für PXR) blieb unverändert. Nach der fünftägigen Gabe zeigten die Östradiol-, Gesamt-T3- und TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)-Konzentrationen im Serum keine Veränderungen im Vergleich zur Kontrolle. Die Gesamt-T4-Konzentration hingegen war statistisch signifikant verringert. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei unveränderten Serumkonzentrationen von Östradiol auch höhere Konzentrationen im gesunden oder ektopischen Endometrium möglich sind (Sanders et al. 2016). Dieser Befund wurde an 60 Frauen mit Endometriose im Vergleich zu 16 gesunden Frauen (jeweils beim Vergleich der Proliferations- bzw. Sekretionsphase) erhoben (Huhtinen et al. 2012). Die Studienergebnisse von Sanders et al. (2016) belegen somit die Hypothese, dass Tetrabrombisphenol A zur Störung der Östrogenhomöostase bei weiblichen Wistar-Han-Ratten führt.

2.7 Neurotoxische Effekte

In einer zweiwöchigen Schlundsondenstudie an männlichen C57BL/6-Mäusen wurde ab 100 mg/kg KG und Tag ein dosisabhängig vermindertes Überleben neuer Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus als Ausdruck einer gestörten Neurogenese festgestellt (Kim et al. 2017). Dem von den Autoren postulierten Mechanismus der Gedächtnisstörung durch Unterdrückung des BDNF-CREB-Signalweges (Brain-Derived Neurotrophic Factor-cAMP Response Element-Binding Protein) kann nicht ohne Vorbehalt zugestimmt werden, da die Daten dazu von separaten Tieren stammen und nur eine Dosisgruppe untersucht wurde.

Bei zehn Tage alten NMRI-Mäusen traten nach einmaliger Gabe von 11,5 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG keine Veränderungen der folgenden Proteingehalte im Gehirn auf: CaMKII (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II), GAP-43 (Growth Associated Protein 43), Synaptophysin und Tau (Viberg und Eriksson 2011).

Im Zusammenhang mit entwicklungsneurotoxischen Effekten wurden *in vitro* an reifenden Oligodendrozytenvorläuferzellen in Neurosphären zwei Wirkungsmechanismen, ein von Schilddrüsenhormon-Signalen abhängiger und ein davon unabhängiger Weg, identifiziert. Der Schilddrüsenhormon (T3)-Signal-abhängige Weg verläuft über die Fehlregulation von Genen, die mit der Oligodendrogenese assoziiert sind (z.B. *MBP*: Myelin Basic Protein, *KLF9*: Krüppel-like Factor 9 and *EGR1*: Early Growth Response 1). Der andere Weg verläuft über ein gestörtes Gennetzwerk, das die Cholesterinhomöostase reguliert (Benchmark Konzentration mit einer 30%igen Antwortrate, $BMC_{30} = 1,7 \mu M$). Beide Wege können als neue Adverse Outcome Pathways (AOPs) mit dem gemeinsamen Schlüsselereignis Hypomyelinisierung angesehen werden. Humane neuronale Vorläuferzellen erwiesen sich im Vergleich zu den entsprechenden Zellen von Ratten als empfindlicher für die Effekte von Tetrabrombisphenol A auf die Oligodendrogenese, da Tetrabrombisphenol A (bis $1 \mu M$) bei Ratten per se die Oligodendrozytendifferenzierung nicht reduzierte und die T3-abhängige Oligodendrozytenreifung erst bei höheren Konzentrationen ($BMC_{30} = 0,46 \mu M$) als bei humanen Neurosphären ($BMC_{30} = 0,06 \mu M$) hemmte (Klose et al. 2021).

Als Schilddrüsenhormonrezeptor-vermittelter Effekt kommt die Modifikation der T3-vermittelten Induktion der Genexpression in Cerebellumzellen von Mäusen in Betracht (Guyot et al. 2014). Einige Studien an Granularzellen des Cerebellums von Ratten und humanen Neuroblastomzellen deuten auf die Beteiligung von oxidativem Stress hin (Al-Mousa und Michelangeli 2012; Reistad et al. 2007; Ziemińska et al. 2012, 2017). Zudem wurde vermehrt Apoptose in Granularzellen des Cerebellums von Ratten und primären Neuronenkulturen des Hippocampus von Mäuseembryos nachgewiesen (Lenart et al. 2017; Reistad et al. 2007; Szychowski und Wójtowicz 2016). In humanen

SH-SY5Y-Neuroblastomzellen führte Tetrabrombisphenol A zu erhöhten intrazellulären Calciumkonzentrationen und zur Freisetzung von β -Amyloid-Peptid im mikromolaren Bereich (Al-Mousa und Michelangeli 2012). In Synaptosomen aus Rattengehirnen löste Tetrabrombisphenol A die Inhibierung der Aufnahme von Dopamin, Glutamat und GABA (γ -Aminobuttersäure) in die Zelle aus (Mariussen und Fonnum 2003). In Ex-vivo-Rattengehirnkapillaren hatte Tetrabrombisphenol A Veränderungen des ABC (ATP Binding Cassette)-Transportes an der Blut-Hirn-Schranke zur Folge (Cannon et al. 2019). Aus Untersuchungen an embryonalen neuralen Stammzellen von Ratten ergab sich ab $1 \mu\text{M}$ eine Störung der Neurodifferenzierung bei der Entwicklung zum neuronalen bzw. glialen Phänotyp. Hingegen war bei neuronotypischen PC12-Zellen von Ratten bis $50 \mu\text{M}$ kein Effekt auf die Generierung von Neuriten und der Selektion eines Neurotransmitters festzustellen (Slotkin et al. 2017).

Die neurotoxischen und entwicklungsneurotoxischen Mechanismen sind bereits in niedrigen Konzentrationen sehr vielfältig und betreffen unterschiedliche Zelltypen des zentralen Nervensystems und viele Prozesse, die vor allem bei der Gehirnentwicklung von Bedeutung sind. Die Interferenzen mit der intrazellulären Calciumhomöostase und den verschiedenen Neurotransmittern legen auch Mechanismen nahe, die im adulten Gehirn neurotoxische Effekte zur Folge haben könnten. Es sind weitere Untersuchungen zum Erhalt einer NOAEC nötig.

2.8 Entstehung der Uterustumoren

In der Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie an Wistar-Han-Ratten führte Tetrabrombisphenol A bei den weiblichen Tieren ab 500 mg/kg KG und Tag, gegeben per Schlundsonde, zu erhöhten Inzidenzen von epithelialen Tumoren im Uterus. Diese wurden vorwiegend als Adenokarzinome sowie maligne Müller-Mischtumoren charakterisiert. Als Vorstufe treten ab 250 mg/kg KG und Tag atypische Hyperplasien des Endometriums auf (NTP 2014).

Es wird angenommen, dass sich die malignen Müller-Mischtumoren aus den pluripotenten Zellen des Müller-Gangs entwickeln, aus denen sich gleichzeitig epitheliale und stromale Zelltypen entwickeln können. Daher ist dieser Tumortyp gekennzeichnet durch eine Mischung von malignen epithelialen und mesenchymalen Elementen (van den Brink-Knol und van Esch 2010). Abweichend von dieser De-novo-Entstehung gibt es genügend Belege, dass aus der karzinomatösen Komponente über die epithelial-mesenchymale Transition eine sarkomatöse Komponente entstanden ist (Konversionstheorie; Filser 2016). Das bedeutet, dass sich aus Teilen eines Adenokarzinoms ein Müller-Mischtumor entwickeln kann. Diese These wird auch von den Autoren der Kanzerogenitätsstudie des NTP (NTP 2014) erläutert. So wird bei der Histogenese der malignen Müller-Mischtumoren die epitheliale Komponente als vorwiegende Komponente und die mesenchymale Komponente als sich vom Karzinom ableitend angesehen. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass alle nachgewiesenen Metastasen Karzinome epithelialen Ursprungs sind (NTP 2014). Daher werden die Adenokarzinome und malignen Müller-Mischtumoren des Uterus bei Wistar-Han-Ratten seitens der Kommission bei der Bewertung der Kanzerogenitätsstudie gemeinsam betrachtet.

Es liegen drei Übersichtsartikel vor, in denen die Entstehung der Uterustumoren bei Tetrabrombisphenol A-behandelten Wistar-Han-Ratten diskutiert wird (Dunnick et al. 2015; Lai et al. 2015; Wikoff et al. 2016). Wichtige Aspekte aus diesen Übersichtsartikeln werden im Folgenden beschrieben und diskutiert.

Eine direkte östrogene Wirkung von Tetrabrombisphenol A als Ursache der Uterustumoren ist nicht zu belegen, da die Affinität von Tetrabrombisphenol A zu den Östrogenrezeptoren $\text{ER}\alpha$ und $\text{ER}\beta$ nicht gegeben oder nur sehr gering ist (Bermudez et al. 2010; Kitamura et al. 2002, 2005 b; Lai et al. 2015; Li et al. 2010; Olsen et al. 2003; Samuelsen et al. 2001; Wikoff et al. 2016) und eine ER-abhängige Zellproliferation in vitro nur bei hohen Konzentrationen von 10 bis $30 \mu\text{M}$ induziert wird (Lai et al. 2015; Wikoff et al. 2016).

In den Uterustumoren von Tetrabrombisphenol A-behandelten Ratten wurde immunhistochemisch $\text{ER}\alpha$ im Zellkern nachgewiesen (Harvey et al. 2015). Durch den Nachweis des $\text{ER}\alpha$ im Zellkern der Uterustumoren von Tetrabrombisphenol A-behandelten Ratten ist die Ansprechbarkeit des Tumors für Östrogen belegt und der Hinweis auf die Östrogen-abhängige Wirkung gegeben. Das bedeutet, dass die Proliferation von Epithelzellen des Uterus möglicherweise durch Tetrabrombisphenol A indirekt Östrogen-abhängig gefördert werden könnte.

Tetrabrombisphenol A ist ein potenter Inhibitor der Östradiol-metabolisierenden SULT1E1 (Gosavi et al. 2013; Hamers et al. 2006; Harju et al. 2007; Kester et al. 2002; Wikoff et al. 2016), was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Östradiol führen kann (Borghoff et al. 2016; Wikoff et al. 2016). Bei Tetrabrombisphenol A-behandelten Wistar-Han-Ratten nahm das Verhältnis von Tetrabrombisphenol A-Sulfat/Tetrabrombisphenol A-Glucuronid in Plasma, Leber und Uterus dosisabhängig nach 28-tägiger Schlundsondengabe ab 250 mg/kg KG und Tag ab. Dies legt nahe, dass die Sulfatierung (siehe [Abschnitt 3.1.2.2](#)) limitiert ist. In diesem Test wurde als Surrogat für die Sulfatierung von Östradiol die Sulfatierung von Tetrabrombisphenol A verwendet, da Tetrabrombisphenol A und Östradiol die gleichen Bindungsstellen der SULT1E1 besetzen (Borghoff et al. 2016). Jedoch wurde bei der Erfassung der Sulfate die gesamte Sulfatierungskapazität betrachtet, nicht nur diejenige, die von der Östrogen-spezifischen Sulfotransferase katalysiert wird. Die Sulfatierungskapazität bleibt auch bei höherer Dosierung erhalten, was an den zunehmenden Sulfokonjugaten ersichtlich ist. Ob aber die Östrogen-spezifische SULT1E1 gesättigt ist, lässt sich daraus nicht ableiten.

SULT1E1-Knockout-Mäuse weisen erhöhte Östrogenkonzentrationen im Blut auf (Miller und Flück 2014).

Es ist bekannt, dass ein erhöhtes Östradiol/Progesteron-Verhältnis eine Rolle bei der Entstehung von Uterustumoren von Donryu-Ratten sowie bei Frauen spielt (Wikoff et al. 2016). Bei Frauen entstehen atypische Hyperplasien meistens auf der Basis hoher Östrogenspiegel und geringer Progesteronspiegel (NTP 2014). Jedoch wurden in keiner der Studien mit Tetrabrombisphenol A Östradiol- oder Progesteronkonzentrationen im Blut bestimmt. Ausnahme ist eine Studie an weiblichen CF-1-Mäusen (im Diöstrus), bei denen nach einmaliger subkutaner Injektion von 1 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG die Ausscheidung von Östradiol mit dem Urin erhöht war (Pollock et al. 2017). Bei weiblichen Wistar-Han-Ratten wurde nach fünftägiger Gabe von 250 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde keine veränderte Östradiolkonzentration im Serum im Vergleich zur Kontrolle festgestellt. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei unveränderten Serumkonzentrationen von Östradiol auch höhere Konzentrationen im Endometrium möglich sind (Sanders et al. 2016). Neuere Studien haben gezeigt, dass bisher die Rolle des lokalen (intrakrinen) Metabolismus der Steroide bei der funktionellen Feinabstimmung im Endometrium unterschätzt wurde (Gibson et al. 2020).

Auch wird diskutiert, dass für die Entstehung der Uterustumoren eine sekundär erhöhte Östradiolkonzentration durch die Inhibierung der Sulfotransferase verantwortlich ist (Wikoff et al. 2016). Jedoch ist dies als alleiniger Mechanismus nicht plausibel, weil eine für diesen Beleg notwendige Messung der Östradiolkonzentrationen im Endometrium in den Experimenten fehlt. Zudem wurden auch keine klassischen Östrogen-Rezeptor-vermittelten Antworten wie ein vorzeitiger Pubertätseintritt bei weiblichen Tieren (NTP 2014) und keine histologischen Effekte auf den Uterus (Cope et al. 2015; NTP 2014; Osimitz et al. 2016) oder den Östruszyklus (Cope et al. 2015; NTP 2014) beobachtet.

Die Uterustumoren bei Frauen werden in Typ-I- und Typ-II-Karzinome eingeteilt. Während die Typ-I-Karzinome mit Hyperplasien und Hyperöstrogenismus in Verbindung gebracht werden, steht beim Typ-II die Atrophie ohne einen Bezug zu Östrogen im Vordergrund. Weitere bedeutende Unterschiede zwischen Typ-I und Typ-II sind der Verlust der Östrogen- und Progesteronrezeptor-Expression sowie die zunehmende Aggressivität des Tumors beim Typ-II. Beispiele für den Typ-I sind endometroide und muzinöse Tumoren und für Typ-II seröse oder klarzellige Karzinome. Auf molekularer Ebene sind die Typ-I-Karzinome dadurch gekennzeichnet, dass vorwiegend PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog)-Inaktivierungen, Mikrosatelliteninstabilität, CTNNB1 (codiert für β -Catenin)- und KRAS-Mutationen und bei Typ-II-Karzinomen vorwiegend TP53-Mutationen, E-Cadherin-Inaktivierungen und HER2/neu-Amplifizierungen zu beobachten sind (Lax 2004, 2016). Auch in den atypischen Hyperplasien, der präneoplastischen Vorstufe, treten bereits PTEN-Inaktivierungen, KRAS-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität auf (Lax 2004). Auf molekulargenetischer Ebene ist somit der Entstehungsweg der Uteruskarzinome sehr gut charakterisiert.

Auf molekularer Ebene waren die Tetrabrombisphenol A-induzierten Uteruskarzinome durch eine erhöhte Inzidenz von TP53-Mutationen (Mutationsrate in Tetrabrombisphenol A-ausgelösten Adenokarzinomen: 15/22, 68 %; Kontrolle: 2/10, 20 %), Cttnb1-Mutationen (β -Catenin = Cadherin-Associated Protein, beta 1; Mutationsrate in Tetrabrombisphenol A-ausgelösten Adenokarzinomen: 3/22, 14 %; Kontrolle: 0/10; 0 %) und eine Überexpression des humanen Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors 2 (Her2) und von Cyclin D1 (Ccmd1) gekennzeichnet. Wie auch die spontan entstandenen Adenokarzinome waren die Chemikalien-induzierten Tumoren bei immunhistochemischen Untersuchungen alle ER α -positiv. In allen Fällen zeigte sich eine diffuse nukleäre Immunoreaktivität für ER α . Die Immunoreaktivität

für den PR war bei 2 von 6 Tetrabrombisphenol A-induzierten Uterus-Karzinomen und bei 6 von 9 Spontantumoren positiv. Tetrabrombisphenol A-induzierte Adenokarzinome verfügen teilweise über gemeinsame morphologische und molekulare Merkmale der High-Grade-Typ-I- (hohe Rate von p53-Mutationen und aggressiver Verlauf im Gegensatz zu Low-Grade-Typ-I-Tumoren) und der Typ-II-Tumoren (Überexpression von Her2) von Frauen, wobei die Autoren mehr Ähnlichkeiten mit dem High-Grade-Typ-I-Karzinom sehen. Während alle Karzinome, unabhängig von der Differenzierung oder der Tetrabrombisphenol A-Induktion, eine nukleäre Expression des ER α zeigten, war die PR-Expression in einer Mehrzahl der Chemikalien-induzierten Tumoren sowie auch in einem geringeren Ausmaß in Spontantumoren reduziert oder nicht mehr vorhanden. Aus der ER α -Expression und dem tendenziellen Verlust der PR-Expression in den Tetrabrombisphenol A-induzierten Tumoren ist zu schließen, dass diese Tumoren ihre Östrogenansprechbarkeit behalten, jedoch ein tendenzieller Verlust der Rezeptorfunktionalität für Progesteron gegeben ist. Die hohe Rate an Tp53-Mutationen in den Chemikalien-induzierten Tumoren im Vergleich zu den Spontantumoren deutet darauf hin, dass die Tetrabrombisphenol A-induzierten Tumoren durch einen Tp53-abhängigen Mechanismus angetrieben werden (Harvey et al. 2015).

Wie gerade beschrieben, zeigen Tetrabrombisphenol A-induzierte Uterus-Karzinome der Wistar-Han-Ratten molekulare Gemeinsamkeiten mit den Typ-I- und Typ-II-Karzinomen bei Frauen (Harvey et al. 2015). Dass Typ-I-Karzinome Östrogen-abhängig sind und Typ-II-Karzinome nicht (Lax 2004, 2016), spricht dafür, dass für die Entstehung der Tetrabrombisphenol A-induzierten Uterus-Karzinome neben östrogenen noch weitere nicht-östrogene Effekte zum Tragen kommen. Auch vom NTP wird diese Ansicht vertreten (NTP 2014).

Eine Genexpressionsstudie an weiblichen Wistar-Han-Ratten zeigt die Störung der Östrogenhomöostase durch Tetrabrombisphenol A (Sanders et al. 2016). Beim selben Stamm wurde durch Tetrabrombisphenol A eine verminderte Expression von Genen festgestellt, die mit der Antwort des Immunsystems in Verbindung stehen. Dies deutet auf eine Rolle der immunsuppressiven Wirkung bei der Entstehung der Uterustumoren hin (Hall et al. 2017).

Es wird auch diskutiert, dass verschiedene Rattenstämme einen unterschiedlichen Zeitpunkt des Eintritts der reproduktiven Seneszenz besitzen und abweichende Östrogen- und Progesteronkonzentrationen vorliegen. Dies könnte eine erhöhte Sensitivität für Uterustumoren von Wistar-Han-Ratten im Vergleich zu F344-Ratten nach sich ziehen (Lai et al. 2015). Untersuchungen dazu liegen jedoch für Tetrabrombisphenol A nicht vor.

Weibliche Wistar-Han-Ratten weisen ähnlich wie BDII/Han-Ratten eine höhere Spontaninzidenz von atypischen Hyperplasien und Adenokarzinomen des Uterus auf (Deerberg et al. 1981; Dixon et al. 2014; Weber 2017). Die Inzidenzen spontaner Adenokarzinome des Uterus lagen für F344-Ratten bei 0,16 %, bei Hsd:SD-Ratten bei 2,5 %, bei CrI:CD(SD)-Ratten bei 0,43 %, bei RccHanTM:WIST-Ratten bei 2,72 % und bei Wistar-Han-Ratten bei 2,47 % (Weber 2017). Wobei sich die mittlere Inzidenz von 2,47 % (Bereich: 0,89 bis 14 %) der Wistar-Han-Ratten aus den Jahren 1997 bis 2009 aus vier verschiedenen Testlabors in den USA, Kanada und Europa aus 16 Studien ergibt (Charles River Laboratories 2011). Da keine Langzeitstudie zu Tetrabrombisphenol A an einem weiteren Rattenstamm vorliegt, ist keine Aussage über Stammesunterschiede möglich.

Für die Kanzerogenitätsstudien des NTP wurde die Verwendung des Rattenstammes Wistar Han nach mehrjähriger Nutzung wieder aufgegeben. Grund dafür war, dass es in mehreren Studien mit perinataler Exposition zu einer geringeren durchschnittlichen Wurfgröße als erwartet kam, sowie zu Würfen mit hoher Variabilität beim Geschlechterverhältnis und nicht akzeptablen Trächtigkeitsraten bei time-mated Ratten (NTP 2020). In der Kanzerogenitätsstudie mit Tetrabrombisphenol A wurde der Stamm Wistar Han [CrI:WI(Han)], ein Auszuchtstamm von Charles River Laboratories (Raleigh, NC), eingesetzt (NTP 2014). Auf der Internetseite des Züchters gibt es ein Dokument zu Reproduktionsparametern aus dem Jahre 2009, in dem keine Auffälligkeiten zu sehen sind (Charles River Laboratories 2009). Damit ist die Ursache der Reproduktionsprobleme unklar. Denkbar ist eine vermehrte Hormonproduktion mit entsprechenden Sekundäreffekten auf hormonsensitive Organe. Informationen zum Östruszyklus der Tiere aus dieser Zeit liegen nicht vor. In einer Studie wurden Wistar-Han-Ratten vom Züchter Charles River bezogen und innerhalb des eigenen Versuchslabors reproduziert. Die Auswertung der Östruszyklen ab zwei Wochen vor Beginn der Verhaltensexperimente (ca. 76. Postnataltag) bis zum letzten Zeitpunkt der Verhaltensexperimente (ca. 160. Postnataltag) erbrachte keine auffälligen Befunde (Rock et al. 2019). Da in dieser Studie der Erwerb der Tiere nach dem

berichteten Auftreten von Reproduktionsproblemen bei NTP stattgefunden hat, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob Störungen des Östruszyklus an den Reproduktionsproblemen beteiligt gewesen sind.

2.9 Entstehung der Hepatoblastome

Bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen führt Tetrabrombisphenol A ab 250 mg/kg KG und Tag zu nicht dosisabhängig erhöhten Inzidenzen von Hepatoblastomen sowie zu eosinophilen Foci in der Leber (NTP 2014). Eosinophile Foci können präneoplastisch, d. h. eine Vorstufe von hepatozellulären Karzinomen sein (Thoolen et al. 2010).

Hepatoblastome sind wenig differenzierte maligne Tumoren, die auch Anteile von Leberzellkarzinomen enthalten können, wobei diese in der Regel nicht zusätzlich befundet werden. Die genaue Pathogenese der Hepatoblastome ist nicht gesichert, vermutet wird ein Ursprung aus hepatischen Stammzellen, neoplastischen Hepatozyten oder Gallengangsepithelzellen (Thoolen et al. 2010). Ein Entstehungsweg der Hepatoblastome führt über Foci hin zu hepatozellulären Adenomen und Karzinomen, die sich zu Hepatoblastomen weiterentwickeln können (Kim et al. 2005). Im Falle der Tetrabrombisphenol A-induzierten Hepatoblastome sind demnach die eosinophilen Foci als eine indirekte Vorstufe der Hepatoblastome anzusehen.

Männliche B6C3F1-Mäuse sind empfindlicher gegen Chemikalien-induzierte Lebertumoren als weibliche Tiere (Maronpot et al. 1987). Für Nager ist die Entstehung von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen über die Aktivierung des CAR gut belegt und trifft auch für die Entstehung von Spontantumoren dieses Typs zu (Elcombe et al. 2014; Lake et al. 2015; Peffer et al. 2018). Die männlichen B6C3F1-Mäuse sind für die Entstehung der Hepatoblastome empfindlicher gegenüber Tetrabrombisphenol A als die weiblichen Tiere (NTP 2014), so dass dies auch gut zu einem CAR/PXR-vermittelten Entstehungsmechanismus passt.

Die Rezeptoren CAR und PXR werden häufig zusammen genannt, da es eine umfangreiche Überschneidung zwischen beiden Rezeptoren gibt und viele Stoffe beide Rezeptoren aktivieren können (Peffer et al. 2018).

Während die CYP2B-Induktion eher CAR-vermittelt ist, wird PXR als Mediator der CYP3A-Regulation angesehen (Timsit und Negishi 2007). Bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten führte Tetrabrombisphenol A nach 30-tägiger Gabe ab 250 mg/kg KG und Tag zu einer vermehrten CAR-Expression und CYP2B1-Induktion in der Leber (Choi et al. 2011), bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten bis zu einer Dosis von 300 mg/kg KG und Tag jedoch nach 28-tägiger Gabe nicht zu einer Induktion von CYP1A2, CYP2B1 oder CYP3A1/3A3 in der Leber (Germer et al. 2006). Nach 14-wöchiger Gabe der Substanz traten bei männlichen und weiblichen F344/N-Tac-Ratten ab 500 mg/kg KG und Tag erhöhte Aktivitäten von CYP2B (4- bis 23-fach) in der Leber auf, bei männlichen Tieren zeigte sich ein stärkerer Effekt als bei weiblichen Tieren (NTP 2014). Daten zum CAR bei Mäusen liegen nicht vor und bei B6C3F1/N-Mäusen ist nach 14-wöchiger Gabe von bis zu 1000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag keine erhöhte Aktivität von CYP2B, CYP1A1, CYP1A2 und UGT (Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase) nachgewiesen worden (NTP 2014). Da keine erhöhte Aktivität des CYP2B gezeigt wurde, fehlt ein Beleg für die CAR-Aktivierung bei Mäusen, jedoch wurden weder Protein- noch mRNA-Gehalte von CYP2B bestimmt. Zudem ist die CYP3A-Aktivität nicht gemessen worden, was eine PXR-Aktivierung in vivo belegen könnte (Timsit und Negishi 2007).

Einer Analyse der ToxCast-Daten zufolge sind Interaktionen zwischen Tetrabrombisphenol A und PXR identifiziert worden (IARC 2018; US EPA 2021 a). Damit ist es insgesamt plausibel, dass die Aktivierung von CAR/PXR bei der Entstehung der Tetrabrombisphenol A-induzierten Hepatoblastome, deren Zwischenstufe hepatozelluläre Adenome und Karzinome sind, bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen eine Rolle spielt.

Beim Menschen werden ebenfalls fremdstoffmetabolisierende Enzyme durch nukleäre Transkriptionsfaktoren wie CAR und PXR induziert, jedoch fehlt beim Menschen im Gegensatz zum Nager der über diese Rezeptoren vermittelte proliferative Effekt auf Hepatozyten (Elcombe et al. 2014; Lake et al. 2015; Li et al. 2015; Mackowiak et al. 2018; Ross et al. 2010). Aus diesem Grund werden über CAR/PXR-vermittelte hepatozelluläre Tumoren bei Mäusen von einigen Autoren als nicht humanrelevant angesehen (Elcombe et al. 2014; Felter et al. 2018; Lake et al. 2015; Yamada et al. 2021). Andere Autoren sehen eher einen quantitativen Unterschied zwischen Mensch und Nager im Vordergrund stehen

(Felter et al. 2018) und halten die Humanrelevanz nicht für ausgeschlossen (Braeuning et al. 2014). Die Kommission geht von einem humanrelevanten Tumor aus, wobei jedoch Menschen erheblich unempfindlicher sind (Felter et al. 2018).

Verschiedene Transkripte, die dem Interferon-Weg zugeordnet werden können (Irf1-7, Mx1, Oas1, Isg15 (Interferon-Stimulated Gene 15), Ddx60, Stat1 und Stat2) waren nach 13-wöchiger Schlundsondenbehandlung weiblicher Wistar-Han-IGS-Ratten mit 1000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag induziert. Weiterhin erfolgte eine vermehrte Transkription von Genen, die am Fremdstoff- oder Fettsäuremetabolismus beteiligt sind (Scd2, Cyp2b6, Elovl6, Herc6, Fasn). Von den Transkripten Ddx58 und Oas1 ist bekannt, dass sie an der Immunantwort beteiligt sind. Insbesondere das Transkript Isg15 ist an der Entstehung von Lebertumoren beteiligt und könnte auch bei den Lebertumoren der B6C3F1/N-Mäuse eine Rolle spielen (Dunnick et al. 2017).

2.10 Entstehung der Hämangiosarkome

Bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen sind die Inzidenzen von Hämangiosarkomen in allen Organen ab 500 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag signifikant erhöht und zeigen einen signifikanten Trend. Bei 250 mg/kg KG und Tag kommt es nicht zu einer erhöhten Tumorzinzidenz (NTP 2014).

Hämangiosarkome sind aggressive, maligne Tumoren der Endothelzellen. Es wird angenommen, dass sie aus einer Vielzahl verschiedener Endothelzelltypen hervorgehen, wie hepatischen sinusoidalen Zellen, venösen, arteriellen und kapillären Endothelien und aus dem Knochenmark-abgeleiteten Stammzellen. Da die reifen Endothelzellen auch im Erwachsenenalter weiterhin proliferieren, können sie einer neoplastischen Transformation unterliegen. Hämangiosarkome können in jedem Organ auftreten (Cohen et al. 2009).

Bei CD-1- und B6C3F1-Mäusen erhöhen PPAR γ - und duale PPAR α/γ -Agonisten die Inzidenzen vaskulärer Tumoren. Für die meisten der untersuchten Substanzen stimmen die in mehreren Geweben induzierten Hämangiosarkome mit den Lokalisationen spontaner Tumorbildung überein (Hardisty et al. 2007). Beispielhaft führte der PPAR γ -Agonist Troglitazon zu Hämangiomen und Hämangiosarkomen bei Mäusen, was auf eine direkte mitogene Wirkung auf die endothelialen Zellen in braunem und weißem Fettgewebe sowie in der Leber zurückgeführt wird (Kakiuchi-Kiyota et al. 2009, 2011). Da sich Tetrabrombisphenol A als potenter (Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Riu et al. 2011 a, b) bzw. partieller PPAR γ -Agonist (Watt und Schlezinger 2015) erwiesen hat, ist zumindest eine teilweise Beteiligung des PPAR γ an der Entstehung der Hämangiosarkome anzunehmen. Einer Analyse der ToxCast-Daten zufolge sind Interaktionen zwischen Tetrabrombisphenol A und PPAR γ identifiziert worden (IARC 2018; US EPA 2021 a). Laut ToxCast-Datenbank gibt es einen AOP (Nummer 163), in dem beschrieben ist, dass die Aktivierung von PPAR γ bei Ratten, Mäusen und Hamstern zu Sarkomen führen kann (US EPA 2021 a). Proliferative Effekte von Tetrabrombisphenol A auf endotheliale Zellen von Mäusen sind nicht untersucht. Die basale Proliferationsrate von Endothelzellen der Leber bei männlichen B6C3F1-Mäusen ist im Vergleich zu männlichen F344-Ratten und Männern etwa 3- bis 5-mal so hoch, und auch zu dem jeweils anderen Geschlecht erhöht. Die erhöhte Inzidenz von spontanen und PPAR γ -Agonisten-induzierten Hämangiosarkomen bei Mäusen ist vermutlich auf die erhöhte basale Proliferationsrate von Endothelzellen bei B6C3F1-Mäusen im Vergleich zu F344-Ratten und Menschen zurückzuführen (Ohnishi et al. 2007). Belege für einen speziesspezifischen Effekt gibt es nicht, so dass die Kommission von einem humanrelevanten Tumor ausgeht.

2.11 Schlussfolgerung zum Wirkungsmechanismus

Tetrabrombisphenol A interagiert mit nukleären Rezeptoren. So führt der Stoff direkt und indirekt zu einer veränderten Funktion des Schilddrüsenhormonrezeptors (Butt et al. 2011; Freitas et al. 2011; Guyot et al. 2014; Hamers et al. 2006; Hofmann et al. 2009; Jugan et al. 2007; Kitamura et al. 2002, 2005 a, b; Lévy-Bimbot et al. 2012; Meerts et al. 2000; Oka et al. 2013; Sun et al. 2009; Terasaki et al. 2011; Yamada-Okabe et al. 2005) und hat sich als Aktivator des PPAR γ erwiesen (Chappell et al. 2018; Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Riu et al. 2011 a, b; Watt und Schlezinger 2015). Eine Aktivierung der Östrogenrezeptoren ER α und ER β erfolgt nicht oder nur in einem sehr geringen Ausmaß (Bermudez et al. 2010; Kitamura et al. 2002, 2005 b; Li et al. 2010; Olsen et al. 2003; Samuelson et al. 2001). Eine antagonistische Wirkung an diesen ER ist nicht gegeben (Judson et al. 2015). Zudem ist direkt und indirekt eine Affinität zum nicht

nukleären G-Protein-gekoppelten Rezeptor GPER gezeigt worden (Cao et al. 2017; Chappell et al. 2018; Hoffmann et al. 2017 b). Mechanistisch ist jedoch eine plausible Beteiligung dieses Rezeptors an der Bildung der Uteruskarzinome durch Tetrabrombisphenol A bei Wistar-Han-Ratten nicht nachgewiesen.

Tetrabrombisphenol A hat sich als potenter Inhibitor der Östradiol-metabolisierenden Sulfotransferase SULT1E1 erwiesen (Gosavi et al. 2013; Hamers et al. 2006; Harju et al. 2007; Kester et al. 2002; Wikoff et al. 2016), was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Östradiol führen könnte (Borghoff et al. 2016; Wikoff et al. 2016). Für diesen theoretisch plausiblen Effekt fehlt jedoch der Nachweis. Damit gibt es auch keinen NOAEL für eine (postulierte) erhöhte Östrogenkonzentration. Eine Genexpressionsstudie an weiblichen Wistar-Han-Ratten zeigt die Störung der Östrogenhomöostase sowie immunsuppressive Wirkung durch Tetrabrombisphenol A (Hall et al. 2017; Sanders et al. 2016).

Darüber hinaus führt der Stoff zu mitochondrialer Dysfunktion (Choi et al. 2017; Nakagawa et al. 2007; Ogunbayo et al. 2008; Suh et al. 2017; Ziemińska et al. 2012, 2017), oxidativem Stress (in vitro: Al-Mousa und Michelangeli 2012; Choi et al. 2017; Nakagawa et al. 2007; Reistad et al. 2005, 2007; Suh et al. 2017; Ziemińska et al. 2012, 2017; in vivo: Chignell et al. 2008; Choi et al. 2011; Kang et al. 2009; Szymańska et al. 2000) sowie zu immunsuppressiven Wirkungen (in vitro: Almughamsi und Whalen 2016; Anisuzzaman und Whalen 2016; Choi et al. 2017; Hurd und Whalen 2011; Kibakaya et al. 2009; Pullen et al. 2003; Yasmin und Whalen 2018; in vivo: Hall et al. 2017; Watanabe et al. 2010, 2017). Auch proinflammatorische Effekte in vitro (Arita et al. 2018; Han et al. 2009; Koike et al. 2013; Park et al. 2014; Suh et al. 2017) und die Störung von Signalkaskaden bzw. von komplexen Genregulationssystemen sind in vitro und in vivo gezeigt worden (Cato et al. 2014; Hall et al. 2017; Honkisz und Wójtowicz 2015 b; Lenart et al. 2017; Lévy-Bimbot et al. 2012; Reistad et al. 2005, 2007; Sanders et al. 2016; Strack et al. 2007).

Für die Tumorentstehung sind nicht-genotoxische Mechanismen verantwortlich. Die Entstehung der Uterustumoren bei Wistar-Han-Ratten wird auf östrogene und nicht-östrogene Effekte zurückgeführt. Eine Genexpressionsstudie an weiblichen Wistar-Han-Ratten zeigt die Störung der Östrogenhomöostase durch Tetrabrombisphenol A, die nicht über eine agonistische Wirkung auf die Östrogenrezeptoren ER α und ER β vermittelt wird (Sanders et al. 2016). Die östrogene Wirkung spiegelt sich in einer proliferativen Wirkung auf das Endometrium wider (NTP 2014). Als nicht-östrogene Effekte sind immunsuppressive Effekte zu nennen. Die Entstehung der Hepatoblastome bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen ist – wie für diesen Mäusestamm bekannt – mit einem CAR/PXR-Induktionsmechanismus vereinbar. Die eosinophilen Foci sind als eine indirekte Vorstufe, die über hepatozelluläre Karzinome zu Hepatoblastomen führen, anzusehen. Die Kommission geht von einem humanrelevanten Tumor aus, wobei jedoch Menschen erheblich unempfindlicher sind (Felter et al. 2018). Die Entstehung der Hämangiosarkome bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen wird im Zusammenhang mit der erhöhten basalen Proliferationsrate von Endothelzellen bei B6C3F1/N-Mäusen im Vergleich zu F344-Ratten und Menschen sowie der PPAR γ -agonistischen Wirkung gesehen. Belege für einen speziesspezifischen Effekt gibt es nicht, so dass die Kommission von einem humanrelevanten Tumor ausgeht.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

3.1.1 Mensch

In einer Toxikokinetikstudie erhielten fünf Probanden (drei Männer, zwei Frauen) jeweils eine einzelne orale Dosis von 0,1 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG als Gelkapsel. Urinproben wurden sofort und 3 bis 178 Stunden nach der Applikation genommen. Die Abnahme der Blutproben erfolgte sofort und nach einer bis 178 Stunden. Sowohl im Plasma als auch im Urin lag die Konzentration der unveränderten Substanz an allen Zeitpunkten unterhalb der Detektionsgrenze (3 bis 4 nmol/l für Tetrabrombisphenol A, dessen Glucuronid oder Sulfat). Im Plasma wurde die maximale Konzentration des Tetrabrombisphenol A-Glucuronids von 16 nmol/l zwischen zwei und sechs Stunden nach der Applikation gemessen. Das Glucuronid lag im Urin zu allen Zeitpunkten in quantifizierbaren Konzentrationen vor und

zeigte nach 63 Stunden eine maximale Ausscheidung von 4 nmol. Es wurde nur ein geringer Anteil von weniger als 0,1% der Dosis als Glucuronid im Urin wiedergefunden. Ein spezifisches Muster für die Ausscheidungskinetik im Urin war nicht erkennbar. Die AUCs (Areas Under the Curve) betragen für das Glucuronid im Plasma 0,79 nmol/ml × Stunde und im Urin 0,17 nmol × Stunde. Bei zwei Personen konnte Tetrabrombisphenol A-Sulfat im Plasma in einer Konzentration von 20 µmol/l vier bis sechs Stunden nach der Applikation nachgewiesen werden. Die Konzentration des Sulfats lag in allen Urinproben unterhalb der Detektionsgrenze. Eine AUC konnte daher für das Sulfat nicht berechnet werden (Schauer et al. 2006).

In einer Studie an vier beruflich exponierten Beschäftigten einer Demontageanlage für elektronische Geräte in Schweden wurden in den Jahren 1997 und 1998 vor den Sommerferien im Serum Tetrabrombisphenol A-Konzentrationen von 2 bis 7 pmol/g Blutfett gemessen. In der 25- bis 31-tägigen Sommerpause wurden mehrmals Messungen durchgeführt und daraus eine Halbwertszeit von Tetrabrombisphenol A von 2,2 Tagen im Serum errechnet (Hagmar et al. 2000).

3.1.2 Ratte

3.1.2.1 Inhalativ

Zur inhalativen Aufnahme liegen keine Toxikokinetikstudien vor.

3.1.2.2 Oral

Sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten einmalig jeweils 300 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG (Vehikel: Maiskeimöl) per Schlundsonde verabreicht. Die Tetrabrombisphenol A-Konzentration im Plasma war mit 103 µmol/l nach drei Stunden am höchsten und nahm anschließend mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden ab. Die initiale Halbwertszeit betrug ca. vier Stunden (geschätzt aus Abbildung). Die maximale Plasmakonzentration des Tetrabrombisphenol A-Glucuronids von 25 µmol/l wurde ebenfalls nach drei Stunden gemessen, die des Tetrabrombisphenol A-Sulfats mit 694 µmol/l nach sechs Stunden. Die AUCs im Plasma waren 1028 (Tetrabrombisphenol A), 161 (Glucuronid) und 9251 (Sulfat) nmol/ml × Stunde und im Urin 21 (Glucuronid) und 12 482 (Sulfat) nmol × Stunde. Die Konzentration an Tetrabrombisphenol A im Urin lag unterhalb der Nachweisgrenze (Schauer et al. 2006).

In einer Toxikokinetikstudie erhielten jeweils vier männliche F344-Ratten 2, 20 oder 200 mg ¹⁴C-markiertes Tetrabrombisphenol A/kg KG als einmalige Schlundsondengabe oder einmalig 20 mg/kg KG intravenös. Nach 72 Stunden waren bei allen Dosierungen über 90 % der applizierten Radioaktivität mit den Faeces ausgeschieden. Der größte Anteil wurde dabei in den ersten 24 Stunden ausgeschieden. Nach Gabe der höchsten Dosis lag der Anteil von ¹⁴C in den Geweben nach 72 Stunden bei 0,2 bis 0,9%. Etwa 50 % einer oralen Dosis von 20 mg/kg KG wurde innerhalb von zwei Stunden in der Galle gefunden. Obwohl Tetrabrombisphenol A leicht aus dem Darm aufgenommen wurde, betrug die orale Bioverfügbarkeit weniger als 2%. Wiederholte orale Dosierungen von 20 mg/kg KG und Tag, fünf oder zehn Tage lang, führten am jeweiligen Applikationsende zu einer kumulativen prozentualen Ausscheidung mit den Faeces von 85,1 bzw. 97,9%. Die wiedergefundene Menge an Radioaktivität im Urin lag in allen Studien unter 2%. Eine Akkumulation in den Geweben wurde bei wiederholter Gabe nicht festgestellt. Auch nach der intravenösen Dosisgabe wurde der Großteil (75%) mit den Faeces ausgeschieden. Nach intravenöser Applikation nahm die Radioaktivitätsmenge im Blut schnell ab und ihre Abbaukinetik konnte mit einem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit war 82 Minuten und die AUC 1440 µg/ml × min. Insgesamt findet sich nach weitgehend vollständiger Aufnahme ein extensiver First-Pass-Effekt in der Leber sowie eine geringe systemische Bioverfügbarkeit (Kuester et al. 2007).

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit (acht Tiere) und ohne (zehn Tiere) Gallengangskanüle erhielten jeweils eine einmalige orale Gabe von 2 mg ¹⁴C-markiertem Tetrabrombisphenol A/kg KG. Die Ausscheidung erfolgte bei der konventionellen Ratte zu 91,7% mit den Faeces und nur zu 0,3% mit dem Urin. Bei den Gallengangskanülierten Tieren wurden 71,3% mit der Galle; 26,7% mit den Faeces und 0,7% mit dem Urin ausgeschieden. In der konventionellen Ratte verblieb 2% der ¹⁴C-Aktivität in den Geweben, bei den Gallengangskanülierten Tieren weniger als 1%. Der Großteil

der ^{14}C -Aktivität war unabhängig von der Gallengangs-Kanülierung in Dick- und Dünndarm zu finden. Mehr als 95 % des extrahierbaren ^{14}C in den Faeces wurde als nicht metabolisierte Muttersubstanz identifiziert (Hakk et al. 2000). Aus den Daten der Gallengangs-kanülierten Tiere lässt sich eine orale Aufnahme von etwa 72 % errechnen.

Jeweils vier weibliche Crl-WI(Han)-Ratten erhielten einmalig ^{14}C -markiertes Tetrabrombisphenol A in Dosierungen von 25, 250 oder 1000 mg/kg KG per Schlundsonde oder 25 mg/kg KG intravenös (in Ethanol : Wasser : Cremophore EL; 1:3:1). Die orale Gabe von 250 mg/kg KG führte zu einer schnellen Aufnahme der Verbindung in die systemische Zirkulation mit einer maximalen Konzentration im Plasma nach 1,5 Stunden, gefolgt von einer längeren terminalen Phase. Die höchsten Mengen an Radioaktivität wurden in der Leber und der Bauchspeicheldrüse detektiert. Nach intravenöser Gabe nahmen die Tetrabrombisphenol A-Konzentrationen im Plasma schnell ab, gefolgt von einer langen Eliminationsphase. Nach oraler Gabe wurde Tetrabrombisphenol A vorwiegend mit den Faeces ausgeschieden. Nach den drei oralen Dosierungen wurden in den Faeces zwischen 94,3 und 98,8 %, im Urin 0,2 bis 2 % und in den Geweben weniger als 0,1 % der applizierten Radioaktivitätsmenge gefunden, im Uterus weniger als 0,01 %. Bei 1000 mg/kg KG kam es zur Sättigung der Eliminationswege, was zu einer verzögerten Ausscheidung führte. Die Eliminationshalbwertszeit von Tetrabrombisphenol A im Plasma lag nach oraler Gabe bei etwa 290 Minuten und nach intravenöser Gabe bei 133 Minuten. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe betrug weniger als 5 % (Knudsen et al. 2014) und war damit ähnlich wie bei männlichen F344-Ratten (Kuester et al. 2007).

Jeweils fünf männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten einmalig oder 14 Tage lang 200, 500 oder 1000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag per Schlundsonde. Nach einmaliger Gabe wurden die maximalen Blutkonzentrationen bei 200, 500 und 1000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG innerhalb von fünf Stunden erreicht und betragen 12,5; 18,65 bzw. 31,27 $\mu\text{g/ml}$. Die terminalen Halbwertszeiten lagen zwischen 7,2 und 9,5 Stunden. Die 14-Tage-Studie ergab, dass keine Akkumulation im Organismus stattfindet (Kang et al. 2009).

Jeweils vier bis sechs weibliche Wistar-Han-Ratten erhielten an 28 aufeinander folgenden Tagen 0, 50, 100, 250, 500 oder 1000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag in Maiskeimöl per Schlundsonde. In Plasma (vier und acht Stunden nach der Dosierung am 7., 14. und 28. Tag), Leber und Uterus (nach vier und acht Stunden am 28. Tag) wurden die Konzentrationen von Tetrabrombisphenol A sowie dessen Glucuronid und Sulfat bestimmt. In Plasma, Leber und Uterus kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme der Konzentrationen der Muttersubstanz sowie der Glucuronid- und Sulfatkonjugate. Die Plasmakonzentrationen von Tetrabrombisphenol A-Glucuronid und Tetrabrombisphenol A-Sulfat waren in den 28 Tage lang dosierten Tieren höher als nach 7 und 14 Tagen, was eine zunehmende systemische Zirkulation dieser beiden Konjugate belegt. In der Leber waren bei 500 und 1000 mg/kg KG und Tag nach 28 Tagen die Konzentrationen des Sulfats höher als die des Glucuronids, in Plasma und Uterus war es umgekehrt. In allen drei Geweben nahm das Verhältnis Tetrabrombisphenol A-Sulfat/Tetrabrombisphenol A-Glucuronid mit der Dosis ab, was nahelegt, dass die Sulfatierung limitiert ist (siehe auch [Abschnitt 2.8](#); Borghoff et al. 2016). Bei der Erfassung der Sulfate wird die gesamte Sulfatierungskapazität betrachtet, nicht nur die von der Östrogen-spezifischen Sulfotransferase katalysierte. Die Sulfatierungskapazität bleibt auch bei höherer Dosierung erhalten, was an den zunehmenden Sulfokonjugaten ersichtlich ist. Ob aber die Östrogen-spezifische Sulfotransferase gesättigt ist, lässt sich daraus nicht ableiten. Mit steigender Tetrabrombisphenol A-Dosis zeigt sich eine Verschiebung der Metabolisierung von der Sulfatierung in Richtung Glucuronidierung.

Die Sulfatierung ist als „high affinity – low capacity“ System bekannt, die Glucuronyltransferasen hingegen als „low affinity – high capacity“ System. Sulfatierungsreaktionen unterliegen einer schnellen initialen Umsatzrate, insbesondere bei niedrigen Konzentrationen, jedoch nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit aufgrund einer limitierten Verfügbarkeit des Kofaktors 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat (PAPS) rasch ab. Im Gegensatz dazu wird der Kofaktor Uridin-5'-diphospho- α -D-glucuronsäure beim Menschen endogen in hohen Mengen von bis zu 5 g täglich gebildet und kann auch rasch nachgebildet werden (Klaassen und Boles 1997; Testa und Krämer 2008).

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Zirkulation von Tetrabrombisphenol A bei Ratten (Hakk et al. 2000; Knudsen et al. 2014).

3.1.2.3 Dermal

Vier weiblichen Wistar-Han-Ratten wurde ^{14}C -markiertes Tetrabrombisphenol A in Aceton in Dosierungen von jeweils 100 nmol/cm^2 (0,25 mg/kg KG, 24 Stunden) oder 1000 nmol/cm^2 (2,5 mg/kg KG, 24 oder 72 Stunden) nicht-okklusiv auf 1 cm^2 (0,054 bzw. 0,54 mg) rasierte Rückenhaul appliziert. Von der niedrigen Dosis verblieben 24 Stunden nach der Applikation 13,6 % an der Applikationsstelle und 7,7 % erreichten die systemische Zirkulation. Bei der hohen Dosis war die Summe beider Werte ca. 10 %, erhöhte sich jedoch bei der 72-stündigen Applikation auf ca. 70 %. Nach 24-stündiger Applikation wurden 5,5 bzw. 7,3 % mit Urin und Faeces ausgeschieden (Knudsen et al. 2015). Aus diesen Daten errechnen sich Aufnahmemengen von 0,3 und 2,4 mg pro 2000 cm^2 bei einstündiger Exposition.

Jeweils sechs männlichen Wistar-Ratten pro Gruppe wurde 0, 20, 60, 200 oder 600 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag (Partikelgröße 0,1–100 μm) sechs Stunden pro Tag, 90 Tage lang, semi-okklusiv auf 36 cm^2 rasierte Rückenhaul (10,6 bis 288 mg) appliziert. Die Substanz wurde mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet. Die Konzentration von Tetrabrombisphenol A im Serum variierte zwischen 19,04 und 427,20 g/g Lipide (in Abbildung 1 der Publikation wird als Einheit $\mu\text{g/g}$ Lipide angegeben, was aufgrund der verabreichten Dosis als plausibler erscheint). Der Prozentsatz der applizierten Menge von Tetrabrombisphenol A im Serum lag zwischen $0,002 \pm 0,002 \%$ und $0,013 \pm 0,008 \%$, im Urin zwischen $0,004 \pm 0,002 \%$ und $0,072 \pm 0,027 \%$ und in den Faeces zwischen $3,30 \pm 0,61 \%$ und $11,13 \pm 3,16 \%$. Die errechnete dermale Aufnahme lag zwischen 3 und 11 % der gesamten verabreichten Menge (Yu et al. 2016). Aus diesen Daten errechnen sich Aufnahmemengen von 10,9 bis 88,4 mg pro 2000 cm^2 bei einstündiger Exposition.

Jeweils sechs männlichen und weiblichen Wistar-Ratten wurde 20, 60, 200 oder 600 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG (Partikelgröße 0,1–100 μm) semi-okklusiv auf 36 cm^2 rasierte Rückenhaul (5 bis 173 mg) aufgetragen und sechs Stunden lang exponiert. Die Substanz wurde mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet. Für männliche und weibliche Tiere betrug der Haut-Adhäsions-Koeffizient 0,12 bis 3,25 mg/cm² bzw. 0,1 bis 2,56 mg/cm². Die Adhäsionsquote lag bei 70,92 %. Die Diffusionskonstante betrug $1,4 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{h}$ und der Permeationskoeffizient (K_p) $1,26 \times 10^{-5} \text{ cm/h}$. Bei männlichen Ratten lagen die Tetrabrombisphenol A-Konzentrationen in Blut, Urin und Faeces höher als bei weiblichen Ratten. Innerhalb von 24 Stunden wurden bei männlichen Ratten 1,37 bis 39,09 mg und bei weiblichen Ratten 0,73 bis 33 mg in Urin, Faeces und Serum gefunden (Yu et al. 2017). Aus diesen Daten errechnen sich Aufnahmemengen von 6,8 bis 361,9 mg pro 2000 cm^2 bei einstündiger Exposition.

3.1.2.4 Intraperitoneal

Je vier weiblichen IMP-Wist-Ratten wurde einmalig intraperitoneal ^{14}C -markiertes Tetrabrombisphenol A in Dosierungen von 250 oder 1000 mg/kg KG verabreicht. In Erythrozyten war 72 Stunden nach der Gabe die Radioaktivität 10-mal so hoch wie im Plasma. Die höchsten ^{14}C -Werte wurden im Fettgewebe, gefolgt von Leber, Ischiasnerv, Muskeln und Nebennieren gefunden (nur ausgewählte Organe untersucht, k. w. A.). Nach 72 Stunden lag die gesamte Ausscheidung mit den Faeces bei 51 bis 65 % der applizierten Dosis, während mit dem Urin nur 0,3 % ausgeschieden wurden. Etwa 20 % der applizierten Dosis verblieb in den Tieren (Szymańska et al. 2001).

3.1.2.5 Trächtige Tiere

Trächtigen Wistar-Han-IGS-Ratten wurde am 20. Gestationstag einmalig 25 mg ^{14}C -markiertes Tetrabrombisphenol A/kg KG per Schlundsonde verabreicht. Nach 0,5; 1; 2; 4; 8 und 24 Stunden wurden die Tiere untersucht. Die Radioaktivität im Blut schwankte zwischen 0,5 und 8 Stunden nur wenig und lag nach 24 Stunden unter der Nachweisgrenze (dreifache Hintergrundhöhe) mit einer Resorptionshalbwertszeit von 16 Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 17 Stunden. Nach 0,5 Stunden enthielt das Plasma eine Mischung aus Tetrabrombisphenol A und dessen Metaboliten, zu den anderen Messzeitpunkten nur die Metaboliten. Die maximale Konzentration von ca. 2 nmol-Äquivalente/g (geschätzt aus Abbildung) im gesamten Fetus wurde zwei Stunden nach der Dosierung festgestellt. Zu allen anderen Zeitpunkten lag in den Feten der Anteil an der applizierten Radioaktivität unter 1 % (Knudsen et al. 2018).

Trächtige Ratten (k. w. A.), die vom 16. bis zum 19. Gestationstag $190 \mu\text{g}$ ^{14}C -markiertes Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag per Gavage erhalten hatten, wurden am 20. Gestationstag untersucht. Die Radioaktivität in den Tieren lag bei weniger als 0,5 % der Dosis, wobei die höchste Radioaktivität im Darm und in der Leber gefunden wurde. Im Fetus

lag der Anteil bei weniger als 0,01 % der applizierten Dosis, was einen geringen transplazentalen Transfer nahelegt (EFSA 2011).

3.1.3 In vitro

Auf Spalthautproben des Menschen und der Ratte wurde 100 nmol ¹⁴C-markiertes Tetrabrombisphenol A/cm² aufgebracht (0,64 cm² Applikationsfläche) und die Resorption mit Durchflusszellen gemessen. Die Rezeptorflüssigkeit bestand aus Hanks-Medium mit fötalem Kälberserum. In Sechs-Stunden-Intervallen wurde die Radioaktivität bis 24 Stunden nach der Applikation bestimmt. Die menschliche Haut und deren Rezeptorflüssigkeit enthielten durchschnittlich 3,4 % bzw. 0,2 % der applizierten Dosis, die Rattenhaut und deren Rezeptorflüssigkeit hingegen 9,3 % bzw. 3,5 %. Aus den Daten der In-vitro-Versuche und des In-vivo-Versuchs an Ratten (s. oben) wurde für den Menschen eine dermale Resorption von bis zu 6 % abgeschätzt (Knudsen et al. 2015).

3.2 Metabolismus

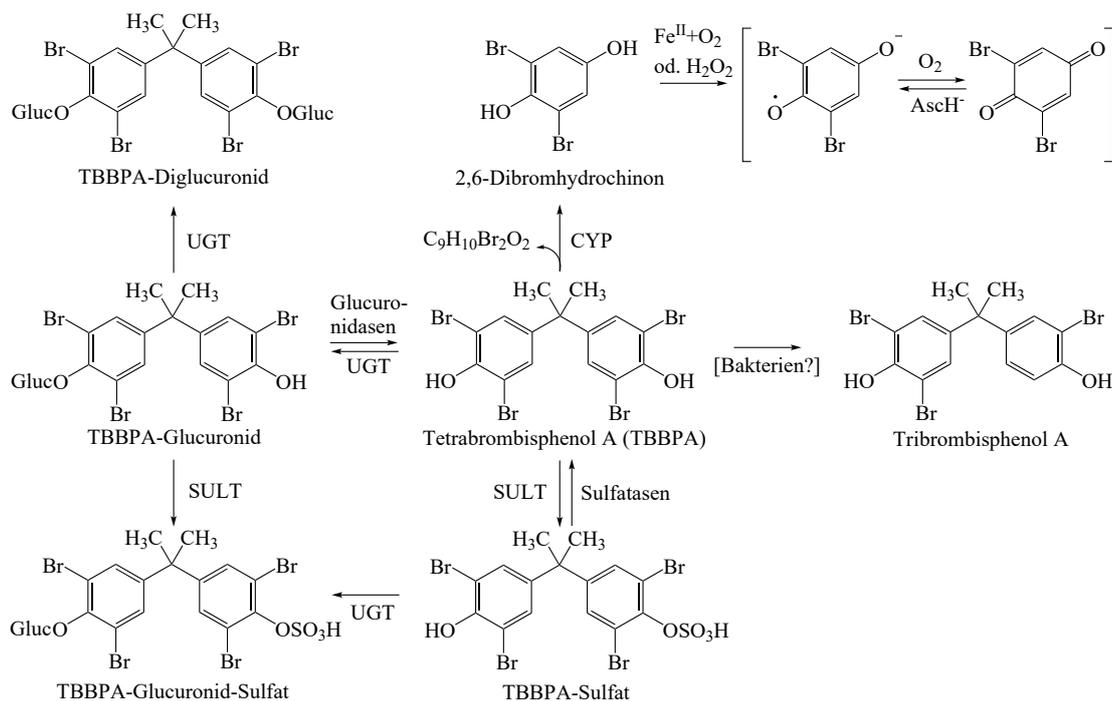
3.2.1 Mensch

Beim Menschen sind nach oraler Gabe Tetrabrombisphenol A-Glucuronid und -Sulfat als Metaboliten in Blut und Urin identifiziert worden (Schauer et al. 2006).

3.2.2 Ratte

Der Metabolismus von Tetrabrombisphenol A bei Ratten ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Bei Ratten sind Tetrabrombisphenol A-Glucuronid und -Sulfat die beiden Hauptmetaboliten im Blut. Zusätzlich werden das Diglucuronid, ein gemischtes Glucuronid-Sulfat-Konjugat von Tetrabrombisphenol A sowie in geringen Konzentrationen Tribrombisphenol A und dessen Glucuronid gebildet (Schauer et al. 2006). Die Umsetzung zu Glucuroniden und Sulfaten wird durch Glucuronosyl- und Sulfotransferasen katalysiert (Hakk et al. 2000; Knudsen et al. 2014). Die sterische Hinderung durch die ortho-Stellung des Broms bewirkt, dass Tetrabrombisphenol A ein schlechtes Substrat für das Arylsulfotransferasesystem ist und das Glucuronosyltransferase-System favorisiert wird (Hakk et al. 2000).

AscH⁻: Ascorbat**Abb. 1** Metabolismus von Tetrabrombisphenol A bei Ratten (NTP 2014), modifiziert

Bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 100 oder 600 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG, in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst, mittels der Elektronenspinresonanz-Methode (ESR) Radikale in der Galle detektiert. Als Spintrap-Reagenz wurde in Wasser gelöstes α -(4-Pyridyl-1-oxid)-N-t-butylnitron (POBN) intraperitoneal eingesetzt. Das Radikal wurde als POBN/ \bullet CH₃ identifiziert. In der Galle wurde zudem auch das 2,6-Dibrombenzo-Semichinonradikal nachgewiesen, das einen Anteil von 25 % an der gesamten ESR-Intensität hatte. Dieses Radikal entsteht aus 2,6-Dibromhydrochinon, ein weiterer Metabolit von Tetrabrombisphenol A. Die Reaktion des 2,6-Dibrombenzo-Semichinonradikals mit Sauerstoff würde Superoxid generieren, aus dem durch Dismutation Wasserstoffperoxid entstehen kann. Das Hydroxylradikal, das durch Fenton-Reaktion aus Wasserstoffperoxid gebildet wird, reagiert in vivo mit DMSO und das entstehende Methylradikal wird durch POBN gefangen (Chignell et al. 2008). Es handelt sich hier um ein sehr artifizielles System. Das in der Spin-Trap gefangene Methylradikal stammt aus DMSO, das über H₂O₂ aus dem Redoxcycling gebildet wird.

Auch in isolierten Rattenhepatozyten kommt es bei Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems zur Bildung der Monoglucuronid- und Monosulfat-Konjugate aus Tetrabrombisphenol A (Nakagawa et al. 2007; Zalko et al. 2006).

Die oxidative Spaltung des Tetrabrombisphenol A-Moleküls ist der hauptsächliche Reaktionsweg in Mikrosomen der Ratte, welcher zur Bildung von hydroxyliertem Dibromphenol, hydroxyliertem Dibromisopropylphenol und Glutathion-konjugiertem Dibromisopropylphenol führt. Die beiden Hauptmetaboliten sind zwei Moleküle von geringerer Polarität als die Ausgangsverbindung, charakterisiert als eine hexabromierte Verbindung mit drei aromatischen Ringen und eine heptabromierte Dimer-ähnliche Verbindung, die als 2,6-Dibrom-4-(2',6'-dibrom-1'-hydroxycumyl)phenoxy-3'',5''-dibrom-4''-hydroxybenzol (M7a) und 2,6-Dibrom-4-(2',6'-dibrom-1'-hydroxycumyl)phenoxy-2''-hydroxy-3''-brom-5''-(2',6'-dibrom-1'-hydroxycumyl)benzol (M7b) identifiziert wurden. Ihre Bildung erfordert ein NADPH-generierendes System. Daraus lässt sich schließen, dass der erste Schritt eine CYP-abhängige Oxidation von Tetrabrombisphenol A ist. Die Struktur des Metaboliten M7b lässt eine nukleophile Substitution des Broms eines Tetrabrombisphenol A-Moleküls durch ein zweites Tetrabrombisphenol A-Molekül vermuten. Eine mögliche Erklärung für die Bildung von M7a ist, dass Tetrabrombisphenol A CYP-abhängig hydroxyliert wird, wobei ein reaktives intermediäres Radikal gebildet wird. Zwei

Moleküle dieses hydroxylierten Intermediates könnten dann unter gleichzeitiger Spaltung und Dehydratisierung disproportionieren, was zum einen zur Bildung von Tetrabrombisphenol A und Hydroxydibromphenol führt. Diese können sich unter Dehydratisierung kombinieren, wodurch der Metabolit M7a entsteht. Zum anderen bildet sich aus der Disproportionierung ein Intermediatradikal von Dibromisopropylphenol. Dieses wird in den Inkubationsüberständen als Glutathionkonjugat oder hydroxylierte Metaboliten wiedergefunden. Qualitativ verläuft der Metabolismus von Tetrabrombisphenol A in Lebermikrosomen des Menschen und der Ratte ähnlich. Tetrabrombisphenol A-Glucuronid wurde bei Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems des Menschen mit höherer Geschwindigkeit gebildet als bei Zugabe des Systems aus der Ratte (Zalko et al. 2006). Vorläufer des 2,6-Dibrombenzo-Semichinonradikals (s. oben Chignell et al. 2008) ist hydroxyliertes 2,6-Dibrom-4-phenol (M1). Dies machte in vitro weniger als 1% der gesamten Radioaktivität aus (Zalko et al. 2006). Die in der Studie beschriebenen oxidativen Metaboliten wurden, bis auf den indirekten Nachweis von hydroxyliertem 2,6-Dibrom-4-phenol, bisher in vivo nicht nachgewiesen.

3.2.3 Sulfotransferasen

Da Tetrabrombisphenol A ein potenter Inhibitor der Östradiol-metabolisierenden Sulfotransferase SULT1E1 ist (Gosavi et al. 2013; Hamers et al. 2006; Harju et al. 2007; Kester et al. 2002; Wikoff et al. 2016), werden hier kurz Sulfotransferasen beschrieben.

Sulfotransferasen übertragen eine Sulfogruppe von PAPS auf die Akzeptorgruppe ihrer Substrate. Chemisch gesehen handelt es sich um eine Sulfonierung. Falls die Akzeptorgruppe eine Hydroxylgruppe ist, entsteht ein Sulfatester (R-OSO₃⁻), daher ist der Begriff Sulfatierung gebräuchlich.

Eine Sulfatierung von Tetrabrombisphenol A kann über die Enzyme SULT1A1 und SULT1E1 stattfinden (Hamers et al. 2006; Kester et al. 2002).

Die Isoenzyme der SULT1A-Unterfamilie werden auch als Phenol-SULTs bezeichnet, weil sie die Sulfatierung von phenolischen Molekülen katalysieren. Die SULT1E-Isoenzyme sind zuständig für die Katalyse der Sulfatierung der 3 α -Hydroxygruppe von endogenen Stoffen (z. B. Östron und β -Östradiol) sowie von Fremdstoffen (z. B. 17 α -Ethinylöstradiol) im Allgemeinen auch mit hoher Affinität (Blanchard et al. 2004).

Beim Menschen werden SULT1A1 und SULT1E1 in vielen Geweben exprimiert. SULT1A1 ist hoch exprimiert in der Leber, aber auch in Gehirn, Endometrium, Darm, Niere und Lunge. Die SULT1E1 findet sich besonders in Steroidhormonsensitiven Geweben wie Endometrium, Testis, Brust, Plazenta, Vagina und Nebennieren, aber auch in Leber und Gehirn (Blanchard et al. 2004; Gamage et al. 2006; Glatt 2000; Riches et al. 2009). Es sind verschiedene SULT1A1-Polymorphismen mit unterschiedlicher Aktivität in der Literatur beschrieben (Tremmel et al. 2017). Beim Menschen sowie bei anderen Säugetierspezies ist die Aktivität der SULT1E1 während der Östrogen-aktiven Proliferationsphase (Follikelphase) des Zyklus unterdrückt und während der Lutealphase des Zyklus hoch, wenn östrogene Wirkungen und Zellproliferation zugunsten sekretorischer Prozesse abgeschwächt werden müssen (Demyan et al. 1992; Falany et al. 1998). Sehr wahrscheinlich wird die Expression der SULT1E1 im Endometrium der Frau durch Progesteron, das von den Ovarien abgegeben wird, reguliert (Falany et al. 1998). Die Michaelis-Menten-Konstante (K_m -Wert) für Östradiol und Östron liegt für die humane SULT1E1 des Uterus bei 5 nM (Falany et al. 1998). Die humane SULT1E1 verfügt über ein aktives und ein allosterisches Zentrum. An beide Zentren kann Östradiol binden (Sun und Leyh 2010; Zhang et al. 1998). Daher kann Östradiol auch selbst als partieller Inhibitor fungieren (Inhibierungskonstante K_i 80 nM; Zhang et al. 1998; bzw. IC_{50} 3,8 bis 7,1 nM; Kester et al. 2002).

Bei Ratten sind geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Umsetzung durch Sulfotransferasen bekannt (Alnouti und Klaassen 2011). Die bei männlichen Ratten dominierende SULT1A1 wird in Leber, Gehirn, Lunge, Herz, Darm, Niere, Nebenniere, Hoden und Milz exprimiert (Dunn und Klaassen 1998). In der Leber nimmt die Expression von SULT1A1 bei männlichen und weiblichen Ratten mit dem Alter zu und erreicht im Alter von 30 Tagen einen Höhepunkt. Danach kommt es zu einer Abnahme. Die Expression von SULT1A1 bei den männlichen Tieren ist im Vergleich zu den weiblichen Tieren bis auf das Doppelte erhöht (Liu und Klaassen 1996 b). Die SULT1E1 wird bei weiblichen Ratten in Leber und verschiedenen Reproduktionsorganen wie Uterus, Plazenta und Brustdrüse exprimiert (Demyan et al. 1992). Während sie in der Leber der weiblichen Ratten über die gesamte Lebensdauer auf niedrigem Niveau exprimiert wird,

nimmt die Expression bei männlichen Tieren ab der Pubertät um das Zehnfache im Vergleich zu den weiblichen Tieren zu. Während die mRNA der Isoform SULT1E2 bei männlichen Ratten ab einem Alter von 30 Tagen nachgewiesen wurde und dann mit dem Alter zunahm, wurde bei weiblichen Ratten hingegen die mRNA dieser Isoform nicht nachgewiesen (Klaassen et al. 1998; Liu und Klaassen 1996 a).

Auch bei Mäusen wird die SULT1A1 in vielen Geweben exprimiert. Die höchsten Werte wurden in Darm, Leber und Lunge gefunden. Zusätzlich sind geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt. Männliche Mäuse zeigen Androgenbedingte Suppression der SULT1A1 in der Leber. Die SULT1E1-Expression ist hoch in Plazenta und Uterus bei weiblichen Mäusen und den Gonaden männlicher Mäuse und niedrig in allen anderen Geweben (Alnouti und Klaassen 2006, 2011; Böhmendorfer et al. 2017). Im Alter von 45 Tagen ist die hepatische Expression der SULT1A1 bei weiblichen Mäusen im Vergleich zu den männlichen Tieren mehr als 100-fach höher (Alnouti und Klaassen 2006).

Vergleichende Untersuchungen an verschiedenen Spezies zur Sulfatierung von Tetrabrombisphenol A liegen nicht vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.2 Wiederholte Exposition

Eine Biomonitoringstudie an Jugendlichen (Kiciński et al. 2012) wird nicht beschrieben und berücksichtigt, da sie keine Arbeitsplatzrelevanz besitzt.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.4 Allergene Wirkung

Ein Landsteiner-Draize-Test mit zehnmal wiederholter, jeweils 48- bis 72-stündiger okklusiver Applikation von 3 bis 5 mg von in Wasser angeteigtem Tetrabrombisphenol A (Konzentration 50 bis 70 %) auf dem Oberarm führte direkt nach der 48-stündigen okklusiven Auslösung mit der gleichen Menge an Tetrabrombisphenol A bei einem von 54 Freiwilligen zu einer Reaktion, die nach 72 Stunden abgeklungen war. Dies ist als irritative Reaktion zu interpretieren (International Research and Development Corporation 1978 c, S. 153–165).

4.5 Reproduktionstoxizität

Die mittleren Serumkonzentrationen an Tetrabrombisphenol A betragen bei 26 Kindern mit angeborener Hyperthyreose 83,4 ng/g Blutfett und waren damit deutlich höher als die ihrer Mütter mit 8,89 ng/g Blutfett. Bei den Mutter-Kind-Paaren von Kindern mit angeborener Hyperthyreose war eine schwache Korrelation zwischen der Konzentration an Tetrabrombisphenol A und Schilddrüsenhormonen festzustellen (Korrelationskoeffizient zum freien T4: 0,430). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tetrabrombisphenol A-Serumkonzentrationen der Kinder mit angeborener Hyperthyreose und der Kontrollgruppe ohne Schilddrüsenerkrankungen war nicht zu beobachten (Kim und Oh 2014).

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten, NMDI-Mäuse und Meerschweinchen (k. A. zum Stamm) wurden acht Stunden lang gegen 0,5 mg Tetrabrombisphenol A/m³ ganzkörperexponiert. Das Aerosol wurde durch einen Draeger/Lubeck-Apparat erzeugt und eine kontinuierliche Luftströmung acht Stunden lang aufrechterhalten. Weder während der Exposition noch während der zweitägigen Nachbeobachtungszeit traten toxische Effekte auf. Bei der Autopsie am Ende der Nachbeobachtungszeit wurden keine Auffälligkeiten beobachtet (k. w. A.; International Bio-Research Inc. 1967 b, S. 205–207).

Zehn männliche Dublin-Albino-Ratten wurden eine Stunde lang gegen 1237 ml dampfförmiges Tetrabrombisphenol A/m³ ganzkörperexponiert. Die Konzentration wurde nicht analytisch erfasst, sondern errechnet. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungsperiode starb kein Tier und die Körpergewichte zeigten für diesen Stamm keine Abweichungen (Hill Top Research Inc. 1966, S. 10–20).

5.1.2 Orale Aufnahme

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 401 an Ratten lag der orale LD₅₀-Wert bei mehr als 2000 mg/kg KG (k. w. A.; MHLW 2019 a, e).

In einer nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Studie erhielten je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten einmalig eine Dosis von 5000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in 0,25 % wässriger Methylcellulose. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit starb kein Tier. Zudem wurden keine toxischen Effekte und keine auffälligen Befunde bei der Nekropsie beobachtet. Der orale LD₅₀-Wert liegt somit bei mehr als 5000 mg/kg KG (EU 2006).

Zehn Holtzman-Ratten wurde eine einmalige Dosis von 50 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in destilliertem Wasser mit der Schlundsonde verabreicht. Todesfälle traten während der 48-stündigen Nachbeobachtungszeit nicht auf (k. w. A.; Leberco Laboratories 1958).

Je fünf männlichen Dublin-Albino-Ratten wurde per Schlundsonde einmalig 100, 215, 464, 1000, 2150, 4640 oder 10 000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in Maiskeimöl verabreicht. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit starben zwei Tiere der höchsten Dosisgruppe. Ein Effekt auf die Körpergewichtszunahme wurde nicht festgestellt. Der orale LD₅₀-Wert lag somit im Bereich von 10 000 mg/kg KG (k. w. A.; Hill Top Research Inc. 1966, S. 10–20).

Je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten erhielten per Schlundsonde einmalig 50 000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in 0,25 % Methylcellulose. Alle Tiere wurden innerhalb von fünf Stunden nach der Dosierung leicht bis mäßig apathisch und drei Tiere starben. Bei der Nekropsie der gestorbenen Tiere und der verbliebenen Tiere, die nach 14 Tagen untersucht wurden, ergaben sich keine Auffälligkeiten (International Bio-Research Inc. 1967 c, S. 211–213).

In einer sehr knapp beschriebenen Dosisfindungsstudie an je zwei weiblichen Ratten pro Dosisgruppe (k. A. zum Stamm) wurde den Tieren einmalig 250, 500, 1000, 2000 oder 4000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in Maiskeimöl per Schlundsonde verabreicht. Todesfälle traten nicht auf. Bei der Nekropsie wurden ohne nähere Angaben leichte Leberschäden bei 1000 mg/kg KG und mäßige Leber- und Nierenschäden bei 2000 und 4000 mg/kg KG beschrieben. Der orale LD₅₀-Wert liegt somit bei mehr als 4000 mg/kg KG (k. w. A.; EU 2006). Andere Studien berichten nicht über derartige Lebereffekte bei diesen oder höheren Dosierungen, so dass dieses Ergebnis nicht verlässlich ist.

Für Ratten und Mäuse werden orale LD₅₀-Werte von mehr als 2000 mg/kg KG bzw. von 3200 mg/kg KG berichtet (k. w. A.; WHO 1995).

Je fünf männliche und weibliche CD1-Mäuse erhielten mit der Schlundsonde 1000, 1585, 2512, 3980, 6308 oder 10 000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Der orale LD₅₀-Wert liegt bei mehr als 10 000 mg/kg KG (International Research and Development Corporation 1978 a, S. 133–141).

5.1.2.1 Neurotoxizität

Je acht, zehn Tage alten, männlichen NMRI-Mäusen wurde einmalig 0; 0,75 oder 11,5 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in Fettemulsion per Schlundsonde verabreicht. Bei den erwachsenen Tieren waren mehrere Verhaltenstests, u. a. motorische Aktivität und Swim Maze, ohne auffällige Befunde (Eriksson et al. 2001).

Je 14 bis 16 männliche ddY-Mäuse erhielten einmalig 0; 0,1; 5 oder 250 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG in Maiskeimöl. In Verhaltenstests, Open Field, Contextual Fear Conditioning und Y Maze-Test, wurden drei Stunden nach der Dosierung bei den beiden niedrigen Dosierungen Effekte festgestellt, nicht jedoch bei der höchsten Dosis (Nakajima et al. 2009).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Je fünf männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen wurden auf die abradierete Haut 2000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG aufgetragen. Die Testsubstanz wurde mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet und 24 Stunden okklusiv auf der Haut belassen. Nach der Exposition wurden bei einem männlichen Tier leichte Erytheme und Ödeme gefunden. Todesfälle traten nicht auf. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit wurden keine weiteren Auffälligkeiten festgestellt. Auch die Nekropsie war unauffällig. Der dermale LD₅₀-Wert liegt somit bei mehr als 2000 mg/kg KG (EU 2006).

Je zwei Albino-Kaninchen erhielten semiokklusiv entweder auf rasierte, intakte oder abradierete Haut 24 Stunden lang 1000, 2150, 4640 oder 10 000 mg/kg KG und wurden 14 Tage nachbeobachtet. Bei 1000 und 4640 mg/kg KG starb jeweils ein Tier. Bei den beiden höchsten Dosierungen kam es zu Körpergewichtsverlusten. Der LD₅₀-Wert lag damit bei mehr als 10 000 mg/kg KG (Hill Top Research Inc. 1966, S. 10–20).

Zehn weiblichen Kaninchen wurden 200 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG 24 Stunden lang auf die rasierte Haut appliziert. Am Ende der Exposition wiesen alle Tiere Erytheme auf. Diese hatten sich jedoch am Ende der 48-stündigen Nachbeobachtungszeit zurückgebildet. Kein Tier starb und weitere Auffälligkeiten wurden nicht berichtet (k. w. A.; EU 2006).

Tetrabrombisphenol A wurde auf die rasierte, intakte Haut von Albino-Kaninchen in Dosierungen von bis zu 3160 mg/kg KG für 24 Stunden aufgetragen. Es wurden keine lokalen oder systemischen Effekte und keine Auffälligkeiten bei der Untersuchung von Urin, Blut, Körpergewicht und bei der Autopsie festgestellt (k. w. A.; WHO 1995).

Für Meerschweinchen (k. A. zum Stamm) wird ein dermaler LD₅₀-Wert von mehr als 1000 mg/kg KG berichtet (WHO 1995).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Je fünf männliche und weibliche Charles-River-CD-Ratten wurden 14 Tage lang, vier Stunden täglich, fünf Tage pro Woche gegen staubförmiges Tetrabrombisphenol A in Konzentrationen von 0, 2000, 6000 oder 18 000 mg/m³ ganzkörperexponiert. Die Kontrolltiere wurden gegen Luft exponiert. Ab 6000 mg/m³ wurden starker Speichelfluss, klarer oder roter Nasenausfluss und starker Tränenfluss beobachtet. Mortalität trat nicht auf. Ebenso traten keine substanzbedingten Veränderungen bei Körpergewicht, Futterverbrauch, hämatologischen und klinisch-biochemischen Untersuchungen sowie der Urinanalyse auf. Die makro- und mikroskopischen Untersuchungen von ca. 21 Organen

blieben ohne auffälligen Befund. Ab der niedrigsten Konzentration kam es bei den weiblichen Tieren zu einer statistisch signifikanten Abnahme des relativen Lebergewichts. Die absoluten Lebergewichte waren nicht statistisch signifikant erniedrigt (International Research and Development Corporation 1975, S. 224–243). Die Konzentration von 18 000 mg/m³ entspricht etwa 3500 mg/kg KG und Tag (Atemminutenvolumen 0,8 l/min/kg KG, Resorption 100 %). Eine Messung der Luftkonzentration in der Expositionskammer wurde jedoch nicht vorgenommen. Eine orale Aufnahme kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird keine NOAEC abgeleitet.

In einer Studie an männlichen CD-1-Mäusen wurde die hepatotoxische Wirkung von Tetrabrombisphenol A als Aerosol nach Ganzkörperexposition untersucht. Dazu wurden je 20 Tiere 60 Tage lang, acht Stunden pro Tag und sechs Tage pro Woche gegen die Lösemittelkontrolle (5 % Dimethylsulfoxid) oder 16 µg Tetrabrombisphenol A/m³ exponiert. Die Konzentration wurde nicht analytisch verifiziert, es handelt sich um die nominale Konzentration, die aus einer Lösung von 1,6 µg Tetrabrombisphenol A/ml erzeugt wurde. Tetrabrombisphenol A führte zu einer Erhöhung der absoluten und relativen Lebergewichte (26 % bzw. 9 %), zu einer Vergrößerung der Hepatozyten mit signifikanter Nukleoplasma-Separation und zunehmender fokaler Nekrose von Hepatozyten sowie zu erhöhten Aktivitäten der Aspartataminotransferase, ALT und Alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum. Die Gehalte an Tetrabrombisphenol A in der Leber stiegen von ca. 14 ng/g Feuchtgewicht (der Abbildung entnommen) in der Kontrolle auf ca. 35 ng/g Feuchtgewicht bei den Tetrabrombisphenol A-exponierten Tieren an (Chen et al. 2016). Es wurde nur eine Konzentration an Tetrabrombisphenol A eingesetzt. Die Konzentration von 16 µg Tetrabrombisphenol A/m³ entspricht etwa 12 µg/kg KG (Atemminutenvolumen 1,5 l/min/kg KG, Resorption 100 %). Hingegen wurden in einer 14-wöchigen Schlundsondenstudie an B6C3F1/N-Mäusen keine histologischen Veränderungen in der Leber bis 1000 mg/kg KG und Tag festgestellt (NTP 2014). Allerdings handelt es sich hier um einen anderen Mäusestamm, weshalb die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar sind. Die aus der Konzentration berechnete Körperdosis ist 300 000-fach geringer (12 µg/kg KG und Tag, 3500 mg/kg KG und Tag) als die der oben beschriebenen Inhalationsstudie mit Ratten, was die Ergebnisse der Studie fragwürdig erscheinen lässt.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien zur Wirkung von Tetrabrombisphenol A nach wiederholter oraler Gabe sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

Tab. 1 Toxizität von Tetrabrombisphenol A nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde ^{a)}	Literatur
Ratte , Wistar (HsdCpb:WU), 10 ♂, 10 ♀	28 d, OECD TG 407, 0, 30, 100, 300 mg/kg KG u. d. Futter, Reinheit: > 98 %	30 mg/kg KG: NOAEL (♂); ab 100 mg/kg KG: ♂: <u>Plasma</u> : Gesamt-T4 ↓ (BMDL 48 mg/kg KG); 300 mg/kg KG: NOAEL (♀), ♂: <u>Plasma</u> : Gesamt-T3 ↑ (BMDL 124 mg/kg KG)	van der Ven et al. 2008
Ratte , Crj:CD(SD)IGS, 0, 200, 1000 mg/kg KG u. d: 12 ♂, 12 ♀, 8, 40 mg/kg KG u. d: 6 ♂, 6 ♀	28 d, ähnlich OECD TG 407, 0, 8, 40, 200, 1000 mg/kg KG u. d. Schlundsonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo, Reinheit: 99,5 %	1000 mg/kg KG: NOAEL	MHLW 2019 d, e
Ratte , Charles River CD, 25 ♂, 25 ♀	28 d, 0, 1, 10, 100, 1000 mg/kg Futter (ca. 0; 0,12; 1,2; 12; 120 mg/kg KG u. d ^{b)}), Futter, Reinheit: k. A.	120 mg/kg KG: NOAEL	International Research and Development Corporation 1972, S. 244–288

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde ^{a)}	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 9 ♂	30 d, Beginn PND 18, 0, 125, 250, 500 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, in Maiskeimöl, 7 d/Wo, Reinheit: 97 %	125 mg/kg KG: NOAEL; ab 250 mg/kg KG: Serum: Gesamt-T4 ↓; 500 mg/kg KG: abs. u. rel. Leber-Gew. ↑; abs. u. rel. Schilddrüsen-Gew. ↓	Choi et al. 2011
Ratte, CD CrI: CD (SD) IGS BR, 100, 300 mg/kg KG u. d: 15 ♂, 15 ♀, 0, 1000 mg/kg KG u. d: 5 ♂, 5 ♀	13 Wo, Nachbeobachtung 6 Wo, OECD TG 408, 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, in Maiskeimöl, 7 d/Wo, Reinheit: 99 %	kein NOAEL; ab 100 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Blut: Gesamt-T4 ↓ nicht dosisabhängig (♂: 33. u. 90. d, ♀: nur 33. d, reversibel), ♂: Serum: ALP-Akt. ↑ (+ 26 % am Expositionsende, reversibel); ab 300 mg/kg KG: ♀: Serum: Gesamtbilirubin ↑ (+ 31 % am Expositionsende, reversibel), ALP-Akt. ↑ (+ 26 % am Expositionsende, reversibel), ♂: abs. Milz-Gew. ↓ (reversibel bei 1000 mg/kg KG); 1000 mg/kg KG: ♂: Blut: Thrombozytenzahl ↓ (20,9 % am Expositionsende, reversibel), Serum: Gesamtbilirubin ↑ (+ 78 % am Expositionsende, reversibel)	Osimitz et al. 2016
Ratte, Sprague Dawley, 0, 100 mg/kg KG u. d: 21 ♂, 21 ♀, 0,3; 3 mg/kg KG u. d: 7 ♂, 7 ♀	13 Wo, 0; 0,3; 3; 30; 100 mg/kg KG u. d, Futter, Reinheit: k. A.	100 mg/kg KG: ♂: Blut: Hämatokritwert ↓ (am Expositionsende, jedoch nicht statistisch signifikant)	EU 2006
Ratte, F344/NTac, 10 ♂, 10 ♀	14 Wo, OECD TG 408, 0, 10, 50, 100, 500, 1000 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo, Reinheit: 99 %	50 mg/kg KG: NOAEL; ab 100 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Blut: Gesamt-T4 ↓ dosisabhängig (♂: 14. Wo, ♀: 4. d), Serum: ALT-, SDH-Akt. ↓ (14. Wo); ab 500 mg/kg KG: ♂ u. ♀: Blut: Gesamt-T4 ↓ (4. d, 23. d), Serum: Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozytenzahl ↓ (23. d, Normalisierung 14. Wo), ♂: ALP-Akt. ↑ (14. Wo), abs. u. rel. Leber-Gew. ↑, abs. u. rel. Milz-Gew. ↓, ♀: ALP-Akt. ↑ (4. d)	NTP 2014
Ratte, Wistar Han [CrI:WI(Han)], 0, 1000 mg/kg KG u. d: 60 ♂, 60 ♀, 250, 500 mg/kg KG u. d: 50 ♂, 50 ♀	♂: 104 Wo, ♀: 105 Wo, 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo, Reinheit: > 99 %	kein NOAEL; ab 250 mg/kg KG: ♀: Uterus: atypische Hyperplasien im Endometrium; ab 500 mg/kg KG: ♂: KG ↓ (nach 25 Wo, mindestens 10 %), ♀: Ovarien: Rete ovarii-Zysten (siehe Abschnitt 5.2.2.1) 1000 mg/kg KG: Interimsuntersuchung im Alter von 3 Mo Uterus unauffällig	Dunnick et al. 2015; NTP 2014
Maus, CrIj:CD1 (ICR), Dosisgruppen: 8 ♂, Kontrollgruppe: 7 ♂	2 Wo, 0, 350, 700, 1400 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, in Olivenöl, 7 d/Wo, Reinheit: 99,1 %	kein NOAEL; ab 350 mg/kg KG: ♂: Leber: Inzidenz entzündlicher Zellinfiltrationen ↑ (nicht dosisabhängig, keine Angaben zum Schweregrad); 1400 mg/kg KG: ♂: abs. Leber-Gew. ↑ (23 %), rel. Leber-Gew. ↑ (17 %), Leber: Inzidenz fokaler Nekrosen von Hepatozyten ↑	Tada et al. 2007
Maus, B6C3F1/N, 10 ♂, 10 ♀	14 Wo, OECD TG 408, 0, 10, 50, 100, 500, 1000 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo, Reinheit: 99 %	100 mg/kg KG: NOAEL ♂; ab 500 mg/kg KG: ♂: abs. u. rel. Leber-Gew. ↑ (14–19 %), Niere: Inzidenz zytoplasmatische Veränderungen in Tubuli ↑; 1000 mg/kg KG: ♂: abs. u. rel. Niere-Gew. ↓, abs. u. rel. Milz-Gew. ↑, Niere: Schweregrad zytoplasmatische Veränderungen in Tubuli ↑, ♀: abs. u. rel. Leber-Gew. ↑ (12 %)	NTP 2014

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde ^{a)}	Literatur
Maus, B6C3F1/N, 50 ♂, 50 ♀	105 Wo, 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. d. Schlundsonde, in Maiskeimöl, 5 d/Wo, Reinheit: > 99%	kein NOAEL; ab 250 mg/kg KG: ♂: <u>Leber</u> : eosinophile Foci, <u>Niere</u> : zytoplasmatische Veränderungen in Tubuli, Nephropathie, ♀: <u>Vormagen</u> : Ulkus, mononukleäre Zellinfiltration, Entzündung, epitheliale Hyperplasie; bei 500 mg/kg KG: ♂: <u>Leber</u> : Clear-Cell-Foci, <u>Vormagen</u> : Ulkus, mononukleäre Zellinfiltration, Entzündung, epitheliale Hyperplasie; 1000 mg/kg KG: Mortalität ↑, ♀: KG ↓ (nach 25 Wo, mindestens 10%) (siehe Abschnitt 5.2.2.2)	Dunnick et al. 2015; NTP 2014

Akt.: Aktivität; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; BMDL: untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Benchmark-Dosis; d: Tag; Gew.: Gewicht; Mo: Monat; PND: Postnataltag; SDH: Sorbitdehydrogenase; T3: Triiodthyronin; T4: Thyroxin; TG: Test Guideline (Prüfrichtlinie); Wo: Woche

^{a)} wenn nicht anders angegeben, sind die aufgeführten Veränderungen statistisch signifikant

^{b)} Umrechnungsfaktor 0,12 (subchronisch) nach EFSA (2012)

5.2.2.1 Ratte

In einer 28-Tage-Fütterungsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 an männlichen und weiblichen Wistar (HsdCpb:WU)-Ratten kam es ab 100 mg/kg KG und Tag zu einer erniedrigten Gesamt-T4-Konzentration im Plasma der männlichen Tiere. Bei 300 mg/kg KG und Tag wurde eine erhöhte Gesamt-T3-Konzentration bei den männlichen Tieren gemessen. Ansonsten wurden keine toxischen Effekte festgestellt (van der Ven et al. 2008). Für männliche Tiere leitet sich ein NOAEL von 30 mg/kg KG und Tag für erniedrigte Gesamt-T4-Konzentration ab und für weibliche Tiere ergibt sich ein NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

In einer Studie, die im Original in japanischer Sprache, jedoch mit Tabellen und einer Zusammenfassung in englischer Sprache vorliegt, kam es bei männlichen und weiblichen Crj:CD(SD)IGS-Ratten bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag nach 28-tägiger Schlundsondengabe zu keinen toxischen Effekten. Die Studie wurde nach einer Prüfrichtlinie des Chemical Substances Control Law of Japan durchgeführt (MHLW 2019 d, e), deren Untersuchungsumfang ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 407 ist. Es ergibt sich ein NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

Eine weitere 28-tägige Fütterungsstudie an männlichen und weiblichen Charles River CD-Ratten erbrachte ebenfalls bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag keine toxischen Effekte (International Research and Development Corporation 1972, S. 244–288). Es wurden jedoch nur Körpergewicht, Futterverbrauch, Verhalten, klinische Symptome und Organgewichte von ca. zehn Organen erfasst. Zudem wurden nur ausgewählte Organe wie Leber, Nieren und Schilddrüse histologisch untersucht.

In einer 28-tägigen Studie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten trat ab 0,3 mg/kg KG und Tag eine verzögerte Körpergewichtszunahme und ab 10 mg/kg KG und Tag ein erniedrigter Hämatokritwert auf (Sato et al. 1996). Histopathologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Es wurden nur drei Tiere pro Dosis eingesetzt. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

Männliche Sprague-Dawley-Ratten, die 30 Tage lang ab einem Alter von 18 Tagen per Schlundsonde mit Tetrabrombiphenol A behandelt wurden, wiesen ab 250 mg/kg KG und Tag erniedrigte Gesamt-T4-Konzentrationen im Serum auf. Zudem wurden keine substanzbedingten Veränderungen bei Überleben, klinischen Symptomen, TSH und Organhistologie festgestellt (Choi et al. 2011). Die Studie besitzt einen begrenzten Untersuchungsumfang, so wurden nur Leber, Nieren, Schilddrüse und Hoden histologisch untersucht.

In einer 13-Wochen-Schlundsondenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an CD Crl: CD (SD) IGS BR-Ratten zeigten sich vereinzelt veränderte Parameter bei exponierten Tieren, die nicht dosisabhängig und nach der sechswöchigen Erholungszeit reversibel waren. Die Gesamt-T4-Konzentrationen waren ab 100 mg/kg KG und Tag bei männlichen

und weiblichen Tieren erniedrigt. Die T3- und TSH-Werte verblieben bis zur höchsten Dosis unverändert. Die Autoren leiteten einen NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag ab (Osimitz et al. 2016). Die Erniedrigung der Gesamt-T4-Konzentrationen ist konsistent mit mehreren anderen Studien (NTP 2014; van der Ven et al. 2008). Daher wird der Effekt als substanzbedingt angesehen, und es ergibt sich aus dieser Studie kein NOAEL.

In einer weiteren, nicht im Original vorliegenden, 13-Wochen-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten führte Tetrabrombisphenol A bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag nicht zu statistisch signifikant veränderten Werten (EU 2006). Es wurden Leber, Nieren, Skelettmuskel und Fettgewebe histologisch untersucht.

Eine Studie des NTP mit 14-wöchiger Schlundsondengabe nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an F344/NTac-Ratten zeigte ab 100 mg/kg KG und Tag dosisabhängig verminderte Gesamt-T4-Konzentrationen bei männlichen und weiblichen Ratten. Histologische Veränderungen wurden nicht gefunden (NTP 2014). Der NOAEL dieser Untersuchung lag bei 50 mg/kg KG und Tag aufgrund der erniedrigten Gesamt-T4-Konzentrationen ab 100 mg/kg KG und Tag.

In der 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie des NTP mit Schlundsondengabe an Wistar-Han-Ratten kam es ab der niedrigsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Tieren zu atypischen Hyperplasien im Endometrium des Uterus (siehe [Abschnitt 5.7.2](#); Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Ein NOAEL lässt sich daher nicht ableiten.

Eine Studie an juvenilen Ratten mit oraler Gabe vom 4. bis zum 21. Lebenstag (Fukuda et al. 2004) wird nicht zur Bewertung herangezogen, weil sie keine Arbeitsplatzrelevanz besitzt.

5.2.2.2 Maus

In einer zweiwöchigen Schlundsondenstudie an männlichen Crlj:CD1 (ICR)-Mäusen traten ab der niedrigsten Dosis von 350 mg/kg KG und Tag nicht dosisabhängig erhöhte Inzidenzen von entzündlichen Zellinfiltrationen in der Leber auf. Mortalität wurde nicht festgestellt. Das Körpergewicht, klinische Symptome, Hämatologie und Serumbiochemie waren bis zur höchsten Dosis von 1400 mg/kg KG und Tag unverändert (Tada et al. 2007). Da die Effekte nicht dosisabhängig auftraten und sich in den Studien mit längerer Exposition nicht zeigten, werden diese Effekte als nicht bewertungsrelevant erachtet.

Eine 14-Wochen-Schlundsondenstudie des NTP nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an männlichen und weiblichen B6C3F1/N-Mäusen ergab ab 500 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren erhöhte Lebergewichte und eine erhöhte Inzidenz von zytoplasmatische Veränderungen in den Nierentubuli (NTP 2014). Der NOAEL lag damit bei 100 mg/kg KG und Tag.

In einer 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie mit Schlundsondengabe an B6C3F1/N-Mäusen (siehe [Abschnitt 5.7.2](#)) wurden ab der niedrigsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag vermehrt eosinophile Foci in der Leber und zytoplasmatische Veränderungen in den Nierentubuli von männlichen Tieren sowie vermehrt Ulcera, mononukleäre Zellinfiltrationen, Entzündungen und epitheliale Hyperplasien im Vormagen von weiblichen Tieren festgestellt (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Ein NOAEL lässt sich daher nicht ableiten.

Neurotoxizität

In einer zweiwöchigen Schlundsondenstudie wurden je vier bis acht männlichen, sechs Wochen alten, C57BL/6-Mäusen pro Dosisgruppe täglich 0, 20, 100 oder 500 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag (Reinheit: 97%) in Maiskeimöl verabreicht. Ab 100 mg/kg KG und Tag wurde ein dosisabhängig vermindertes Überleben neuer Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus (Zellproliferation nicht beeinträchtigt) sowie eine dosisabhängig verringerte Latenzzeit im Passive Avoidance-Test, der ein Maß für die Gedächtnisleistung darstellt, festgestellt. Die Latenzzeit war am 2. Tag bei 100 und 500 mg/kg KG und Tag vermindert, am 8. Tag jedoch nur bei 500 mg/kg KG und Tag. Ab 100 mg/kg KG und Tag kam es auch zu einer dosisabhängigen Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten als Ausdruck einer entzündlichen Veränderung. Im Hippocampus homogenat war bei 500 mg/kg KG und Tag der Gehalt an Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) reduziert. Immunhistochemisch wurde gezeigt, dass im Hippocampus das CREB-Protein bei 500 mg/kg KG und Tag erniedrigt war. Die Histologie des Hippocampus (Form, neuronale

Dichte, neuronaler Schaden/Verlust) sowie der Morris-Water-Maze-Test ergaben bis zur höchsten Dosis keine auffälligen Effekte (Kim et al. 2017). Für das verminderte Überleben neuer Zellen im Gyrus dentatus des Hippocampus ergibt sich ein NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag. Es gibt methodische Unklarheiten wie die Diskrepanz bei der Zahl der untersuchten Tiere. Angaben zur systemischen Toxizität wie Körpergewicht, Futteraufnahme und klinische Befunde fehlen. Nach Ansicht der Kommission handelt es sich um eine neurobiologische Studie, die überwiegend die klassischen Standards erfüllt. Aufgrund der möglichen Covariablen, zum Beispiel unterschiedliche Östrogenspiegel bei einer Gruppe ausschließlich weiblicher Tiere, werden bei neurowissenschaftlichen Studien auf dem Gebiet der hippocampalen Neurogenese (Generierung neuer Neurone) vorwiegend männliche Tiere untersucht. Die Proliferationsdaten sind mit Vorsicht zu interpretieren, da kein BrdU-Pulsexperiment vorliegt, d.h. Tötung der Tiere 24 Stunden nach der letzten BrdU-Gabe. Stattdessen ist die Analyse nach neun Tagen im Stadium eines unreifen Neuroblasten erfolgt. Zudem sind keine spezifischen Marker für Neurogenese geprüft worden, so proliferieren auch andere Zellen wie Astrozyten. Der BDNF-ELISA stammt von separaten Tieren, wobei hier nur Daten für die höchste Dosis von 500 mg/kg KG und Tag berichtet werden. Der Passive Avoidance-Test zeigt ein dosisabhängiges Retentionsdefizit am 2. Tag, das am 8. Tag bei 500 mg/kg KG und Tag persistierte. Die untersuchte Tierzahl ist jedoch sehr gering, eine Mindestzahl von 16 Tieren wäre als valide anzusehen. Der Morris-Water-Maze-Test hingegen ist negativ verlaufen. Auch in einer validen Zwei-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 an Ratten sind mehrere neurophysiologische Tests bzw. Verhaltenstests bei den F2-Nachkommen bis 1000 mg/kg KG und Tag negativ gewesen (Cope et al. 2015). Damit passen die fehlenden Befunde in Verhaltenstests nicht zu den veränderten funktionalen Markern. Dies, zusammen mit der Unsicherheit bei der neurogenetischen Untersuchung, ordnet die Studie als eingeschränkt valide ein. Daher ist die Studie nicht für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignet.

Die 30-tägige orale Gabe von 250 mg Tetrabrombiphenol A/kg KG an zehn ICR-Mäuse führte im Vergleich zu den Kontrolltieren zu einer Zunahme der Auditory Brainstem Response als Hinweis auf einen Hörverlust (Park et al. 2016). Es fehlen Angaben zum Geschlecht der Tiere, der Applikationsart (vermutlich Gavage), der Applikationsfrequenz, dem Vehikel und der Reinheit. Gleichzeitig durchgeführte In-vitro-Tests, bei denen vermehrt Apoptosen bei der auditorischen Zelllinie HEI-OC1 und Corti-Organ-Explantaten von Sprague-Dawley-Ratten festgestellt wurden, geben einen Hinweis auf mögliche Effekte auf das Hörvermögen.

5.2.2.3 Fazit

Aus einer 14-Wochen-Studie mit Schlundsondengabe lässt sich für den empfindlichsten Endpunkt, die erniedrigte Thyroxinkonzentration, bei männlichen und weiblichen F344/NTac-Ratten ein NOAEL von 50 mg/kg KG und Tag ableiten. Der LOAEL liegt bei 100 mg/kg KG und Tag (NTP 2014). Der kritische Endpunkt in der 14-Wochen-Studie mit Schlundsondengabe an männlichen B6C3F1/N-Mäusen sind die zytoplasmatischen Veränderungen in den Nierentubuli, die ab 500 mg/kg KG und Tag auftreten. Der NOAEL dafür liegt bei 100 mg/kg KG und Tag (NTP 2014).

Aus den Langzeitstudien zur Kanzerogenität (siehe auch [Abschnitt 5.7.2](#)) ergeben sich weder für Wistar-Han-Ratten noch für B6C3F1/N-Mäuse NOAEL. Bei Wistar-Han-Ratten treten ab 250 mg/kg KG und Tag atypische Hyperplasien im Endometrium auf (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Die Histologie des Uterus ist in den Studien mit kürzerer Applikation bis 14 Wochen bis zu einer Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag bei CD [Crl: CD (Sprague-Dawley) IGS BR]-, F344/NTac- und CD Crl: CD (SD) IGS BR-Ratten sowie in der Zwischenuntersuchung der Kanzerogenitätsstudie an Wistar-Han-Ratten nach drei Monaten unauffällig (Cope et al. 2015; NTP 2014; Osimitz et al. 2016). B6C3F1/N-Mäuse zeigen in der Langzeitstudie ab 250 mg/kg KG und Tag eosinophile Foci in der Leber (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Als niedrigste NOAEL für Effekte auf die Leber aus den Kurzzeitstudien gibt es aus einer 14-Wochen-Studie einen NOAEL für erhöhtes Lebergewicht von weniger als 20 % (ein erhöhtes Lebergewicht von weniger als 20 % wird nicht als advers angesehen) bei männlichen Mäusen von 100 mg/kg KG und Tag (LOAEL 500 mg/kg KG und Tag; NTP 2014). Die Histologie der Leber ist in den Kurzzeitstudien und der Zwischenuntersuchung in der Langzeitstudie unauffällig bis 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (NTP 2014).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Je vier männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen wurde drei Wochen lang, fünf Tage pro Woche 0, 100, 500 oder 2500 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag (k. A. zur Reinheit) in 0,9 % physiologischer Kochsalzlösung als Paste offen auf die rasierte Rückenhaut aufgetragen. Die Tiere trugen einen Kragen. Mortalität oder toxische Effekte wurden nicht festgestellt. Bei 100 mg/kg KG und Tag kam es gelegentlich zu sehr leichten Erythemen. Bei 500 und 1500 mg/kg KG und Tag traten bei fast allen Tieren leichte Erytheme auf. Keine Auffälligkeiten wurden bei Körpergewichten, hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern und Urinanalyse beobachtet. Auch bei der Nekropsie und den mikroskopischen Untersuchungen von ca. 30 Organen wurden keine auffälligen Befunde erhoben. Die Organgewichte waren nicht substanzbedingt verändert (International Research and Development Corporation 1979, S. 166–202).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Im Rahmen eines Patch-Tests wurde sechs Albino-Ratten jeweils 0,5 g Tetrabrombisphenol A mit 0,5 ml Maiskeimöl okklusiv auf die intakte und abradierte Haut für 24 Stunden aufgetragen. Bei keinem der Tiere zeigten sich nach 24 und 72 Stunden Reizwirkungen. Der primäre Irritationsindex lag bei 0 (Hill Top Research Inc. 1966, S. 10–20).

Jeweils drei männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen wurde 0,5 g Tetrabrombisphenol A, leicht angefeuchtet mit physiologischer Kochsalzlösung, okklusiv 24 Stunden lang auf zwei abradierte und zwei intakte Hautstellen von jedem Tier aufgetragen. Nach 24 und 72 Stunden wurden keine Irritationen festgestellt (EU 2006).

In einer weiteren Hautreizungsstudie wurde sechs Albino-Kaninchen (k. w. A.) auf den rasierten dorsolateralen Rumpf jeweils 0,5 g Tetrabrombisphenol A (k. A. ob angefeuchtet) okklusiv für 24 Stunden aufgetragen. Bei jeweils drei Tieren war die Haut abradiert bzw. intakt. Nach 24 und 72 Stunden wurden die Teststellen untersucht und nach der Draize-Methode bewertet. Bei den intakten Stellen wurden keine Irritationen beobachtet. Für die Tiere mit den abradierten Hautstellen ergaben sich mittlere Reizwerte für Ödeme von 1 bzw. 0 sowie für Erytheme von 0 bzw. 0,3 nach 24 bzw. 72 Stunden (EU 2006).

In einer Dosisfindungsstudie wurde einem Kaninchen (k. w. A.) Tetrabrombisphenol A unverdünnt auf die intakte und abradierte Haut aufgetragen und einem zweiten Kaninchen als 10%ige Lösung in Dipropylenglykolmonomethylether ebenfalls auf intakte und abradierte Haut sowie auf die Ohrhaut appliziert. Auf der abradierten Haut wurde die Testsubstanz an drei aufeinanderfolgenden Tagen angewendet und auf intakter Haut an zehn aufeinanderfolgenden Tagen. Weder die verdünnte noch die unverdünnte Substanz hatten einen Effekt auf intakter Haut. Auf abradiertem Haut wurden mit unverdünnter Substanz und 10%iger Lösung Abschuppungen und Narbenbildungen beobachtet, wobei unklar bleibt, ob diese eine Folge der Abrasion waren (EU 2006).

In einer vierwöchigen Studie an Neuseeländer-Kaninchen mit der Auftragung von 0,1 ml einer 0,5-, 5- oder 50%igen Tetrabrombisphenol A-Lösung auf die Ohrhaut ergaben sich keine Hinweise auf eine „Bromakne“ (k. w. A.; EU 2006).

Fazit: Tetrabrombisphenol A wirkt bei Kaninchen und Ratten nicht hautreizend.

5.3.2 Auge

Je drei männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen wurde 100 mg Tetrabrombisphenol A in den Bindehautsack des jeweils rechten Auges gegeben. Nach einer Stunde, 24, 48 und 72 Stunden und sieben Tage nach der Applikation wurden die Augen untersucht. Bei vier Tieren trat nach einer Stunde eine leichte Rötung der Konjunktiven auf (Grad 1), die nach 24 Stunden nicht mehr vorhanden war. Ansonsten waren zu allen Zeitpunkten keine Irritationen zu beobachten (EU 2006).

In einer weiteren Studie wurde sechs männlichen Albino-Kaninchen (k. w. A.) 100 mg Tetrabrombisphenol A in den Bindehautsack des jeweils rechten Auges verabreicht (k. w. A.). Bald nach der Instillation des Testmaterials kam

es zu Tränenfluss und Erythemen der Konjunktiven, was jedoch nach 24 Stunden nicht mehr zu beobachten war. Untersuchungen der Augen wurden 24, 48 und 72 Stunden und sieben Tage nach der Applikation durchgeführt. Nach 48 Stunden ergaben sich mittlere Reizwerte von 0,17 für Rötungen der Konjunktiven und Iritis sowie 0,3 für Chemosis der Konjunktiven. Nach 72 Stunden betragen die Reizwerte für Chemosis der Konjunktiven und Irritation der Iris jeweils 0,17. Am siebten Tag nach der Applikation lagen alle Reizwerte bei 0 (EU 2006).

In jeweils das linke Auge von sechs Albino-Kaninchen wurde 100 mg Tetrabrombisphenol A appliziert. Das rechte Auge diente als Kontrolle. Die Untersuchung der Augen nach 24, 48 und 72 Stunden ergab nach der Auswertung mittels der Draize-Methode durchschnittliche Werte für konjunktivale Erytheme von 1,5; 0,5 bzw. 0,5. Das Ergebnis wurde als grenzwertig eingestuft und der Versuch mit sechs weiteren Tieren wiederholt. Die mittleren Reizwerte lagen hier bei 0,8; 0,17 und 0 (Hill Top Research Inc. 1966, S. 10–20).

Drei Neuseeländer-Kaninchen wurde 3 mg Tetrabrombisphenol A in jeweils ein Auge gegeben. Fünf Minuten, eine Stunde und vier Stunden nach der Applikation und dann täglich bis sieben Tage nach der Applikation wurden die Augen untersucht. Weder an Cornea, Iris oder Konjunktiven wurden Irritationen festgestellt. Der Reizwert nach Draize betrug 0 (k. w. A.; International Bio-Research Inc. 1967 a, S. 208–210).

Je einem Kaninchen (k. w. A.) wurde Tetrabrombisphenol A unverdünnt (vermutlich als Pulver) oder als 10%ige Suspension in beide Augen eingebracht. Das rechte Auge jedes Tieres wurde gewaschen (Zeitpunkt nicht angegeben), das linke nicht. Das unverdünnte Testmaterial verursachte sowohl bei dem gewaschenen als auch bei dem ungewaschenen Auge sofort eine sehr leichte Konjunktivitis (Grad 2), die nach einer Stunde auf Grad 1 zurückgegangen und nach 48 Stunden nicht mehr vorhanden war. Die 10%ige Lösung führte bei dem gewaschenen und dem ungewaschenen Auge drei Tage lang zu "leichtem Schmerz", Konjunktivitis und "Schädigung der Cornea" (k. w. A.). Innerhalb einer Woche normalisierten sich die Augen wieder (EU 2006).

Fazit: Tetrabrombisphenol A wirkt bei Kaninchen nicht augenreizend.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Im REACH-Dossier ist ein modifizierter Bühler-Test aufgeführt, in dem die Induktionsbehandlung mit 500 mg Tetrabrombisphenol A (mit 80%igem Ethanol angefeuchtet) in Abweichung von der OECD-Prüfrichtlinie 406 durch neunmalige statt dreimalige okklusive Applikation erfolgte. Außerdem wurden lediglich zehn weibliche Hartley-Meerschweinchen statt 20 Tiere verwendet. Für die zweimalig im Abstand von 48 Stunden vorgenommene Auslösebehandlung wurde die gleiche Testzubereitung wie bei der Induktionsbehandlung verwendet. Keines der Tiere zeigte eine Reaktion (ECHA 2019; EU 2006).

Ein Landsteiner-Draize-Test mit zehnmaliger intradermaler Applikation einer 0,1%igen Testzubereitung von Tetrabrombisphenol A in 0,9%iger Natriumchloridlösung führte bei der gleichartig durchgeführten Auslösung zwei Wochen nach der letzten Induktionsbehandlung ebenfalls zu keiner Reaktion bei den eingesetzten acht Meerschweinchen (International Research and Development Corporation 1978 b, S. 122–132).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In [Tabelle 2](#) sind die Generationenstudien mit Tetrabrombisphenol A aufgeführt.

Tab. 2 Generationenstudien mit Tetrabrombisphenol A

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition und Untersuchungszeitpunkte	Befunde	Literatur
Ratte, CD [CrI: CD (Sprague Dawley) IGS BR], 30 ♂, 30 ♀	Zwei-Generationenstudie , OECD TG 416, Abweichung von TG: Tötung der F2-Tiere nicht nach dem PND 21, Exposition: 10 Wo vor Verpaarung, während Verpaarung u. Gestation bis PND 21, 0, 10, 100, 1000 mg/kg KG u. d. Schlundsonde, 7 d/Wo, Reinheit: k. A., vermutlich 98,91 % (wie bei MPI Research 2001), Vehikel: Maiskeimöl, Reduktion der Würfe auf 8 (F1) bzw. 10 Nachkommen (F2) bei gleicher Anzahl je Geschlecht, Untersuchung: Parentalgeneration: ♂: nach Verpaarung, ♀: PND 21, F1-Generation: wie F0-Generation, F2: Gehirn-Gew., Neuropathologie u. FOB (PND 11, 60)	10 mg/kg KG: NOAEL Parentaltoxizität; ab 100 mg/kg KG: F0 ♂: Serum: Gesamt-T4 ↓, F1: Serum: Gesamt-T4, Gesamt-T3 ↓; 1000 mg/kg KG: NOAEL Fertilität, perinatale Toxizität; F0 ♂: Serum: Gesamt-T3 u. Gesamt-T4 ↓, F0 ♀: Serum: Gesamt-T4 ↓, F1: gesamte Spermienkonzentration/Cauda epididymis ↓ (Beweglichkeit der Spermien u. Prozentsatz abnormaler Spermien nicht beeinträchtigt, daher von fraglicher Relevanz), F2: Gehirn: erniedrigte Schichtdicke des parietalen Cortex (PND 11; keine histologischen Auffälligkeiten, keine Auffälligkeiten in Verhaltenstests, daher unbekannt biologische Relevanz), keine auffälligen Veränderungen bei: Östruszyklus (F0, F1), Histologie Uterus (F0, F1; beide Uterushörner untersucht), ♂/♀: Pubertätseintritt u. AGD (F1, F2), keine östrogenen Effekte bei Makro- u. Mikroanatomie, Fertilität, Reproduktion	Cope et al. 2015
Ratte, Wistar (HsdCpb-WU), 10 ♂, 10 ♀	Ein-Generationenstudie , angelehnt an OECD TG 415, F0-Generation: ab 70 (♂) bzw. 14 (♀) d vor Verpaarung, einschließlich Verpaarung (♂) u. Trächtigkeit, bis zum Absetzen am PND 21 (♀), F1-Generation: bis zum Absetzen am PND 21, 0, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg/kg KG u. d. Futter, Reinheit: > 98 %, Untersuchung: F0-Generation: ♂: nach Verpaarung, ♀: PND 21, F1-Generation: PND 21 (je 2 ♂, ♀) u. im Alter von 10 Wo	Auswertung basierend auf errechneten Werten: CED; 1,4 mg/kg KG: CED: F1 ♂: Hoden-Gew. ↑ (BMDL: 0,5 mg/kg KG); 2,2 mg/kg KG: CED: F1 ♂: Hypophysen-Gew. ↑ (BMDL: 0,6 mg/kg KG); 36 mg/kg KG: CED: F1 ♀: Plasma-Gesamt-T4 ↓ (BMDL: 16 mg/kg KG); 100 mg/kg KG: CED F1 ♂: Plasma-Gesamt-T4 ↓ (BMDL: 31 mg/kg KG); 2993 mg/kg KG: CED: F1 ♀: verzögerter Pubertätseintritt (Öffnung der Vagina; BMDL 2745 mg/kg KG); 3000 mg/kg KG: NOAEL Fertilität u. perinatale Toxizität; keine statistische Auswertung mit paarweisem Vergleich zur Kontrolle, F1: 1. Cluster an korrelierenden Parametern: Gesamt-T4 ↓ mit Entwicklungsparametern (♀: verzögerte sexuelle Entwicklung, Mortalität der Nachkommen ↓, Effekte auf akustisch evozierte Gehirnstammpotenziale (Lilienthal et al. 2008)), 2. Cluster an korrelierenden Parametern: Gew. ♂ Gonaden mit Gew. ♀ Gonaden, ♀ Dicke des Endometriums, ♀ CYP19 in Ovarien, ♂ Plasma Testosteron; keine auffälligen Veränderungen bei: Plasma: Testosteron u. Östradiol ♂ (♀ nicht untersucht), ♀, ♂ Pubertätseintritt, ♀ Östruszyklus	van der Ven et al. 2008
s. oben	s. oben Untersuchung im Alter von 50–110 d: akustisch evozierte Gehirnstammpotenziale, Tests auf Kontext- od. Stichwort-konditionierte Furcht u. Süßigkeitspräferenz	Akustisch evozierte Gehirnstammpotenziale: 6,6 mg/kg KG: CED: F1 ♀: Schwelle ↑ (2 kHz; BMDL: 0,9 mg/kg KG); 36,3 mg/kg KG: CED: F1 ♂: Verlängerung der Welle-IV-Latenz (0,5 kHz; BMDL: 7,7 mg/kg KG); 61,0 mg/kg KG: CED: F1 ♂: Verlängerung der Interpeak-Latenz II–IV (2 kHz; BMDL: 22,9 mg/kg KG); 70,3 mg/kg KG: CED: F1 ♀: Verlängerung der Welle-IV-Latenz (2 kHz; BMDL: 8,3 mg/kg KG)	Lilienthal et al. 2008

AGD: anogenitaler Abstand; BMDL: untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Benchmark-Dosis (CED); CED: Critical Effect Dose (= Benchmark-Dosis bei 5–10 % Veränderung); d: Tag; FOB: Functional Observation Battery; PND: Postnataltag; T3: Triiodthyronin; T4: Thyroxin; TG: Test Guideline (Prüfrichtlinie); Wo: Woche

In einer Zwei-Generationenstudie an CD [CrI: CD (Sprague-Dawley) IGS BR]-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 416 traten bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Fertilität auf. Der NOAEL für Fertilität und perinatale Toxizität lag bei 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. Ab 100 mg/kg KG und Tag waren in den Elterngenerationen bei den männlichen Tieren erniedrigte T4-Konzentrationen festzustellen. Der NOAEL dafür betrug 10 mg/kg KG und Tag. Die Autoren sehen die verringerten T4-Konzentrationen als nicht humanrelevant an und erklären sie mit der Induktion T4-abbauender Enzyme wie der UGT (nicht untersucht) (Cope et al. 2015). Diese Erklärung ist nicht zutreffend, da bei F344/NTac-Ratten nach 14-wöchiger Schlundsondenbehandlung bis 1000 mg/kg KG und Tag trotz erniedrigter T4-Konzentrationen keine Induktion der UGT festzustellen war (NTP 2014).

In einer Ein-Generationenstudie an Wistar (HsdCpb:WU)-Ratten erfolgte die Auswertung mittels der PROAST-Software mit der Dosis-Wirkungs-Beziehungen modelliert wurden. Aus der am besten passenden Kurve bei einem Signifikanzniveau von 5% wurde die Critical Effect Dose (CED) errechnet (entspricht Benchmark-Dosis). Die Korrelationskoeffizienten basieren auf Gruppendurchschnitten und weniger auf Einzelvergleichen, damit werden Vergleiche zwischen Alterskohorten und Geschlechtern möglich; bei dieser Methode werden Variabilitäten innerhalb von Gruppen ignoriert. Daher sollten die Korrelationen als Indikatoren für Clusterbildung angesehen werden. Ein statistischer Test mit einem paarweisen Vergleich wurde nicht vorgenommen. Endpunkte für Fertilität sowie Perinataltoxizität (Mortalität und Körpergewicht bis zum 4. Postnataltag) waren ohne substanzbedingte Änderungen (siehe Abschnitt 5.5.2; Lilienthal et al. 2008; van der Ven et al. 2008). Es leitet sich ein NOAEL für Fertilität und perinatale Toxizität von 3000 mg/kg KG und Tag ab. In einer kritischen Analyse dieser Studie wird auf methodische Confounding-Faktoren hingewiesen. Die Schwellen der akustisch evozierten Gehirnstammpotenziale und die Latenz weisen kein konsistentes Muster auf und sind auch nicht konsistent mit der Anatomie und Physiologie des auditorischen Systems. Die Unterschiede bei den Schwellen und der Latenz könnten mit Hypothermie oder dem Einsatz unreifer Versuchstiere erklärt werden. Zudem wurden nur fünf bis sechs Tiere pro Gruppe eingesetzt. Mittels der BMDS-Software der US EPA waren die CED nicht reproduzierbar. Das spricht dafür, dass die Effekte keine biologische Relevanz besitzen (Strain et al. 2009).

In einer Zwei-Generationenstudie an CD1-Mäusen traten bei der einzigen getesteten Dosis von 35 µg/kg KG und Tag mit Gabe über das Trinkwasser bei den F1-Nachkommen von exponierten Muttertieren morphometrische Effekte in den Samenkanälchen der Hoden auf. Bei der zweiten Generation aus behandelten Muttertieren verpaart mit unbehandelten bzw. behandelten Vatertieren, nicht jedoch aus nicht behandelten Muttertieren verpaart mit behandelten Vatertieren, wurden diese Effekte ebenfalls beobachtet. Die Keimzellepitheldicke war verringert und die Anzahl apoptotischer Zellen erhöht. Spermienparameter und die Reproduktion waren nicht beeinträchtigt (Zatecka et al. 2013). Es wurde nur eine sehr niedrige Dosis eingesetzt. Daher ist die Ableitung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht möglich und die Interpretation der veränderten Parameter wird erschwert. Zudem wurden in der Zwei-Generationenstudie an Ratten bei bis zu einer fast 30 000-fach höheren Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag keine histologischen Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane festgestellt (Cope et al. 2015), was die Effekte an Mäusen als fraglich erscheinen lässt. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer Schlundsondenstudie mit 14- bzw. 28-tägiger Applikation von 0, 5 oder 50 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag an jeweils acht weibliche BALB/c-Mäuse pro Expositionszeit und Dosis war der Uterus das Ziel der Untersuchung. Es wurden ab 5 mg/kg KG und Tag am Uterus Ödeme, inflammatorische Infiltrate sowie eine erhöhte Anzahl der Gefäße und am Endometrium vermehrt Schäden sowie eine erhöhte Dicke berichtet. Bei 50 mg/kg KG und Tag waren im Serum erhöhte Werte von Interleukin-2 (IL-2) (14 und 28 Tage) und Tumour Necrosis Factor α (TNF- α) (28 Tage) festzustellen (Zhang et al. 2021). Die Abbildungen in der Publikation zeigen jedoch nicht wie beschrieben das Uterusendometrium, sondern Epithelgewebe, möglicherweise von Vaginal- oder Zervixepithel. Die Phasen des Östruszyklus, ohne deren Kenntnis eine Aussage zu einem Substanzeffekt nicht möglich ist, wurden nicht berücksichtigt. Bei den Cytokinen und Lymphozyten ergeben sich trotz hoher Standardabweichung statistische Signifikanzen und inkonsistente Ergebnisse bezüglich Expositionszeit und Dosis, was die Ergebnisse als fraglich erscheinen lässt. Die Studie wird daher nicht zur Bewertung herangezogen und ist nicht für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignet.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In [Tabelle 3](#) sind die Entwicklungstoxizitätsstudien mit Tetrabrombisphenol A zusammengefasst.

Tab. 3 Entwicklungstoxizitätsstudien nach Verabreichung von Tetrabrombisphenol A

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition und Untersuchungen	Befunde	Literatur
Ratte, Charles River CD (k. w. A.), 5 ♀	GD 6–15, Pilotstudie , 0, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10 000 mg/kg KG u. d. Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 20	bei 10 000 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität (3/5), grüne, weiche Faeces, verfilzte Haare in Anogenitalregion, KG-Zunahme ↓; keine auffälligen Befunde bei: Anzahl lebender Feten, Resorptionen, Implantationen, Corpora lutea, keine Untersuchung der Feten auf Teratogenität	International Research and Development Corporation 1978 d, S. 53–62
Ratte, CD [CrI: CD (Sprague Dawley) IGS BR], 25 ♀	GD 0–19, OECD TG 414 , 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. d. Schlundsonde, Reinheit: 98,91 %, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung GD 20	1000 mg/kg KG: NOEL Maternal- u. Entwicklungstoxizität	Cope et al. 2015; MPI Research 2001
Ratte, Wistar, 24–26 ♀	GD 0–19, 0, 280, 830, 2500 mg/kg KG u. d. oral, vermutlich Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: Olivenöl, Untersuchung GD 20 (14 Muttertiere u. deren Feten) u. PND 21 (restliche Tiere)	2500 mg/kg KG: NOEL Maternal- u. Entwicklungstoxizität ; keine auffälligen Befunde bei: Gestationslänge, Anzahl Corpora lutea, Implantationen, überlebende Feten, späte fetale Todesfälle, <u>Feten</u> : externe, skelettale u. viszerale Veränderungen, KG, <u>Nachkommen</u> : KG-Entwicklung, Entwicklungsmeilensteine, generelle Symptomatik	EU 2006; Noda 1985
Ratte, Crj:CD(SD) IGS, 8 ♀	GD 10–PND 20, 0, 100, 1000, 10 000 mg/kg Futter (GD 10–20: 0, 10, 87, 819 mg/kg KG u. d.), Reinheit: > 98 %, PND 2: Reduktion der Würfe auf je 4 Nachkommen pro Geschlecht u. Wurf, Untersuchung PND 1, PND 20, PND 77	87 mg/kg KG: <u>Nachkommen</u> : Gehirn: Hilus des Gyrus dentatus: Reelin-exprimierende Interneuronen ↑ (PND 20; nicht mehr vorhanden am PND 77, Hinweis auf gestörte neuronale Migration), Hilus: Anzahl reifer Neuronen ↑ (PND 77); ab 819 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : rel. Gew. Uterus ↓ (PND 77), <u>Nachkommen</u> : Gehirn: subgranuläre Zone: apoptotische Körper ↑ (PND 20; nicht mehr vorhanden am PND 77, Hinweis auf gestörte Neurogenese); ohne auffällige Befunde: Muttertiere: KG-Zunahme GD 10–20, Anzahl Implantationsstellen, Anzahl lebender Nachkommen, Gestationsdauer, Schilddrüse: Gew. u. Histologie (PND 20), <u>Nachkommen</u> : KG, rel. AGD, Geschlechterverhältnis (PND 1), Organgew. (PND 20), T3-, T4-, TSH-Konzentrationen (10 Nachkommen/Gruppe untersucht, PND 20, PND 77; T3 bei PND 20 bei 10 u. 87 mg/kg KG ↓, aber nicht bei 819 mg/kg KG), Pubertätsbeginn; Studie nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt, sehr wenige Tiere untersucht	Saegusa et al. 2009, 2012
Maus, CrIj:CD1 (ICR), 6 ♀	GD 0–PND 27, 0, 100, 1000, 10 000 mg/kg Futter (GD 0–17: 0, 16, 141, 1640 mg/kg KG u. d.), Reinheit: 99,1 %, PND 4: Reduktion der Würfe auf je 4 Nachkommen pro Geschlecht u. Wurf, Untersuchung PND 27	ab 16 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> , <u>Nachkommen</u> : Niere: Dilatation Nierentubuli, Zysten; Leber: fokale Nekrosen Hepatozyten, inflammatorische Zellinfiltrationen; ab 141 mg/kg KG: <u>Nachkommen</u> : Serum: ♂: Gesamtcholesterin ↑, ♀: Triglyceride ↓; 1640 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : nach Geburt rel. Gew. Leber ↑, Serum: Gesamtcholesterin ↑, Triglyceride ↑; <u>Nachkommen</u> : rel. Gew. Leber ↑, ♀: rel. Gew. Gehirn ↑, Serum-Gesamtcholesterin ↑, ♂: Triglyceride ↓; Studie nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt, sehr wenige Tiere untersucht	Tada et al. 2006

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition und Untersuchungen	Befunde	Literatur
Maus, CD-1, 5 ♀	GD 8–PND 21, 0; 0,2 mg/kg KG u. d, mit Pipette, Reinheit: 97 %, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung: mehrere Zeitpunkte mit verschiedenen Verhaltenstests	0,2 mg/kg KG: Effekte in Tests auf Soziabilität; nicht standardisierte Tests	Kim et al. 2015
Ratte, MOL-WIST, 20 ♀	GD 7–PND 17, Basis: zu dem Zeitpunkt vorgeschlagene OECD TG 426, 0, 50, 250 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, Reinheit: k. A., Vehikel: Erdnussöl, Untersuchungen: Histologie weniger Organe (PND 15, 22, Erwachsenenalter), motorische Aktivität u. Habituation Capability (PND 21, 27, 12 Wo), Spielverhalten (PND 31), Süßigkeitspräferenz (5 Mo), Morris Water Maze (9, 13, 17 Wo), 8 Arm Radial Maze (6–7 Mo)	250 mg/kg KG: ♂: geringfügige Veränderungen Lernen u. Gedächtnis (Morris Water Maze u. 8 Arm Radial Maze, jeweils kein konsistentes Muster zwischen verschiedenen Zeitpunkten, ♀: keine Veränderungen), ♀: geringfügige Veränderungen Habitationsverhalten bei Test auf motorische Aktivität (kein konsistentes Muster zwischen verschiedenen Zeitpunkten, ♂: keine Veränderungen); keine auffälligen Veränderungen bei: <u>Nachkommen</u> : AGD (PND 0), Areolae u. Brustwarzen (PND 13, 14), Eintritt der Pubertät (♂ u. ♀)	EU 2006
Ratte, Wistar Han, k. A. zur Tierzahl	GD 9–PND 21, Vorstudie, 0; 0,1 mg/kg KG u. d, Futterpellets, Reinheit: 97 %, Vehikel: Ethanol, Untersuchungen: Light Dark Box (PND 110–120), Elevated Plus Maze (PND 185–192), Lauftrad (PND 160–170)	0,1 mg/kg KG: <u>Nachkommen</u> : keine auffälligen Veränderungen	Rock et al. 2019
Ratte, Wistar Han, 20–24 ♀	GD 6–PND 21 (Muttertiere), PND 22–PND 90 (<u>Nachkommen</u>), 0; 0,1; 25, 250 mg/kg KG u. d, Schlundsonde, Reinheit: 97 %, Vehikel: Sesamöl, Untersuchungen: Open Field (PND 90 u. 145–150), Light Dark Box (PND 150–155), Elevated Plus Maze (PND 155–160); pro Geschlecht u. Zeitpunkt 9–24 untersuchte Nachkommen, Testung der ♀ im Östrus	ab 25 mg/kg KG: <u>Nachkommen</u> : ♂: Elevated Plus Maze: Open Arm Entries ↓ (Maß für Explorations- u. Angst-ähnliches Verhalten, ♀: kein Effekt); 250 mg/kg KG: <u>Nachkommen</u> : ♂: Elevated Plus Maze: Anteil der Tiere mit Freezing Behavior ↑ (Maß für Angst-ähnliches Verhalten, ♀ kein Effekt), positiver Trend: <u>Nachkommen</u> : Open Field; ♂: Light Dark Box: Light Box Entries ↓, Latency to Enter Light Box ↑ (♀: kein Effekt)	Rock et al. 2019

AGD: anogenitaler Abstand; d: Tag; GD: Gestationstag; Gew.: Gewicht; Mo: Monat; PND: Postnataltag; T3: Triiodthyronin; T4: Thyroxin; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Wo: Woche

5.5.2.1 Pränatale Entwicklung

In einer Pilotstudie an Ratten mit der Verabreichung von Tetrabrombisphenol A mit der Schlundsonde vom 6. bis zum 15. Gestationstag starben bei der höchsten Dosis von 10 000 mg/kg KG und Tag drei von fünf Muttertieren. Die jeweilige Anzahl von lebenden Feten, Resorptionen, Implantationen und Corpora lutea war bis zur höchsten Dosis nicht verändert. Eine Untersuchung der Feten auf Teratogenität wurde nicht vorgenommen (International Research and Development Corporation 1978 d, S. 53–62).

Eine nach OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführte pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie an CD [CrI: CD (Sprague-Dawley) IGS BR]-Ratten mit Schlundsondengabe vom 0. bis zum 19. Gestationstag erbrachte bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag keine maternal- und entwicklungstoxischen Effekte. Teratogenität wurde nicht festgestellt. Es ergab sich ein NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (Cope et al. 2015; MPI Research 2001).

Eine weitere Studie zur pränatalen Toxizität ist im Original in japanischer Sprache mit englischen Tabellen und Abbildungen. Wistar-Ratten wurden oral, vermutlich per Schlundsondengabe, vom 0. bis zum 19. Gestationstag exponiert. Am 20. Gestationstag wurden 14 Muttertiere mitsamt deren Feten bzw. am 21. Postnataltag die restlichen Muttertiere mit den Nachkommen untersucht. Bis zur höchsten Dosis von 2500 mg/kg KG und Tag wurden ebenfalls keine auffälligen Veränderungen bei den Muttertieren bzw. Effekte auf Feten oder Nachkommen gefunden. Hier ergibt sich ein NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität von 2500 mg/kg KG und Tag (EU 2006; Noda 1985).

5.5.2.2 Postnatale Entwicklung

Aus einer bereits erwähnten Zwei-Generationenstudie an CD [CrI: CD (Sprague-Dawley) IGS BR]-Ratten ergab sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis. Bei den Tieren der F2-Generation wurde am 11. Postnataltag bei 1000 mg/kg KG und Tag eine erniedrigte Schichtdicke des parietalen Cortex im Gehirn festgestellt. Die Autoren selbst schreiben, dass dieser Effekt aufgrund der Limitierungen bei der eingesetzten morphometrischen Technik mit Vorsicht zu interpretieren ist. Die morphometrischen Messungen wurden nur an einem Schnitt des parietalen Cortex pro Tier und nur zu einem Zeitpunkt der Entwicklung unter Einsatz der Single-Line-Transsect-Sampling-Methode durchgeführt. Zudem blieben bei den Tieren der F2-Generation mehrere neurophysiologische Tests (Vorder- und Hintergliedmaßengriffstärke, motorische Aktivität, akustischer Schreckreflex, Passive Avoidance Test, Morris-Water-Maze) an mehreren Zeitpunkten ohne auffällige Befunde. Die männlichen Tiere der Elterngenerationen wiesen ab 100 mg/kg KG und Tag erniedrigte T4-Konzentrationen im Serum auf. Daher lag der NOAEL für Parentaltoxizität bei 10 mg/kg KG und Tag (siehe [Tabelle 2](#), [Abschnitt 5.5.1](#); Cope et al. 2015).

In einer bereits beschriebenen Ein-Generationenstudie an Wistar (HsdCpb:WU)-Ratten traten bis zur höchsten Dosis keine Effekte auf die perinatalen Parameter auf (siehe [Tabelle 2](#), [Abschnitt 5.5.1](#); van der Ven et al. 2008). Daher ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 3000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis.

In einer separaten Veröffentlichung zu dieser Generationenstudie wurden bei den Tieren der F1-Generation veränderte akustisch evozierte Gehirnstammpotenziale beschrieben. Es ergaben sich Effekte auf die Schwelle der akustisch evozierten Gehirnstammpotenziale sowie die Interpeak- und Welle-IV-Latenz. Die niedrigste kritische Effektdosis wurde mit 6,6 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Tieren und mit 36,3 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren errechnet. Die entsprechenden errechneten BMDL lagen bei 0,9 mg/kg KG und Tag bzw. 7,7 mg/kg KG und Tag. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei weiblichen Tieren Effekte auf die Cochlea im Vordergrund stehen, bei männlichen Tieren hingegen neuronale Effekte. Zudem weisen sie darauf hin, dass die Bedeutung des adäquaten Nachschubs an Schilddrüsenhormonen für die Entwicklung der auditorischen Strukturen und deren Funktion gut dokumentiert ist (siehe [Tabelle 2](#), [Abschnitt 5.5.1](#); Lilienthal et al. 2008). Aufgrund der Schwächen dieser Publikation, die bereits im [Abschnitt 5.5.1](#) ausführlich beschrieben wurden, wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer Studie mit der prä- und postnatalen Verabreichung von Tetrabrombisphenol A an Crj:CD(SD)IGS-Ratten mit dem Futter vom 10. Gestationstag bis zum 20. Postnataltag ergaben sich bis zur höchsten Dosis von 819 mg/kg KG und Tag keine auffälligen Befunde bei den Muttertieren während der Gestation und den Nachkommen. Einziger Effekt

war ein erniedrigtes relatives Uterusgewicht der Muttertiere am 77. Postnataltag (Saegusa et al. 2009), was nicht als übliche Maternaltoxizität aufzufassen ist. Die Studie wurde nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt, und die eingesetzte Tierzahl ist sehr gering. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen. Immunhistochemische Untersuchungen des Gehirns der Nachkommen ergaben ab 87 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl von Reelin-exprimierenden Interneuronen im Hilus des Gyrus dentatus am 20. Postnataltag als Hinweis auf eine gestörte neuronale Migration, was jedoch reversibel war. Am 77. Postnataltag war bei dieser Dosis die Anzahl reifer Neuronen im Hilus erhöht. Bei 819 mg/kg KG und Tag traten in der subgranulären Zone mehr apoptotische Körper am 20. Postnataltag auf, was jedoch ebenfalls am 77. Postnataltag nicht mehr nachweisbar war (Saegusa et al. 2012).

In einer weiteren Studie mit prä- und postnateller Verabreichung an Crlj:CD1 (ICR)-Mäuse vom 0. Gestationstag bis zum 27. Postnataltag führte Tetrabrombisphenol A ab 16 mg/kg KG und Tag, verabreicht mit dem Futter, bei Muttertieren und Nachkommen zu histologischen Veränderungen in Leber und Nieren (Tada et al. 2006). Die Tierzahl von sechs Tieren pro Gruppe ist deutlich zu gering, um diese Effekte als aussagekräftig anzusehen. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

In einem nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten, nicht standardisierten Testsystem an CD-1-Mäusen wurden bei der einzigen getesteten Dosis von 0,2 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag Effekte auf die Soziabilität festgestellt. Es ergab sich jedoch kein Effekt auf das Körpergewicht (Kim et al. 2015). Effekte auf die Soziabilität stehen in der Regel mit dem Körpergewicht in Bezug. Da nur eine Dosis verwendet wurde und es sich um ein nicht standardisiertes Testsystem handelt, wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer unveröffentlichten, nicht im Original vorliegenden Studie an MOL:WIST-Ratten, die mit der Schlundsonde vom 7. Gestationstag bis zum 17. Postnataltag Tetrabrombisphenol A erhalten hatten, kam es bei den Nachkommen bei der höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag zu geringfügigen Veränderungen auf Lernen und Gedächtnis (Morris Water Maze und 8 Arm Radial Maze) bei männlichen Tieren und auf das Habitationsverhalten bei den Tests auf motorische Aktivität bei den weiblichen Tieren. Das jeweils andere Geschlecht wies keine Veränderungen auf. Im Risk Assessment Report wird die Schlussfolgerung gezogen, dass nur limitierte Evidenz für Entwicklungsneurotoxizität gegeben ist. Gründe dafür sind die geringfügigen Veränderungen der Parameter, das Fehlen eines konsistenten Musters zwischen den verschiedenen Zeitpunkten, die Abwesenheit konsistenter Veränderungen bei beiden Geschlechtern und das Fehlen entsprechender histopathologischer Korrelate (EU 2006).

In einer Studie mit prä- und postnateller Exposition von Wistar-Han-Ratten zeigten die männlichen Nachkommen ab 25 mg/kg KG und Tag im Elevated-Plus-Maze-Test ein vermindertes Explorationsverhalten sowie ein Angst-ähnliches Verhalten. Bei 0,1 mg/kg KG und Tag waren diese Effekte nicht zu beobachten. Die weiblichen Tiere, die, um Effekte des Östruszyklus zu vermeiden, während des Östrus getestet wurden, wiesen keine Verhaltensauffälligkeiten auf. Im Open-Field-Test und im Light-Dark-Test traten keine konsistenten Ergebnisse auf (Rock et al. 2019).

In einem Übersichtsartikel wird der Zusammenhang zwischen perinataler Exposition gegen polybromierte Diphenylether-Kongenerne, Hexabromcyclododecan oder Tetrabrombisphenol A und der motorischen Aktivität im Tierversuch analysiert. Basis hierzu waren insgesamt 29 Studien, davon zwei zu Tetrabrombisphenol A (Eriksson et al. 2001; siehe [Abschnitt 5.1.2](#); MPI Research 2001). Es fehlte bei den Studien an Konsistenz hinsichtlich des betroffenen Typs der motorischen Aktivität (Lokomotion, Aufrichten oder gesamte Aktivität), der Zunahme oder Abnahme, des Musters der Veränderung, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, des Fortbestehens der Effekte und der Geschlechtsunterschiede. Daher kann kein kausaler Zusammenhang zwischen der perinatalen Exposition gegen die genannten Substanzen und Veränderungen der motorischen Aktivität gezogen werden (Williams und DeSesso 2010).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In zahlreichen bakteriellen Genmutationstests in den Salmonella-Stämmen TA92, TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie in *E. coli* erwies sich Tetrabrombisphenol A mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in den Konzentrationsbereichen von 0,1 bis 10 000 µg/Platte als nicht mutagen (EU 2006; Litton Bionetics Inc. 1976, S. 214–223, 1977, S. 21–32; MHLW 2019 b, e; Mortelmans et al. 1986; NTP 2014; SRI 1976 a, b, c; WHO 1995).

Die Studien zu anderen Endpunkten der In-vitro-Genotoxizität sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

In einem Test auf Induktion nichtreziproker Rekombinationen (Genkonversionen) im *Saccharomyces-cerevisiae*-Stamm D3 führte Tetrabrombisphenol A zu negativen Ergebnissen (SRI 1976 a, b, c). In zwei Übersichtsarbeiten werden zudem mehrere Studien an *Saccharomyces-cerevisiae*-Stämmen ohne weitere Beschreibungen der Untersuchung aufgeführt. Vermutlich sind dies auch Tests auf Genkonversionen. Alle Tests verliefen negativ (EU 2006; WHO 1995). Da nähere Beschreibungen der Tests fehlen, sind sie nicht in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

Tab. 4 In-vitro-Studien zur Genotoxizität von Tetrabrombisphenol A

Endpunkt	Testsystem	Konzentrationen	Zytotox./Anmerkungen	Ergebnis ^{a)}		Literatur
				-m. A.	+m. A.	
nicht-kovalente DNA-Bindung	Kalbsthymus-DNA	54,4 µg/ml	„Groove Binding“	+	n. u.	Wang et al. 2014
CA, OECD TG 473	CHL/IU-Zellen	1,6–120 µg/ml	-m. A.: ab 60 µg/ml; +m. A.: bei 30 µg/ml	-	-	MHLW 2019 c, e
CA, OECD TG 473	periphere Humanlymphozyten	3,125–100 µg/ml	-m. A.: ab 150 µg/ml; +m. A.: ab 50 µg/ml; Präzipitation: ab 150 µg/ml	-	-	BioReliance 2001, S. 340–378
Rekombination	Sp5- u. SPD8-Zelllinien, abgeleitet aus V79-Zellen (Helleday et al. 1998; Zhang und Jenssen 1992)	5–40 µg/ml	IC _{50-G} : Sp5: 0,08 mM (44 µg/ml); SPD8: 0,09 mM (49 µg/ml)	-	-	Helleday et al. 1999

^{a)} Ergebnis statistisch signifikant, wenn nicht anders angegeben

-: negatives Ergebnis; +: positives Ergebnis; CA: Chromosomenaberrationen; IC_{50-G}: 50% Wachstumsinhibierung; m. A.: metabolisches Aktivierungssystem; n. u.: nicht untersucht; Zytotox.: Zytotoxizität

Mittels verschiedener spektroskopischer Methoden wurde eine nicht-kovalente Bindung von Tetrabrombisphenol A an Kalbsthymus-DNA nachgewiesen. Aus den Molecular-Modeling-Daten wurde auf einen „Groove Binding“-Mechanismus geschlossen (Wang et al. 2014). Dies ist nicht als direkte Interaktion mit der DNA zu interpretieren. Jedoch sind aufgrund der nicht-kovalenten Bindung und dem Besetzen von Nischen in der DNA-Doppelhelix Störungen bei Replikation und Transkription möglich.

Tetrabrombisphenol A führte in zwei Tests auf Chromosomenaberrationen nach OECD-Prüfrichtlinie 473 in CHL/IU-Zellen (MHLW 2019 c, e) und in peripheren Humanlymphozyten (BioReliance 2001, S. 340–378) nicht zu Klastogenität oder Polyploidie.

In einem Test auf Induktion nichtreziproker Rekombinationen (Genkonversionen) an den Hamsterzelllinien Sp5 und SPD8 führte Tetrabrombisphenol A bis 40 µg/ml nicht vermehrt zu Genkonversionen (Helleday et al. 1999).

5.6.2 In vivo

In der in [Abschnitt 5.2.2](#) ausführlich dargestellten Studie wurde bei männlichen juvenilen Sprague-Dawley-Ratten in den Nieren und den Hoden, nicht jedoch in der Leber, bei 500 mg/kg KG und Tag oxidativer Stress induziert. Die Konzentration des Biomarkers 8-Hydroxy-2'-desoxyguanosin war nach 30-tägiger Schlundsondengabe und ab einem Alter von 18 Tagen erhöht (Choi et al. 2011).

Je fünf männliche und weibliche B6C3F1/N-Mäuse wurden nach dreimonatiger Gabe von 0, 10, 50, 100, 500 oder 1000 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag per Gavage (Vehikel: Maiskeimöl) auf die Induktion von Mikronuklei in peripheren Bluterythrozyten untersucht. Der Prozentsatz Mikronuklei-haltiger normochromatischer Erythrozyten wurde durch Tetrabrombisphenol A nicht erhöht. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war nicht verändert (NTP 2014). Damit kann für diese Studie keine Aussage über die Erreichbarkeit des Knochenmarks gemacht werden. Die Toxikokinetik-Studien zeigen nach oraler Gabe eine systemische Verfügbarkeit von Tetrabrombisphenol A.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

An den Nachkommen von F344-Ratten wurde der Effekt einer frühen Exposition gegen Tetrabrombisphenol A auf die im späteren Leben durch 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen und N-Bis(2-hydroxypropyl)nitrosamin induzierte Kanzerogenität untersucht. Dazu erhielten je sechs Muttertiere bis drei Wochen nach der Geburt Tetrabrombisphenol A im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrolle); 0,01; 0,1 oder 1 % (ca. 12, 120, 1200 mg/kg KG und Tag; Umrechnungsfaktor 0,12 (subakut) nach EFSA (2012)), um die Nachkommen während der Laktation gegen Tetrabrombisphenol A zu exponieren. Nach dem Entwöhnen bekamen die Nachkommen zuerst zwei Wochen lang das Tetrabrombisphenol A-haltige Futter und dann vier Wochen lang Substanz-freies Futter. Von der 7. bis zur 10. Woche wurden den Nachkommen 0,08 oder 0,2 % N-Bis(2-hydroxypropyl)nitrosamin mit dem Trinkwasser (ca. 96, 240 mg/kg KG und Tag; Umrechnungsfaktor 0,12 (subakut) nach EFSA (2012)) sowie in der 7. Woche eine einzelne Gabe von 50 mg 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen/kg KG in Sesamöl per Gavage verabreicht. Nach 37 Wochen wurden die männlichen Tiere und nach 47 Wochen die weiblichen Tiere getötet und untersucht. Die Inzidenz follikulärer Schilddrüsenadenome war bei den weiblichen mit 1 % Tetrabrombisphenol A behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch signifikant erhöht: Kontrolle: 13/22 (59 %); 0,01 %: 9/13 (69 %); 0,1 %: 11/17 (65 %); 1 %: 12/13 (92 %). Ab 0,01 % war die Inzidenz der Übergangszellpapillome der Harnblase bei weiblichen Tieren im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht (Kontrolle: 0/23 (0 %); 0,01 %: 3/13 (23 %), 0,1 %: 4/17 (24 %); 1 %: 4/13 (31 %)). Die Inzidenz von malignen Tumoren war nicht erhöht. Überleben, Körpergewicht, Körpergewichtszunahme, Futter- und Wasseraufnahme blieben durch die Behandlung unbeeinflusst (Imai et al. 2009). Ein Hinweis auf eine humanrelevante kanzerogene Wirkung von Tetrabrombisphenol A lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten, weil hohe Dosierungen an Initiatoren verabreicht wurden.

5.7.2 Langzeitstudien

In [Tabelle 5](#) sind die Kanzerogenitätsstudien zu Tetrabrombisphenol A dargestellt.

In einer 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie des NTP wurde Wistar-Han-Ratten Tetrabrombisphenol A in Dosierungen von 0, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Der Uterus erwies sich bei Ratten als das Zielorgan der Kanzerogenität. Bei den weiblichen Tieren wurde zunächst ein schräg verlaufender Schnitt etwa 0,5 cm von der Zervix entfernt durch die beiden Uterushörner durchgeführt und dieser Transversalschnitt für die erste histopathologische Untersuchung verwendet. Dabei wurden Adenome und Adenokarzinome beobachtet. Für eine zweite histopathologische Untersuchung wurde zusätzlich ein Longitudinalschnitt durchgeführt. Gründe dafür waren: 1) die Abklärung des Ursprungs der Tumoren, 2) die Notwendigkeit einer vollständigen Untersuchung der Zervix auf Hyperplasie und Fibrose des Stromas und 3) nach zusätzlichen Neoplasmen zu sichten. Es wurden alle verbliebenen Gewebe der Zervix, der Vagina sowie des Uterus längs geschnitten. Für Uterusadenome im Transversalschnitt wurde mittels des Poly-3-Tests ein positiver Trend ermittelt. Für Uterusadenokarzinome im Transversalschnitt ergab sich ein

positiver Trend und im Longitudinalschnitt und bei Kombination der Schnitte positive Trends sowie signifikant erhöhte Inzidenzen bei 500 und 1000 mg/kg KG und Tag. Zur statistischen Auswertung wurden Adenome, Adenokarzinome und maligne Müller-Mischtumoren des Uterus aufgrund der Theorie zur Histogenese und dem Auftreten epithelialer Metastasen kombiniert. Diese zeigen, dass die epitheliale Komponente die treibende Kraft zur Entstehung von malignen Müller-Mischtumoren ist (siehe [Abschnitt 2](#)). Die kombinierte Auswertung von Adenomen, Adenokarzinomen und malignen Müller-Mischtumoren in beiden Schnitten sowie bei der Kombination der Schnitte zeigte positive Trends und signifikant erhöhte Inzidenzen bei 500 und 1000 mg/kg KG und Tag. Uterustumormetastasen wurden in folgenden Organen gefunden: Darm, Leber, Mesenterium, Bauchspeicheldrüse, Vormagen, Nebennierenrinde, Lymphknoten, Milz, Thymus, Skelettmuskel, Lunge, Niere und Harnblase (NTP 2014). Die Metastasierungsrate für maligne Müller-Mischtumoren betrug 76 % (4/6) und die für Adenokarzinome 24 % (11/45) (Dunnick et al. 2015). In den Adenokarzinomen des Uterus der TetrabrombisphenolA-behandelten Ratten wurde im Vergleich zu den spontanen Adenokarzinomen bei unbehandelten Tieren eine erhöhte Inzidenz aller Punktmutationen des Gens *Tp53* beobachtet (10/16, 63%; Kontrolle: 1/9, 11%; Mutationen, die zu einem Ersatz der synonymen Aminosäure führen, wurden nicht berücksichtigt). Die Adenokarzinome von zwei mit TetrabrombisphenolA behandelten Tieren wiesen multiple Mutationen auf (NTP 2014). Mittels der Longitudinalschnitte wurden ab der niedrigsten Dosis statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen von atypischen Hyperplasien des Endometriums im Uterus festgestellt, was als eine präneoplastische Läsion angesehen wird (Dunnick et al. 2015). Bei männlichen Ratten wurden bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag erhöhte Inzidenzen von Adenomen der Interstitialzellen in den Hoden festgestellt. Als Schlussfolgerung ergab sich für die männlichen Wistar-Han-Ratten „equivocal evidence“ für die kanzerogene Wirkung von Tetrabrombisphenol A basierend auf dem Auftreten von Adenomen in den Hoden und bei weiblichen Tieren „clear evidence“ basierend auf den erhöhten Inzidenzen von epithelialen Tumoren im Uterus (vorwiegend Adenokarzinome) (NTP 2014). Atypische Hyperplasien sind fokale, in der Regel nicht ausgedehnte Veränderungen, die ihren Ursprung im glandulären Epithel haben (Dixon et al. 2014). Durch die zusätzliche Untersuchung mittels Longitudinalschnitten wird die Wahrscheinlichkeit atypische Hyperplasien zu finden erhöht, da im Longitudinalschnitt im Vergleich zum Transversalschnitt eine größere Fläche betrachtet wird.

Ein Dokument des Züchters zu neoplastischen und nicht-neoplastischen Veränderungen dieses Stammes beinhaltet keine Information zu den Inzidenzen der atypischen Hyperplasien, jedoch zu den Inzidenzen der Adenokarzinome des Endometriums. Diese lagen für die Jahre 1997 bis 2009 aus vier verschiedenen Testlabors in den USA, Kanada und Europa aus 16 Studien im Mittel bei 2,47 % (Bereich: 0,89 bis 14 %) (Charles River Laboratories 2011). Es ist davon auszugehen, dass die Auswertung auf der Basis von Transversalschnitten erhoben wurde, da dies die gängige Praxis gewesen ist. Der Longitudinalschnitt wird nur bei Bedarf zusätzlich durchgeführt. Ein Vergleich zu den in der Kanzerogenitätsstudie mit Tetrabrombisphenol A mit dem Transversalschnitt erhobenen Daten zu den Adenokarzinomen des Endometriums zeigt, dass die Daten der Kontrollen und der niedrigsten Dosisgruppe im Bereich der historischen Kontrollen liegen. Ab 500 mg/kg KG und Tag befinden sie sich oberhalb des Bereichs der historischen Kontrollen.

Im [Abschnitt 2](#) sind die Entstehungsmechanismen der Tumoren aufgeführt.

In der Kanzerogenitätsstudie mit B6C3F1/N-Mäusen wurde 0, 250, 500 oder 1000 mg TetrabrombisphenolA/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Es überlebten in der höchsten Dosisgruppe nicht genügend Tiere für eine Auswertung der kanzerogenen Wirkung. Die Inzidenzen von multiplen hepatozellulären Adenomen waren bei männlichen Mäusen bei 500 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant erhöht. Ebenso waren auch die Inzidenzen von Hepatoblastomen und von hepatozellulären Karzinomen oder Hepatoblastomen (kombiniert) bei den männlichen Tieren bei 250 mg/kg KG und Tag erhöht. Bei 250 und 500 mg/kg KG und Tag lagen die Inzidenzen für Hepatoblastome bei männlichen Mäusen höher als die der historischen Kontrollen für Maiskeimölstudien und alle Verabreichungsarten. Die Inzidenzen von Adenomen und Karzinomen (kombiniert) des Caecum und Colons waren bei männlichen Mäusen bei 500 mg/kg KG und Tag erhöht und wiesen einen signifikanten Trend auf. Zudem übertraf die Inzidenz die der historischen Kontrollen für Maiskeimölstudien und für alle Verabreichungsarten. Bei einem weiblichen Tier wurde bei 500 mg/kg KG und Tag ein Rektumadenom gefunden. Bei männlichen Mäusen waren die Inzidenzen von Hämangiosarkomen in allen Organen bei 500 mg/kg KG und Tag erhöht und zeigten einen signifikanten Trend; dies galt auch für die Inzidenzen der Kombination aus Hämangiomen und Hämangiosarkomen.

Jedoch lagen die Inzidenzen dieser Tumorgruppen jeweils innerhalb der Bereiche der historischen Kontrollen des Labors für Maiskeimöl und alle Verabreichungsarten. Die weiblichen Mäuse wiesen keine substanzbedingt erhöhten Tumorinzidenzen auf. Es wurde geschlussfolgert, dass für männliche B6C3F1/N-Mäuse „some evidence“ für die kanzerogene Wirkung von Tetrabrombisphenol A, basierend auf den erhöhten Inzidenzen der Hepatoblastome, gegeben ist und für weibliche Tiere „no evidence“ (NTP 2014).

Tab. 5 Studien zur Kanzerogenität von Tetrabrombisphenol A

Autor:	Dunnick et al. 2015; NTP 2014				
Reinheit:	> 99%				
Spezies:	Ratte , Wistar Han [CrI:WI(Han)], Kontrollgruppe u. höchste Dosisgruppe: je 60 ♂, ♀, andere Gruppen: je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Gavage, Vehikel: Maiskeimöl				
Dosis:	0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag				
Dauer:	♂: 104 Wochen, ♀: 105 Wochen, 5 d/Wo, Zwischenuntersuchung im Alter von 3 Monaten: Kontrollgruppe u. höchste Dosisgruppe: je 10 ♂, ♀				
Toxizität:	ab 250 mg/kg KG : ♀: Uterus: atypische Hyperplasien im Endometrium (siehe unten); ab 500 mg/kg KG : ♂: KG ↓ (nach 25 Wochen, mindestens 10%); ♀: Ovarien: Rete ovarii-Zysten; (siehe Abschnitt 5.2.1)				
Dosis (mg/kg KG u. Tag)					
		0	250	500	1000
Überlebende	♂	33/50 (66 %)	28/50 (56 %)	38/50 (76 %)	39/50 (78 %)
	♀	35/50 (70 %)	34/50 (68 %)	29/50 (58 %)	33/50 (66 %)
Tumoren u. Präneoplasien:					
Uterus:					
Transversalschnitt:					
Endometrium, Hyperplasie, zystisch	♀	8/50 (16 %)	13/50 (26 %)	11/50 (22 %)	18/50 (36 %)*
Adenom	♀	0/50 (0 %) p = 0,010 ^T	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)	4/50 (8 %)
Adenokarzinom, einschließlich multipler	♀	3/50 (6 %) p = 0,016 ^T	3/50 (6 %)	8/50 (16 %)	9/50 (18 %)
maligner Müller-Mischtumor	♀	0/50 (0 %)	4/50 (8 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)
Adenom, Karzinom od. maligner Müller-Mischtumor	♀	3/50 (6 %) p = 0,003 ^T	7/50 (14 %)	11/50 (22 %)*	13/50 (26 %)**
Longitudinalschnitt:					
Endometrium, Hyperplasie, zystisch	♀	23/50 (46 %)	30/50 (60 %)	28/50 (56 %)	31/50 (62 %)
Endometrium, Hyperplasie, atypisch	♀	2/50 (4 %)	13/50 (26 %)**	11/50 (22 %)**	13/50 (26 %)**
Adenom	♀	3/50 (6 %)	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)	3/50 (6 %)
Adenokarzinom, einschließlich multipler	♀	4/50 (8 %) p = 0,003 ^T	9/50 (18 %)	15/50 (30 %)**	15/50 (30 %)**
maligner Müller-Mischtumor	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)
Adenom, Karzinom od. maligner Müller-Mischtumor	♀	6/50 (12 %) p = 0,008 ^T	10/50 (20 %)	16/50 (32 %)**	16/50 (32 %)*
Transversal- u. Longitudinalschnitt:					
Endometrium, Hyperplasie, zystisch	♀	24/50 (48 %)	31/50 (62 %)	30/50 (60 %)	32/50 (64 %)
Endometrium, Hyperplasie, atypisch	♀	2/50 (4 %)	13/50 (26 %)**	11/50 (22 %)**	13/50 (26 %)**
Adenom	♀	3/50 (6 %)	2/50 (4 %)	4/50 (8 %)	6/50 (12 %)

Tab. 5 (Fortsetzung)

		Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
		0	250	500	1000
Adenokarzinom, einschließlich multipler	♀	4/50 (8%) p = 0,002 ^{T)}	10/50 (20%)	15/50 (30%)**	16/50 (32%)**
erstmaliges Auftreten (Tage)	♀	713	548	321	442
maligner Müller-Mischtumor	♀	0/50 (0%)	4/50 (8%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)
Adenom, Karzinom od. maligner Müller-Mischtumor	♀	6/50 (12%) p < 0,002 ^{T)}	11/50 (22%)	16/50 (32%)**	19/50 (38%)**
erstmaliges Auftreten (Tage)	♀	668	548	321	442
Testis:					
Adenom der Interstitialzellen, bilateral	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	0/50 (0%)
Adenom der Interstitialzellen, einschließlich bilateral	♂	0/50 (0%) p = 0,023 ^{T)}	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; Poly-3-Test, nach Adjustierung für interkurrente Mortalität

^{T)} Poly-3-Trend-Test;

Historische Kontrollen: 2-Jahre-Studien, alle Verabreichungsarten: maligner Müller-Mischtumor: 0/150; Adenokarzinom Uterus: 7/150 (einschließlich ein Endometriumkarzinom)

Autor:	Dunnick et al. 2015; NTP 2014
Reinheit:	> 99%
Spezies:	Maus , B6C3F1/N, je 50 ♂, ♀
Applikation:	Gavage, Vehikel: Maiskeimöl
Dosis:	0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag
Dauer:	105 Wochen, 5 d/Wo
Toxizität:	ab 250 mg/kg KG: ♂: Leber: eosinophile Foci (siehe unten); Niere: zytoplasmatische Veränderungen in Tubuli; ♀: Vormagen: Ulkus, mononukleäre Zellinfiltration, Entzündung, epitheliale Hyperplasie; bei 500 mg/kg KG: ♂: Leber: Clear-Cell-Foci (siehe unten); Vormagen: Ulkus, mononukleäre Zellinfiltration, Entzündung, epitheliale Hyperplasie; bei 1000 mg/kg KG: Mortalität ↑; ♀: KG ↓ (nach 25 Wochen, mindestens 10%); aufgrund hoher Mortalität Tiere nicht ausgewertet; (siehe Abschnitt 5.2.1)

		Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
		0	250	500	1000
Überlebende	♂	33/50 (66%)	26/50 (52%)	39/50 (78%)	12/50 (24%)
	♀	40/50 (80%)	31/50 (62%)	36/50 (72%)	4/50 (8%)

Tumoren u. Präneoplasien:**Leber:**

Clear-Cell-Foci	♂	11/50 (22%)	10/50 (20%)	25/50 (50%)**
	♀	3/50 (6%)	4/50 (8%)	3/50 (6%)
eosinophile Foci	♂	20/50 (40%)	33/50 (66%)**	40/50 (80%)**
	♀	11/50 (22%)	16/50 (32%)	11/50 (22%)
hepatozelluläres Adenom, multiple	♂	12/50 (24%)	20/50 (40%)	28/50 (56%)*
hepatozelluläres Adenom, einschließlich multipler	♂	32/50 (64%)	33/50 (66%)	38/50 (76%)
Hepatoblastom	♂	2/50 (4%) p = 0,065 ^{T)}	11/50 (22%)**	8/50 (16%)
hepatozelluläres Karzinom	♂	11/50 (22%)	15/50 (30%)	17/50 (34%)
hepatozelluläres Karzinom od. Hepatoblastom	♂	12/50 (24%) p = 0,099 ^{T)}	24/50 (48%)**	20/50 (40%)

Tab. 5 (Fortsetzung)

		Dosis (mg/kg KG u. Tag)			
		0	250	500	1000
Caecum od. Colon:					
Adenom od. Karzinom	♂	0/50 (0 %) p = 0,039 ^{T)}	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)	
Alle Organe:					
Hämangiosarkom	♂	1/50 (2 %) p = 0,014 ^{T)}	5/50 (10 %)	8/50 (16 %)*	

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; Poly-3-Test, nach Adjustierung für interkurrente Mortalität

^{T)} Poly-3-Trend-Test;

♀: keine substanzbedingt erhöhten Tumorinzidenzen;

Historische Kontrollen, 2-Jahre-Studien, 2004–2013:

hepatozelluläres Karzinom, einschließlich multipler:

Maiskeimöl-Gavage-Studien: 87/250 (34,8 % ± 10,9 %), Bereich 22–44 %;

alle Verabreichungsarten: 348/949 (36,7 % ± 11,4 %), Bereich 22–56 %;

Hepatoblastom:

Maiskeimöl-Gavage-Studien: 9/250 (3,6 % ± 2,6 %), Bereich 0–6 %;

alle Verabreichungsarten: 40/949 (4,2 % ± 3,5 %), Bereich 0–12 %;

hepatozelluläres Karzinom oder Hepatoblastom:

Maiskeimöl-Gavage-Studien: 93/250 (37,2 % ± 10,0 %), Bereich 24–48 %;

alle Verabreichungsarten: 371/949 (39,1 % ± 11,6 %), Bereich 22–54 %

Hämangiosarkome:

Maiskeimöl-Gavage-Studien: 28/250 (11,2 % ± 6,4 %), Bereich 2–18 %;

alle Verabreichungsarten: 92/980 (9,7 % ± 4,5 %), Bereich 2–18 %

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat Tetrabrombisphenol A in Gruppe 2 A eingestuft („probably carcinogenic to humans“) (IARC 2018).

Einer Benchmark-Berechnung zufolge ergab sich für die Summe der Adenome, Adenokarzinome und Müller-Mischtumoren unter der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung eine BMDL₁₀ von 103 mg/kg KG und Tag als Ausgangspunkt. Gemäß dem Verfahren der US EPA wurde daraus nach Adjustierung eine Human Equivalent Dose (HEC) von 25,3 mg/kg KG und Tag berechnet. Mit dem zur Bewertung von Umweltchemikalien üblichen Sicherheitsfaktor (100) führte das zu einer Cancer Safe Dose (RfDCancer) von 0,26 mg/kg KG und Tag, was einem No-significant-Risk-Level von 20 mg/Tag entspricht (Berücksichtigung KG von 70 kg). Für die Hyperplasien konnte keine BMD berechnet werden, da keine Dosis-Wirkungs-Beziehung gegeben war (Pecquet et al. 2018). Die Autoren unterstellten eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, was angesichts des nicht-genotoxischen Wirkmechanismus nicht korrekt ist, aber von ihnen bewusst als Worst Case angenommen wurde.

6 Bewertung

Zielorgane nach wiederholter Schlundsondengabe sind bei männlichen und weiblichen Ratten das endokrine System mit erniedrigten Gesamt-T4-Konzentrationen und bei männlichen Mäusen die Niere mit zytoplasmatischen Veränderungen in den Tubuli. Tetrabrombisphenol A induziert Uterustumoren bei weiblichen Wistar-Han-Ratten sowie Hepatoblastome und Hämangiosarkome bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Probandenstudien oder epidemiologische Untersuchungen liegen nicht vor.

Aus einer 14-Wochen-Studie mit Schlundsondengabe lässt sich für den empfindlichsten Endpunkt, die erniedrigte T4-Konzentration ab 100 mg/kg KG und Tag, bei männlichen und weiblichen F344/NTac-Ratten ein NOAEL von 50 mg/kg KG und Tag ableiten (NTP 2014). Der kritische Endpunkt in der 14-Wochen-Studie mit Schlundsondengabe an männlichen B6C3F1/N-Mäusen sind die zytoplasmatischen Veränderungen in den Nierentubuli, die ab 500 mg/kg KG und Tag auftreten. Der NOAEL liegt bei 100 mg/kg KG und Tag (NTP 2014).

Für Wistar-Han-Ratten gibt es für Effekte auf den Uterus keinen NOAEL aus der 2-Jahre-Studie, nur einen LOAEL für atypische Hyperplasien von 250 mg/kg KG und Tag (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Die Histologie des Uterus ist in den Studien mit kürzerer Applikation bis 14 Wochen bis zu einer Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag bei Ratten sowie in der Zwischenuntersuchung der Kanzerogenitätsstudie an Wistar-Han-Ratten nach drei Monaten unauffällig (Cope et al. 2015; NTP 2014; Osimitz et al. 2016). Für Mäuse liegt für die Leber ebenfalls kein NOAEL aus der Langzeitstudie vor, sondern nur ein LOAEL für eosinophile Foci von 250 mg/kg KG und Tag (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Als niedrigster NOAEL für Effekte auf die Leber aus den Kurzzeitstudien gibt es aus einer 14-Wochen-Studie einen NOAEL für erhöhtes Lebergewicht (Erhöhung weniger als 20 % ist nicht advers) bei männlichen Mäusen von 100 mg/kg KG und Tag (LOAEL 500 mg/kg KG und Tag; NTP 2014). Die Histologie der Leber ist in den Kurzzeitstudien und der Zwischenuntersuchung in der Langzeitstudie unauffällig bis 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (NTP 2014).

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL von 50 mg/kg KG und Tag für die Ratte (T4-Konzentration) und 100 mg/kg KG und Tag für die Maus (Niere) in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte bzw. Maus und dem Menschen entsprechenden spezies-spezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 1:7), die experimentell bestimmte orale Resorption (72 %; Hakk et al. 2000), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Berücksichtigt werden weiterhin die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2), keine Zeitextrapolation bei den erniedrigten T4-Konzentrationen und die 14-wöchige Studiendauer (1:2) bei den Niereneffekten, da der Effekt in der 2-Jahre-Studie ab der niedrigsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag auftritt (NTP 2014). Damit ergeben sich Luftkonzentrationen von 32 mg/m³ aus Rattendaten und 18 mg/m³ aus Mausdaten, woraus ein Luftgrenzwert von 10 mg Tetrabrombisphenol A/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet werden könnte.

Es sind jedoch auch die Adenokarzinome des Uterus bzw. deren Vorstufen zu berücksichtigen. Die sehr niedrigen Effektkonzentrationen in vitro an möglichen zellulären Angriffspunkten, die Inhibierung der Östradiol-metabolisierenden Sulfotransferase SULT1E1 (IC₅₀ 12 bis 33 nM; Hamers et al. 2006; Kester et al. 2002) und die mögliche proliferative Wirkung über GPER bei 10 nM (Hoffmann et al. 2017 b), weisen darauf hin, dass Tetrabrombisphenol A bereits bei weniger als 10 mg/m³ in vivo wirksam sein könnte. Korrelate in vivo, die diese Mechanismen abdecken, liegen nicht vor. Für die bei Wistar-Han-Ratten ab 250 mg/kg KG und Tag beobachtete Präneoplasie, die atypische Hyperplasie, liegt kein NOAEL vor (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve ist nicht bekannt. Die Umrechnung des LOAEL für atypische Hyperplasien im Endometrium von 250 mg/kg KG und Tag in eine Luftkonzentration führt unter den gleichen Annahmen wie oben zu 157 mg/m³. Angesichts der Schwere der Effekte (Präneoplasie) wird der Abstand zur Luftkonzentration von 10 mg/m³ als nicht ausreichend angesehen. Die Ableitung eines MAK-Wertes ausgehend vom LOAEL für atypische Hyperplasien wird daher und wegen der Unsicherheiten bezüglich der Dosis-Wirkungs-Kurve nicht vorgenommen.

Zur Ableitung eines MAK-Wertes fehlen Daten zur Festlegung eines NOAEL für atypische Hyperplasien, zur Klärung der möglichen Stammspezifität der Uterustumoren und zur näheren Charakterisierung des Wirkungsmechanismus der Tumorentstehung.

Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Spitzenbegrenzung.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Ratten mit Schlundsondengabe vom 0. bis zum 19. Gestationstag kommt es bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag nicht zu entwicklungs- oder maternaltoxischen Effekten. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (Cope et al. 2015; MPI Research 2001). Aus einer Zwei-Generationenstudie an Ratten mit Schlundsondengabe ergibt sich ein NOAEL für perinatale Toxizität von 1000 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (Cope et al. 2015).

Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Bei Wistar-Han-Ratten erwies sich der Uterus als das Zielorgan der Kanzerogenität. Ab 500 mg/kg KG und Tag traten in der 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie erhöhte Inzidenzen von Adenokarzinomen auf. Zudem wurden vereinzelt die sehr seltenen malignen Müller-Mischtumoren und in mehreren Organen Uterustumor-Metastasen gefunden. Mit der atypischen Hyperplasie des Endometriums wurde ab 250 mg/kg KG und Tag, der niedrigsten Dosis, eine präneoplastische Läsion identifiziert. Bei den männlichen Ratten wurde keine kanzerogene Wirkung festgestellt (Dunnick et al. 2015; NTP 2014). Bei den männlichen B6C3F1/N-Mäusen waren in der 2-Jahre-Kanzerogenitätsstudie die Inzidenzen von Hepatoblastomen bzw. von hepatozellulären Karzinomen und Hepatoblastomen kombiniert bei 250 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant erhöht, nicht jedoch bei 500 mg/kg KG und Tag. Bei beiden Dosierungen lagen die Inzidenzen für Hepatoblastome höher als die der historischen Kontrolle. Bei männlichen Mäusen waren die Inzidenzen von Hämangiosarkomen in allen Organen bzw. die Kombination aus Hämangiomen und Hämangiosarkomen bei 500 mg/kg KG und Tag erhöht und zeigten einen signifikanten Trend. Jedoch lagen die Inzidenzen jeweils innerhalb der Bereiche der historischen Kontrollen des Labors. Weibliche Mäuse wiesen keine erhöhten Tumorinzidenzen auf (NTP 2014). Tetrabrombisphenol A wirkt damit bei weiblichen Wistar-Han-Ratten und männlichen B6C3F1/N-Mäusen kanzerogen.

Die Substanz hat sich als nicht genotoxisch erwiesen (siehe unten). Für die Tumorentstehung sind nicht-genotoxische Mechanismen verantwortlich. Die Entstehung der Uterustumoren bei Wistar-Han-Ratten wird auf östrogene und nicht-östrogene Effekte zurückgeführt. Eine Genexpressionsstudie an weiblichen Wistar-Han-Ratten zeigt die Störung der Östrogenhomöostase durch Tetrabrombisphenol A, die nicht über eine agonistische Wirkung auf die Östrogenrezeptoren ER α und ER β vermittelt wird (Sanders et al. 2016). Die östrogene Wirkung spiegelt sich in einer proliferativen Wirkung auf das Endometrium wider (NTP 2014). Als nicht-östrogene Effekte sind immunsuppressive Effekte zu nennen. Da nicht zu belegen ist, dass es sich bei den Uterustumoren um einen Stamm-spezifischen Tumor handelt, werden dem Vorgehen der Kommission zufolge die Tumoren zur Bewertung herangezogen (Laube et al. 2019). Die Entstehung der Hepatoblastome bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen ist – wie für diesen Mäusestamm bekannt – mit einem CAR/PXR-Induktionsmechanismus vereinbar. Die eosinophilen Foci sind als eine indirekte Vorstufe, die über hepatozelluläre Karzinome zu Hepatoblastomen führen, anzusehen. Die Kommission geht von einem humanrelevanten Tumor aus, wobei jedoch Menschen erheblich unempfindlicher sind (Felter et al. 2018). Die Entstehung der Hämangiosarkome bei männlichen B6C3F1/N-Mäusen wird im Zusammenhang mit der erhöhten basalen Proliferationsrate von Endothelzellen bei B6C3F1/N-Mäusen im Vergleich zu F344-Ratten und Menschen sowie der PPAR γ -agonistischen Wirkung gesehen. Belege für einen speziesspezifischen Effekt gibt es nicht, so dass die Kommission von einem humanrelevanten Tumor ausgeht.

Aufgrund des nicht-genotoxischen Wirkungsmechanismus ist anzunehmen, dass ein „No Adverse Effect Level“ (NAEL) für die kanzerogene Wirkung existiert. Daher könnte Tetrabrombisphenol A in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft werden. Da für die Ableitung eines MAK-Wertes die Datenlage nicht ausreicht (siehe oben), wird der Stoff nach dem aktuellen Vorgehen der Kommission (Hartwig und MAK Commission 2021) in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft und erhält die folgende Fußnote: „Voraussetzung für Kategorie 4 prinzipiell erfüllt, aber Daten für MAK- oder BAT-Wert-Ableitung nicht ausreichend“.

Keimzellmutagene Wirkung. Es liegen keine Studien an Keimzellen vor. In zahlreichen bakteriellen Genmutationstests hat sich Tetrabrombisphenol A als nicht mutagen erwiesen (EU 2006; Litton Bionetics Inc. 1976, S. 214–223, 1977, S. 21–32; MHLW 2019 b, e; Mortelmans et al. 1986; NTP 2014; SRI 1976 a, b, c; WHO 1995). Tetrabrombisphenol A hat in zwei Tests auf Chromosomenaberrationen in Säugerzellen (BioReliance 2001, S. 340–378; MHLW 2019 c, e) nicht zu Klastogenität oder Polyploidie geführt. Oxidativer Stress in den Nieren und Hoden männlicher juveniler Sprague-Dawley-Ratten entstand bei 500 mg Tetrabrombisphenol A/kg KG und Tag (Choi et al. 2011). Bei männlichen und weiblichen B6C3F1/N-Mäusen hat sich Tetrabrombisphenol A bis zu Dosierungen von 1000 mg/kg KG und Tag nach dreimonatiger Gabe als nicht klastogen gezeigt (NTP 2014). Aufgrund der vorliegenden Daten ist Tetrabrombisphenol A als nicht genotoxisch anzusehen. Eine Einordnung in eine Kategorie für Keimzellmutagene wird daher nicht vorgenommen.

Hautresorption. Tetrabrombisphenol A weist eine geringe akute Toxizität nach dermalen Applikation auf. Zur Aufnahme von Tetrabrombisphenol A über die Haut liegen sowohl Daten aus In-vitro- als auch In-vivo-Untersuchungen vor. Die In-vitro-Untersuchungen von Knudsen et al. (2015) haben gezeigt, dass Humanhaut im Vergleich zu Rattenhaut deutlich bessere Barriereigenschaften besitzt.

In drei In-vivo-Studien wurde die dermale Penetration von Tetrabrombisphenol A an Ratten untersucht. Aus den Studien von Yu et al. (2016, 2017) und Knudsen et al. (2015) errechnet sich aus den Penetrationsdaten bei einstündiger Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche dosisabhängig und geschlechtsabhängig eine Aufnahme im Bereich von 0,3 mg bis 361,9 mg Tetrabrombisphenol A.

Die In-vivo-Studien lassen eine relevante transdermale Aufnahme erwarten, so dass der Stoff aufgrund seiner Einstufung als Kanzerogen in Kategorie 2 ohne derzeit bekannte Schwelle für den kanzerogenen Effekt, vorläufig mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine positiven Befunde beim Menschen und keine positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Tetrabrombisphenol A wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Al-Mousa F, Michelangeli F (2012) Some commonly used brominated flame retardants cause Ca²⁺-ATPase inhibition, beta-amyloid peptide release and apoptosis in SH-SY5Y neuronal cells. *PLoS One* 7(4): e33059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033059>
- Almughamsi H, Whalen MM (2016) Hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A alter secretion of interferon gamma (IFN- γ) from human immune cells. *Arch Toxicol* 90(7): 1695–1707. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1586-6>
- Alnouti Y, Klaassen CD (2006) Tissue distribution and ontogeny of sulfotransferase enzymes in mice. *Toxicol Sci* 93(2): 242–255. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl050>
- Alnouti Y, Klaassen CD (2011) Mechanisms of gender-specific regulation of mouse sulfotransferases (Sults). *Xenobiotica* 41(3): 187–197. <https://doi.org/10.3109/00498254.2010.535923>
- Anisuzzaman S, Whalen MM (2016) Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane alter secretion of IL-1 β from human immune cells. *J Immunotoxicol* 13(3): 403–416. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1111960>
- Arita Y, Pressman M, Getahun D, Menon R, Peltier MR (2018) Effect of tetrabromobisphenol A on expression of biomarkers for inflammation and neurodevelopment by the placenta. *Placenta* 68: 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.06.306>
- Barton M, Filardo EJ, Lolait SJ, Thomas P, Maggiolini M, Prossnitz ER (2018) Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: historical and personal perspectives. *J Steroid Biochem Mol Biol* 176: 4–15. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.021>
- Beck KR, Sommer TJ, Schuster D, Odermatt A (2016) Evaluation of tetrabromobisphenol A effects on human glucocorticoid and androgen receptors: a comparison of results from human- with yeast-based in vitro assays. *Toxicology* 370: 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.09.014>
- Behnisch PA, Hosoe K, Sakai S-I (2003) Brominated dioxin-like compounds: in vitro assessment in comparison to classical dioxin-like compounds and other polyaromatic compounds. *Environ Int* 29(6): 861–877. [https://doi.org/10.1016/s0160-4120\(03\)00105-3](https://doi.org/10.1016/s0160-4120(03)00105-3)
- Bermudez DS, Gray LE Jr, Wilson VS (2010) Modeling the interaction of binary and ternary mixtures of estradiol with bisphenol A and bisphenol AF in an in vitro estrogen-mediated transcriptional activation assay (T47D-KBluc). *Toxicol Sci* 116(2): 477–487. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq156>

- BioReliance (2001) Oral prenatal developmental toxicity study with tetrabromobisphenol A in rats. In vitro mammalian chromosome aberration test. Test article: tetrabromobisphenol A (TBBPA). NTIS/OTS0600023. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0600023.xhtml>, abgerufen am 18 Okt 2019
- Blanchard RL, Freimuth RR, Buck J, Weinshilboum RM, Coughtrie MWH (2004) A proposed nomenclature system for the cytosolic sulfotransferase (SULT) superfamily. *Pharmacogenetics* 14(3): 199–211. <https://doi.org/10.1097/00008571-200403000-00009>
- Böhmdorfer M, Szakmary A, Schiestl RH, Vaquero J, Riha J, Brenner S, Thalhammer T, Szekeres T, Jäger W (2017) Involvement of UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases in the excretion and tissue distribution of resveratrol in mice. *Nutrients* 9(12): 1347. <https://doi.org/10.3390/nu9121347>
- Borghoff SJ, Wikoff D, Harvey S, Haws L (2016) Dose- and time-dependent changes in tissue levels of tetrabromobisphenol A (TBBPA) and its sulfate and glucuronide conjugates following repeated administration to female Wistar Han Rats. *Toxicol Rep* 3: 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.01.007>
- Braeuning A, Gavrilo A, Brown S, Wolf CR, Henderson CJ, Schwarz M (2014) Phenobarbital-mediated tumor promotion in transgenic mice with humanized CAR and PXR. *Toxicol Sci* 140(2): 259–270. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu099>
- van den Brink-Knol H, van Esch E (2010) Spontaneous malignant mixed Müllerian tumor in a Wistar rat: a case report including immunohistochemistry. *Vet Pathol* 47(6): 1105–1110. <https://doi.org/10.1177/0300985810374840>
- Brown DJ, Van Overmeire I, Goeyens L, Denison MS, De Vito MJ, Clark GC (2004) Analysis of Ah receptor pathway activation by brominated flame retardants. *Chemosphere* 55(11): 1509–1518. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2003.10.019>
- Butt CM, Wang D, Stapleton HM (2011) Halogenated phenolic contaminants inhibit the in vitro activity of the thyroid-regulating deiodinases in human liver. *Toxicol Sci* 124(2): 339–347. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr117>
- Cannon RE, Trexler AW, Knudsen GA, Evans RA, Birnbaum LS (2019) Tetrabromobisphenol A (TBBPA) alters ABC transport at the blood-brain barrier. *Toxicol Sci* 169(2): 475–484. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz059>
- Cao L-Y, Ren X-M, Li C-H, Zhang J, Qin W-P, Yang Y, Wan B, Guo L-H (2017) Bisphenol AF and bisphenol B exert higher estrogenic effects than bisphenol A via G protein-coupled estrogen receptor pathway. *Environ Sci Technol* 51(19): 11423–11430. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03336>
- Cato A, Celada L, Kibakaya EC, Simmons N, Whalen MM (2014) Brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane, activate mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in human natural killer cells. *Cell Biol Toxicol* 30(6): 345–360. <https://doi.org/10.1007/s10565-014-9289-y>
- Chappell VA, Janesick A, Blumberg B, Fenton SE (2018) Tetrabromobisphenol-A promotes early adipogenesis and lipogenesis in 3T3-L1 cells. *Toxicol Sci* 166(2): 332–344. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy209>
- Charles River Laboratories (2009) Reproductive parameters and fetal data from reproductive toxicity studies in the Charles River Wistar Hannover [CrI:WI(HAN)] rat. Wilmington, MA: Charles River Laboratories. [https://www.criver.com/sites/default/files/Technical Resources/Reproductive Parameters and Fetal Data from Reproductive Toxicity Studies in the Wistar Hannover %5BCrI-WI\(Han\)%5D Rat - March 2009.pdf](https://www.criver.com/sites/default/files/Technical Resources/Reproductive Parameters and Fetal Data from Reproductive Toxicity Studies in the Wistar Hannover %5BCrI-WI(Han)%5D Rat - March 2009.pdf), abgerufen am 11 Feb 2021
- Charles River Laboratories (2011) Neoplastic and non-neoplastic lesion in the Charles River Wistar Hannover [CrI:WI(HAN)] rat. Wilmington, MA: Charles River Laboratories. [https://www.criver.com/sites/default/files/Technical Resources/Neoplastic and Non-NeoPlastic Lesions in the Charles River Wistar Hannover %5BCrI-WI\(Han\)%5D Rat - March 2011.pdf](https://www.criver.com/sites/default/files/Technical Resources/Neoplastic and Non-NeoPlastic Lesions in the Charles River Wistar Hannover %5BCrI-WI(Han)%5D Rat - March 2011.pdf), abgerufen am 11 Feb 2021
- Chen Y, Hu Y, Liu S, Zheng H, Wu X, Huang Z, Li H, Peng B, Long J, Pan B, Huang C, Dong Q (2016) Whole-body aerosol exposure of cadmium chloride (CdCl₂) and tetrabromobisphenol A (TBBPA) induced hepatic changes in CD-1 male mice. *J Hazard Mater* 318: 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.06.054>
- Chi Q, Zhang W, Wang L, Huang J, Yuan M, Xiao H, Wang X (2020) Evaluation of structurally different brominated flame retardants interacting with the transthyretin and their toxicity on HepG2 cells. *Chemosphere* 246: 125749. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125749>
- Chignell CF, Han S-K, Mouithys-Mickalad A, Sik RH, Stadler K, Kadiiska MB (2008) EPR studies of in vivo radical production by 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A (TBBPA) in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 230(1): 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.01.035>
- Choi JS, Lee YJ, Kim TH, Lim HJ, Ahn MY, Kwack SJ, Kang TS, Park KL, Lee J, Kim ND, Jeong TC, Kim SG, Jeong HG, Lee BM, Kim HS (2011) Molecular mechanism of tetrabromobisphenol A (TBBPA)-induced target organ toxicity in Sprague-Dawley male rats. *Toxicol Res* 27(2): 61–70. <https://doi.org/10.5487/TR.2011.27.2.061>
- Choi EM, Suh KS, Rhee SY, Oh S, Kim SW, Pak YK, Choe W, Ha J, Chon S (2017) Exposure to tetrabromobisphenol A induces cellular dysfunction in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 52(6): 561–570. <https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1284435>
- Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämmli A, Fent K (2010) Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. *Chemosphere* 81(10): 1245–1252. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.031>
- Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrner NG, Dellarco VL, Pegg DG, Wojcinski ZW, Malarkey DE, Jacobs AC, Klaunig JE, Swenberg JA, Cook JC (2009) Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. *Toxicol Sci* 111(1): 4–18. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp131>

- Cope RB, Kacew S, Dourson M (2015) A reproductive, developmental and neurobehavioral study following oral exposure of tetrabromobisphenol A on Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 329: 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.12.013>
- Deerberg F, Rehm S, Pittermann W (1981) Uncommon frequency of adenocarcinomas of the uterus in virgin Han:Wistar rats. *Vet Pathol* 18(6): 707–713. <https://doi.org/10.1177/030098588101800601>
- Demyan WF, Song CS, Kim DS, Her S, Gallwitz W, Rao TR, Slomczynska M, Chatterjee B, Roy AK (1992) Estrogen sulfotransferase of the rat liver: complementary DNA cloning and age- and sex-specific regulation of messenger RNA. *Mol Endocrinol* 6(4): 589–597. <https://doi.org/10.1210/mend.6.4.1374839>
- Dennis MK, Burai R, Ramesh C, Petrie WK, Alcon SN, Nayak TK, Bologna CG, Leitao A, Brailoiu E, Deliu E, Dun NJ, Sklar LA, Hathaway HJ, Arterburn JB, Oprea TI, Prossnitz ER (2009) In vivo effects of a GPR30 antagonist. *Nat Chem Biol* 5(6): 421–427. <https://doi.org/10.1038/nchembio.168>
- Dennis MK, Field AS, Burai R, Ramesh C, Petrie WK, Bologna CG, Oprea TI, Yamaguchi Y, Hayashi S-I, Sklar LA, Hathaway HJ, Arterburn JB, Prossnitz ER (2011) Identification of a GPER/GPR30 antagonist with improved estrogen receptor counterselectivity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127(3–5): 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.07.002>
- Dixon D, Alison R, Bach U, Colman K, Foley GL, Harleman JH, Haworth R, Herbert R, Heuser A, Long G, Mirsky M, Regan K, van Esch E, Westwood FR, Vidal J, Yoshida M (2014) Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system. *J Toxicol Pathol* 27(3–4 Suppl): 1S-107S. <https://doi.org/10.1293/tox.27.1S>
- Dunn RT II, Klaassen CD (1998) Tissue-specific expression of rat sulfotransferase messenger RNAs. *Drug Metab Dispos* 26(6): 598–604
- Dunnick JK, Sanders JM, Kissling GE, Johnson CL, Boyle MH, Elmore SA (2015) Environmental chemical exposure may contribute to uterine cancer development: studies with tetrabromobisphenol A. *Toxicol Pathol* 43(4): 464–473. <https://doi.org/10.1177/0192623314557335>
- Dunnick JK, Morgan DL, Elmore SA, Gerrish K, Pandiri A, Ton TV, Shockley KR, Merrick BA (2017) Tetrabromobisphenol A activates the hepatic interferon pathway in rats. *Toxicol Lett* 266: 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.11.019>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) 2,2',6,6'-Tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol (CAS Number 79-94-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 09 Oct 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14760>, abgerufen am 18 Okt 2019
- EFSA (European Food Safety Authority) (2011) Scientific opinion on tetrabromobisphenol A (TBBPA) and its derivatives in food. *EFSA J* 9(12): 2477. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2477>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, Bailey J, Bars R, Bell D, Cattley RC, Ferguson SS, Geter D, Goetz A, Goodman JI, Hester S, Jacobs A, Omiecinski CJ, Schoeny R, Xie W, Lake BG (2014) Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: a case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. *Crit Rev Toxicol* 44(1): 64–82. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.835786>
- EMBL-EBI (European Molecular Biology Laboratory-European Bioinformatics Institute) (2020 a) Results for gper1 AND endometrium, Homo sapiens. Expression atlas. https://www.ebi.ac.uk/gxa/search?geneQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22gper1%22%7D%5D&species=&conditionQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22endometrium%22%7D%5D&bs=%7B%22homo%20sapiens%22%3A%5B%22ORGANISM_PART%22%5D%7D&ds=%7B%22kingdom%22%3A%5B%22animals%22%5D%7D#baseline, abgerufen am 10 Jul 2020
- EMBL-EBI (European Molecular Biology Laboratory-European Bioinformatics Institute) (2020 b) Results for gper1 AND uterus, Homo sapiens, Rattus norvegicus. Expression atlas. https://www.ebi.ac.uk/gxa/search?geneQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22gper1%22%7D%5D&species=&conditionQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22uterus%22%7D%5D&bs=%7B%22homo%20sapiens%22%3A%5B%22ORGANISM_PART%22%5D%7D%2C%22rattus%20norvegicus%22%3A%5B%22ORGANISM_PART%22%5D%7D&ds=%7B%22kingdom%22%3A%5B%22animals%22%5D%7D#baseline, abgerufen am 10 Jul 2020
- Eriksson P, Jakobsson E, Fredriksson A (2001) Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect* 109(9): 903–908. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109903>
- EU (European Union) (2006) European Union Risk Assessment Report. 2,2',6,6'-Tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol (tetrabromobisphenol-A or TBBP-A). CAS No. 79-94-7, EINECS No. 201-236-9. Luxembourg: EU. <https://op.europa.eu/oportal-service/download-handler?identifier=263bcec4-f000-4e39-9f35-4d3eb223c0ca&format=pdfx&language=en&productionSystem=cellar&part>, abgerufen am 17 Mai 2019
- Falany JL, Azziz R, Falany CN (1998) Identification and characterization of cytosolic sulfotransferases in normal human endometrium. *Chem Biol Interact* 109(1–3): 329–339. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(97\)00143-9](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(97)00143-9)
- Felter SP, Foreman JE, Boobis A, Corton JC, Doi AM, Flowers L, Goodman J, Haber LT, Jacobs A, Klaunig JE, Lynch AM, Moggs J, Pandiri A (2018) Human relevance of rodent liver tumors: key insights from a Toxicology Forum workshop on nongenotoxic modes of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 92: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.11.003>
- Filardo EJ, Thomas P (2012) Minireview: G protein-coupled estrogen receptor-1, GPER-1: its mechanism of action and role in female reproductive cancer, renal and vascular physiology. *Endocrinology* 153(7): 2953–2962. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1061>

- Filser C (2016) Die Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT) in Karzinosarkomen des Ovars und Endometriums: Immunhistochemische Untersuchungen mit Korrelation zum Überleben. Dissertation. München: Ludwig-Maximilians-Universität. https://edoc.ub.uni-muenchen.de/19197/1/Filser_Carolin.pdf, abgerufen am 19 Okt 2019
- Freitas J, Cano P, Craig-Veit C, Goodson ML, Furlow JD, Murk AJ (2011) Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. *Toxicol In Vitro* 25(1): 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.08.013>
- Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, Mitumori K, Koizumi M, Hasegawa R, Kamata E, Ema M (2004) Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats. *Toxicol Lett* 150(2): 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.01.001>
- Gamage N, Barnett A, Hempel N, Duggleby RG, Windmill KF, Martin JL, McManus ME (2006) Human sulfotransferases and their role in chemical metabolism. *Toxicol Sci* 90(1): 5–22. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj061>
- Gaudet HM, Cheng SB, Christensen EM, Filardo EJ (2015) The G-protein coupled estrogen receptor, GPER: the inside and inside-out story. *Mol Cell Endocrinol* 418 Pt 3: 207–219. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.07.016>
- Germer S, Piersma AH, van der Ven L, Kamyschnikow A, Fery Y, Schmitz H-J, Schrenk D (2006) Subacute effects of the brominated flame retardants hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A on hepatic cytochrome P450 levels in rats. *Toxicology* 218(2–3): 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.10.019>
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC (2005) Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Mol Cell Endocrinol* 244(1–2): 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.01.013>
- Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PTK (2020) Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. *J Endocrinol* 246(3): R75–R93. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0106>
- Glatt H (2000) Sulfotransferases in the bioactivation of xenobiotics. *Chem Biol Interact* 129(1–2): 141–170. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(00\)00202-7](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(00)00202-7)
- Gosavi RA, Knudsen GA, Birnbaum LS, Pedersen LC (2013) Mimicking of estradiol binding by flame retardants and their metabolites: a crystallographic analysis. *Environ Health Perspect* 121(10): 1194–1199. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306902>
- Guyot R, Chatonnet F, Gillet B, Hughes S, Flamant F (2014) Toxicogenomic analysis of the ability of brominated flame retardants TBBPA and BDE-209 to disrupt thyroid hormone signaling in neural cells. *Toxicology* 325: 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.08.007>
- Hagmar L, Sjödin A, Höglund P, Thuresson K, Rylander L, Bergman A (2000) Biological half-lives of polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A in exposed workers. *Organohalogen Compd* 47: 98–201
- Hakk H, Larsen G, Bergman Å, Örn U (2000) Metabolism, excretion and distribution of the flame retardant tetrabromobisphenol-A in conventional and bile-duct cannulated rats. *Xenobiotica* 30(9): 881–890. <https://doi.org/10.1080/004982500433309>
- Hall SM, Coulter SJ, Knudsen GA, Sanders JM, Birnbaum LS (2017) Gene expression changes in immune response pathways following oral administration of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in female Wistar Han rats. *Toxicol Lett* 272: 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.03.008>
- Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MHA, Andersson PL, Legler J, Brouwer A (2006) In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicol Sci* 92(1): 157–173. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj187>
- Han EH, Park JH, Kang KW, Jeong TC, Kim HS, Jeong HG (2009) Risk assessment of tetrabromobisphenol a on cyclooxygenase-2 expression via Map Kinase/NF-κB/AP-1 signaling pathways in murine macrophages. *J Toxicol Environ Health A* 72(21–22): 1431–1438. <https://doi.org/10.1080/15287390903212873>
- Han L, Shen W-J, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR-β/δ and PPAR-γ. *Future Cardiol* 13(3): 279–296. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0019>
- Hardisty JF, Elwell MR, Ernst H, Greaves P, Kolenda-Roberts H, Malarkey DE, Mann PC, Tellier PA (2007) Histopathology of hemangiosarcomas in mice and hamsters and liposarcomas/fibrosarcomas in rats associated with PPAR agonists. *Toxicol Pathol* 35(7): 928–941. <https://doi.org/10.1080/01926230701748156>
- Harju M, Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Boon JP, Tysklind M, Andersson PL (2007) Quantitative structure-activity relationship modeling on in vitro endocrine effects and metabolic stability involving 26 selected brominated flame retardants. *Environ Toxicol Chem* 26(4): 816–826. <https://doi.org/10.1897/06-308R.1>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(1): Doc005. https://doi.org/10.34865/mb0ckat3dgt6_1ad
- Harvey JB, Osborne TS, Hong H-HL, Bhusari S, Ton T-V, Pandiri AR, Masinde T, Dunnick J, Peddada S, Elmore S, Hoenerhoff MJ (2015) Uterine carcinomas in tetrabromobisphenol A-exposed Wistar Han rats harbor increased Tp53 mutations and mimic high-grade type I endometrial carcinomas in women. *Toxicol Pathol* 43(8): 1103–1113. <https://doi.org/10.1177/0192623315599256>
- Helleday T, Arnaudeau C, Jenssen D (1998) A partial HPRT gene duplication generated by non-homologous recombination in V79 Chinese hamster cells is eliminated by homologous recombination. *J Mol Biol* 279(4): 687–694. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.1809>
- Helleday T, Tuominen K-L, Bergman Å, Jenssen D (1999) Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells. *Mutat Res* 439(2): 137–147. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(98\)00186-7](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(98)00186-7)

- Hernández-Silva CD, Villegas-Pineda JC, Pereira-Suárez AL (2020) Expression and role of the G protein-coupled estrogen receptor (GPR30/GPER) in the development and immune response in female reproductive cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11: 544. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00544>
- Hill Top Research Inc. (1966) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Acute toxicity and irritation studies on tetrabromobisphenol-A. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Hoffmann M, Fiedor E, Ptak A (2017 a) Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Toxicol Lett* 269: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.01.006>
- Hoffmann M, Gogola J, Kotula-Balak M, Ptak A (2017 b) Stimulation of ovarian cell proliferation by tetrabromobisphenol A but not tetrachlorobisphenol A through G protein-coupled receptor 30. *Toxicol In Vitro* 45(Pt 1): 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.08.009>
- Hofmann PJ, Schomburg L, Köhrle J (2009) Interference of endocrine disrupters with thyroid hormone receptor-dependent transactivation. *Toxicol Sci* 110(1): 125–137. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp086>
- Honkisz E, Wójtowicz AK (2015 a) Modulation of estradiol synthesis and aromatase activity in human choriocarcinoma JEG-3 cells exposed to tetrabromobisphenol A. *Toxicol In Vitro* 29(1): 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.09.003>
- Honkisz E, Wójtowicz AK (2015 b) The role of PPAR γ in TBBPA-mediated endocrine disrupting effects in human choriocarcinoma JEG-3 cells. *Mol Cell Biochem* 409(1–2): 81–91. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2514-z>
- Huhtinen K, Desai R, Stähle M, Salminen A, Handelsman DJ, Perheentupa A, Poutanen M (2012) Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97(11): 4228–4235. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1154>
- Hurd T, Whalen MM (2011) Tetrabromobisphenol A decreases cell-surface proteins involved in human natural killer (NK) cell-dependent target cell lysis. *J Immunotoxicol* 8(3): 219–227. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2011.580437>
- Iakovleva I, Begum A, Brännström K, Wijsekera A, Nilsson L, Zhang J, Andersson PL, Sauer-Eriksson AE, Olofsson A (2016) Tetrabromobisphenol A is an efficient stabilizer of the transthyretin tetramer. *PLoS One* 11(4): e0153529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153529>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2018) Tetrabromobisphenol A. In: Some industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 115. Lyon: IARC Press. S. 247–289. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5409/5f12a3cfc6a2291b8dca418b2d322642ccb8f0fc.pdf, abgerufen am 08 Mai 2020
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2019) 3,3',5,5'-Tetrabromobisphenol A. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=024370>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Ignatov T, Modl S, Thulig M, Weißenborn C, Treeck O, Ortmann O, Zenclussen AC, Costa SD, Kalinski T, Ignatov A (2013) GPER-1 acts as a tumor suppressor in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 6: 51. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-51>
- Imai T, Takami S, Cho Y-M, Hirose M, Nishikawa A (2009) Modifying effects of prepubertal exposure to potassium perchlorate and tetrabromobisphenol A on susceptibility to N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine- and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced carcinogenesis in rats. *Toxicol Lett* 185(3): 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.12.013>
- International Bio-Research Inc. (1967 a) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Acute eye irritation study on rabbits of tetrabromo-bis-phenol A. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Bio-Research Inc. (1967 b) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Acute inhalation toxicity study of tetrabromo-bis-phenol A. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Bio-Research Inc. (1967 c) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Acute oral toxicity study of tetrabromo-bis-phenol A to rats. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Research and Development Corporation (1972) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Twenty-eight day toxicity study in rats. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Research and Development Corporation (1975) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Fourteen day inhalation toxicity study in rats. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Research and Development Corporation (1978 a) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Acute oral toxicity (LD50) study in mice. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Research and Development Corporation (1978 b) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Dermal sensitization study in the albino guinea pig. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019

- International Research and Development Corporation (1978 c) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Modified Draize multiple insult test in humans. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Research and Development Corporation (1978 d) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Pilot teratology study in rats. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- International Research and Development Corporation (1979) Intra-gastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Three week dermal toxicity study in rabbits. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Jacenic D, Cygankiewicz AI, Krajewska WM (2016) The G protein-coupled estrogen receptor as a modulator of neoplastic transformation. *Mol Cell Endocrinol* 429: 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.04.011>
- Jacenic D, Beswick EJ, Krajewska WM, Prossnitz ER (2019) G protein-coupled estrogen receptor in colon function, immune regulation and carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 25(30): 4092–4104. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4092>
- Judson RS, Magpantay FM, Chickarmane V, Haskell C, Tania N, Taylor J, Xia M, Huang R, Rotroff DM, Filer DL, Houck KA, Martin MT, Sipes N, Richard AM, Mansouri K, Setzer RW, Knudsen TB, Crofton KM, Thomas RS (2015) Integrated model of chemical perturbations of a biological pathway using 18 in vitro high-throughput screening assays for the estrogen receptor. *Toxicol Sci* 148(1): 137–154. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv168>
- Jugan ML, Lévy-Bimbot M, Pomérance M, Tamisier-Karolak S, Blondeau JP, Lévi Y (2007) A new bioluminescent cellular assay to measure the transcriptional effects of chemicals that modulate the alpha-1 thyroid hormone receptor. *Toxicol In Vitro* 21(6): 1197–1205. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.03.020>
- Kakiuchi-Kiyota S, Vetro JA, Suzuki S, Varney ML, Han H-Y, Nascimento M, Pennington KL, Arnold LL, Singh RK, Cohen SM (2009) Effects of the PPAR γ agonist troglitazone on endothelial cells in vivo and in vitro: differences between human and mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 237(1): 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.02.028>
- Kakiuchi-Kiyota S, Arnold LL, Yokohira M, Koza-Taylor P, Suzuki S, Varney M, Pennington KL, Cohen SM (2011) Evaluation of direct and indirect effects of the PPAR γ agonist troglitazone on mouse endothelial cell proliferation. *Toxicol Pathol* 39(7): 1032–1045. <https://doi.org/10.1177/0192623311422080>
- Kang MJ, Kim JH, Shin S, Choi JH, Lee SK, Kim HS, Kim ND, Kang GW, Jeong HG, Kang W, Chun YJ, Jeong TC (2009) Nephrotoxic potential and toxicokinetics of tetrabromobisphenol A in rat for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 72(21–22): 1439–1445. <https://doi.org/10.1080/15287390903212907>
- Kester MHA, Bulduk S, van Toor H, Tibboel D, Meinel W, Glatt H, Falany CN, Coughtrie MWH, Schuur AG, Brouwer A, Visser TJ (2002) Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 1142–1150. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8311>
- Kibakaya EC, Stephen K, Whalen MM (2009) Tetrabromobisphenol A has immunosuppressive effects on human natural killer cells. *J Immunotoxicol* 6(4): 285–292. <https://doi.org/10.3109/15476910903258260>
- Kiciński M, Viaene MK, Den Hond E, Schoeters G, Covaci A, Dirtu AC, Nelen V, Bruckers L, Croes K, Sioen I, Baeyens W, Van Larebeke N, Nawrot TS (2012) Neurobehavioral function and low-level exposure to brominated flame retardants in adolescents: a cross-sectional study. *Environ Health* 11: 86. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-86>
- Kim U-J, Oh J-E (2014) Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane flame retardants in infant-mother paired serum samples, and their relationships with thyroid hormones and environmental factors. *Environ Pollut* 184: 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.08.034>
- Kim Y, Sills RC, Houle CD (2005) Overview of the molecular biology of hepatocellular neoplasms and hepatoblastomas of the mouse liver. *Toxicol Pathol* 33(1): 175–180. <https://doi.org/10.1080/01926230590522130>
- Kim B, Colon E, Chawla S, Vandenberg LN, Suvorov A (2015) Endocrine disruptors alter social behaviors and indirectly influence social hierarchies via changes in body weight. *Environ Health* 14: 64. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0051-6>
- Kim AH, Chun HJ, Lee S, Kim HS, Lee J (2017) High dose tetrabromobisphenol A impairs hippocampal neurogenesis and memory retention. *Food Chem Toxicol* 106(Pt A): 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.053>
- Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N (2002) Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 293(1): 554–559. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00262-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00262-0)
- Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, Fujimoto N, Hanada H, Kashiwagi K, Kashiwagi A (2005 a) Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sci* 76(14): 1589–1601. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.08.030>
- Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Watanabe H, Ohta S (2005 b) Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicol Sci* 84(2): 249–259. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi074>
- Klaassen CD, Boles JW (1997) Sulfation and sulfotransferases 5: the importance of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) in the regulation of sulfation. *FASEB J* 11(6): 404–418. <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.6.9194521>

- Klaassen CD, Liu L, Dunn RT II (1998) Regulation of sulfotransferase mRNA expression in male and female rats of various ages. *Chem Biol Interact* 109(1–3): 299–313. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(97\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(97)00141-5)
- Klose J, Tigges J, Masjosthusmann S, Schmuck K, Bendt F, Hübenthal U, Petzsch P, Köhrer K, Koch K, Fritsche E (2021) TBBPA targets converging key events of human oligodendrocyte development resulting in two novel AOPs. *ALTEX* 38(2): 215–234. <https://doi.org/10.14573/altex.2007201>
- Knudsen GA, Sanders JM, Sadik AM, Birnbaum LS (2014) Disposition and kinetics of tetrabromobisphenol A in female Wistar Han rats. *Toxicol Rep* 1: 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.03.005>
- Knudsen GA, Hughes MF, McIntosh KL, Sanders JM, Birnbaum LS (2015) Estimation of tetrabromobisphenol A (TBBPA) percutaneous uptake in humans using the parallelogram method. *Toxicol Appl Pharmacol* 289(2): 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.09.012>
- Knudsen GA, Hall SM, Richards AC, Birnbaum LS (2018) TBBPA disposition and kinetics in pregnant and nursing Wistar Han IGS rats. *Chemosphere* 192: 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.122>
- Koike E, Yanagisawa R, Takigami H, Takano H (2013) Brominated flame retardants stimulate mouse immune cells in vitro. *J Appl Toxicol* 33(12): 1451–1459. <https://doi.org/10.1002/jat.2809>
- Kuester RK, Sólyom AM, Rodriguez VP, Sipes IG (2007) The effects of dose, route, and repeated dosing on the disposition and kinetics of tetrabromobisphenol A in male F-344 rats. *Toxicol Sci* 96(2): 237–245. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm006>
- Lai DY, Kacew S, Dekant W (2015) Tetrabromobisphenol A (TBBPA): Possible modes of action of toxicity and carcinogenicity in rodents. *Food Chem Toxicol* 80: 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.023>
- Lake BG, Price RJ, Osimitz TG (2015) Mode of action analysis for pesticide-induced rodent liver tumours involving activation of the constitutive androstane receptor: relevance to human cancer risk. *Pest Manag Sci* 71(6): 829–834. <https://doi.org/10.1002/ps.3854>
- Lappano R, De Marco P, De Francesco EM, Chimento A, Pezzi V, Maggiolini M (2013) Cross-talk between GPER and growth factor signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137: 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.03.005>
- Laube B, Michaelsen S, Meischner V, Hartwig A, Epe B, Schwarz M (2019) Classification or non-classification of substances with positive tumor findings in animal studies: Guidance by the German MAK commission. *Regul Toxicol Pharmacol* 108: 104444. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104444>
- Lax SF (2004) Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 444(3): 213–223. <https://doi.org/10.1007/s00428-003-0947-3>
- Lax SF (2016) Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Pathologe* 37(6): 500–511. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0230-4>
- Leberco Laboratories (1958) Intragastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Lenart J, Zieminska E, Diamandakis D, Lazarewicz JW (2017) Altered expression of genes involved in programmed cell death in primary cultured rat cerebellar granule cells acutely challenged with tetrabromobisphenol A. *Neurotoxicology* 63: 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.014>
- Lévy-Bimbot M, Major G, Courilleau D, Blondeau J-P, Lévi Y (2012) Tetrabromobisphenol-A disrupts thyroid hormone receptor alpha function in vitro: use of fluorescence polarization to assay corepressor and coactivator peptide binding. *Chemosphere* 87(7): 782–788. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.080>
- Li J, Ma M, Wang Z (2010) In vitro profiling of endocrine disrupting effects of phenols. *Toxicol In Vitro* 24(1): 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.09.008>
- Li D, Mackowiak B, Brayman TG, Mitchell M, Zhang L, Huang S-M, Wang H (2015) Genome-wide analysis of human constitutive androstane receptor (CAR) transcriptome in wild-type and CAR-knockout HepaRG cells. *Biochem Pharmacol* 98(1): 190–202. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.08.087>
- Lilienthal H, Verwer CM, van der Ven LTM, Piersma AH, Vos JG (2008) Exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in Wistar rats: neuro-behavioral effects in offspring from a one-generation reproduction study. *Toxicology* 246(1): 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.01.007>
- Litton Bionetics Inc. (1976) Intragastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Mutagenicity evaluation of compound 279-117-2 Final Report. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Litton Bionetics Inc. (1977) Intragastric acute toxicity test on Holtzman rats with cover letter. Mutagenicity evaluation of tetrabromo bisphenol-A (BP4-A). Final Report. NTIS/OTS0206828. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206828.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Liu L, Klaassen CD (1996 a) Ontogeny and hormonal basis of female-dominant rat hepatic sulfotransferases. *J Pharmacol Exp Ther* 279(1): 386–391
- Liu L, Klaassen CD (1996 b) Ontogeny and hormonal basis of male-dominant rat hepatic sulfotransferases. *Mol Pharmacol* 50(3): 565–572
- Mackowiak B, Hodge J, Stern S, Wang H (2018) The roles of xenobiotic receptors: beyond chemical disposition. *Drug Metab Dispos* 46(9): 1361–1371. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.081042>

- Mariussen E, Fonnum F (2003) The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synaptosomes and vesicles. *Neurochem Int* 43(4–5): 533–542. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(03\)00044-5](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(03)00044-5)
- Maronpot RR, Haseman JK, Boorman GA, Eustis SE, Rao GN, Huff JE (1987) Liver lesions in B6C3F1 mice: the National Toxicology Program, experience and position. *Arch Toxicol Suppl* 10: 10–26. https://doi.org/10.1007/978-3-642-71617-1_2
- Meerts IATM, Assink Y, Cenijn PH, van den Berg JHJ, Bergman C, Koeman JH, Brouwer A (1999) Distribution of the flame retardant tetrabromobisphenol A in pregnant and fetal rats and effect on thyroid hormone homeostasis. *Organohalogen Compd* 40: 375–378
- Meerts IATM, van Zanden JJ, Luijckx EAC, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman Å, Brouwer A (2000) Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 56(1): 95–104. <https://doi.org/10.1093/toxsci/56.1.95>
- MHLW (Japan Ministry of Health; Labour and Welfare) (2019 a) [4,4'-Isopropylidenebis(2,6-dibromophenol) (79-94-7). Acute toxicity test. Test report]. Tokyo: MHLW. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF79-94-7a.pdf, abgerufen am 17 Mai 2019
- MHLW (Japan Ministry of Health; Labour and Welfare) (2019 b) [4,4'-Isopropylidenebis(2,6-dibromophenol) (79-94-7). Bacterial reverse mutation test. Test report]. Tokyo: MHLW. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF79-94-7e.pdf, abgerufen am 17 Mai 2019
- MHLW (Japan Ministry of Health; Labour and Welfare) (2019 c) [4,4'-Isopropylidenebis(2,6-dibromophenol) (79-94-7). In vitro mammalian chromosome aberration test. Test report]. Tokyo: MHLW. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF79-94-7f.pdf, abgerufen am 17 Mai 2019
- MHLW (Japan Ministry of Health; Labour and Welfare) (2019 d) [4,4'-Isopropylidenebis(2,6-dibromophenol) (79-94-7). Repeated dose 28-day oral toxicity study. Test report]. Tokyo: MHLW. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF79-94-7b.pdf, abgerufen am 17 Mai 2019
- MHLW (Japan Ministry of Health; Labour and Welfare) (2019 e) [4,4'-Isopropylidenebis(2,6-dibromophenol) (CAS No. 79-94-7). Summarized data of the studies]. Tokyo: MHLW. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file79-94-7.html, abgerufen am 17 Mai 2019
- Miller WL, Flück CE (2014) Chapter 13 – Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA, Hrsg. *Pediatric endocrinology*. 4. Aufl. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. S. 471–532.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00022-6>
- Molina-Molina J-M, Amaya E, Grimaldi M, Sáenz J-M, Real M, Fernández MF, Balaguer P, Olea N (2013) In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 272(1): 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.015>
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8 (S7): 1–119. <https://doi.org/10.1002/em.2860080702>
- MPI Research (2001) Oral prenatal developmental toxicity study with tetrabromobisphenol A in rats. NTIS/OTS0600023. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0600023.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Nakagawa Y, Suzuki T, Ishii H, Ogata A (2007) Biotransformation and cytotoxicity of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, and its analogues in rat hepatocytes. *Xenobiotica* 37(7): 693–708. <https://doi.org/10.1080/00498250701397697>
- Nakajima A, Saigusa D, Tetsu N, Yamakuni T, Tomioka Y, Hishinuma T (2009) Neurobehavioral effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, in mice. *Toxicol Lett* 189(1): 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.003>
- Noda T (1985) [Safety evaluation of chemicals for use in household products (VII): Teratological studies on tetrabromobisphenol-A in rats]. *Annu Rep Osaka City Inst Public Health Environ Sci* 48: 106–121
- NTP (National Toxicology Program) (1982) Carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). Technical Report 215. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr215.pdf, abgerufen am 23 Mai 2019
- NTP (National Toxicology Program) (2014) NTP Technical report on the toxicology studies of tetrabromobisphenol A (CAS No. 79-94-7) in F344/N-Tac rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of tetrabromobisphenol A in Wistar Han [CrI:WI(Han)] rats and B6C3F1/N mice (gavage studies). Technical Report 587. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr587_508.pdf, abgerufen am 23 Mai 2019
- NTP (National Toxicology Program) (2020) Historical controls. History of rat models used by NTP. <https://ntp.niehs.nih.gov/data/controls/index.html>, abgerufen am 05 Nov 2020
- Ogunbayo OA, Lai PF, Connolly TJ, Michelangeli F (2008) Tetrabromobisphenol A (TBBPA), induces cell death in TM4 Sertoli cells by modulating Ca²⁺ transport proteins and causing dysregulation of Ca²⁺ homeostasis. *Toxicol In Vitro* 22(4): 943–952. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.01.015>
- Ohnishi T, Arnold LL, Clark NM, Wisecarver JL, Cohen SM (2007) Comparison of endothelial cell proliferation in normal liver and adipose tissue in B6C3F1 mice, F344 rats, and humans. *Toxicol Pathol* 35(7): 904–909. <https://doi.org/10.1080/01926230701748081>
- Ohta R, Takagi A, Ohmukai H, Marumo H, Ono A, Matsushima Y, Inoue T, Ono H, Kanno J (2012) Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals. *J Toxicol Sci* 37(5): 879–889. <https://doi.org/10.2131/jts.37.879>
- Oka T, Mitsui-Watanabe N, Tatarazako N, Onishi Y, Katsu Y, Miyagawa S, Ogino Y, Yatsu R, Kohno S, Takase M, Kawashima Y, Ohta Y, Aoki Y, Guillette LJ Jr, Iguchi T (2013) Establishment of transactivation assay systems using fish, amphibian, reptilian and human thyroid hormone receptors. *J Appl Toxicol* 33(9): 991–1000. <https://doi.org/10.1002/jat.2825>

- Olsen CM, Meussen-Elholm ETM, Samuelsen M, Holme JA, Hongslo JK (2003) Effects of the environmental oestrogens bisphenol A, tetrachlorobisphenol A, tetrabromobisphenol A, 4-hydroxybiphenyl and 4,4'-dihydroxybiphenyl on oestrogen receptor binding, cell proliferation and regulation of oestrogen sensitive proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. *Pharmacol Toxicol* 92(4): 180–188. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920408.x>
- Osimitz TG, Droegge W, Hayes AW (2016) Subchronic toxicology of tetrabromobisphenol A in rats. *Hum Exp Toxicol* 35(11): 1214–1226. <https://doi.org/10.1177/0960327115627684>
- Otto C, Fuchs I, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, Andreasen P, Schwarz G, Altmann H, Klewer M, Schoor M, Vonk R, Fritzsche K-H (2009) GPR30 does not mediate estrogenic responses in reproductive organs in mice. *Biol Reprod* 80(1): 34–41. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.071175>
- Park H-R, Kamau PW, Korte C, Loch-Carus R (2014) Tetrabromobisphenol A activates inflammatory pathways in human first trimester extravillous trophoblasts in vitro. *Reprod Toxicol* 50: 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.10.005>
- Park C, Kim S-J, Lee WK, Moon SK, Kwak S, Choe S-K, Park R (2016) Tetrabromobisphenol-A induces apoptotic death of auditory cells and hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun* 478(4): 1667–1673. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.001>
- Pecquet AM, Martinez JM, Vincent M, Erraguntla N, Dourson M (2018) Derivation of a no-significant-risk-level for tetrabromobisphenol A based on a threshold non-mutagenic cancer mode of action. *J Appl Toxicol* 38(6): 862–878. <https://doi.org/10.1002/jat.3594>
- Peffer RC, LeBaron MJ, Battalora M, Bomann WH, Werner C, Aggarwal M, Rowe RR, Tinwell H (2018) Minimum datasets to establish a CAR-mediated mode of action for rodent liver tumors. *Regul Toxicol Pharmacol* 96: 106–120. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.04.001>
- Plante BJ, Lessey BA, Taylor RN, Wang W, Bagchi MK, Yuan L, Scotchie J, Fritz MA, Young SL (2012) G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in normal and abnormal endometrium. *Reprod Sci* 19(7): 684–693. <https://doi.org/10.1177/1933719111431000>
- Pollock T, Mantella L, Reali V, deCatanzaro D (2017) Influence of tetrabromobisphenol A, with or without concurrent triclosan, upon bisphenol A and estradiol concentrations in mice. *Environ Health Perspect* 125(8): 087014. <https://doi.org/10.1289/EHP1329>
- Prossnitz ER, Barton M (2009) Signaling, physiological functions and clinical relevance of the G protein-coupled estrogen receptor GPER. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 89(3–4): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2009.05.001>
- Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, Oprea TI, Sklar LA, Hathaway HJ (2008) Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annu Rev Physiol* 70: 165–190. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100518>
- Pullen S, Boecker R, Tiegs G (2003) The flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrabromobisphenol A-bisallylether suppress the induction of interleukin-2 receptor α chain (CD25) in murine splenocytes. *Toxicology* 184(1): 11–22. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00442-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00442-0)
- Reistad T, Mariussen E, Fonnum F (2005) The effect of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol-A, on free radical formation in human neutrophil granulocytes: the involvement of the MAP kinase pathway and protein kinase C. *Toxicol Sci* 83(1): 89–100. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh298>
- Reistad T, Mariussen E, Ring A, Fonnum F (2007) In vitro toxicity of tetrabromobisphenol-A on cerebellar granule cells: cell death, free radical formation, calcium influx and extracellular glutamate. *Toxicol Sci* 96(2): 268–278. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl198>
- Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER (2005) A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 307(5715): 1625–1630. <https://doi.org/10.1126/science.1106943>
- Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC, Coughtrie MWH (2009) Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT „pie“. *Drug Metab Dispos* 37(11): 2255–2261. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.028399>
- Riu A, Grimaldi M, le Maire A, Bey G, Phillips K, Boulahtouf A, Perdu E, Zalko D, Bourguet W, Balaguer P (2011 a) Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target for halogenated analogs of bisphenol A. *Environ Health Perspect* 119(9): 1227–1232. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003328>
- Riu A, le Maire A, Grimaldi M, Audebert M, Hillenweck A, Bourguet W, Balaguer P, Zalko D (2011 b) Characterization of novel ligands of ER α , ER β , and PPAR γ : the case of halogenated bisphenol A and their conjugated metabolites. *Toxicol Sci* 122(2): 372–382. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr132>
- Rock KD, Gillera SEA, Devarasetty P, Horman B, Knudsen G, Birnbaum LS, Fenton SE, Patisaul HB (2019) Sex-specific behavioral effects following developmental exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in Wistar rats. *Neurotoxicology* 75: 136–147. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.09.003>
- Ross J, Plummer SM, Rode A, Scheer N, Bower CC, Vogel O, Henderson CJ, Wolf CR, Elcombe CR (2010) Human constitutive androstane receptor (CAR) and pregnane X receptor (PXR) support the hypertrophic but not the hyperplastic response to the murine nongenotoxic hepatocarcinogens phenobarbital and chlordane in vivo. *Toxicol Sci* 116(2): 452–466. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq118>
- Saegusa Y, Fujimoto H, Woo G-H, Inoue K, Takahashi M, Mitsumori K, Hirose M, Nishikawa A, Shibutani M (2009) Developmental toxicity of brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A and 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane, in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation. *Reprod Toxicol* 28(4): 456–467. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.06.011>
- Saegusa Y, Fujimoto H, Woo G-H, Ohishi T, Wang L, Mitsumori K, Nishikawa A, Shibutani M (2012) Transient aberration of neuronal development in the hippocampal dentate gyrus after developmental exposure to brominated flame retardants in rats. *Arch Toxicol* 86(9): 1431–1442. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0824-4>
- Samuelsen M, Olsen C, Holme JA, Meussen-Elholm E, Bergmann A, Hongslo JK (2001) Estrogen-like properties of brominated analogs of bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cell Biol Toxicol* 17(3): 139–151. <https://doi.org/10.1023/a:1011974012602>

- Sanders JM, Coulter SJ, Knudsen GA, Dunnick JK, Kissling GE, Birnbaum LS (2016) Disruption of estrogen homeostasis as a mechanism for uterine toxicity in Wistar Han rats treated with tetrabromobisphenol A. *Toxicol Appl Pharmacol* 298: 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.03.007>
- Sato T, Watanabe K, Nagase H, Kito H, Niikawa M (1996) Toxicity of the brominated flame retardant (tetrabromobisphenol-A). 55(1–4): 159–171. <https://doi.org/10.1080/02772249609358332>
- Schauer UMD, Völkel W, Dekant W (2006) Toxicokinetics of tetrabromobisphenol A in humans and rats after oral administration. *Toxicol Sci* 91(1): 49–58. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj132>
- Schuur AG, Legger FF, van Meeteren ME, Moonen MJH, van Leeuwen-Bol I, Bergman Å, Visser TJ, Brouwer A (1998) In vitro inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of halogenated aromatic hydrocarbons. *Chem Res Toxicol* 11(9): 1075–1081. <https://doi.org/10.1021/tx9800046>
- Slotkin TA, Skavicus S, Stapleton HM, Seidler FJ (2017) Brominated and organophosphate flame retardants target different neurodevelopmental stages, characterized with embryonic neural stem cells and neuronotypic PC12 cells. *Toxicology* 390: 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.08.009>
- Song R, He Y, Murphy MB, Yeung LWY, Yu RMK, Lam MHW, Lam PKS, Hecker M, Giesy JP, Wu RSS, Zhang W, Sheng G, Fu J (2008) Effects of fifteen PBDE metabolites, DE71, DE79 and TBBPA on steroidogenesis in the H295R cell line. *Chemosphere* 71(10): 1888–1894. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.01.032>
- SRI (Stanford Research Institute) (1976 a) In vitro microbiological mutagenicity studies of Dow Chemical Company Compounds. NTIS/OTS0515942. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0515942.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- SRI (Stanford Research Institute) (1976 b) In vitro microbiological mutagenicity studies of Dow Chemical Company Compounds (interim report). NTIS/OTS0516107. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0516107.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- SRI (Stanford Research Institute) (1976 c) In vitro microbiological mutagenicity studies of Dow Chemical Company Compounds with cover letter and attachments (sanitized). NTIS/OTS0530103. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0530103.xhtml>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Strack S, Detzel T, Wahl M, Kuch B, Krug HF (2007) Cytotoxicity of TBBPA and effects on proliferation, cell cycle and MAPK pathways in mammalian cells. *Chemosphere* 67(9): S405–S411. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.05.136>
- Strain GM, Banasik M, Hardy M, Stedford T (2009) Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and model-derived risks for neurobehavioral effects in offspring from a one-generation reproduction study. *Toxicology* 260(1–3): 155–157. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.03.011>
- Strauss V, van Ravenzwaay B (2017) Stoffe mit hormonähnlicher Wirkung. In: Greim H, Hrsg. *Das Toxikologiebuch*. Weinheim: WILEY-VCH. S. 817–832. <https://doi.org/10.1002/9783527695447>
- Suh KS, Choi EM, Rhee SY, Oh S, Kim SW, Pak YK, Choe W, Ha J, Chon S (2017) Tetrabromobisphenol A induces cellular damages in pancreatic β -cells in vitro. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 52(7): 624–631. <https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1294964>
- Sun M, Leyh TS (2010) The human estrogen sulfotransferase: a half-site reactive enzyme. *Biochemistry* 49(23): 4779–4785. <https://doi.org/10.1021/bi902190r>
- Sun H, Shen O-X, Wang X-R, Zhou L, Zhen S-Q, Chen X-D (2009) Anti-thyroid hormone activity of bisphenol A, tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A in an improved reporter gene assay. *Toxicol In Vitro* 23(5): 950–954. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.05.004>
- Szychowski KA, Wójtowicz AK (2016) TBBPA causes neurotoxic and the apoptotic responses in cultured mouse hippocampal neurons in vitro. *Pharmacol Rep* 68(1): 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.06.005>
- Szymańska JA, Piotrowski JK, Frydrych B (2000) Hepatotoxicity of tetrabromobisphenol-A: effects of repeated dosage in rats. *Toxicology* 142(2): 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(99\)00108-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(99)00108-0)
- Szymańska JA, Sapota A, Frydrych B (2001) The disposition and metabolism of tetrabromobisphenol-A after a single i.p. dose in the rat. *Chemosphere* 45(4–5): 693–700. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(01\)00015-7](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(01)00015-7)
- Tada Y, Fujitani T, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Ogata A, Kamimura H (2006) Effects of tetrabromobisphenol A, brominated flame retardant, in ICR mice after prenatal and postnatal exposure. *Food Chem Toxicol* 44(8): 1408–1413. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.03.006>
- Tada Y, Fujitani T, Ogata A, Kamimura H (2007) Flame retardant tetrabromobisphenol A induced hepatic changes in ICR male mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 23(2): 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.08.007>
- Terasaki M, Kosaka K, Kunikane S, Makino M, Shiraishi F (2011) Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay. *Chemosphere* 84(10): 1527–1530. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.04.045>
- Testa B, Krämer SD (2008) The biochemistry of drug metabolism – an introduction. Part 4. Reactions of conjugation and their enzymes. *Chem Biodivers* 5(11): 2171–2336. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890199>
- Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, Malarkey DE, Kaufmann W, Küttler K, Deschl U, Nakae D, Gregson R, Vinlove MP, Brix AE, Singh B, Belpoggi F, Ward JM (2010) Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. *Toxicol Pathol* 38(7 Suppl): 5S–81S. <https://doi.org/10.1177/0192623310386499>

- Timsit YE, Negishi M (2007) CAR and PXR: the xenobiotic-sensing receptors. *Steroids* 72(3): 231–246. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.12.006>
- Tremmel R, Herrmann K, Engst W, Meinel W, Klein K, Glatt H, Zanger UM (2017) Methyleugenol DNA adducts in human liver are associated with SUL1A1 copy number variations and expression levels. *Arch Toxicol* 91(10): 3329–3339. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1955-4>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2021 a) CompTox Chemicals Dashboard. 3,3',5,5'-Tetrabromobisphenol A (CAS Number 79-94-7). <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/invitrodb/DTXSID1026081>, abgerufen am 31 Mai 2021
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2021 b) ToxCast: Models from invitrodb_v3. Dataset on 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A (CAS Number 79-94-7). https://comptox.epa.gov/dashboard/search-results?input_type=synonym_substring&inputs=tetrabromobisphenol%20A&search=DTXSID1026081, abgerufen am 09 Sep 2021
- van der Ven LTM, van de Kuil T, Verhoef A, Verwer CM, Lilienthal H, Leonards PEG, Schauer UMD, Cantón RF, Litens S, de Jong FH, Visser TJ, Dekant W, Stern N, Håkansson H, Slob W, van den Berg M, Vos JG, Piersma AH (2008) Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study. *Toxicology* 245(1–2): 76–89. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.12.009>
- Viberg H, Eriksson P (2011) Differences in neonatal neurotoxicity of brominated flame retardants, PBDE 99 and TBBPA, in mice. *Toxicology* 289(1): 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.07.010>
- Vivacqua A, Bonofiglio D, Recchia AG, Musti AM, Picard D, Andò S, Maggiolini M (2006) The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17 β -estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Mol Endocrinol* 20(3): 631–646. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0280>
- Wang Y-Q, Zhang H-M, Cao J (2014) Quest for the binding mode of tetrabromobisphenol A with calf thymus DNA. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 131: 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.04.077>
- Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N (2020) PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice. *Int J Mol Sci* 21(6): 2061. <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>
- Watanabe W, Shimizu T, Sawamura R, Hino A, Konno K, Hirose A, Kurokawa M (2010) Effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, on the immune response to respiratory syncytial virus infection in mice. *Int Immunopharmacol* 10(4): 393–397. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.014>
- Watanabe W, Hirose A, Takeshita T, Hashiguchi S, Sakata K, Konno K, Miyauchi A, Akashi T, Yoshida H, Sugita C, Kurokawa M (2017) Perinatal exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA), a brominated flame retardant, exacerbated the pneumonia in respiratory syncytial virus (RSV)-infected offspring mice. *J Toxicol Sci* 42(6): 789–795. <https://doi.org/10.2131/jts.42.789>
- Watson CS, Jeng Y-J, Kochukov MY (2010) Nongenomic signaling pathways of estrogen toxicity. *Toxicol Sci* 115(1): 1–11. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp288>
- Watt J, Schlezinger JJ (2015) Structurally-diverse, PPAR γ -activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. *Toxicology* 331: 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.03.006>
- Weber K (2017) Differences in types and incidence of neoplasms in Wistar Han and Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 45(1): 64–75. <https://doi.org/10.1177/0192623316672075>
- WHO (World Health Organization) (1995) Tetrabromobisphenol A and derivatives. In: International programme on chemical safety. *Environmental Health Criteria*, No. 172. <https://inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc172.htm>, abgerufen am 18 Apr 2019
- Wikoff DS, Rager JE, Haws LC, Borghoff SJ (2016) A high dose mode of action for tetrabromobisphenol A-induced uterine adenocarcinomas in Wistar Han rats: a critical evaluation of key events in an adverse outcome pathway framework. *Regul Toxicol Pharmacol* 77: 143–159. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.018>
- Williams AL, DeSesso JM (2010) The potential of selected brominated flame retardants to affect neurological development. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 13(5): 411–448. <https://doi.org/10.1080/10937401003751630>
- Xie B-Y, Lv Q-Y, Ning C-C, Yang B-Y, Shan W-W, Cheng Y-L, Gu C, Luo X-Z, Zhang Z-B, Chen X-J, Xi X-W, Feng Y-J (2017) TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 482(4): 857–862. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.124>
- Yamada T, Cohen SM, Lake BG (2021) Critical evaluation of the human relevance of the mode of action for rodent liver tumor formation by activators of the constitutive androstane receptor (CAR). *Crit Rev Toxicol* 51(5): 373–394. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1939654>
- Yamada-Okabe T, Sakai H, Kashima Y, Yamada-Okabe H (2005) Modulation at a cellular level of the thyroid hormone receptor-mediated gene expression by 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD), 4,4'-diiodobiphenyl (DIB), and nitrofen (NIP). *Toxicol Lett* 155(1): 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.09.005>
- Yasmin S, Whalen M (2018) Flame retardants, hexabromocyclododecane (HBCD) and tetrabromobisphenol A (TBBPA), alter secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF α) from human immune cells. *Arch Toxicol* 92(4): 1483–1494. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2156-5>
- Yu Y, Xiang M, Gao D, Ye H, Wang Q, Zhang Y, Li L, Li H (2016) Absorption and excretion of tetrabromobisphenol A in male Wistar rats following subchronic dermal exposure. *Chemosphere* 146: 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.027>
- Yu Y, Li L, Li H, Yu X, Zhang Y, Wang Q, Zhou Z, Gao D, Ye H, Lin B, Ma R (2017) In vivo assessment of dermal adhesion, penetration, and bio-availability of tetrabromobisphenol A. *Environ Pollut* 228: 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.05.008>

- Zalko D, Prouillac C, Riu A, Perdu E, Dolo L, Jouanin I, Canlet C, Debrauwer L, Cravedi J-P (2006) Biotransformation of the flame retardant tetrabromo-bisphenol A by human and rat sub-cellular liver fractions. *Chemosphere* 64(2): 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.12.053>
- Zatecka E, Ded L, Elzeinova F, Kubatova A, Dorosh A, Margaryan H, Dostalova P, Peknicova J (2013) Effect of tetrabrombisphenol A on induction of apoptosis in the testes and changes in expression of selected testicular genes in CD1 mice. *Reprod Toxicol* 35: 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.05.095>
- Zhang L-H, Jenssen D (1992) Reversion of the hprt mutant clone SP5 by intrachromosomal recombination. *Carcinogenesis* 13(4): 609–615. <https://doi.org/10.1093/carcin/13.4.609>
- Zhang H, Varmalova O, Vargas FM, Falany CN, Leyh TS (1998) Sulfuryl transfer: the catalytic mechanism of human estrogen sulfotransferase. *J Biol Chem* 273(18): 10888–10892. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.18.10888>
- Zhang W, Li A, Pan Y, Wang F, Li M, Liang Y, Yao X, Song J, Song M, Jiang G (2021) Tetrabromobisphenol A induces THR β -mediated inflammation and uterine injury in mice at environmentally relevant exposure concentrations. *J Hazard Mater* 407: 124859. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124859>
- Ziemińska E, Stafiej A, Toczyłowska B, Łazarewicz JW (2012) Synergistic neurotoxicity of oxygen-glucose deprivation and tetrabromobisphenol A in vitro: role of oxidative stress. *Pharmacol Rep* 64(5): 1166–1178. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70913-1](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70913-1)
- Ziemińska E, Ruszczynska A, Łazarewicz JW (2017) Tetrabromobisphenol A disturbs zinc homeostasis in cultured cerebellar granule cells: a dual role in neurotoxicity. *Food Chem Toxicol* 109(Pt 1): 363–375. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.09.021>
- Zimmerman MA, Budish RA, Kashyap S, Lindsey SH (2016) GPER-novel membrane oestrogen receptor. *Clin Sci (Lond)* 130(12): 1005–1016. <https://doi.org/10.1042/CS20160114>