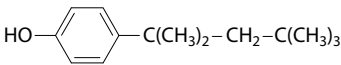


# 4-tert-Octylphenol<sup>1)</sup>

<b>MAK-Wert (2015)</b>	<b>0,5 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 4,3 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2015)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	para-tert-Octylphenol 4-(2,4,4-Trimethylpentan-2-yl)phenol
Chemische Bezeichnung	4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol
CAS-Nr.	140-66-9
Formel	 $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
Molmasse	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ 206,3 g/mol
Schmelzpunkt	79–85°C (ECHA 2011; Sasol Germany 2010)
Siedepunkt	280–283°C (ECHA 2011)
Dampfdruck bei 20°C	0,01 hPa (ECHA 2011)
log K <sub>OW</sub>	4,1–4,8 (ECHA 2011, 2013; Sasol Germany 2010)
Löslichkeit	7 mg/l Wasser (20°C) (ECHA 2013) 19 mg/l Wasser (22°C) (ECHA 2011)
pKa-Wert	k. A.
pH-Wert	6,6 (ECHA 2013)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 8,56 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,117 ml/m<sup>3</sup></b>
Stabilität	stabil in organischen Lösungsmitteln (Sasol Germany 2010)

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

## 1908 MAK Value Documentations

Herstellung	katalytische Reaktion von Phenol mit Diisobutylen bei 80–100°C im geschlossenen System (OECD 1994)
Reinheit	> 95% (Sasol Germany 2010)
Verunreinigungen	anders verzweigte od. nicht verzweigte Octylphenole
Verwendung	Herstellung von Farben, Antioxidanzien, Beschichtungen, Klebstoffen, Reifen, nicht ionischer, grenzflächenaktiver Substanzen, Heizöl-Stabilisatoren, Fungiziden od. Bakteriziden (OECD 1994; UBA 2012); Verwendung von Octylphenol-Ethoxylat beim Fracking (UBA 2012)

Aufgrund der durch 4-tert-Octylphenol hervorgerufenen Beeinträchtigungen des Hormonsystems von Fischen und der dadurch bedingten Schädigungen von Entwicklung und Fortpflanzung wurde 4-tert-Octylphenol als „besonders besorgnis-erregender Stoff“ auf die REACH-Kandidatenliste gesetzt (UBA 2011).

### 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

4-tert-Octylphenol ist eine endokrin wirksame Substanz, die z. B. an den Östrogenrezeptor bindet, bei Ratten und Mäusen die Spermatogenese und den Östrus beeinträchtigt, Uterus und Ovarien bzw. Hoden und Nebenhoden schädigt und den Metabolismus von Geschlechtshormonen stört.

Nach Applikation von 4-tert-Octylphenol mit der Schlundsonde sind bei männlichen Ratten ab 150 mg/kg KG und Tag die Anzahl und die Beweglichkeit der Spermien verringert, die Hodenkanälchen verkleinert und die Spermatozyten degeneriert.

4-tert-Octylphenol verursacht bei Kaninchen leicht reizende bis ätzende Wirkungen auf der Haut und starke, nicht reversible Augenschädigungen.

Nach oraler Aufnahme verteilt sich 4-tert-Octylphenol vor allem im Fettgewebe, aber auch in allen Organen. 4-tert-Octylphenol wird nach Glucuronidierung oder Sulfatierung mit den Fäzes ausgeschieden.

In einer Fütterungsstudie an Wistar-Ratten mit 90-tägiger Verabreichung kommt es bei 20 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag zu einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung.

Durch 4-tert-Octylphenol werden keine hautsensibilisierenden Wirkungen hervorgerufen.

4-tert-Octylphenol ist in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen, verursacht jedoch in Säugerzellen in Indikatortests Schwesterchromatidaustausche und DNA-Brüche.

Bei Ratten treten nach sechswöchiger oraler Verabreichung nur bei einer hohen Dosierung von 250 mg/kg KG und Tag in den peripheren Lymphozyten DNA-Brüche auf.

Mit 4-tert-Octylphenol liegen keine Kanzerogenitätsstudien vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

### 2.1 Endokrine Wirkungen

#### 2.1.1 Rezeptoren

##### Östrogenrezeptor

Für 4-tert-Octylphenol wurde nachgewiesen, dass es im  $\mu\text{M}$ -Bereich an die Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  bindet (Charles et al. 2007; Kwack et al. 2002; Laws et al. 2006; Sahambi et al. 2010). Es hemmte die Expression von mRNA und Protein des Östrogenrezeptors  $\alpha$  im Uterus von Ratten ab 400 mg/kg KG und Tag nach subkutaner Applikation während des 17. und 19. Trächtigkeitstags (Hong et al. 2004) und ab 0,01  $\mu\text{M}$  in primären Leydigzellen von Rottmäusen oder in Tumorzellen aus Mäusehoden (MA-10-Leydigzellen) (Kotula-Balak et al. 2013). In MA-10-Leydigzellen veränderte 4-tert-Octylphenol ab 1  $\mu\text{M}$  die Morphologie des Östrogenrezeptors  $\alpha$  und dessen Steroidfunktionen (Kotula-Balak et al. 2011).

In primären Rinderoozytenkulturen induzierte 4-tert-Octylphenol ab 0,01  $\mu\text{g/ml}$  eine verzögerte Reifung, die Abnahme der Bildung der Östrogenrezeptor- $\alpha$ -mRNA, aber nicht der Östrogenrezeptor- $\beta$ -mRNA, sowie eine verringerte Befruchtungsfähigkeit (Pocar et al. 2003).

Ein Testsystem zum Nachweis der durch Östrogenrezeptoren vermittelten Aktivität endokrin wirksamer Substanzen ist die vermehrte Proliferation von MCF-7-Brustkrebszellen, die den menschlichen Östrogenrezeptor  $\alpha$  enthalten (Diel et al. 2002; Dodge et al. 1996; Isidori et al. 2010; Jones et al. 1998; Lee und Choi 2013; Rajapakse et al. 2004; Sahambi et al. 2010; White et al. 1994). Ein anderes Testsystem stellen *Saccharomyces-cerevisiae*-Stämme dar, die mit einem Steroid-Rezeptor-Gen transfiziert und über ein Hormon-Responsive-Element an das *lac*-Z-Gen gekoppelt sind. In mit dem menschlichen Östrogenrezeptor- $\alpha$ -Gen transfizierten Hefestämmen wurde für 4-tert-Octylphenol im  $\mu\text{M}$ -Bereich eine östrogene Aktivität nachgewiesen (Isidori et al. 2006; Li et al. 2010; Moffat et al. 2001; Nishihara et al. 2000; Rehmann et al. 1999; Routledge und Sumpter 1997; Sheeler et al. 2000). 17 $\beta$ -Estradiol war in diesem Test 1000-mal wirksamer als 4-tert-Octylphenol (Routledge und Sumpter 1997). Mit ähnlich konstruierten MCF-7-Brustkrebszellen (MVLN-Zellen; Ghisari und Bonefeld-Jorgensen 2009; Wu und Safe 2007; Wu et al. 2008) oder humanen embryonalen Nierenzellen (293-Zellen; Kuiper et al. 1998), bei denen der Östrogenrezeptor  $\alpha$  über einen Luziferase-Reporter-Vektor gekoppelt war, zeigte sich durch die vermehrte Luziferasebildung die östrogene Wirksamkeit des 4-tert-Octylphenols bereits im  $\mu\text{M}$ -Bereich. Die  $\text{EC}_{50}$  war für 4-tert-Octylphenol ca. 700 000-fach höher als die für 17 $\beta$ -Estradiol (Ghisari und Bonefeld-Jorgensen 2009).

## 1910 MAK Value Documentations

Bei neugeborenen, vom 1. bis 5. Lebenstag subkutan mit 4-tert-Octylphenol behandelten Ratten ergab sich ab 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG eine erhöhte Expression des Östrogenrezeptors  $\alpha$  bei männlichen Tieren im Hypophysenvorderlappen und bei weiblichen Ratten im mittleren basalen Hypothalamus. Nur bei männlichen Tieren war auch die Expression des Östrogenrezeptors  $\beta$  im Hypophysenvorderlappen vermehrt (Khurana et al. 2000).

### Progesteronrezeptor

Jeweils im  $\mu\text{M}$ -Bereich wurde die Bindung von 4-tert-Octylphenol an den Progesteronrezeptor in Uteruszellen aus ovariektomierten Ratten (Laws et al. 2000) nachgewiesen und dessen Hemmung in Rezeptor-Gen-transfizierten Hefezellen dokumentiert (Li et al. 2010).

Bei ovariektomierten Wistar-Ratten verursachte die einmalige subkutane Applikation von 10 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG eine vermehrte mRNA-Bildung des Progesteron-Rezeptors nur im frontalen, nicht im temporalen oder okzipitalen Kortex (Funabashi et al. 2004) oder im Hypophysenvorderlappen (Furuta et al. 2006). Im Blut war der Spiegel des Luteinisierenden Hormons verringert. Diese Ergebnisse wurden damit erklärt, dass endokrin wirksame Substanzen die Fortpflanzung über das vom Hypophysenvorderlappen gesteuerte neuroendokrine System beeinflussen können (Furuta et al. 2006). In vitro in primären Rinder-Oozytenkulturen hatten 0,001  $\mu\text{g}$  4-tert-Octylphenol/ml keine Wirkung auf die Bildung der Progesteronrezeptor-mRNA (Pocar et al. 2003).

### Androgenrezeptor

Eine Bindung an den Androgenrezeptor und dessen Hemmung wurde durch 3 bzw. 1,2  $\mu\text{M}$  4-tert-Octylphenol in humanen Prostata-Adenokarzinom-Zellen (PALM-Zellen; Paris et al. 2002) und in den mit dem Rezeptor-Gen transfizierten Hefezellen hervorgerufen (Li et al. 2010).

In einem rekombinanten, den menschlichen Androgenrezeptor exprimierenden Hefestamm konnte die durch 0,7  $\mu\text{M}$  4-tert-Octylphenol stimulierte Transkription nicht mit dessen glucuronidierten Metaboliten reproduziert werden (Moffat et al. 2001).

### Weitere Rezeptoren

4-tert-Octylphenol bindet möglicherweise auch an den Rezeptor für Schilddrüsenhormone. Mit Ratten-Hypophysenzellen (GH3), die intrazellulär den Schilddrüsenhormon- und den Östrogenrezeptor exprimieren und durch das Schilddrüsenhormon Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) zur Proliferation angeregt werden können, wurde gezeigt, dass diese Wirkung auch durch 0,01 bis 1  $\mu\text{M}$  4-tert-Octylphenol verursacht werden kann (Ghisari und Bonefeld-Jorgensen 2005, 2009).

### 2.1.2 Hormone

Die in primären Leydigzellen aus ganz jungen und auch aus älteren Ratten durch 10 mIU menschlichem Choriongonadotropin (hCG)/ml stimulierte Testosteronbildung konnte bei gleichzeitiger Gabe von 4-tert-Octylphenol bis zu einer Konzen-

tration von 10 nM 4-tert-Octylphenol dosisabhängig erhöht und ab 100 nM dosisabhängig verringert werden. Die Hemmung dieser stimulierten Testosteronbildung durch 4-tert-Octylphenol wurde nicht durch die Östrogenrezeptoren  $\alpha$  oder  $\beta$  vermittelt (Untersuchung von Leydigzellen aus bis zu sieben Tage alten Ratten; Murono et al. 1999), sondern erfolgte durch eine Hemmung des Testosteronmetabolismus (Untersuchung von „Vorläufer“- und unreifen Leydigzellen aus 23 Tage alten präpubertären Ratten; Murono et al. 2000) bzw. durch eine Hemmung des  $17\alpha$ -Hydroxylase/C17–20-Lyase-Schrittes, der das Progesteron in Androstendion überführt. Antioxidanzien, Ascorbat, Dimethylsulfoxid oder freie Radikale waren daran nicht beteiligt (Untersuchung von Leydigzellen aus 55 bis 65 Tage alten Ratten; Murono et al. 2001). Wahrscheinlich wird in Leydigzellen durch 4-tert-Octylphenol allein ein anderer Signalübertragungsweg aktiviert als durch 4-tert-Octylphenol in Kombination mit hCG. 4-tert-Octylphenol (2000 nM) verursachte in primären Leydigzellen aus 55 bis 65 Tage alten Ratten eine verstärkte Testosteronbildung, die nicht durch Calcium- oder Magnesiummangel, Antioxidanzien, freie Radikale, einen Anstieg an endogenem Cholesterin oder der Eigenschaft des 4-tert-Octylphenols als Detergens hervorgerufen wurde (Murono und Derk 2002).

Aus Untersuchungen mit Leydig-Tumorzellen aus Mäusen (mLTC-1) konnte geschlossen werden, dass die durch 4-tert-Octylphenol im  $\mu\text{M}$ -Bereich verursachte Hemmung der hCG-stimulierten cAMP- und Progesteronbildung eine Kopplung zwischen LH-Rezeptor und Adenylatcyclase verhindert (Nikula et al. 1999).

In Organkulturen mit intakten, am 19. Trächtigkeitstag isolierten fetalen Hoden von Ratten ergab sich ab 10 mg 4-tert-Octylphenol dosisabhängig eine Erhöhung der durch hCG stimulierten Testosteron- und Progesteronbildung (Haavisto et al. 2003). Jedoch beeinflussten bis zu 1000  $\mu\text{M}$  4-tert-Octylphenol in primären Ovarienzellen von Ratten nicht die Progesteronbildung (Akgul et al. 2008).

In kultivierten Ovarfollikeln aus 14 Tage alten Ratten wurde ab 0,01  $\mu\text{M}$  4-tert-Octylphenol die Estradiol- und Testosteronsekretion dosisabhängig gehemmt (Myllymäki et al. 2005 a). Auch eine 4-tert-Octylphenol-Vorbehandlung der Jungtiere zwischen dem 6. und dem 12. Lebenstag führte ab 100 mg/kg KG und Tag in den aus den 14 Tage alten Ratten isolierten und kultivierten Ovarfollikeln zu einer Verringerung der Östradiol-, Progesteron-, Testosteron- und cAMP-Bildung (Myllymäki et al. 2005 b).

Bei weiblichen Ratten, die vom 1. bis zum 5. Lebenstag subkutan 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag erhalten hatten, war am 25. und am 30. Lebenstag die Prolaktinkonzentration im Serum erhöht (Khurana et al. 2000). Eine vermehrte Prolaktin-Genexpression wurde in primären Hypophysenzellen aus bis zu zehn Tage alten Ratten nachgewiesen und wurde durch die 4-tert-Octylphenol-Bindung an den Östrogenrezeptor bei 1  $\mu\text{M}$  ausgelöst (Abraham und Frawley 1997).

Am 14. Lebenstag subkutan verabreichtes 4-tert-Octylphenol führte bei 600 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG nach 48 Stunden in der Hypophyse zu einer vermehrten mRNA- und Proteinbildung von Wachstumshormon und Prolaktin. Diese Wirkung verlief über den Östrogenrezeptor-vermittelten Signalweg (Dang et al. 2009).

4-tert-Octylphenol störte nach dreimal pro Woche in einem Zeitraum von 60 Tagen erfolgter oraler Verabreichung von 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag bei erwachsenen männlichen Rötelmäusen die Aktivität und den Metabolismus von Testosteron und Estradiol in Hoden und Samenbläschen (Hejmej et al. 2011).

## 1912 MAK Value Documentations

Intrauterine Exposition gegen 4-tert-Octylphenol senkte die Expression der P450-17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17–20-Lyase bei 17 Tage alten Nachkommen, deren Mütter subkutan 600 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag am 11. und am 15. Trächtigkeitstag bekommen hatten (Majdic et al. 1996; Saunders et al. 1997). Die P450-17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17–20-Lyase ist ein Enzymsystem, das die Überführung von C<sub>21</sub>-Steroiden in C<sub>19</sub>-Steroide katalysiert. 4-tert-Octylphenol verringerte bei acht Wochen alten Ratten nach zweimaliger subkutaner Applikation zwischen 5 und 20 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag die Aktivitäten der für männliche Ratten spezifischen Cytochrom-P450-Isoformen CYP2C11 und CYP3A2 sowie die der Testosteron-2 $\alpha$ -hydroxylase und der Testosteron-6 $\beta$ -hydroxylase. Der Nachweis erfolgte in der Mikrosomenfraktion der Leber von behandelten Tieren (Hanioka et al. 1999, 2000 a, 2000 b). Vor der Pubertät subkutan verabreichtes 4-tert-Octylphenol hemmte bei vier Wochen alten Mäusen ab 20 mg/kg KG und Tag (Applikation dreimal pro Woche, einen Monat lang) (Kim et al. 2004, 2007) und bei Ratten bei 100 mg/kg KG und Tag (Applikation zwischen dem 1. und dem 15. Lebenstag, alle zwei Tage) (Yoshida et al. 2001) die Testosteronbildung und führte zu einem verringerten Wachstum von Hoden, Nebenhoden und Samenbläschen, aber nicht zu morphologischen Veränderungen dieser Geschlechtsorgane (Yoshida et al. 2001).

Da die Metabolisierung von 4-tert-Octylphenol teilweise über den gleichen Stoffwechselfad wie der Östrogenabbau verläuft, z. B. bei der ortho-Hydroxylierung zur Bildung von Katecholen oder der Ringkonjugation durch die UDP-Glucuronosyltransferasen, können Abbau und Ausscheidung der Geschlechtshormone beeinträchtigt werden (Pedersen und Hill 2000).

### 2.2 Reproduktionstoxische Wirkungsstärke von 4-tert-Octylphenol verglichen mit 17 $\beta$ -Estradiol und Ethinylestradiol

Die Bindung von 4-tert-Octylphenol an den Östrogenrezeptor  $\alpha$  ist drei bis sieben Größenordnungen schwächer als die der Östrogene (NTP 2001).

In vitro war die Bindungsaffinität an die Östrogenrezeptoren eines uterinen Zytosol-extrakts für das natürlich vorkommende Hormon 17 $\beta$ -Estradiol bei Long-Evans-Ratten 2000-mal höher als für 4-tert-Octylphenol (Laws et al. 2000). In einem mit dem humanen Östrogenrezeptor- $\alpha$  transfizierten *Saccharomyces-cerevisiae*-Stamm besaß 17 $\beta$ -Estradiol eine 1000-mal höhere östrogene Wirksamkeit als 4-tert-Octylphenol (Routledge und Sumpter 1997). In einem Assay mit MVLN-Zellen, die mit einem Östrogen-Responsive-Element-Reportervektor transfiziert waren, war die EC<sub>50</sub> für östrogene Wirkung für 4-tert-Octylphenol 700 000fach höher als die für 17 $\beta$ -Estradiol (Ghisari und Bonefeld-Jorgensen 2009). Daraus lässt sich eine mindestens um das 1000-Fache schwächere östrogene Wirksamkeit von 4-tert-Octylphenol in vitro abschätzen, die jedoch je nach verwendetem Test auch wesentlich geringer sein kann.

In einer 90-Tage- bzw. Ein-Generationen-Studie an CrI:CD-BR-Ratten waren nach Verabreichung von 17 $\beta$ -Estradiol mit dem Futter, abgesehen von den Wirkungen auf Leber, Nieren, Milz und Hypophyse, ab 2,5 mg 17 $\beta$ -Estradiol/kg Futter (weibliche Tiere: 0,173 mg/kg KG und Tag; männliche Tiere: 0,139 mg/kg KG und Tag)

die Körpergewichtsentwicklung verzögert und die Futterraufnahme verringert. Bei den weiblichen Tieren der F0-Generation ergab sich in den Ovarien eine reduzierte Anzahl der Corpora lutea und der großen antralen Follikel. Ab 10 mg 17 $\beta$ -Estradiol/kg Futter kam es bei den männlichen Tieren (0,5 mg/kg KG und Tag) zu einer Feminisierung der Brustdrüse mit Veränderungen der Alveoli und Ductuli und zu Atrophien in Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenbläschen. Bei weiblichen Tieren (0,7 mg/kg KG und Tag) wurden keine Nachkommen mehr geboren. Der NOAEL lag in dieser Studie bei 0,05 mg/kg Futter (0,003 mg 17 $\beta$ -Estradiol/kg KG und Tag) (Biegel et al. 1998). In einer Zwei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten traten diese östrogenen Wirkungen bei bis zu ca. 150 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag nicht auf (Tyl et al. 1999). Unter Berücksichtigung einer oralen Resorption von 4,3% 17 $\beta$ -Estradiol (Lokind et al. 1991) beträgt die innere Dosis beim NOAEL von 0,003 mg/kg KG 0,000129 mg/kg KG und Tag. Für 4-tert-Octylphenol war die innere Dosis beim NOAEL von 150 mg/kg KG und Tag und einer Resorption von 40% (siehe Abschnitt 6) (150 mg/kg KG  $\times$  0,4) 60 mg/kg KG und Tag. Daraus errechnet sich, dass 4-tert-Octylphenol (60 : 0,000129) 465 000-mal schwächer wirksam ist als 17 $\beta$ -Estradiol. Selbst wenn man von gleicher Bioverfügbarkeit für beide Stoffe ausgeht, ist 17 $\beta$ -Estradiol mindestens 50 000-mal (150 mg/kg KG : 0,003 mg/kg KG) wirksamer als 4-tert-Octylphenol.

Die Bindungsaffinität des synthetischen Hormons Ethinylestradiol an Östrogenrezeptoren eines uterinen Zytosolextrakts war in vitro um das 2000-Fache höher als die von 4-tert-Octylphenol. Im dreitägigen Uterotrophen Assay an präpubertären Long-Evans-Ratten ergab sich ein erhöhtes Uterusgewicht durch Ethinylestradiol bereits ab der niedrigsten getesteten Dosis von 0,01 mg/kg KG und Tag und durch 4-tert-Octylphenol ab 100 mg/kg KG und Tag. Bei adulten ovariectomierten Ratten zeigten sich NOAEL für Ethinylestradiol von 0,01 mg/kg KG und für 4-tert-Octylphenol von 50 mg/kg KG. Eine orale Behandlung von Long-Evans-Ratten zwischen dem 21. und dem 35. Lebenstag mit Ethinylestradiol oder 4-tert-Octylphenol verkürzte die Zeitspanne bis zur Vaginalöffnung. Bereits ab der niedrigsten getesteten Dosis von 0,01 mg Ethinylestradiol/kg KG und Tag verringerte sich der Zeitraum um sechs Tage, bei 4-tert-Octylphenol waren es bei 200 mg/kg KG und Tag (höchste getestete Dosis) drei Tage. Für 4-tert-Octylphenol ergab sich ein NOAEL von 100 mg/kg KG. Nach 25-tägiger Verabreichung veränderte sich bei Long-Evans-Ratten die Zykluslänge ab 0,01 mg Ethinylestradiol/kg KG und Tag und bei 4-tert-Octylphenol bei 200 mg/kg KG und Tag (Laws et al. 2000).

In einer Drei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten war nach Verabreichung von Ethinylestradiol in der F1-, F2- und F3-Generation bei 50  $\mu$ g/kg Futter (6  $\mu$ g Ethinylestradiol/kg KG und Tag) die Zeitspanne bis zur Vaginalöffnung verkürzt und in der F1- und F2-Generation der Östruszyklus vor der Verpaarung verlängert. Veränderungen der Uterusgewichte zeigten sich in keiner Generation, was zeigt, dass die Veränderung des Uterusgewichts nicht der empfindlichste Parameter der endokrinen Wirkung ist, sondern der Zeitpunkt der Vaginalöffnung. Der NOAEL lag bei 10  $\mu$ g/kg Futter (ca. 1  $\mu$ g Ethinylestradiol/kg KG und Tag). Bei männlichen Tieren der F0-, F1-, F2- und F3-Generation kam es bei 50  $\mu$ g/kg Futter (4  $\mu$ g Ethinylestradiol/kg KG und Tag) zu einer signifikant erhöhten Inzidenz an Hyperplasien des Epithels der Ausführungsgänge der Brustdrüse. Der NOAEL lag bei 10  $\mu$ g/kg Futter (0,7  $\mu$ g Ethinylestradiol/kg KG und Tag) (NTP 2010). Keine

## 1914 MAK Value Documentations

dieser östrogenen Wirkungen trat in einer Zwei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten auf, in der bis zu ca. 150 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag eingesetzt wurden (Tyl et al. 1999). Zum Dosisvergleich muss die unterschiedliche orale Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei Ratten (3%; NTP 2010) und 40% für 4-tert-Octylphenol einbezogen werden. Das bedeutet, dass Ethinylestradiol für den empfindlichsten Endpunkt „Zeitpunkt der Vaginalöffnung“ (150 mg/kg KG × 0,4 : (0,001 mg/kg KG × 0,03)) um das 2 000 000-Fache wirksamer sein muss als 4-tert-Octylphenol. Selbst wenn man von gleicher Bioverfügbarkeit für beide Stoffe ausgeht, ist Ethinylestradiol mindestens 150 000-mal (150 mg/kg KG : 0,001 mg/kg KG) wirksamer als 4-tert-Octylphenol.

Diese Untersuchungen weisen zudem darauf hin, dass je älter die Tiere bei Behandlungsbeginn sind und je länger die Exposition dauert, desto größer der Unterschied der Wirkungsstärke zwischen Ethinylestradiol und 4-tert-Octylphenol ist.

## 2.3 Nicht-endokrine Wirkungen

### 2.3.1 Calciumregulation

Das Calbindin-D9K (CaBP-9K) ist ein intrazelluläres Protein mit hochaffinen Bindungsstellen für Calcium, von dem angenommen wird, dass es im Uterus den intrazellulären Calciumgehalt regulieren und als Folge die Aktivität des Myometriums verändern kann. Bei Ratten führt eine Ovariektomie zu einem vollständigen Verschwinden der CaBP-9K-mRNA im Uterus, was durch Zugabe von 17 $\beta$ -Estradiol aufgehoben werden konnte (Krisinger et al. 1995). Durch das im CaBP-9K-Gen enthaltene Östrogen-Responsive-Element (ERE) kann dessen Expression im Uterus während der Östruszyklen reguliert werden. Im Diöstrus sind die CaBP-9K-Transkripte an der Nachweisgrenze, im Präöstrus steigen sie sprunghaft an. Bei ovariectomierten Ratten kam es nach dreitägiger subkutaner 4-tert-Octylphenol-Behandlung ab 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG zu einem deutlichen Anstieg der CaBP-9K-mRNA im Uterus (Kwack et al. 2002). Eine dreitägige subkutane 4-tert-Octylphenol-Applikation zwischen dem 17. und dem 19. Trächtigkeitstag führte bei Ratten bei 600 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG zu einer erhöhten Bildung von CaBP-9K-mRNA im Uterus von Muttertieren und Feten. Bei den Muttertieren war zudem der Gehalt an CaBP-9K-Protein im Uterus erhöht (Hong et al. 2003, 2004). Auch bei unreifen Ratten wurde die 4-tert-Octylphenol-induzierte Bildung von CaBP-9K-mRNA im Uterus nachgewiesen (An et al. 2002, 2003). Die CaBP-9K-Gene werden bei Ratten eher durch 17 $\beta$ -Estradiol und die von Mäusen eher durch Progesteron reguliert. Daher sind die CaBP-9K-Transkripte bei Mäusen am höchsten im Diöstrus und am niedrigsten im Östrus (Jung et al. 2005; Nie et al. 2000). Bei unreifen, 14 Tage alten Mäusen ergab sich ab 250 bzw. ab 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG ein dosis- und zeitabhängiger Anstieg von CaBP-9K-mRNA und -Protein im Uterus (Jung et al. 2005).

Auch die Expression der am Calciumtransport beteiligten Proteine wird durch 4-tert-Octylphenol verändert. Bei IRC-Mäusen, die zwischen dem 6. und dem 17. Trächtigkeitstag bis zu 48 mg 4-tert-Octylphenol erhalten hatten, war in Dünndarm und Niere die Expression von Genen, die für die am Calciumtransport betei-



ligten Proteine Calbindin-D9k und TRPV5 kodieren, verändert. 4-tert-Octylphenol hemmte die Calcium-Aufnahme im Dünndarm, die Resorption in der Niere und verringerte den maternalen Calciumspiegel im Serum (Kim et al. 2013).

4-tert-Octylphenol erhöhte bei 25 nmol/mg Protein die Freisetzung von Calciumionen aus Vesikeln des sarkoplasmatischen Retikulums durch Aktivierung der Calciumkanäle (Beeler und Gable 1993).

### 2.3.2 Apoptose

In primären Milzzellen von Ratten und Mäusen ergab sich bis zur höchsten Konzentration von 0,1 mM 4-tert-Octylphenol eine dosisabhängige Abnahme der Zellvitalität, die auf eine Calcium-abhängige Apoptose zurückgeführt wurde (Nair-Menon et al. 1996) und durch eine vorangegangene Behandlung mit Tamoxifen verhindert werden konnte (Nair-Menon et al. 1999). Dagegen wurde die in primären Keimzellen (k. w. A.) und Sertolizellen aus Ratten ab 0,01  $\mu$ M 4-tert-Octylphenol induzierte Verringerung der Zellvitalität auf eine Calcium-unabhängige Apoptose zurückgeführt (Raychoudhury et al. 1999). In primären Sertolizellen aus Ratten war die ab 30  $\mu$ M 4-tert-Octylphenol auftretende dosis- und zeitabhängige Verringerung der Zellvitalität aufgrund der veränderten Genexpression der Bcl-2- und Bax-mRNA sowie der vermehrten Bildung des Caspase-3-Proteins mit der Induktion der Apoptose erklärt worden. Die Apoptose wird durch eine Regulation von Bcl-2/Bax und einer Aktivierung der Caspase-3 vermittelt (Qian et al. 2006). In proliferierenden MCF-7 Brustkrebszellen hemmte 4-tert-Octylphenol nicht dosisabhängig und nur bei 1  $\mu$ M die Apoptose (Diel et al. 2002).

Untersuchungen mit Zelllinien aus undifferenzierten menschlichen Stammzellen und Nervenvorläuferzellen ergaben, dass die durch 50  $\mu$ M 4-tert-Octylphenol bedingte Apoptose mit erhöhten Aktivitäten von Caspase-8 und -3 und einer deutlich vermehrten Bildung der Fas- und Fas-Ligand-Proteine einherging. Durch die Fas-Proteine wird der Caspase-8-abhängige Signalweg der Apoptose ausgelöst (Kim et al. 2006).

### 2.3.3 Intrazelluläre Wirkungen

Ein Eingreifen von 4-tert-Octylphenol in den Glukosemetabolismus lässt sich durch die beiden folgenden Untersuchungen vermuten. Zum einen wurde bei Ratten nach kontinuierlicher Verabreichung von 25 mg 4-tert-Octylphenol/l Trinkwasser von der Konzeption bis zum Erwachsenenalter in Hepatozyten ein Anstieg an intrazellulärem Glykogen nachgewiesen (Hernández-Rodríguez et al. 2007). Zum anderen ergaben sich bei Ratten nach dreimal pro Woche, fünf Wochen lang erfolgter subkutaner Applikation eine verringerte Aktivität der Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase im Hoden und auch ein verminderter Fruktosegehalt in der Samenflüssigkeit (Othman et al. 2012).

Die durch 25 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG im Gehirn von männlichen Ratten hervorgerufenen oxidativen Schädigungen wurden mit einer Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies erklärt (Aydoğan et al. 2008). Jedoch war der bei jungen Ratten nach dreiwöchiger oraler Verabreichung ab 10 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG in den Hoden nachgewiesene Anstieg der mRNA des antioxidativen Selenoproteins Phos-

## 1916 MAK Value Documentations

pholipid-Hydroxyperoxid-Glutathionperoxidase nicht signifikant erhöht (Baek et al. 2007).

Aus den aus dem Blut von fünf Probanden gefilterten mononukleären Zellen wurden myeloide dendritische Zellen isoliert. Die Kultivierung der myeloiden dendritischen Zellen mit 4-tert-Octylphenol führte ab einer Konzentration von 10 nM zu einer erhöhten Expression des Tumornekrosefaktors  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und einem Abfall des Lipopolysaccharid-induzierten Interleukin-10-Spiegels. Daraus wurde geschlossen, dass 4-tert-Octylphenol die Zellfunktionen verändert, die durch den Östrogenrezeptor, den MKK3/6-p38-MAKP-Signaltransduktionsweg sowie auch durch Histonmodifikationen vermittelt werden (Hung et al. 2010).

4-tert-Octylphenol kann möglicherweise die interzelluläre Kommunikation von Sertolizellen verändern. Mit einer Sertoli-Zelllinie (SerW3) wurde gezeigt, dass der Gehalt der typischen Membranproteine für die „Tight-“ (Occludin), „Anchoring-“ (N-Cadherin) und „Gap-Junctions“ (Connexin 43) durch 0,2  $\mu$ M 4-tert-Octylphenol verringert wird (Fiorini et al. 2004).

### 2.4 Reizwirkung

Wie auch bei anderen Phenolen, kann die durch 4-tert-Octylphenol verursachte reizende bis ätzende Wirkung auf Haut bzw. Augen möglicherweise auf die saure phenolische Gruppe zurückgeführt werden, die zu Denaturierungen der Oberflächenproteine oder zu pH-Verschiebungen und damit zur Schädigung der Oberflächenbarrieren führt.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

#### 3.1.1 Aufnahme

Aufgrund des Nachweises von 4-tert-Octylphenol im Urin der allgemeinen US-amerikanischen Bevölkerung kann von einer Aufnahme wahrscheinlich durch 4-tert-Octylphenol enthaltende Körperpflegemittel, Detergenzien, Trinkwasser und Nahrungsmittel ausgegangen werden (Calafat et al. 2008).

#### Inhalative Aufnahme

Zur inhalativen Aufnahme liegen keine Daten vor.

#### Orale Aufnahme

##### Bioverfügbarkeit

Bei Ratten ist die Bioverfügbarkeit des unveränderten 4-tert-Octylphenols nach oraler Gabe stammspezifisch. Sie ist am höchsten bei Sprague-Dawley-Ratten (Ver-

abreichung einmalig 50 bis 250 mg/kg KG; Bioverfügbarkeit bis zu 55%; Hamelin et al. 2009) gefolgt von DA/Han-Ratten (Verabreichung einmalig 50 bis 200 mg/kg KG; Bioverfügbarkeit bis zu 12,3%; Upmeier et al. 1999) und Wistar-Ratten (Verabreichung täglich, 14 Tage lang; 50 bis 200 mg/kg KG; Bioverfügbarkeit bis zu 10%; Certa et al. 1996). Für Fischer-Ratten gibt es keine Angaben zur Bioverfügbarkeit. Die Studien zur Bioverfügbarkeit wurden unternommen, um den Anteil an nicht metabolisiertem 4-tert-Octylphenol zu bestimmen, da nur dieser für die endokrine Wirkung verantwortlich gemacht wird. Über den insgesamt nach oraler Gabe aufgenommenen Anteil der Dosis liegen keine Angaben vor.

Unmittelbar nach einer einmaligen intravenösen Applikation von 5 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG wurde bei Wistar-Ratten eine Blutkonzentration von 1970 ng 4-tert-Octylphenol/ml gemessen. Nach einmaliger oraler Verabreichung von 50 oder 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG mit der Schlundsonde war 4-tert-Octylphenol im Blut nach 10 Minuten nachweisbar und erreichte nach 20 Minuten maximale Blutkonzentrationen von 40 ng Octylphenol/ml bzw. 130 ng/ml und eine Bioverfügbarkeit von 2% bzw. 10%. Die höhere Bioverfügbarkeit nach Gabe von 200 mg/kg KG wurde mit einer Sättigung der Elimination erklärt. Bei männlichen Wistar-Ratten ergab sich nach 14 Tage langer Verabreichung von 0, 50 oder 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag mit der Schlundsonde keine Akkumulation mit der Zeit (Certa et al. 1996).

Eine Stunde nach einer einmaligen oralen Gabe von 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und 15 Minuten nach einer intravenösen Applikation von 10 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG betragen die höchsten Blutkonzentrationen bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten  $730 \pm 14$  ng 4-tert-Octylphenol/ml bzw.  $1313 \pm 65$  ng 4-tert-Octylphenol/ml (Hamelin et al. 2009). Nach einmaliger Verabreichung von 50, 125 oder 250 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG mit der Schlundsonde wurden nach ein bis zwei Stunden die höchsten Blutkonzentrationen bei männlichen Tieren von  $112 \pm 6$ ,  $238 \pm 109$  bzw.  $386 \pm 96$  ng/ml und bei weiblichen Tieren von  $86 \pm 29$ ,  $290 \pm 171$  bzw.  $272 \pm 154$  ng/ml gemessen. Nach 24 Stunden waren die Blut- und Gewebekonzentrationen bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgängig höher als bei männlichen Tieren. Auch nach intravenöser Injektion von 2, 4 oder 8 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG fanden sich ähnliche geschlechtsspezifische Unterschiede, nicht jedoch bei subkutaner Gabe von 125 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG. Bei der subkutanen Applikation ergaben sich als höchste Blutspiegel Werte von 182 ng/ml bei männlichen und 206 ng/ml bei weiblichen Tieren, sie wurden aber erst nach sechs bis acht Stunden erreicht. Wurden 50, 125 oder 250 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG 33 Tage lang an weibliche Sprague-Dawley-Ratten und 57 Tage lang an männliche Ratten oral verabreicht, waren bei den weiblichen Tieren die Blutspiegel 2,3-mal höher als bei einmaliger Gabe, bei den männlichen Tieren waren sie 3,5-mal höher. Bei einmaliger oraler Dosis schwankte die errechnete Bioverfügbarkeit bei männlichen Tieren zwischen 26 und 36% und bei weiblichen Tieren zwischen 46 und 55% (Hamelin et al. 2009). Aufgrund dieser Ergebnisse kann nach oraler Applikation bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten auf eine mittlere Bioverfügbarkeit von 40% geschlossen werden.

Bei einmaliger subkutaner Dosis betrug die Bioverfügbarkeit 29% bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten und 44% bei weiblichen, unterschied sich also nicht wesentlich von der oralen Bioverfügbarkeit (Hamelin et al. 2009). Daraus ist ableitbar, dass

## 1918 MAK Value Documentations

es nach oraler Applikation bei Sprague-Dawley-Ratten zu keinem wesentlichen First-Pass-Effekt kommt.

Nach einer 28 Tage langen Verabreichung eines mit 8 mg 4-tert-Octylphenol/ gesättigten Trinkwassers (ca. 0,1 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag) war bei Wistar-Ratten 4-tert-Octylphenol in Blut und Organen nicht nachweisbar. Die Nachweisgrenze lag bei 1 bis 5 ng 4-tert-Octylphenol/ml Blut (Certa et al. 1996).

Bei weiblichen DA/Han-Ratten ergaben sich nach einmaliger oraler Applikation für die Bioverfügbarkeit Werte von 12,3% nach Aufnahme von 50 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und von 8,4% nach Gabe von 200 mg/kg KG. Zudem ließen sich aus den Konzentrations-Zeit-Verlaufskurven Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf ableiten (Upmeier et al. 1999).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der drei toxikokinetischen Studien dargestellt. Die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Verlaufskurve, die der inneren Belastung entspricht) und die  $C_{max}$  (maximale Blutkonzentration) nach oraler und subkutaner Dosierung sind bei Sprague-Dawley-Ratten sehr ähnlich, was einen First-Pass-Effekt in diesem Rattenstamm ausschließt, da es nach subkutaner Applikation nicht zu einem First-Pass-Effekt kommen kann. Bei Wistar-Ratten muss dagegen von einem erheblichen First-Pass-Effekt ausgegangen werden, da bei diesem Stamm die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme nur 2% beträgt.

**Tab. 1** Vergleich der toxikokinetischen Daten von 4-tert-Octylphenol bei verschiedenen Rattenstämmen

Stamm	Dosis [mg/kg KG]	Applikation	AUC [ng/ml Blut × h]	$C_{max}$ [ng/ml Blut]	Bioverfügbarkeit [%]	terminale Halbwertszeit [Stunden]	Literatur
Wistar, ♂	5	intravenös	433	1970, (1 Min. p.a.)	–	5,2	Certa et al. 1996
	50	Schlundsonde	86	40	2	k. A.	
	200	Schlundsonde	1778	ca. 100	10	k. A.	
DA/Han, ♀	5	intravenös	n. a.	1600, (1 Min. p. a.)	–	36	Upmeier et al. 1999
	50	Schlundsonde	n. a.	180	12	k. A.	
Sprague Dawley, ♂, ♀	4	intravenös	ca. 260	ca. 300, (10 Min. p. a.)	–	ca. 1,6	Hamelin et al. 2009
	50	Schlundsonde	1300	ca. 120	ca. 40	ca. 7	
	125	Schlundsonde	ca. 3400	ca. 260	ca. 37	ca. 9	
	125	subkutan	ca. 3000	ca. 200	ca. 37	ca. 20	

Die toxikokinetischen Daten sind für die Ableitung des MAK-Werts wesentlich, da der NOAEL für 4-tert-Octylphenol anhand der in oralen Studien nachgewiesenen systemischen Toxizität ermittelt worden ist und daher eine toxikokinetische Über-

tragung dieses Wertes in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz notwendig ist. Da Studien zur oralen Resorption fehlen, ist zu entscheiden, ob bei dieser toxikokinetischen Extrapolation die Bioverfügbarkeit der Wistar-Ratten von 2% oder die der Sprague-Dawley-Ratten von 40% berücksichtigt werden muss.

Ein Vergleich mit anderen endokrin wirksamen Phenolen ergab auch bei diesen sehr große Unterschiede der Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme, teils bei verschiedenen Stämmen einer Spezies, teils zwischen den Geschlechtern eines Rattenstamms. Bei dem in Kontrazeptiva enthaltenen Ethinylestradiol wurden Bioverfügbarkeiten beim Menschen zwischen 20% und größer als 80% angegeben (Baumann et al. 1996; Fotherby 1996; Goldzieher 1990; NTP 2010) und beim p-Nonylphenol waren es bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten 29% und bei weiblichen 2,5% (AERC 2001). Aus einer toxikokinetischen Untersuchung mit dem strukturähnlichen Bisphenol A an F344-Ratten (Pottenger et al. 2000) ließ sich, bezogen auf die intraperitoneale Verabreichung, nach oraler Aufnahme von 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG eine Bioverfügbarkeit bei männlichen Tieren von 0,6% und bei weiblichen von 17% berechnen. Dies würde einen großen Unterschied in der Toxizität von Bisphenol A bei F344-Ratten zwischen den Geschlechtern erwarten lassen, der jedoch nicht gefunden wird (NTP 1982). Das zeigt, dass bei 4-tert-Octylphenol die Bioverfügbarkeit für die toxikokinetische Umrechnung bzw. eine Speziesübertragung nicht berücksichtigt werden kann.

### **Abschätzung der oralen Resorptionsquote durch einen Wirkungsvergleich**

Die orale Resorption ist auch beim Bisphenol A unbekannt. Sie kann möglicherweise durch einen Wirkungsvergleich nach inhalativer und oraler Aufnahme abgeschätzt werden, sofern eine inhalative Resorption von 100% angenommen wird. In einer 90 Tage langen Inhalationsstudie an F344-Ratten ergaben sich für Bisphenol A eine LOAEC aufgrund der Körpergewichtsverzögerungen bei weiblichen Tieren von 150 mg/m<sup>3</sup> und eine NOAEC von 50 mg/m<sup>3</sup> (EU 2003). Die toxikokinetische Übertragung dieser Konzentrationen in eine auf das Körpergewicht bezogene Dosis (0,8 l/min/kg KG × 360 Minuten) ergibt einen LOAEL von 43 mg/kg KG und Tag und einen NOAEL von 14 mg/kg KG und Tag. Im Vergleich zur Inhalationsstudie waren in einer Untersuchung an F344-Ratten (gleicher Rattenstamm) mit 90-tägiger Verabreichung von Bisphenol A mit dem Futter ein NOAEL bei 500 mg/kg Futter (ca. 45 mg/kg KG und Tag, mit dem Umrechnungsfaktor nach EFSA (2012)) und ein LOAEL von 1000 mg/kg Futter (ca. 90 mg/kg KG und Tag, mit dem Umrechnungsfaktor nach EFSA (2012)) aufgrund der Körpergewichtsverzögerungen bei männlichen und weiblichen Tieren ableitbar (NTP 1982). Aus dem Vergleich zwischen der inhalativen Bisphenol-A-Dosis bei der NOAEC und dem entsprechenden NOAEL bzw. der LOAEC und dem LOAEL kann die zu einer äquipotenten Dosis führende orale Resorption abgeschätzt werden. Die orale Resorption liegt aufgrund des LOAEL-Vergleichs (43 mg/kg KG : 90 mg/kg KG) bei 48% bzw. aufgrund des NOAEL-Vergleichs (14 mg/kg KG : 45 mg/kg KG) bei 31%. Demgemäß lässt sich die orale Resorption von Bisphenol A mit ca. 40% veranschlagen.

Folgerung für die toxikokinetische Übertragung: Bei Bisphenol A ist die pro kg KG berechnete äußere inhalative Dosis das 0,4-Fache der äußeren oralen Dosis für F344-Ratten. Unter der Annahme, dass das bei Bisphenol A ermittelte Ergebnis

## 1920 MAK Value Documentations

auch für 4-tert-Octylphenol gilt, entspricht dies der für 4-tert-Octylphenol ermittelten Bioverfügbarkeit von 40% bei Sprague-Dawley-Ratten und nicht der von 2% bei Wistar-Ratten. Daher ist die Sprague-Dawley-Ratte für die toxikokinetische Übertragung repräsentativer als die Wistar-Ratte, und dieses Wirkstärkenverhältnis bei der Berechnung des MAK-Wertes aus einer oralen Studie mit 4-tert-Octylphenol kann näherungsweise zugrunde gelegt werden. Aufgrund dieser Abschätzung ist es trotz der fehlenden Angaben zur oralen Resorption möglich, die Verwendung der Daten zur Bioverfügbarkeit für die toxikokinetische Übertragung zu umgehen, da zudem nicht bekannt ist, ob die kritische systemische Wirkung der Körpergewichtsverminderung auf das nicht metabolisierte 4-tert-Octylphenol oder auf seine Metaboliten zurückgeführt werden kann.

### Dermale Aufnahme

Zur dermalen Aufnahme von 4-tert-Octylphenol gibt es keine Publikationen. Jedoch wurden mehrere In-vitro-Studien zur Hautresorption mit Nonylphenol durchgeführt. In einer Studie wurden Menschen-, Schweine- oder Rattenhaut (0,32 cm<sup>2</sup>) in einer Durchfluss-Diffusionszelle gegen eine 1%ige Nonylphenol-Lösung in Polyethylenglykol (PEG-40) gegen 278 µg Nonylphenol/cm<sup>2</sup> exponiert. Nach acht Stunden ergaben sich dermale Resorptionen von 3,66 ± 1,16%; 2,76 ± 0,51% bzw. 6,33 ± 0,94% Nonylphenol, und es wurden Fluxe (Aufnahmegeschwindigkeit pro Fläche) von 1,27; 0,96 bzw. 2,20 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde berechnet (Monteiro-Riviere et al. 2000). Die gleiche Forschergruppe untersuchte zusätzlich die dermale Penetration von 1%iger Nonylphenol-Lösung in PEG-40 mit dem Modell des isolierten durchströmten Schweinehautlappens. Dabei kam es zu einer dermalen Aufnahme von 0,75 ± 0,21% der applizierten Dosis (Monteiro-Riviere et al. 2003). In einer weiteren In-vitro-Studie wurde die Penetration von Nonylphenol (in Aceton gelöst oder mit Gartenerde vermischt) durch frisch entnommene Humanhaut in einer Durchfluss-Diffusionszelle untersucht. Die Beladung betrug 1,9 µg/cm<sup>2</sup> für die Einbringung von Nonylphenol in Aceton und 4,0 µg/cm<sup>2</sup> für die der Mischung von Nonylphenol und Gartenerde (Partikelgröße 90 – 710 µm). Nach 24 Stunden waren 20,6 ± 5,56% bzw. 41,1 ± 6,46% der applizierten Dosis dermal resorbiert. Die dermalen Resorptionsraten wurden mit 41,1 ± 16,7 bzw. 169 ± 30,5 ng/cm<sup>2</sup> und Stunde berechnet (Moody et al. 2010).

Für die Bewertung der Hautpenetration von 4-tert-Octylphenol wird der Flux von 1,27 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde durch menschliche Haut in Analogie zum strukturähnlichen Nonylphenol verwendet.

### 3.1.2 Verteilung

Wurden männlichen Wistar-Ratten 14 Tage lang 50 oder 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht, konnte nur bei 200 mg/kg KG und Tag abgesehen von Fettgewebe und Leber auch in anderen Organen 4-tert-Octylphenol nachgewiesen werden. Die höchsten Konzentrationen betragen im Fettgewebe 1285 ng 4-tert-Octylphenol/g Gewebe, in der Leber 87 ng/g, in den Nieren 71 ng/g, in den Muskeln 43 ng/g, im Gehirn 9 ng/g und in der Lunge 7 ng/g. Im Hoden lag die 4-tert-Octylphenol-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze von 1 bis 5 ng/g. Dieses Verteilungsmuster weist auf eine Anreicherung des lipo-

philen 4-tert-Octylphenols vor allem im Fettgewebe hin. Wurden Wistar-Ratten wesentlich geringere 4-tert-Octylphenol-Dosierungen (ca. 0,1 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag) 28 Tage lang mit dem Trinkwasser verabreicht, konnten in den verschiedenen Organen keine 4-tert-Octylphenol-Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze gemessen werden (Certa et al. 1996).

Nach oraler Verabreichung von 50, 125 oder 250 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG an weibliche Sprague-Dawley-Ratten (33 Tage lang) und an männliche Ratten (57 Tage lang) ergaben sich erhöhte 4-tert-Octylphenol-Konzentrationen in Fettgewebe, Muskeln, Gehirn, Leber, Uterus und Ovarien bzw. Hoden und Nebenhoden (Hamelin et al. 2009).

4-tert-Octylphenol passierte die Blut-Hirn-Schranke und fand sich bei Sprague-Dawley-Ratten nach 20 Tage langer Verabreichung von 20 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag in höchsten Konzentrationen in Großhirnrinde und Kleinhirn, aber nicht im Striatum (Bianco et al. 2011).

4-tert-Octylphenol kann die Plazentaschranke passieren (Haavisto et al. 2003; Hong et al. 2004).

Aus den bei Autopsien von 25 Personen entnommenen Fettgewebeproben ergaben sich 4-tert-Octylphenol-Konzentrationen von 0,5 bis 4,07 ng/g Gewebe (Müller et al. 1998). Bei italienischen Frauen wurden in der Muttermilch 4-tert-Octylphenol-Konzentrationen von 0,08 ng/ml gemessen (Ademollo et al. 2008).

### 3.1.3 Ausscheidung

Nach einmaliger intravenöser Applikation von 5 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG verringerte sich bei Wistar-Ratten innerhalb von 30 Minuten die Konzentration im Blut sehr schnell, und 4-tert-Octylphenol war nach sechs bis acht Stunden nicht mehr nachweisbar. Es wurde eine terminale Eliminations-Halbwertszeit von 310 Minuten errechnet. Bei oraler Verabreichung von 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG war 4-tert-Octylphenol auch noch nach 48 Stunden im Blut nachweisbar (Certa et al. 1996).

Bei Sprague-Dawley-Ratten waren die terminalen Ausscheidungs-Halbwertszeiten nach einmaliger oraler Gabe von 50, 125 oder 250 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG bei weiblichen Tieren mit 8,3; 10,6 bzw. 37,9 Stunden stets länger als bei männlichen Tieren mit 5; 8,5 bzw. 16,6 Stunden. Auch nach einmaliger intravenöser Applikation von 2, 4 oder 8 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG ergaben sich bei den weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit 2,4; 1,7 bzw. 1,6 Stunden längere terminale Halbwertszeiten als bei männlichen Tieren mit 2,1; 1,1 bzw. 1,2 Stunden (Hamelin et al. 2009).

Bei je sechs weiblichen DA/Han-Ratten, die einmalig eine intravenöse Applikation von 5 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG oder mit der Schlundsonde 50 oder 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG erhalten hatten, betrug die finale Halbwertszeit von 4-tert-Octylphenol nach intravenöser Gabe ca. 36 Stunden und war der nach oraler Verabreichung von 50 mg/kg KG ähnlich. Jedoch kam es nach oraler Aufnahme von 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG zu einer Verzögerung der Ausscheidung, die auch nach 48 Stunden noch weiter anhielt. Es ergaben sich zudem deutlich ausgeprägte interindividuelle Unterschiede in der Zeitverlaufs-Kurve der Blutkonzentrationen (Upmeier et al. 1999).

## 1922 MAK Value Documentations

Das könnte darauf hinweisen, dass die großen Unterschiede der Halbwertszeiten bei verschiedenen Rattenstämmen geschlechts- und stammspezifisch sind.

4-tert-Octylphenol gelangt nach Glucuronidierung oder Sulfatierung (siehe Abschnitt 3.2) in die Galle und wird mit den Fäzes ausgeschieden.

### 3.2 Metabolismus

4-tert-Octylphenol wird in der perfundierten Leber von Sprague-Dawley-Ratten als solches bzw. nach Hydroxylierung der Seitenkette am terminalen C-Atom oder einer weiteren Ringhydroxylierung in der alpha-Stellung durch die UDP-Glucuronosyltransferase UGT2B1 glucuronidiert und in die Galle abgegeben. Ein detailliertes Metabolismusschema ist in der Publikation von Nomura et al. (2008) dargestellt. Da alle denkbaren Metaboliten und auch das 4-tert-Octylphenol in der Galle und in der Leber von männlichen Sprague-Dawley-Ratten, überwiegend als Glucuronide nachgewiesen wurden, schlossen die Autoren auf einen enterohepatischen Kreislauf (Nomura et al. 2008). Bei In-vitro-Untersuchungen mit mikrosomalen Leberfraktionen von Wistar-Ratten zeigten sich für die Enzym-katalysierte Glucuronidierung eine  $V_{\max}$  von 11,24 nmol/(min  $\times$  mg mikrosomales Protein) und eine  $K_m$  von 8,77  $\mu$ mol/l (Certa et al. 1996). In einer anderen Studie ergaben sich mit Mikrosomenfraktionen aus Leber und Darm von Ratten  $V_{\max}$ -Werte von 7,70 bzw. 2,75 nmol/(min  $\times$  mg mikrosomales Protein) und  $K_m$ -Werte von 57 bzw. 125  $\mu$ M. Bei aus menschlicher Leber gewonnenen Mikrosomen wurde eine  $V_{\max}$  von 3,80 nmol/(min  $\times$  mg mikrosomales Protein) und eine  $K_m$  von 24  $\mu$ mol/l gemessen (Nomura et al. 2008).

Für die Enzym-katalysierte Sulfatierung in mikrosomalen Leberfraktionen von Wistar-Ratten betragen  $V_{\max}$  2,85 nmol/(min  $\times$  mg mikrosomales Protein) und  $K_m$  11,35  $\mu$ mol/l (Certa et al. 1996). Für die gereinigten rekombinanten menschlichen Sulfotransferase-Isoformen SULT1A1, 1E1 und 2A1 ergaben sich für die Sulfatierung von 4-tert-Octylphenol  $K_m$ -Werte von 27; 7,8 bzw. 5,1  $\mu$ M und für die Enzymaktivität  $K_{\text{cat}}$ -Werte von 1,9; 3,7 bzw. 1,1 pro Minute. 4-tert-Octylphenol wurde nicht durch die SULT1A3 konjugiert (Nishiyama et al. 2002). 4-tert-Octylphenol kann durch Östrogen-Sulfotransferasen sulfatiert werden (Suiko et al. 2000) und damit die Konjugation und Ausscheidung der endogenen Östrogene beeinträchtigen.

#### Zusammenfassung

Untersuchungen zur Höhe der Resorption nach oraler 4-tert-Octylphenol-Aufnahme liegen nicht vor. Es zeigten sich sehr große Unterschiede der mittleren Bioverfügbarkeit, also der inneren Belastung des nicht metabolisierten 4-tert-Octylphenols (AUC) bei Sprague-Dawley-Ratten (40%) und bei Wistar-Ratten (2%), die nicht mit der Toxizität von 4-tert-Octylphenol in den entsprechenden Rattenstämmen korreliert sind. Die Bioverfügbarkeit von nicht metabolisiertem 4-tert-Octylphenol kann daher nicht für eine Speziesextrapolation herangezogen werden. Einen Ausweg bietet die Analogie zum strukturähnlichen Bisphenol A, bezogen auf den Wirkungsstärkevergleich der äußeren inhalativen Dosis, die dem etwa 0,4-Fachen der äußeren oralen Dosis entspricht. Dieses Wirkungsverhältnis kann der toxikokinetischen



Übertragung des oralen NOAEL in eine Luftkonzentration bei der Berechnung des MAK-Wertes von 4-tert-Octylphenol zugrunde gelegt werden.

Nach oraler Aufnahme verteilt sich 4-tert-Octylphenol vor allem im Fettgewebe, aber auch in allen Organen. 4-tert-Octylphenol wird nach Glucuronidierung oder Sulfatierung mit den Fäzes ausgeschieden. Die Ergebnisse zur Toxikokinetik und zum Metabolismus bei Ratten weisen darauf hin, dass bei einer geringen oralen Dosis 4-tert-Octylphenol nicht akkumuliert. Erst wenn die Metabolisierung in der Leber gesättigt ist, kann bei Verabreichung höherer Dosierungen eine Akkumulierung vor allem im Fettgewebe erfolgen.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Menschen sind z. B. aufgrund von Industriechemikalien gegen 4-tert-Octylphenol exponiert, das in Blut und Urin nachweisbar ist (Calafat et al. 2008).

In einer Fall-Kontroll-Studie aus China (Nanjing) an Han-Chinesen wurde in den Jahren von 2005 bis 2008 bei Patienten einer Fertilitätsklinik der Zusammenhang zwischen der Urinkonzentration von endokrin wirksamen Substanzen und dem Polymorphismus von Genen Fremdstoff-metabolisierender Enzyme untersucht. Die Männer waren Patienten, bei deren Frauen innerhalb von mindestens 12 Monaten keine Empfängnis eingetreten war und bei denen andere Ursachen (k. w. A.) für die Unfruchtbarkeit ausgeschlossen werden konnten. Als Kontrollpersonen dienten Männer, deren Frauen schwanger geworden waren. Für die Polymorphismus-Untersuchungen wurden Gene der Phase-I-Enzyme der Cytochrom-P450-Familie, wie CYP1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2S1, und der Gene von Phase-II-Enzymen, wie der N-Acetyltransferasen NAT1 und NAT2 oder der Sulfotransferase SUL1E1 mit jeweils einigen Genvarianten, herangezogen. Für die endokrin wirksamen Substanzen wurde die Urinkonzentration von 4-tert-Octylphenol, 4-n-Octylphenol, 2,3,4-Trichlorphenol und 2,4,5-Trichlorphenol bestimmt. Unter den untersuchten Phenolen erhöhte nur 4-tert-Octylphenol das Risiko für männliche Unfruchtbarkeit ( $P$ -Trend =  $1,70 \times 10^{-7}$ ; Odds Ratio (Chancenverhältnis, OR) 4,05; 95%-Konfidenzintervall (KI): 2,08–7,87), was auch mit einem veränderten Gen-Polymorphismus einherging. Für 4-tert-Octylphenol wurde eine Urinkonzentration von 0,60  $\mu\text{g/l}$  (geometrisches Mittel der Werte über der Nachweisgrenze von 0,34  $\mu\text{g/l}$ ) bestimmt, während sie bei 4-n-Octylphenol 0,05  $\mu\text{g/l}$ , 2,3,4-Trichlorphenol 0,53  $\mu\text{g/l}$  und 2,4,5-Trichlorphenol 0,23  $\mu\text{g/l}$  war (Qin et al. 2013). Allgemein ist eine substanzbedingte Unfruchtbarkeit beim Menschen sehr selten und daher als ein starker Effekt anzusehen. Die Studie weist jedoch so gravierende Mängel auf, dass ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten 4-tert-Octylphenol-Exposition und dem Auftreten von Unfruchtbarkeit bei Männern aus dieser Untersuchung nicht abgeleitet werden kann. So ist ein Problem, dass pro Studienteilnehmer jeweils nur eine Urinbestimmung erfolgte, und der Median und auch das 75. Perzentil dieser Messungen jeweils unter der Bestimmungsgrenze von 0,34  $\mu\text{g/l}$  lagen. Zudem wurden unabhängig davon, ob es sich um den Urin der 589 infertilen Patienten oder um den der 369 fruchtbaren Kontrollpersonen handelte, alle 985 Urinproben entsprechend ihrer 4-tert-Octylphenol-Konzentration dem 50., 75., 90., 95. oder 99.

## 1924 MAK Value Documentations

Perzentil zugeordnet. Als Kontrollpersonen wurden alle Personen gewertet, deren Urinkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze lagen, unabhängig davon, ob sie fruchtbar waren oder nicht. Infertile Patienten mit nachweisbaren 4-tert-Octylphenol-Konzentrationen im Urin wurden in Niedrig- und Hochexponierte (keine Angaben zu den Fallzahlen) eingeteilt. Die wahrscheinlich sehr wenigen hochexponierten Patienten wurden mit der großen Gruppe der sogenannten Kontrollpersonen verglichen, woraus dann das hohe Risiko für männliche Unfruchtbarkeit resultierte.

In einer Nachfolgestudie an 877 Patienten und 713 Kontrollpersonen handelte es sich vermutlich um eine sich mit dem Kollektiv aus der Untersuchung von Qin et al. (2013) überlappende Teilnehmergruppe. Die Untersuchungen erstreckten sich über die Jahre 2005 bis 2010. Auch in dieser Studie wurde pro Person nur eine Urinbestimmung durchgeführt. Die 4-tert-Octylphenol-Urinkonzentrationen waren bei 12% der Kontrollpersonen und bei 21% der unfruchtbaren Männer messbar, die restlichen Urinkonzentrationen lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze. Im 90. und 95. Perzentil erwiesen sich die 4-tert-Octylphenol-Konzentrationsunterschiede zwischen fruchtbaren und unfruchtbaren Männern als sehr deutlich. Für 4-tert-Octylphenol wurde ein signifikant erhöhtes OR von 2,72 (95%-KI: 1,81 – 4,09) für männliche Unfruchtbarkeit ermittelt (Chen et al. 2013). Auch in dieser Studie war problematisch, dass alle infertilen Patienten mit messbaren 4-tert-Octylphenol-Konzentrationen zwar in Mittel- und Hochexponierte eingeteilt wurden, der Vergleich mit nicht Exponierten dann aber mit allen Personen, also auch den infertilen, erfolgte, deren 4-tert-Octylphenol-Spiegel im Urin unter der Bestimmungsgrenze lag. Zudem ist der zeitliche Trend der sich über fünf Jahre erstreckenden Studie nicht berücksichtigt worden. Auch durch diese Studie kann ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten 4-tert-Octylphenol-Exposition und dem Auftreten von Unfruchtbarkeit bei Männern nicht sicher belegt werden.

Bei Patientinnen aus Südkorea mit frühzeitig einsetzender Pubertät wurden sieben endokrin wirksame Substanzen im Plasma untersucht. Im Vergleich zu Kontrollpersonen war die Konzentration von 4-tert-Octylphenol um das 1,15-Fache erhöht (Yum et al. 2013).

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Bei einer einstündigen Exposition gegen 116 000 mg 4-tert-Octylphenol/m<sup>3</sup> starben alle Tiere (ECHA 2013; Dow Chemical 1973).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub>-Werte für Ratten wurden mit größer als 2000 mg/kg KG (Sandoz Chemicals Ltd 1991 a), 4040 mg/kg KG (Sasol Germany 1984 a) oder größer als 5000 mg/kg KG (Dow Chemical 1973) angegeben. Als Vergiftungssymptome traten

zerzaustes Fell, geduckte Haltung, Lethargie, Ataxie, Diarrhoe, Hypothermie, Zyano-  
se, erschwerte Atmung, taumelnder Gang, Zittern, dunkelrote Augen und auch rot-  
braune Färbung um die Schnauze auf. Die Symptome blieben bis zu sieben Tage  
lang bestehen. Die makroskopische Untersuchung der verendeten Tiere ergab Hy-  
perämien in Magen-Darm-Trakt, Peritoneum und Pleura und sporadisch auch in  
Nieren, Leber und Lunge, auch Schwellung der Magenschleimhaut sowie Verkle-  
bungen des Peritoneums mit Leber, Magen oder Milz (ECHA 2013; Sasol Germany  
1984 a).

Um den empfindlicheren Stamm zu erkennen wurden männlichen Wistar- und  
Fischer-Ratten jeweils 400 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG mit der Schlundsonde ver-  
abreicht. In beiden Stämmen waren das relative Leber- und Nierengewicht und der  
Prolaktinspiegel erhöht, aber nicht zwischen den Stämmen signifikant verschieden.  
Die Anzahl der Spermien in den Nebenhoden, die Serumspiegel von Testosteron,  
luteinisierendem und follikelstimulierendem Hormon sowie von Inhibin waren im  
Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant verschieden. Das Gewicht der Samen-  
bläschen war bei Fischer-Ratten stärker vermindert als bei Wistar-Ratten (Hossaini  
et al. 2003).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD<sub>50</sub> für Kaninchen betrug 1880 mg/kg KG (OECD 1994) bzw. über  
2000 mg/kg KG (Dow Chemical 1973; ECHA 2013).

Für männliche und weibliche Weiße-Wiener-Kaninchen wurde sieben Tage nach  
der Applikation eine dermale LD<sub>50</sub> von > 2000 mg/kg KG bestimmt. Als systemische  
Vergiftungssymptome traten Apathie und Zittern auf. Nach 24 Stunden zeigten sich  
deutliche lokale Reizungen mit einem Übergang zu lederartigen Nekrosen bei per-  
sistierendem Ödem (BASF 1981 a).

### 5.1.4 Intrapertoneale Aufnahme

Bei Mäusen ergab sich nach intraperitonealer Applikation eine LD<sub>50</sub> von 25 mg  
4-tert-Octylphenol/kg KG (Sax 1984).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien mit oraler Verabreichung sind in Tabelle 2 dargestellt.

## 1926 MAK Value Documentations

**Tab. 2** Studien zur Wirkung von 4-tert-Octylphenol nach wiederholter oraler Aufnahme

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten</b> , Sprague Dawley, je 3 ♂, ♀	<b>7 Tage</b> , 0, 5, 10 od. 20% in Maiskeimöl; 5 ml Maiskeimöl/kg KG (0, 250, 500 od. 1000 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag), 7 d/Wo, Schlundsonde, Reinheit 98,7%	<b>ab 250 mg/kg KG:</b> Speichelfluss unmit- telbar nach Substanzgabe, verbunden mit einem feuchten Fell; <b>ab 500 mg/kg KG:</b> KG-Entw. vorüber- gehend ↓; <b>1000 mg/kg KG:</b> ♂: Futterraufnahme ↓, rotbraune Verfärbung um Schnauze un- mittelbar nach Substanzgabe, ♀: feuchte u. gelbgefärbte Urogenitalregion, ge- sträubtes Fell	ECHA 2013
<b>Ratten</b> , Sprague Dawley, je 6 ♂, ♀	<b>28 Tage</b> , 0, 15, 70 od. 300 mg 4-tert-Octylphenol (in Olivenöl)/kg KG u. Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, Reinheit 98,2%	<b>15 mg/kg KG:</b> NOAEL; <b>ab 70 mg/kg KG:</b> Speichelfluss; <u>Blut:</u> Na <sup>+</sup> ↑, ♀: Cholesteringehalt ↓, Albumin: Globulin ↓, BUN u. Triglyceride ↑; <b>300 mg/kg KG:</b> KG-Entw.: ♂: ↓, Trink- wasseraufnahme ↑; <u>Urin:</u> Volumen ↑; <u>Leber:</u> ♀: rel. Gew. ↑; <u>Nieren:</u> rel. Gew. ↑; gräulich verfärbte Stellen, Regenerationen in Tubuli; Nachbeobachtung (k. w. A.): alle auffäl- ligen Befunde teilweise od. vollständig abgeklungen	ECHA 2011, 2013; OECD 1994
<b>Ratten</b> , Sprague Dawley, je 5 ♂, ♀, ♂ 11–12 Wo- chen, ♀ 7–8 Wo- chen alt	<b>29 Tage</b> , 0, 15, 150 od. 250 mg 4-tert-Octylphenol (in Maiskeimöl)/kg KG u. Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, Reinheit 98,7%	<b>15 mg/kg KG:</b> NOAEL; <b>ab 150 mg/kg KG:</b> ♀: Trinkwasserauf- nahme ↑; <u>Blut:</u> Cholesteringehalt ↓; <u>Nieren:</u> ♂: proximale Tubuli mit basophi- len Veränderungen u. Zellen mit verein- zelten Mitosefiguren; <b>250 mg/kg KG:</b> Trinkwasseraufnahme ↑; <u>Leber:</u> ♀: rel. Gew. ↑; <u>Nieren:</u> Gew. ↑, Zellen in proximalen Tubuli vereinzelt mit Mitosefiguren, ♂: interstitielle Ent- zündungen; histopathologische Untersuchungen der Organe (Ausnahme Leber u. Nieren) nur in Kontroll- u. Hochdosisgruppe	ECHA 2011, 2013; Sandoz Chemicals Ltd 1994; OECD 1994
<b>Ratten</b> , Wistar, 6 ♂, 7 Wochen alt	<b>45 Tage</b> , 0 od. 25 mg 4-tert- Octylphenol (in Olivenöl)/kg KG u. Tag, 3 ×/Woche, Schlund- sonde, Reinheit 97%, ± 60 mg Vitamin C	<b>25 mg/kg KG:</b> <u>Nebenhoden:</u> Gew. ↓; <u>Hoden:</u> Gew. ↓, Stauung, Trümmer von Keimzellen, degenerierte Spermatozyten, Schädigungen der Hodenkanälchen, Kon- zentration von Malondialdehyd (Maß für Lipidoxidation) ↑ u. Glutathion ↓; <u>Prostata:</u> Stauung; Schädigungen wurden mit Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies erklärt	Aydoğan et al. 2010

Tab. 2. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> Wistar, 6 ♂, 7 Wochen alt	<b>45 Tage,</b> 0 od. 25 mg 4-tert-Octylphenol (in Olivenöl)/kg KG u. Tag, 3 ×/Woche, Schlundsonde, Reinheit 97%, ± 60 mg Vitamin C	<b>25 mg/kg KG:</b> Gehirn: Konzentration von Malondialdehyd ↑ u. Glutathion ↓, hyperchromatische Neuronen: schwammartige Degeneration; Verstärkung der Effekte durch Vitamin C	Aydoğan et al. 2008
<b>Ratten,</b> Wistar, 6 ♂, 7 Wochen alt	<b>50 Tage,</b> 0 od. 25 mg 4-tert-Octylphenol (in Olivenöl)/kg KG u. Tag, Reinheit 97%, 3 ×/Woche, Schlundsonde, ± 60 mg Vitamin C	<b>25 mg/kg KG:</b> Serum: Aktivitäten von AST u. ALT ↑, Glutathion ↓, Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen ↑; <u>Leber:</u> Nekrose u. Stauung, rel. Gew. ↓; <u>Blutbild:</u> Leukozyten u. Lymphozyten ↑, Monozyten, Erythrozyten u. Thrombozyten ↓, MCV, MCH u. MCHC ↑; Verstärkung der Effekte durch Vitamin C; keine Auffälligkeiten beim KG	Korkmaz et al. 2010
<b>Ratten,</b> Wistar, je 20 ♂, ♀	<b>3 Monate,</b> 0, 30, 300 od. 3000 mg 4-tert-Octylphenol/kg Futter (♂: 0, 2, 20 od. 230 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0, 2, 20 od. 250 mg/kg KG u. Tag), Reinheit 93,1%	<b>2 mg/kg KG:</b> NOAEL <b>ab 20 mg/kg KG:</b> ♂: KG-Entw. 10% ↓; <u>Plasma:</u> Phosphat ♀: ↓ u. ♂: ↑; <b>230/250 mg/kg KG:</b> ♀: KG-Entw. ↓, ♀: Wasserverbrauch ↑, ♂, ♀: abs. (k. A. zu rel.) Gew. von Thymus, Herz, Lunge, Milz, Nebenniere ↓, ♂: abs. Gew. von Schilddrüse ↓, ♀: abs. Gew. von Leber u. Niere ↓; <u>Plasma:</u> Hämatokrit-Wert ↓, ♀: Harnstoff- u. Kreatininkonz. ↑, ♂: Kalium ↑ u. Calcium ↓, ♀: Thyroxin (T4) ↑ nur nach 4 nicht nach 12 Wo, Hämoglobingehalt und Hämatokritwert ↓, ♂: MCH ↓; <u>Urin:</u> ♂: Gesamtprotein ↓; histopathologische Untersuchung: Schilddrüse: Umfang ↑, kleinlumige, kolloidgefüllte, diffus verteilte Follikel mit hohem Epithel, Anzahl großlumiger Follikel in Peripherie ↓, Follikelkolloid schollig u. basophil gefärbt (2 ♀); keine substanzbedingten Auffälligkeiten bei Gew. von Geschlechtsorganen u. Gehirn, Aktivitäten von alkal. Phosphatase, Glutamat-Dehydrogenase, AST, ALT u. N-Acetylglucosaminidase in Blut od. Urin od. bei Plasma-Konz. von Glukose, Triglyceride, Natrium, Chlorid u. Eisen	Bayer AG 1982 a, 1985; ECHA 2013; OECD 1994

## 1928 MAK Value Documentations

**Tab. 2.** (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, je 30 ♂, ♀, 6–7 Wochen alt	<b>2-Generationen-Studie,</b> 0; 0,2; 20; 200 od. 2000 mg 4-tert-Octylphenol/kg Futter (ca. 0; 0,015; 1,5; 15 od. 150 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: ca. 90,2%, F0 u. F1: 10 Wochen vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit, bis zur Entwöhnung der Nachkommen am 21. Lebenstag	<b>ca. 15 mg/kg KG:</b> F0 u. F1: NOAEL; <b>ca. 150 mg/kg KG:</b> KG u. KG-Entw. ↓; terminales KG: F0-♂ 7,3% ↓, F1-♂ 9,3% ↓ u. F2-♂ 7,4% ↓; F1-♀: vor Verpaarung, während Trächtigkeit u. Laktation: KG sign. ↓, aber terminales KG nicht mehr sign. ↓; F0 u. F1: keine auffälligen Befunde bei Hodengew. u. -histopathologie, Nebenhoden: Spermien: Anzahl, Beweglichkeit, Morphologie od. Bildung, Prostata: Gew. od. Histologie, ♂ u. ♀: keine Östrogen-ähnlichen Wirkungen; keine auffälligen Befunde bei Paarung, Trächtigkeit u. Nachkommen; keine Auffälligkeiten bei rel. u. abs. Gew. von Leber, Niere, Nebenniere, Milz u. Gehirn; keine Auffälligkeiten bei makroskopischer Untersuchung der Organe; keine Auffälligkeiten bei histopathologischer Untersuchung der Geschlechtsorgane in der Hochdosisgruppe	ECHA 2013; Tyl et al. 1999

ALT = Alaninaminotransferase, AST = Aspartataminotransferase, BUN = Harnstoff-gebundener Stickstoff, MCH = mittlere Hämoglobinmenge pro Erythrozyt, MCV = mittleres Volumen pro Erythrozyten, MCHC = mittlere Hämoglobinkonzentration pro Erythrozyt, T4 = Thyroxin

Bei sieben Wochen alten Ratten kam es in 45- bis 50-Tage-Studien nach jeweils dreimal pro Woche erfolgter Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit der Schlundsonde bei einem LOAEL von 25 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag (umgerechnet auf eine fünfmalige Verabreichung pro Woche entspricht dies 15 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag) zu Schädigungen in Hoden, Nebenhoden und Prostata (Aydoğan et al. 2010) und zu Degenerationen der hyperchromatischen Neuronen im Gehirn (Aydoğan et al. 2008) sowie zu Nekrosen und Stauung in der Leber und auch zu Störungen im blutbildenden System (Korkmaz et al. 2010). Da die Tiere bei Behandlungsbeginn erst sieben Wochen alt waren, reagierten sie möglicherweise empfindlicher auf 4-tert-Octylphenol als adulte Ratten.

Aus zwei 28- und 29-Tage-Studien an Sprague-Dawley-Ratten ergaben sich nach einer täglichen Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit der Schlundsonde aufgrund der Veränderungen der Blutparameter ein LOAEL von 70 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag und ein NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag (OECD 1994) sowie aufgrund von Wirkungen auf die Nieren ein LOAEL von 150 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag bzw. auch ein NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag (Sandoz

Chemicals Ltd 1994). Diese NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag entsprechen nach Umrechnung auf eine fünftägige Exposition pro Woche einer Dosierung von 21 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag.

Sie waren damit ähnlich dem in einer Fütterungsstudie nach dreimonatiger Exposition aufgetretenen LOAEL von 20 mg/kg KG und Tag bei Wistar-Ratten, der bezogen auf eine Fünf-Tage-Woche einer Dosierung von 28 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag entspricht. Bei diesem LOAEL war das Körpergewicht der männlichen Tiere um knapp 10% (Werte aus Grafik abgelesen) verringert (Bayer AG 1982 a). Eine verzögerte Körpergewichtszunahme wurde auch in einer Zwei-Generationen-Studie mit Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit dem Futter mit einem NOAEL von ca. 15 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag bei Sprague-Dawley-Ratten ermittelt. Bei dem LOAEL von ca. 150 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag war die Körpergewichtszunahme durchgängig während der gesamten Behandlungszeit bei männlichen F0- und F1-Tieren signifikant verzögert, und zwar am Ende der 84-tägigen Behandlungsdauer um 7,3% bzw. 9,3% (Tyl et al. 1999).

### Fazit

Bei Wistar-Ratten wurden bei 25 mg/kg KG und Tag (Aydoğan et al. 2008, 2010; Korkmaz et al. 2010) nach 45-tägiger Gabe mit der Schlundsonde erhöhte Aktivitäten der Leberenzyme im Serum und Wirkungen auf die Hoden beobachtet. Im Unterschied dazu traten in einer 90-tägigen Fütterungsstudie ebenfalls an Wistar-Ratten (Bayer AG 1982 a) bei 20 mg/kg KG und Tag eine Verminderung der Körpergewichtsentwicklung, aber keine Wirkung auf Hodengewichte und Leberenzyme auf, so dass die orale Bolusapplikation in den drei oben erwähnten Studien für diese Effekte verantwortlich sein dürfte. Aus einer Studie mit kontinuierlicher oraler Verabreichung kann ein NOAEL von 15 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag für Sprague-Dawley-Ratten (Tyl et al. 1999) abgeleitet werden. Beim LOAEL von 150 mg/kg KG trat eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung auf. Der NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag wird für die Bewertung verwendet, da die Verminderung des Körpergewichts bei Wistar-Ratten bei 20 mg/kg KG und Tag nur 10% betragen hat und damit nahe am NOAEL sein dürfte. Somit ergaben sich für die toxische Wirkung keine relevanten Stammesunterschiede zwischen Wistar- und Sprague-Dawley-Ratten, was im Widerspruch zu der deutlich unterschiedlichen Bioverfügbarkeit bei beiden Stämmen steht.

Eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung ergab sich auch nach wiederholter oraler Verabreichung verschiedener Östrogene. Sie trat unter anderem in einer 90-Tage-Studie an CrI:CD-BR-Ratten ab ca. 0,15 mg 17 $\beta$ -Estradiol/kg KG und Tag (Biegel et al. 1998), in einer Drei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten ab 4 bis 6  $\mu$ g Ethinylestradiol/kg KG und Tag (NTP 2010) und in einer 4- bis 8-Wochen-Studie an F344-Ratten ab 3,2  $\mu$ g Estradiolvalerat/kg KG und Tag (Boockfor und Blake 1997) auf. Auch durch das strukturähnliche Bisphenol A zeigte sich bei Ratten als empfindlichster systemischer Effekt eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung in einer 13-wöchigen Inhalations- (ab 150 mg/m<sup>3</sup>) und mehreren subchronischen Fütterungsstudien (ab 750 mg/kg Futter, entsprechend 68 mg/kg KG und Tag mit dem Umrechnungsfaktor nach EFSA (2012)) sowie in einer 3-Generationenstudie (ab 50 mg/kg KG und Tag) (Begründung „Bisphenol A“ 1996, Nachtrag „Bisphenol A“ 2011).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.2.4 Subkutane Aufnahme

Nach 28-tägiger täglicher subkutaner Applikation von 0; 12,5; 25; 50 oder 100 mg 4-tert-Octylphenol (in DMSO)/kg KG und Tag waren bei weiblichen F344- und Donryu-Ratten (je 10 bis 12 Tiere pro Gruppe) ab 12,5 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag das relative Gewicht der Milz dosisabhängig erhöht, was mit der Abszessbildung durch die subkutane Applikation erklärt wurde. Bei F344-Ratten war ab 12,5 mg/kg KG und Tag das relative Lebergewicht und ab 25 mg/kg KG und Tag das relative Nierengewicht dosisabhängig erhöht. Ab 50 mg/kg KG und Tag traten bei beiden Stämmen Unregelmäßigkeiten im Östruszyklus und verringerte  $17\beta$ -Estradiol-Konzentrationen im Serum auf. Bei 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag ergaben sich ein persistenter Östrus und eine leicht erhöhte Proliferation des Endometriums sowie eine verringerte Körpergewichtszunahme. Nur bei den F344-Ratten war das relative Gewicht der Ovarien vermindert. Weitere Unterschiede zwischen den F344- und den Donryu-Ratten waren nicht erkennbar. Wurden die gleichen Dosierungen den F344- und den Donryu-Ratten mit der Schlundsonde verabreicht, traten keine derartigen Wirkungen auf. Daraus wurde geschlossen, dass es bei der oralen Verabreichung aufgrund des First-Pass-Effekts zu einer Verminderung der effektiven Dosis kommt (Yoshida et al. 2000).

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In Untersuchungen zur Hautreizwirkung an Kaninchen wurden nach dermalen Vier-Stunden-Expositionen unterschiedliche Ergebnisse erhalten. In zwei nach OECD-Prüfrichtlinie 404 durchgeführten Untersuchungen zeigten sich bereits nach vier Stunden Nekrosen und nach 24 Stunden starke Erytheme, die sich nach 14 Tagen nur zum Teil zurückbildeten (0,5 g unverdünntes 4-tert-Octylphenol, Score 5,54/8) (Sasol Germany 1984 b) bzw. nur eine leichte, innerhalb von 72 Stunden reversible Reizwirkung (0,5 ml granuläres 4-tert-Octylphenol) (ECHA 2013).

Eine Untersuchung an Neuseeland-Kaninchen mit vierstündiger okklusiver Auftragung von 0,5 g 4-tert-Octylphenol-Puder ergab einen primären Reizindex von 4,5. Nach 48 Stunden hatten sich die Hautnekrosen noch nicht zurückgebildet und 4-tert-Octylphenol wurde als ätzend an der Kaninchenhaut bewertet (Schenectady Chemicals Inc 1982). In dem bei ECHA eingereichten Chemical Safety Report wurde diese Studie als nicht verlässlich eingestuft (Sasol Germany 2010).

Eine nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an Neuseeland-Kaninchen durchgeführte Untersuchung mit 0,5 mg 4-tert-Octylphenol-Pulver (mit destilliertem Wasser angefeuchtet) ergab nach der Draize-Einteilung einen primären Reizindex von 1,2. 4-tert-Octylphenol war damit in dieser Studie leicht reizend an der Kaninchenhaut (Sandoz Chemicals Ltd 1991 b).



In einer nicht als valide bewerteten Studie zeigten sich nach einer okklusiven Vier-Stunden-Behandlung (0,5 g unverdünntes 4-tert-Octylphenol) leichte und innerhalb von 24 Stunden reversible Erytheme (Dow Chemical 1973; ECHA 2013).

Nach vierstündiger dermaler Einwirkzeit wurde 4-tert-Octylphenol (0,5 ml einer 50%igen wässrigen Zubereitung) bei Weißen-Wiener-Kaninchen als reizend an der Rückenhaut beurteilt. Nach acht Tagen hatten sich die Nekrosen zurückgebildet und es waren noch Hautrötungen, zum Teil Schuppenbildungen und Ödeme sichtbar (BASF 1981 b).

In einem Maximierungstest an Meerschweinchen (siehe Abschnitt 5.4) verursachten eine intradermale und eine epidermale Induktion mit 1% bzw. 50% 4-tert-Octylphenol (Reinheit 96%) in Maiskeimöl nach 14 Tagen intensive Hautreaktionen, wie Erytheme und Schwellungen. Die Hautreaktionen wurden als Folge der Reizwirkung von 4-tert-Octylphenol und nicht aufgrund einer sensibilisierenden Wirkung interpretiert (ECHA 2013; OECD 1994; Sasol Germany 1988).

Damit ergaben sich für 4-tert-Octylphenol leicht reizende bis ätzende Wirkungen an der Haut von Kaninchen. 4-tert-Octylphenol ist legal als „hautreizend“ eingestuft worden (ECHA 2013).

### 5.3.2 Auge

Für 4-tert-Octylphenol wurde der primäre Reizindex am Kaninchenauge mit 38/110 angegeben, was einer mäßigen Augenreizwirkung entspricht. Jedoch verstärkten sich die nach der Behandlung auftretenden Rötungen und Schwellungen der Bindehaut mit der Zeit, und es kam zu Exsudationen, Nekrosen und weißen Ablagerungen im Bindehautsack und auch zu einer rötlichen Verfärbung der Iris. Nach sechs Tagen traten zudem gefäßreiche, bindegewebige Wucherungen der Hornhaut auf (Sasol Germany 1984 c). Auch in weiteren Studien wurden starke Schädigungen von Bindehaut, Hornhaut und Iris nach 24 Stunden bzw. auch noch am siebten Versuchstag beschrieben. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte keine Untersuchung mehr (Dow Chemical 1973; ECHA 2013).

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Untersuchung traten bei einem Kaninchen nach einmaliger Applikation von 4-tert-Octylphenol in den Bindehautsack des Auges Hornhauttrübung, Entzündung der Iris, schwere Bindehautreizung mit Verschorfung und Blutungen, weiß erscheinende Nickhaut und blutig gefärbter Ausfluss auf (Sandoz Chemicals Ltd 1991 c).

Insgesamt verursachte 4-tert-Octylphenol starke nicht reversible Augenschädigungen. 4-tert-Octylphenol ist wie Bisphenol A legal als „verursacht schwere Augenschäden“ eingestuft worden (ECHA 2013).

## 5.4 Allergene Wirkung

In einem Maximierungstest an 20 weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte die intradermale und die epidermale Induktion mit jeweils in Maiskeimöl gelöstem 1% 4-tert-Octylphenol bzw. 50% 4-tert-Octylphenol (Reinheit 96%, Verunreinigungen mit etwa 1% 4-(1,1,3,4-Tetramethylbutyl)phenol, etwa 2% 4-(1,1,2-Trimethylpentyl)phenol und weniger als 1% 2-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol.

## 1932 MAK Value Documentations

Zehn Kontrolltiere wurden nur mit Vehikel und FCA behandelt. Neben den stark ausgeprägten, nekrotischen Reaktionen im Bereich der FCA-Injektionen traten mäßig ausgeprägte Hautreaktionen, wie Erytheme und Schwellungen, in den Bereichen der intradermalen Substanzapplikation auf. Das intradermal applizierte Maiskeimöl verursachte geringgradige Erytheme und Schwellungen. Bei der topisch im Bereich der FCA-Injektionen vorgenommenen Induktionsbehandlung zeigten sich entzündliche blutige Hautläsionen. Bei den vorbehandelten Tieren traten im Bereich der topischen Applikation und im gesamten Schulterbereich deutliche Erytheme und Schwellungen auf. Bei der 14 Tage später vorgenommenen Auslösebehandlung mit 20% 4-tert-Octylphenol in Maiskeimöl wurde bei keinem der Tiere eine erythematöse Reaktion als Zeichen einer Sensibilisierung nachgewiesen (ECHA 2013; Sasol Germany 1988).

Studien zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Ein Vergleich der Empfindlichkeit verschiedener Rattenstämme auf 4-tert-Octylphenol ergab keine signifikanten Unterschiede, wenn DA/Han-, Sprague-Dawley- und Wistar-Ratten zwei Wochen nach der Entnahme der Ovarien drei Tage lang 5, 50 oder 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag verabreicht bekamen und danach das Uterusgewicht sowie die Schichtdicke von Uterus- und Vaginalepithel gemessen wurde (Diel et al. 2004). Mit dieser Untersuchung ist zudem geklärt worden, dass es durch 4-tert-Octylphenol zwar im Uterotrophen Assay bei verschiedenen Rattenstämmen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt, sich aber in vivo hinsichtlich der Rezeptororgane keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Rattenstämmen ergeben.

Die nachfolgenden Studien zur Fertilität nach wiederholter oraler Verabreichung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Bei Ratten kam es in einer 45 Tage langen Untersuchung mit einer dreimal pro Woche erfolgenden oralen Applikation bei 25 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag zu verringerten relativen Gewichten von Hoden und Nebenhoden sowie Schädigungen in Hoden, Nebenhoden und Prostata (Aydoğan et al. 2010). In einer Screening-Studie wurden bei Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit der Schlundsonde bei 100 mg/kg KG und Tag nur zwei von vier Ratten trächtig (Piersma 1998; Piersma et al. 1998). Nach täglicher, 30 Tage langer 4-tert-Octylphenol-Verabreichung mit der Schlundsonde waren bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten ab 150 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag die Anzahl und Beweglichkeit der Spermien verringert, die Hodenkanälchen verkleinert sowie die Spermatozyten degeneriert und deren Ausrichtung gestört (Bian et al. 2006). Aus dieser Studie kann ein NOAEL von 50 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag für die Fertilität abgeleitet werden.

Zahlreiche Untersuchungen, die die Wirkung von 4-tert-Octylphenol auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane belegen, aber aufgrund der Versuchsdurchführung oder des geringen Alters der Tiere nicht für die Ableitung eines NOAEL für die Fertilität herangezogen werden können, sind im Folgenden aufgeführt.

**Tab. 3** Studien zur Fertilität nach wiederholter oraler Aufnahme von 4-tert-Octylphenol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten</b> , Brl Han/ WIST Jcl, ♂, 7 Wochen alt, kastriert	<b>Screening-Studie</b> , <b>10 Tage</b> , 0, 50, 200, 400 od. 600 mg 4-tert-Octyl- phenol/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	<b>50 mg/kg KG</b> : NOAEL; <b>ab 200 mg/kg KG</b> : KG ↓, spontane Fort- bewegungen ↓; <b>600 mg/kg KG</b> : Tod aller Tiere während der Behandlungszeit; keine antiandrogenen Wirkungen	Yamasaki et al. 2003
<b>Ratten</b> , Sprague Dawley, 10 ♂, 4 Wochen alt	<b>21 Tage</b> , 0, 10, 50 od. 250 mg 4-tert-Octylphenol (in Maiskeimöl)/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	<b>ab 10 mg/kg KG</b> : sulfatiertes Glykoprotein 2 (SGS-2)-mRNA ↓, SGP-2 ist Biomarker für Spermatogenese u. Spermienreifung, aus- geschüttet von Sertolizellen u. Nebenhoden- zellen; keine weiteren Untersuchungen; Ratten waren bei Behandlungsbeginn erst 4 Wochen alt, also noch nicht erwachsen, da- her hat Studie keine Relevanz für eine Expo- sition am Arbeitsplatz	Yon et al. 2007
<b>Ratten</b> , Sprague Dawley, 10 ♂, 5 Wochen alt	<b>21 Tage</b> , 0, 10, 50 od. 250 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	<b>250 mg/kg KG</b> : Hoden: keine histopathologi- schen Auffälligkeiten in Samenbläschen, Expression der durch Estradiol stimulierten Bildung von Phospholipid-Hydroperoxid- Glutathionperoxidase (PHGPx): (PHGPx)- mRNA um 37% nicht sign. ↑, NOAEL; keine weiteren Untersuchungen	Baek et al. 2007
<b>Ratten</b> , Long Evans, 7–14 ♀, 60 Tage alt	<b>25 Tage</b> , 0, 50, 100 od. 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	<b>100 mg/kg KG</b> : NOAEL; <b>200 mg/kg KG</b> : Anzahl der Tiere mit nor- malem Östrus ↓, Diöstrus-Dauer verlängert; keine weiteren Untersuchungen	Laws et al. 2000
<b>Ratten</b> , Sprague Dawley, 8 ♂, 9 Wochen alt	<b>30 Tage</b> , 0, 50, 150 od. 450 mg 4-tert-Octylphenol (in Maiskeimöl)/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde, Reinheit: 97%	<b>50 mg/kg KG</b> : NOAEL; <b>ab 150 mg/kg KG</b> : Spermien: Beweglichkeit u. Anzahl ↓, Hodenkanälchen: dosisabh. Größe ↓, Spermatozyten degeneriert u. Aus- richtung gestört; <b>450 mg/kg KG</b> : rel. u. abs. Gew. von Hoden, Nebenhoden u. Prostata ↓, Hoden: Aktivität alkalische Phosphatase ↓, tägliche Spermien- bildung ↓, Degenerationen von Sertolizellen u. Leydig-Zellen	Bian et al. 2006

## 1934 MAK Value Documentations

**Tab. 3.** (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, 7 ♀, 5 Wochen alt	<b>35–41 Tage,</b> 0, 25, 50 od. 125 mg 4-tert-Octylphenol (in Propylenglykol)/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde	<b>125 mg/kg KG:</b> NOAEL; keine auffälligen Befunde bei KG, Organgew., Estradiol im Serum, Östrus od. Histopathologie von Ovar u. Uterus	Sahambi et al. 2010
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	<b>Screening-Studie,</b> <b>39 Tage,</b> 0, 125, 250 od. 500 mg 4-tert-Octylphenol (in Maiskeimöl)/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde, Reinheit: 98,7%, Beginn: 14 Tage vor der Verpaarung, wäh- rend der Trächtigkeit, bis zum 4. Lebenstag, OECD-Prüfrichtlinie 421	<b>ab 125 mg/kg KG:</b> F0: Speichelfluss unmit- telbar nach Substanzgabe, NOAEL; <b>ab 250 mg/kg KG:</b> F0: ♀: KG-Entw. ↓, Trinkwasseraufnahme ↑, Größe der Neben- niere ↑, Nierenrinde vergrößert; ♂: Leber- gew. ↑, geblähter Blinddarm u. Größe der Thymusdrüse ↓, MCHC ↓, ♂ u. ♀: Nieren- rinde mit Narbenbildungen; F1: NOAEL; <b>500 mg/kg KG:</b> F0: Futtermittelaufnahme ↓, Trinkwasseraufnahme ↑, Verstärkung der Effekte, Mortalität (13/24), rotbraune Verfärbung um Schnauze unmittelbar nach Substanzgabe, zerzaustes u. verfilztes Fell, krumme Haltung, veränderter Gang, Ab- magerung, Lethargie, Blut: ♂: Leukozyten u. Thrombozyten ↑, ALT, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin u. Bilirubin ↑ u. veränderte Elek- trolyte, Gew. von Geschlechtsorganen u. Thymus ↓, makroskopisch: ♀: Magen: ver- dickte Bereiche u. Foci, vergrößerte Lymph- knoten; F1: Implantationen ↓, Wurfgröße (aufgrund von prä- u. postnataler Mortalität) ↓, Wurfgewicht ↓, Wachstumsverzögerun- gen bis zum 4. Lebenstag	ECHA 2013; OECD 1994; San- doz Che- micals Ltd 1995
<b>Ratten,</b> Wistar, je 4 ♂, ♀, 12–15 Wo- chen alt	<b>Screening-Studie,</b> <b>41 Tage,</b> 0 od. 100 mg 4-tert- Octylphenol (in Mais- keimöl)/kg KG u. Tag, Reinheit: ≥ 90%, 12 Tage vor der Ver- paarung, während der Trächtigkeit, bis zum 6. Lebenstag der Nach- kommen, täglich, Schlundsonde, OECD-Prüfrichtlinie 421	<b>100 mg/kg KG:</b> Futterverbrauch, KG-Ent- wicklung ↓, Trächtigkeit bei 2/4 ♀; keine Auffälligkeiten bei histologischer Un- tersuchung, Hodengewicht nicht verändert, keine sign. Wirkungen auf Anzahl Corpora lutea, Konz. von Estradiol, Progesteron, Testosteron, LH u. FSH; keine weiteren Untersuchungen	Piersma 1998; Piersma et al. 1998

Tab. 3. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> Wistar, je 6 ♂, 7 Wochen alt, 150–170 g	<b>45 Tage,</b> 0 od. 25 mg 4-tert-Octylphenol (in Olivenöl)/kg KG u. Tag, 3 ×/Woche, Schlundsonde, Reinheit: 97%	<b>25 mg/kg KG:</b> rel. Gew. von Hoden u. Nebenhoden ↓; Hoden: Keimzelltrümmer, geschädigte Samenkanälchen, degenerierte Spermatozyten, Stauung, Konz. von Glutathion ↓ u. Malondialdehyd ↑; Nebenhoden: Stauung; Tubuli ohne Spermien; Prostata: Stauung; Abnahme des Glutathiongehalts u. Zunahme der Malondialdehyd-Konz., Verstärkung aller Effekte durch Vitamin C (60 mg/kg KG u. Tag), weist auf oxidative Schädigungen hin; Ratten bei Behandlungsbeginn pubertierend, daher haben Ergebnisse keine Relevanz für die Arbeitsplatzsituation	Aydoğan et al. 2010
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, 10 ♂, adult, 350–400 g	<b>60 Tage,</b> 0, 25, 50 od. 125 mg 4-tert-Octylphenol (in Propylenglykol)/kg KG u. Tag, täglich, Schlundsonde, Reinheit: 97%	<b>50 mg/kg KG:</b> nur bei mittlerer Dosis: Spermienbeweglichkeit ↓, NOAEL; <b>125 mg/kg KG:</b> KG ↓; keine Veränderungen bei Gew. von Hoden, Nebenhoden, Samenbläschen u. ventraler Prostata, keine ausgeprägten Unterschiede der Anzahl der Spermien im Nebenhoden, Hoden: keine sign. Veränderungen bei Expression von Genen; Autoren: keine wesentlichen Effekte auf untersuchte ♂ Reproduktionsorgane	Gregory et al. 2009
<b>Ratten,</b> F344, 6 ♂, 8 Wochen alt	<b>4 Monate,</b> 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-9</sup> M im Trinkwasser (0; 0,02–0,03; 2,0–3,5 od. 200–350 µg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag)	<b>ab ca. 0,03 µg/kg KG:</b> Spermien im Nebenhoden: veränderte Morphologie u. Beweglichkeit; <b>0,35 mg/kg KG:</b> Spermien im Nebenhoden: Anzahl ↓; keine Wirkung auf Trinkwasser- u. Nahrungsaufnahme, Hämatokritwert, Gew. der Geschlechtsorgane, Konz. von LH, FSH u. Testosteron im Serum, verschiedene Spermatischen-Stadien od. Spermien-Anzahl im Hoden; Kritik: Anzahl an Tieren nicht eindeutig, beobachtete Effekte von ca. 0,03 bis 350 µg/kg KG nicht dosisabh., Spermienchwanz-Anomalien könnten durch nicht adäquate Fixierung verursacht werden, Autoren zweifeln selbst Ergebnis an, Studie nicht nach erforderlichen Prüfrichtlinien durchgeführt, Ergebnisse nicht durch Befunde bei Tyl et al. (1999) bestätigt; Studie kann nicht für Bewertung der Wirkung auf die Fertilität herangezogen werden	Blake et al. 2004; ECHA 2011, 2013

## 1936 MAK Value Documentations

**Tab. 3.** (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, je 30 ♂, ♀	<b>2-Generationen-Studie,</b> 0; 0,2; 20; 200 od. 2000 mg 4-tert-Octylphenol/kg Futter (ca. 0; 0,015; 1,5; 15 od. 150 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: ca. 90,2%, F0 u. F1: 10 Wochen vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit, bis zur Entwöhnung der Nachkommen am 21. Lebenstag	<b>ca. 15 mg/kg KG:</b> F0 u. F1: NOAEL; <b>ca. 150 mg/kg KG:</b> KG u. KG-Entw. ↓; terminales KG: F0-♂ 7,3% ↓, F1-♂ 9,3% ↓ u. F2-♂ 7,4% ↓; F1-♀: vor Verpaarung, während Trächtigkeit u. Laktation: KG sign. ↓, aber terminales KG nicht mehr sign. ↓; F0: Uterusgew. abs. 19,3% ↓ u. rel. 17,7% ↓; F0 u. F1: keine auffälligen Befunde bei Hodengew. u. -histopathologie, in Nebenhoden: Spermien: Anzahl, Beweglichkeit, Morphologie od. Bildung od. Prostata: Gew. od. Histologie, ♂ u. ♀: keine Östrogen-ähnlichen Wirkungen; keine auffälligen Befunde bei Paarung, Trächtigkeit, Nachkommen; keine Auffälligkeiten bei rel. u. abs. Gew. von Leber, Niere, Nebenniere, Milz u. Gehirn; <b>Befund bei F0:</b> Uterusgew. abs. 19,3% ↓ u. rel. 17,7% ↓ wird als zufällig u. nicht substanzbedingt angesehen, da nicht in wesentlich länger exponierten F1 aufgetreten, da Befund nicht von Autoren gewürdigt u. da sich östrogenener Effekt in Uterusgew. ↑ äußern würde; keine Auffälligkeiten bei makroskopischer Untersuchung der Organe; keine Auffälligkeiten bei histopathologischer Untersuchung der Geschlechtsorgane von Tieren in Hochdosisgruppe	ECHA 2013; Tyl et al. 1999
<b>Ratten,</b> Sprague Dawley, F0: je 2 ♂, ♀, F1–F3: je 10 ♂, ♀	<b>Drei-Generationen-Studie,</b> 0 od. 25 mg 4-tert-Octylphenol/l Trinkwasser (ca. 0 od. 2 mg/kg KG u. Tag), F0: Beginn: im Alter von 3 Wo, während Paarung im Alter von 3 Mo u. Trächtigkeit, bis zur Entwöhnung der Jungtiere, F1, F2 od. F3: ca. 10 ♂ u. ♀, Verpaarung: im Alter von 3 Mo, Exposition ca. 6 Mo ununterbrochen bis zur Entwöhnung der Jungtiere	<b>2 mg/kg KG:</b> Hepatozyten: Apoptose-Index ↑, % binukleärer Hepatozyten ↑, Störung der Glukosehomöostase; Leber: keine Auffälligkeiten bei rel. Gew. u. Struktur; Untersuchung nur Leber von F1-, F2- u. F3-Jungtieren; Effekte durch Behandlung von Jungtieren haben keine Relevanz bei Bewertung der Exposition am Arbeitsplatz	Hernández- Rodríguez et al. 2007

Tab. 3. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Rötelmäuse,</b> 12 ♂	<b>30 od. 60 Tage,</b> 0 od. 200 mg 4-tert- Octylphenol (in Etha- nol/Sesamöl 1:14 v/v)/ kg KG u. Tag, oral (k. w. A.), 3 ×/Woche	nach 30 Tagen: <b>200 mg/kg KG:</b> Samenbläschen: rel. Gew. ↓; nach 60 Tagen: <b>200 mg/kg KG:</b> Hoden: rel. Gew. ↓, Schäd- igungen im Epithel, Samenkanälchen: dege- neriert u. im Lumen Konglomeraten aus Spermatozyten u. Spermatischen; Spermien mit Geißelanomalien, Apoptose von degene- rierten Spermatozyten, Hormonspiegel: Testosteron ↓, Östrogen ↑; Östrogenrezeptor α ↑, Androgenrezeptor ↓	Hejmej et al. 2011

ALT = Alaninaminotransferase, FSH = follikelstimulierendes Hormon, LH = luteinisierendes Hormon, MCHC = mittlere Hämoglobinkonzentration pro Erythrozyt

4-tert-Octylphenol beeinträchtigte bei anfänglich acht Wochen alten männlichen Ratten ab 0,35 mg/kg KG und Tag (Verabreichung mit dem Trinkwasser, vier Monate lang; Blake et al. 2004) sowie bei unreifen Mäusen ab 0,05 mg/kg KG und Tag (anfänglich zehn Tage alte Tiere, tägliche subkutane Applikation, 35 Tage lang; Li und Guo 2011) und erwachsenen Rötelmäusen bei 200 mg/kg KG und Tag (orale Verabreichung, dreimal pro Woche, in einem Zeitraum von 60 Tagen) die Spermatogenese (Hejmej et al. 2011). 4-tert-Octylphenol induzierte bei acht Wochen alten Ratten bei 80 mg/kg KG und Tag (subkutane Applikation, dreimal pro Woche, zwei Monate lang) Spermienmissbildungen und eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung (Boockfor und Blake 1997; ECHA 2013) und verringerte bei 320 mg/kg KG und Tag im Serum die Testosteronkonzentration (Blake und Boockfor 1997). Bei anfänglich vier Wochen alten Ratten (tägliche Applikation mit der Schlundsonde, 21 Tage lang) war ab 10 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag die Bildung des Glykoproteins 2 reduziert. Das sulfatierte Glykoprotein 2 ist an der Regulation der Spermatogenese und der Spermienreifung beteiligt (Yon et al. 2007). 4-tert-Octylphenol induzierte bei drei Monate alten ovariektomierten Mäusen nach einmaliger subkutaner Applikation ab ca. 1 µMol pro Tier (ca. 10 mg/kg KG) im Uterus eine erhöhte vaskuläre Permeabilität (Milligan et al. 1998). Bei weiblichen Ratten, die drei Tage nach Entfernung der Ovarien 200 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG drei Tage lang erhalten hatten, ergab sich ein erhöhtes Uterusgewicht (Diel et al. 2004; Kwack et al. 2002). Beeinträchtigungen von Östrus und Diöstrus zeigten sich ab 40 mg/kg KG und Tag bei zehn Wochen alten Ratten nach einer dreimal pro Woche, zwei Wochen lang erfolgten subkutanen Applikation (Blake und Ashiru 1997) sowie bei 200 mg/kg KG und Tag bei ovariektomierten 60 Tage alten Ratten nach einer täglichen, 25 Tage dauernden Applikation mit der Schlundsonde (Laws et al. 2000).

Studien zur Fertilität mit subkutaner Applikation sind in Tabelle 4 dargestellt.

## 1938 MAK Value Documentations

**Tab. 4** Studien zur Wirkung auf die Fertilität nach wiederholter subkutaner Aufnahme von 4-tert-Octylphenol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> F344 u. Donryu, je 10–12 ♀, 9 Wochen alt	<b>28 Tage,</b> 0; 12,5; 25; 50 od. 100 mg 4-tert-Octylphenol in DMSO/kg KG u. Tag, täglich, subkutan	<b>ab 12,5 mg/kg KG:</b> rel. Milzgew. ↑, extramedulläre Hämatopoese ↑, dosisabh. Verschorfung u. Abszesse an Applikationsstelle, rel. Lebergew. bei F344-Ratten ↑; <b>ab 25 mg/kg KG:</b> rel. Nierengew. dosisabh. bei F344-Ratten ↑; <b>ab 50 mg/kg KG:</b> unregelmäßiger Östrus, 17β-Estradiol-Konz. im Serum ↓; <b>100 mg/kg KG:</b> KG ↓, persistenter Östrus, leicht erhöhte Proliferation des Endometriums, F344-Ratten: rel. Ovariengew. ↓; Gabe gleicher Dosierungen mit Schlundsonde: keine Wirkungen, wohl aufgrund des First-Pass-Effekts (vgl. Abschnitt 5.2.4)	Yoshida et al. 2000
<b>Ratten,</b> Wistar, 11 ♂, 50 Tage alt	<b>5 Wochen,</b> 0 od. 3 mg 4-tert-Octylphenol in DMSO/kg KG u. Tag, täglich, subkutan	<b>3 mg/kg KG:</b> Plasma: Testosteron ↓, Nebenhoden: Spermienzahl ↓, Prostata: Gew. u. Größe ↑; keine Wirkung auf Spermienbeweglichkeit; nur eine Dosis eingesetzt, Ratten bei Behandlungsbeginn pubertierend, daher haben Ergebnisse keine Relevanz für Arbeitsplatzsituation	Herath et al. 2004
<b>Ratten,</b> Wistar, 6–8 ♂, 10 Wochen alt	<b>5 Wochen,</b> 0 od. 50 mg 4-tert-Octylphenol in Maiskeimöl/kg KG u. Tag, 3 ×/Wo, subkutan, ± α-Liponsäure intraperitoneal jeweils 1 Stunde vor 4-tert-Octylphenolgabe	<b>50 mg/kg KG:</b> Nebenhoden: Spermien: Anzahl u. Beweglichkeit ↓, Missbildungen ↑; Hypothalamus u. Spermien aus Nebenhoden: oxidativer Stress (Malondialdehyd ↑, Glutathion u. Glutathion-S-Transferase-Aktivität ↓, Superoxiddismutase- u. Katalase-Aktivität ↓); Hoden: Aktivitäten von 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase u. Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase ↓; Samenflüssigkeit: Fruktose ↓; Serumspiegel: Testosteron u. Dehydroepiandrosteron-Sulfat ↓, Sexualhormon-Bindungsglobulin ↑; α-Liponsäure verhinderte den durch 4-tert-Octylphenol verursachten oxidativen Stress, die Beeinträchtigungen der Testosteronsynthese, die Spermientoxizität u. die Wirkung auf den Glukosemetabolismus	Othman et al. 2012



Tab. 4. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratten,</b> F344, 10–12 ♂, 8 Wochen alt	<b>1 od. 2 Monate,</b> 0, 20 od. 80 mg 4-tert-Octylphenol in Maiskeimöl/Injektion (ca. 0, 80 od. 320 mg/kg KG u. Tag, bei Annahme: KG = 250 g), 3 ×/Wo, subkutan, Reinheit: 98,1%, bei 50% der Tiere Hodenentfernung am Ende der 1- bzw. 2-monatigen Behandlung	<b>ab 80 mg/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, rel. Nierengew. ↑, Spermienköpfe: Zahl ↓, Missbildungen ↑; <b>bei 80 mg/kg KG:</b> abs. Gew. Hoden, Nebenhoden u. Samenbläschen ↓, keine Änderung der rel. Gew., Verringerung der abs. Gewichte wegen KG-Verminderung; <b>320 mg/kg KG:</b> rel. Gew. von Milz u. Hypophyse ↑, Serum: LH, FSH u. Testosteron ↓, Prolaktin ↑, Hämatokritwert ↓; Wirkungsverstärkung mit der Zeit; Hodenentfernung bei unbehandelten Ratten: gleiche Wirkung wie bei 4-tert-Octylphenol-behandelten Tieren; abs. u. rel. Gew. von Hoden u. Nebenhoden ↓, Gew. Samenbläschen ↓, Anzahl der Spermien ↓, Schrumpfung u. Strukturveränderungen von Hoden, Nebenhoden, Prostata, Samenbläschen u. Koagulationsdrüsen, Verkleinerung der Nebenhodenkanälchen nach 1 Mo ausgeprägter als nach 2 Mo	Blake und Boockfor 1997; Boockfor und Blake 1997
<b>Schafe,</b> Suffolk cross, 3–6 ♀, Kontrolle: 5 ♀	<b>Ein-Generationen-Studie</b> 0 od. 1 mg 4-tert-Octylphenol in Maiskeimöl/kg KG u. Tag, 2 ×/Wo, subkutan, Reinheit: 97%, F0: vom 70. Trächtigkeitstag bis zur Entwöhnung (6 F1, 5 Kontrolltiere), od. vom 70. Trächtigkeitstag bis zum Werfen (3 F1), od. vom Werfen bis zur Entwöhnung (5 F1)	<b>1 mg/kg KG:</b> F1: frühzeitige Pubertät, dadurch längere Paarungszeit; keine Wirkung auf Östrus-Intervalle, endokrine Profile od. Follikelentwicklung in Ovarien	ECHA 2013; Wright et al. 2002

## 1940 MAK Value Documentations

Tab. 4. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Schweine, 13 ♀	<b>3-Generationen-Studie,</b> 0; 0,01 od. 1 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag, 23.–85. Trächtigkeitstag, täglich, subkutan	<b>ab 0,01 mg/kg KG:</b> F0: verlängerte Trächtigkeit, Cervixepithel: Basalzellproliferation; F1-Jungsaunen: frühzeitige Pubertät; <b>1 mg/kg KG:</b> Paarung von F1-♀ mit F1-♂ von hochdosierten Muttertieren: Wurfgröße ↓; keine Auffälligkeiten bei KG-Entwicklung, makroskopischer Untersuchung der Genitalien von F1 u. F2, Hoden-Entwicklung während der Pubertät, Untersuchung des Spermas: Volumen, Beweglichkeit, Konzentration u. Überlebensfähigkeit (nur F1 untersucht)	Bøgh et al. 2001

FSH = follikelstimulierendes Hormon, LH = luteinisierendes Hormon

### In vitro

Organkulturen mit Hoden oder Ovarien aus menschlichen Aborten ergaben nach dreiwöchiger Kultivierung in 10 µM 4-tert-Octylphenol nur bei den männlichen Keimzellen einen verringerten Mitoseindex und eine geringere Anzahl von Prä-Spermatogonien (Bendsen et al. 2001).

### Fazit

Aus den Studien zur Fertilität ergibt sich nach Applikation von 4-tert-Octylphenol mit der Schlundsonde ein LOAEL von 25 mg/kg KG und Tag aufgrund einer hodentoxischen Wirkung bei sieben Wochen alten Wistar-Ratten (Aydoğan et al. 2010). In einer anderen nach OECD-Prüfrichtlinie 421 durchgeführten Studie an 12 bis 15 Wochen alten Wistar-Ratten zeigte sich jedoch keine Hodentoxizität bei gleicher Applikation bei einer höheren Dosierung von 100 mg/kg KG und Tag (Piersma 1998; Piersma et al. 1998). Daher ist zu vermuten, dass junge Tiere für die Hodeneffekte empfindlicher reagieren als adulte. Ergebnisse aus Studien mit Jungtieren sind nicht für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes geeignet. In einer Untersuchung an männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit der Schlundsonde war der NOAEL 50 mg/kg KG und Tag für die Hodentoxizität (Bian et al. 2006). Wie bereits unter Abschnitt 5.2.2 ausgeführt, sind diese Wirkungen durch die Bolusgabe verursacht und werden daher nicht für die Grenzwertableitung berücksichtigt, da sie in Fütterungsstudien mit einer weit höheren Dosis nicht beobachtet worden sind. In einer Zwei-Generationen-Studie ist nach Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit dem Futter ein NOAEL für die Wirkung auf die Fertilität von 150 mg/kg KG und Tag für Sprague-Dawley-Ratten (Tyl et al. 1999) ableitbar. Wiederholte subkutane Behandlungen mit 4-tert-Octylphenol führen bei geringeren Dosierungen (jeweils umgerechnet auf fünf Tage pro Woche) zu adversen Effekten auf die Reproduktionsorgane von F344- oder Wistar-Ratten:

48 mg/kg KG (Boockfor und Blake 1997); 24 mg/kg KG (Blake und Ashiru 1997); 30 mg/kg KG (Othman et al. 2012); 70 mg/kg KG (Yoshida et al. 2000). Aber auch in diesen Studien waren die Tiere zehn Wochen alt oder jünger, so dass die Relevanz für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes fraglich ist.

### 5.6 Genotoxizität

#### 5.6.1 In vitro

4-tert-Octylphenol ist in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen und verursacht in Indikatortests mit Säugerzellen Schwesterchromatidaustausche und DNA-Brüche, aber keine Chromosomenaberrationen (siehe Tabelle 5).

#### 5.6.2 In vivo

Nach ein-, fünf- oder zehntägiger intraperitonealer Verabreichung von 0 oder 60 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG an je sechs 20 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten kam es zu Beeinträchtigungen der Spindel in mitotischen Hepatozyten, die nach zehn Tage langer Behandlung mit einem Anstieg an zweikernigen Zellen einherging (Zumbado et al. 2002). Da diese Untersuchung an noch nicht entwöhnten Jungtieren durchgeführt wurde, kann sie für eine Bewertung der genotoxischen Wirkung von 4-tert-Octylphenol am Arbeitsplatz nicht herangezogen werden.

Ein Comet-Assay mit peripheren Lymphozyten aus dem Blut von sechs männlichen Wistar-Ratten, die vier Wochen lang mit der Schlundsonde 0, 125 oder 250 mg 4-tert-Octylphenol (in Maiskeimöl)/kg KG und Tag verabreicht bekommen hatten, war bei 250 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag positiv (Ulutaş et al. 2011). Bei zu Studienbeginn zehn Wochen alten Wistar-Ratten kam es nach fünfwöchiger subkutaner Applikation von 50 mg 4-tert-Octylphenol (in Maiskeimöl)/kg KG und Tag zu einer DNA-Fragmentierung in den Spermien der Nebenhoden (Othman et al. 2012). Dies ist jedoch kein genotoxischer Effekt, da die DNA-Fragmentierung im Verlauf der Apoptose erfolgt, die aufgrund der Schädigung der Sertoli-Zellen ausgelöst wird.

#### Fazit

4-tert-Octylphenol ist in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen und verursacht in Säugerzellen Schwesterchromatidaustausche und DNA-Brüche in Indikatortests, aber keine Chromosomenaberrationen. Nach sechswöchiger oraler Verabreichung weisen die peripheren Lymphozyten von Tieren der hohen Dosisgruppe (250 mg/kg KG und Tag) DNA-Schäden im Comet-Assay auf.

### 5.7 Kanzerogenität

Präpubertäre weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten vom 22. bis zum 28. Lebenstag subkutan 0, 20, 40 oder 80 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag und am 42. Lebenstag 100 mg/kg 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (DMBA) zur Induktion von Mamma-Tumoren. Am 220. Lebenstag erfolgten die Untersuchungen. Eine signifikante Verringerung der DMBA-induzierten Tumorinzidenz ergab sich nur bei 40 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag, und nur bei 40 mg 4-tert-Octylphenol/

## 1942 MAK Value Documentations

**Tab. 5** Genotoxizität von 4-tert-Octylphenol in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konz.-bereich*	Zytotox.°	Ergebnis		Literatur
				-S9	+S9	
<b>Bakterien</b>						
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535	8–5000	ab 200	-	-	ECHA 2013; Sasol Germany 1991
	S. typhimurium TA1537, TA 1538	8–5000	ab 40	-	-	ECHA 2013; Sasol Germany 1991
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	1,6–200	200	n. u.	-	ECHA 2013; OECD 1994
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	1,6–200	ab 25	-	n. u.	
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	0–12 5000	ab 20	-	-	Bayer AG 1982 b
	E. coli WP2 uvr A	125–2000	ab 200 ab 125	n. u.	-	ECHA 2013; OECD 1994 n. u.
<b>Säugetierzellen</b>						
SCE	CHO-K1-Zellen	0,025–0,15 µM	0,15 µM	n. u.	+	Tayama et al. 2008
DNA-Brüche Comet-Assay	CHO-K1-Zellen	0,025–0,15 µM	0,15 µM	n. u.	+	Tayama et al. 2008
CA	V79-Zellen	0,3–2,5 µg/ml	-	-	-	ECHA 2013; Sasol Germany 1994 a
	CHL-Zellen	10–40 µg/ml	-	n. u.	-	ECHA 2013; OECD 1994
	CHO-K1-Zellen	4–16 µg/ml 0,025–0,15 µM	- 0,15 µM	- n. u.	n. u.	Tayama et al. 2008
Genmutation HPRT	CHO-Zellen	0,25–25 µg/ml	-	-	n. u.	ECHA 2013; Sasol Germany 1994 b
		0,25–2,5 µg/ml	-	n. u.	-	ECHA 2013; Sasol Germany 1994 b

\*) sofern nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe auf µg/Platte; n. u. = nicht untersucht

kg KG und Tag kam es in den Mamma-Tumoren zu einer verstärkten Expression des Tumorsuppressors BRCA1 auf mRNA- und Proteinebene und zu einer Verringerung der Expression des Östrogenrezeptors  $\alpha$ . Der Progesteronspiegel war bei allen 4-tert-Octylphenoldosierungen am 220. Lebensstag erhöht (Peng et al. 2009).

Bei 15 Monate alten Donryu-Ratten trat eine signifikant erhöhte Inzidenz an Adenokarzinomen im Uterus von 64% (Kontrolltiere 26%) nur auf, wenn deren Mütter vom 1. bis zum 5. Trächtigkeitstag subkutan 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag bekommen hatten. Bei maternalen Applikationen vom 1. bis zum 15. Trächtigkeitstag war die Tumorzinidenz der Nachkommen mit 36% nicht signifikant erhöht (Yoshida et al. 2002). Da Donryu-Ratten hohe Spontaninzidenzen an Adenokarzinomen aufweisen (Nagaoka et al. 1994) und auch bei der längeren Behandlungsdauer der Muttertiere keine erhöhte Inzidenz an Adenokarzinomen im Uterus der Nachkommen aufgetreten sind, wird diese Studie nicht für eine Bewertung der kanzerogenen Wirkung von 4-tert-Octylphenol herangezogen. Valide Studien zur Kanzerogenität liegen somit nicht vor.

### 5.8 Sonstige Wirkungen

4-tert-Octylphenol hatte bis zu einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  keinen Einfluss auf die Differenzierung der primären Thymozyten von TRC-transgenen oder von MHC-Doppel-Knockout-Mäusen (Iwata et al. 2004).

An Antigen-sensibilisierten NC/Nga-Mäusen wurde gezeigt, dass 4-tert-Octylphenol dosisabhängig die Interleukin-4-Bildung in T-Zellen verstärkte und den IgE-Spiegel im Serum erhöhte. Die induzierte Interleukin-4-Bildung erfolgte über eine stimulierte Calcineurin-abhängige Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF-AT (Lee et al. 2004).

Studien mit menschlichen Nebennierenrinden-Zellen (H295R) ergaben, dass die durch 4-tert-Octylphenol induzierte Hemmung der cAMP-Ausschüttung durch eine Inhibierung der Aktivitäten von CYP11, CYP17 und CYP21B erfolgte (Nakajin et al. 2001).

## 6 Bewertung

4-tert-Octylphenol ist eine endokrin wirksame Substanz, die z. B. an den Östrogenrezeptor bindet, bei Ratten und Mäusen die Spermatogenese und den Östrus beeinträchtigt, Uterus und Ovarien bzw. Hoden und Nebenhoden schädigt und den Metabolismus von Geschlechtshormonen stört. Die empfindlichsten Wirkungen sind eine Verzögerung der Körpergewichtsentwicklung bei Ratten und die starke Augenreizwirkung bei Kaninchen.

**MAK-Wert.** Für die Ableitung eines MAK-Werts liegen keine Daten beim Menschen oder Inhalationsstudien an Tieren vor. Zu einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung kam es nach Verabreichung von 4-tert-Octylphenol mit dem Futter in einer 90-Tage-Studie mit einem LOAEL von 20 mg/kg KG und Tag bei Wistar-Ratten (Bayer AG 1982 a) und in einer Zwei-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit einem NOAEL von 15 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag und einem LOAEL von 150 mg/kg KG und Tag (Tyl et al. 1999). Bei bis zu 150 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag trat keine Beeinträchtigung der Fertilität bei

## 1944 MAK Value Documentations

Sprague-Dawley-Ratten auf (Tyl et al. 1999) und bei bis zu 250 mg/kg KG und Tag keine Gewichtsveränderungen der Geschlechtsorgane bei Wistar-Ratten (Bayer AG 1982 a). Damit kann aus Studien mit oraler Verabreichung ein NOAEL von 15 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag abgeleitet werden. Es ist unklar, ob die Körpergewichtsbeeinträchtigung durch 4-tert-Octylphenol oder durch seine Metaboliten hervorgerufen wird.

Zur oralen Resorption, und damit der systemischen Verfügbarkeit von 4-tert-Octylphenol und seinen Metaboliten, existieren keine Daten. Es zeigten sich sehr große Unterschiede der Bioverfügbarkeit, also der inneren Belastung (AUC) mit nicht metabolisiertem 4-tert-Octylphenol zwischen Sprague-Dawley-Ratten (40%) und Wistar-Ratten (2%), die nicht mit der Toxizität von 4-tert-Octylphenol in den entsprechenden Rattenstämmen korreliert sind. Die Bioverfügbarkeit von nicht metabolisiertem 4-tert-Octylphenol kann daher nicht für eine Umrechnung der oralen Dosis auf eine inhalative Konzentration herangezogen werden. Eine Möglichkeit zur Abschätzung äquipotenter inhalativer und oraler Dosen ergibt sich durch einen Wirkungsvergleich der äußeren inhalativen Dosis mit der äußeren oralen Dosis bei Betrachtung des gleichen Endpunkts, in diesem Fall die Körpergewichtsentwicklung. Da mit 4-tert-Octylphenol keine Inhalationsstudien durchgeführt wurden, bietet sich die Analogie zum strukturähnlichen Bisphenol A an. Bei Bisphenol A war die pro kg KG berechnete äußere äquipotente inhalative Dosis das etwa 0,4-Fache der äußeren oralen Dosis (siehe Abschnitt 3.1.1). Das Verhältnis von 1:0,4 kann der toxikokinetischen Übertragung bei der Berechnung des MAK-Werts zugrunde gelegt werden. Trotz der fehlenden Angaben zur oralen Resorption ist es so möglich, die Verwendung der Daten zur Bioverfügbarkeit zu vermeiden, da zudem nicht bekannt ist, ob die systemische Wirkung auf das nicht metabolisierte 4-tert-Octylphenol oder auf seine Metaboliten zurückgeführt werden muss.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 15 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratten und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), das Wirkungsverhältnis der äußeren inhalativen Dosis zur äußeren oralen Dosis (0,4), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 15 mg/m<sup>3</sup>. Wird berücksichtigt, dass in 28-Tage-Studien der NOAEL für eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung höher liegt (Tabelle 2), kann eine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition nicht ausgeschlossen werden. Die für eine chronische Exposition entsprechende extrapolierte Konzentration (1:2) beträgt 7,5 mg/m<sup>3</sup> (0,9 ml/m<sup>3</sup>). Weil die berechnete Dampfsättigungskonzentration bei einem Dampfdruck von 0,01 hPa für 4-tert-Octylphenol 84 mg/m<sup>3</sup> beträgt, kann der Stoff bei diesem MAK-Wert als Dampf vorliegen, und der MAK-Wert wird in ml/m<sup>3</sup> festgesetzt. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, ergäbe sich entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste) ein MAK-Wert von 0,5 ml/m<sup>3</sup> (4,3 mg 4-tert-Octylphenol/m<sup>3</sup>). Um zu überprüfen, ob Reizwirkungen bei dieser Konzentration möglich sind und da zu 4-tert-Octylphenol Studien zur Reizwirkung am Atemtrakt fehlen, wird abermals vergleichend das

Bisphenol A herangezogen, da 4-tert-Octylphenol wie das Bisphenol A bei Kaninchen im Draize-Test starke nicht reversible Augenschädigungen verursacht und zudem 4-tert-Octylphenol wie Bisphenol A legal als „verursacht schwere Augenschäden“ eingestuft worden ist (ECHA 2013). Bei Bisphenol A hat sich in einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten für lokale Wirkungen am Respirationstrakt eine NOAEC von  $10 \text{ mg/m}^3$  ergeben. Daraus ist für Bisphenol A ein MAK-Wert von  $5 \text{ mg/m}^3$  abgeleitet worden. Daher schützt ein MAK-Wert von  $0,5 \text{ ml 4-tert-Octylphenol/m}^3$  ( $4,3 \text{ mg/m}^3$ ) auch vor Reizwirkungen am Atemtrakt. Bei diesem MAK-Wert stellt sich die Frage, ob 4-tert-Octylphenol noch zu endokrinen Wirkungen beim Menschen führen könnte. Dazu wird ein Wirkstärkevergleich mit dem synthetischen Hormon Ethinylestradiol vorgenommen. Wie im Abschnitt 2.2 dargestellt, ist Ethinylestradiol im Tierversuch mindestens 150 000-fach und bezogen auf die resorbierten inneren Dosen sogar 2 000 000-fach wirksamer als 4-tert-Octylphenol.

In kombinierten Kontrazeptiva sind 20 bis  $50 \mu\text{g}$  Ethinylestradiol enthalten, in inzwischen verbotenen Medikamenten zur Linderung von Beschwerden in der Meno- und Postmenopause wurden täglich zwischen 10 und  $50 \mu\text{g}$  Ethinylestradiol eingenommen (WHO 1997), so dass  $10 \mu\text{g}$  als LOAEL anzusehen sind. Die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol ist 20 bis 80% beim Menschen (NTP 2010). Wird als Durchschnitt 50% angenommen, dann entspricht der äußere LOAEL von  $10 \mu\text{g}$  einer inneren Dosis von  $5 \mu\text{g}$ . Unter der Annahme, dass 4-tert-Octylphenol auch beim Menschen 150 000-fach schwächer wirksam ist als Ethinylestradiol, würde der innere LOAEL beim Menschen  $750 \text{ mg}$  4-tert-Octylphenol pro Tag betragen, sofern für 4-tert-Octylphenol eine 100%ige Resorption nach Inhalation angenommen wird. Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts werden bei  $10 \text{ m}^3$  Atemvolumen  $43 \text{ mg}$  pro Tag aufgenommen. Der ca. 20-fache Abstand vom LOAEL zum MAK-Wert wird als ausreichend groß angesehen.

Der Wirkstärkenvergleich im Tierversuch (Abschnitt 2.2) zeigt, dass 4-tert-Octylphenol mindestens 50 000-fach schwächer wirksam ist als  $17\beta$ -Estradiol.

Die Dosis von  $17\beta$ -Estradiol in einem oralen Kontrazeptivum beträgt  $1,5 \text{ mg}$  (Birkhäuser 2013; Westhoff et al. 2012). Aus dieser Dosis (LOAEL) einschließlich der beschriebenen unerwünschten Wirkungen (Westhoff et al. 2012) lässt sich für den Menschen bei einer oralen Resorption von 5% (DGGG 2009) eine wirksame innere Dosis ( $1,5 \text{ mg} \times 0,05$ ) von  $0,075 \text{ mg}$  pro Tag berechnen. Sofern 4-tert-Octylphenol mindestens 50 000-fach schwächer wirksam ist als  $17\beta$ -Estradiol, ergibt sich daraus ein LOAEL ( $0,075 \text{ mg} \times 50 000$ ) von  $3750 \text{ mg}$  pro Tag. Verglichen mit einer täglichen Aufnahme von  $43 \text{ mg}$  bei Exposition in Höhe des MAK-Werts ist auch dieser Abstand ausreichend groß.

**Spitzenbegrenzung.** Da der MAK-Wert für 4-tert-Octylphenol auf Basis der systemischen Effekte und der vermuteten Reizwirkung abgeleitet wird und sich aus beiden Endpunkten der gleiche MAK-Wert ergibt, erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie I. Erfahrungen beim Menschen zur Reizwirkung fehlen. Analog dem Bisphenol A wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

## 1946 MAK Value Documentations

**Krebserzeugende Wirkung.** Studien zur Kanzerogenität fehlen. Da aber auch keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential aus anderen Studien vorliegen, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

**Keimzellmutagene Wirkung.** 4-tert-Octylphenol war nicht mutagen und nur in zwei Indikatortests mit CHO-Zellen (Schwesterchromatidaustausch und Comet-Assay) positiv. Studien zur keimzellmutagenen Wirkung fehlen. Daher erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Untersuchungen zur Hautresorption von 4-tert-Octylphenol fehlen. Unter der Annahme eines ähnlichen Resorptionsverhaltens wie bei Nonylphenol und ausgehend von der für Nonylphenol in vitro mit Humanhaut ermittelten dermalen Resorptionsrate von 1,27 µg/cm<sup>2</sup> pro Stunde würde für 4-tert-Octylphenol eine Gesamtaufnahme von 2,54 mg bei einer einstündigen Exposition beider Hände und Unterarme (2000 cm<sup>2</sup>) resultieren.

Für 4-tert-Octylphenol wurde eine systemisch tolerable Konzentration von 4,3 mg/m<sup>3</sup> abgeleitet, die nach achtstündiger Exposition bei einem Atemvolumen von 10 m<sup>3</sup> zu einer Aufnahme von 43 mg 4-tert-Octylphenol führen würde. Dieser NOAEL wird durch dermale Resorption unter üblichen Expositionsbedingungen deutlich unterschritten. Daher wird 4-tert-Octylphenol nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des 4-tert-Octylphenols liegen keine klinischen Befunde vor, aber ein negatives Ergebnis in einem Maximierungstest. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar. 4-tert-Octylphenol wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Abraham EJ, Frawley L (1997) Octylphenol (OP), an environmental estrogen, stimulates prolactin (PRL) gene expression. *Life Sci* 60: 1457–1465
- Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabietti F, Funari E (2008) Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environ Int* 34: 984–987
- AERC (Alkylphenols & Ethoxylates Research Council) (2001) p-Nonylphenol pilot pharmacokinetic study in male and female Sprague Dawley rats after a single intravenous or gavage dose. CIIT final report 96049, unveröffentlicht
- Akul Y, Derk RC, Meighan T, Rao KM, Muroso EP (2008) The methoxychlor metabolite, HPTE, directly inhibits the catalytic activity of cholesterol side-chain cleavage (P450<sub>sc</sub>) in cultured rat ovarian cells. *Reprod Toxicol* 25: 67–75
- An BS, Kang SK, Shin JH, Jeung EB (2002) Stimulation of calbindin-D(9k) mRNA expression in the rat uterus by octyl-phenol, nonylphenol and bisphenol. *Mol Cell Endocrinol* 191: 177–186
- An BS, Choi KC, Kang SK, Hwang WS, Jeung EB (2003) Novel calbindin-D(9k) protein as a useful biomarker for environmental estrogenic compounds in the uterus of immature rats. *Reprod Toxicol* 17: 311–319
- Aydoğan M, Korkmaz A, Barlas N, Kolankaya D (2008) The effect of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced brain damages of male rats. *Toxicology* 249: 35–39
- Aydoğan M, Korkmaz A, Barlas N, Kolankaya D (2010) Pro-oxidant effect of vitamin C coadministration with bisphenol A, nonylphenol, and octylphenol on the reproductive tract of male rats. *Drug Chem Toxicol* 33: 193–203



- Baek JI, Yon JM, Lee SR, Jin Y, Kim MR, Ahn B, Hong JT, Choo YK, Lee BJ, Yun YW, Nam SY (2007) Effects of endocrine disrupting chemicals on expression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase mRNA in rat testes. *J Vet Sci* 8: 213–218
- BASF (1981 a) Prüfung der akuten dermalen Toxizität von "Alterungsschutzmittel NV 3" an der Rückenhaut weißer Kaninchen. Gewerbehygiene und Toxikologie, 12.01.81, unveröffentlicht
- BASF (1981 b) Prüfung der Ätzwirkung von "Alterungsschutzmittel NV 3" am Kaninchen nach 4stündiger Einwirkungsdauer. Gewerbehygiene und Toxikologie, 12.01.81, unveröffentlicht
- Baumann A, Fuhrmeister A, Brudny-Kloppel M, Draeger C, Bunte T, Kuhnz W (1996) Comparative pharmacokinetics of two new steroidal estrogens and ethinylestradiol in postmenopausal women. *Contraception* 54: 235–242
- Bayer AG (1982 a) Isooctylphenol. Subchronische toxikologische Untersuchungen an Ratten (Fütterungsversuch über 3 Monate). 16.03.1982, Bayer Bericht Nr. 10733, Bayer AG, Institut für Toxikologie, EPA/OPTS Public file 878213507, Microfiche Nr. 0205841
- Bayer AG (1982 b) Isooctylphenol. Salmonella/Mikrosomen-Test zu Untersuchung auf punktmutagene Wirkung. 14.10.1982, Bayer Bericht Nr. 11209, EPA/OPTS Public file 878213505, Microfiche Nr 0205841
- Bayer AG (1985) Isooctylphenol. Subchronische toxikologische Untersuchungen an Ratten (Fütterungsversuch über 3 Monate). Addendum zu Bericht Nr 10733. Ergänzende histopathologische Untersuchung. 30.07.1985, Bayer Bericht Nr. 13673, Bayer AG, Institut für Toxikologie, unveröffentlicht
- Bendsen E, Laursen S, Olesen C, Westergaard L, Andersen C, Byskov A (2001) Effect of 4-octylphenol on germ cell number in cultured human fetal gonads. *Hum Reprod* 16: 236–243
- Beeler TJ, Gable KS (1993) Activation of Ca<sup>2+</sup> release from sarcoplasmic reticulum vesicles by 4-alkylphenols. *Arch Biochem Biophys* 301: 216–220
- Biegel LB, Flaws JA, Hirshfield AN, O'Connor JC, Elliott GS, Ladics GS, Silbergeld EK, Van Pelt CS, Hurtt ME, Cook JC, Frame SR (1998) 90-day feeding and one-generation reproduction study in Crl:CD BR rats with 17 beta-estradiol. *Toxicol Sci* 44: 116–142
- Birkhäuser M (2013) Orale kombinierte Kontrazeptiva mit Estradiol. *Gynecologie* 5: 1–35
- Blake CA, Ashiru OA (1997) Disruption of rat estrous cyclicity by the environmental estrogen 4-tert-octylphenol. *Proc Soc Exp Biol Med* 216: 446–451
- Blake CA, Boockfor FR (1997) Chronic administration of the environmental pollutant 4-tert-octylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biol Reprod* 57: 255–266
- Blake CA, Boockfor FR, Nair-Menon JU, Millette CF, Raychoudhury SS, McCoy GL (2004) Effects of 4-tert-octylphenol given in drinking water for 4 months on the male reproductive system of Fischer 344 rats. *Reprod Toxicol* 18: 43–51
- Bian Q, Qian J, Xu L, Chen J, Song L, Wang X (2006) The toxic effects of 4-tert-octylphenol on the reproductive system of male rats. *Food Chem Toxicol* 44: 1355–1361
- Bianco M, Mita L, Portaccio M, Diano N, Sica V, De Luca B, Mita DG, Carratelli CR, Viggiano E (2011) Differential accumulation levels in the brain of rats exposed to the endocrine disruptor 4-tert-octylphenol (OP). *Environ Toxicol Pharmacol* 31: 198–204
- Bøgh IB, Christensen P, Dantzer V, Groot M, Thøfner IC, Rasmussen RK, Schmidt M, Greve T (2001) Endocrine disrupting compounds: effect of octylphenol on reproduction over three generations. *Theriogenology* 55: 131–150
- Boockfor FR, Blake CA (1997) Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol Reprod* 57: 267–277
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL (2008) Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 116: 39–44
- Certa H, Fedtke N, Wiegand HJ, Müller AM, Bolt HM (1996) Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in male Wistar rats. *Arch Toxicol* 71: 112–122
- Charles GD, Gennings C, Tornesi B, Kan HL, Zacharewski TR, Bhaskar Gollapudi B, Carney EW (2007) Analysis of the interaction of phytoestrogens and synthetic chemicals: an in vitro/in vivo comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 218: 280–288

## 1948 MAK Value Documentations

- Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, Chen X, Xu B, Qin Y, Lu C, Hang B, Xia Y, Wang X (2013) Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater* 250–251: 115–121
- Dang VH, Choi KC, Jeung EB (2009) Estrogen receptors are involved in xenoestrogen induction of growth hormone in the rat pituitary gland. *J Reprod Develop* 55: 206–213
- DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) (2009) Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, Stand September 2009, Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT), Interdisziplinäre S 3-Leitlinie, AWMF 015/062
- Diel P, Olff S, Schmidt S, Michna H (2002) Effects of the environmental estrogens bisphenol A, o, p'-DDT, p-tert-octylphenol and coumestrol on apoptosis induction, cell proliferation and the expression of estrogen sensitive molecular parameters in the human breast cancer cell line MCF-7. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80: 61–70
- Diel P, Schmidt S, Vollmer G, Janning P, Upmeyer A, Michna H, Bolt HM, Degen GH (2004) Comparative responses of three rat strains (DA/Han, Sprague-Dawley and Wistar) to treatment with environmental estrogens. *Arch Toxicol* 78: 183–193
- Dodge JA, Glasebrook AL, Magee DE, Phillips DL, Sato M, Short LL, Bryant HU (1996) Environmental estrogens: effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 59: 155–161
- Dow Chemical (1973) Battery of acute toxicity tests with cover letter. ROHM and HAAS Company, Testing laboratory: Feed & Drug Res Lab Inc, report no: S782/3508, study no: OTS 84003A, report date: 1973-09-10, Philadelphia, Pennsylvania, USA, unveröffentlicht, Microfiche 205842
- ECHA (European Chemicals Agency) (2011) SVHC Support document, 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, 4-tert-octylphenol, EC number: 205-426-2, CAS number: 140-66-9, Member State Committee, Support Document for identification of 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, 4-tert-octylphenol, as a substance of very high concern because its endocrine disrupting properties cause probable serious effects to the environment which gives rise to an equivalent level of concern,  
<http://echa.europa.eu/documents/10162/17157361-4016-40ff-bc90-ae8e58e9f12b>
- ECHA (2013) Information on registered substances. Dataset on 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol (CAS Number 140-66-9),  
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: 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: 2579,  
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- EU (European Union) (2003) 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A), CAS No: 80-05-7, Risk assessment report, 3rd priority list, Volume 37, Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg
- Fiorini C, Tilloy-Ellul A, Chevalier S, Charuel C, Pointis G (2004) Sertoli cell junctional proteins as early targets for different classes of reproductive toxicants. *Reprod Toxicol* 18: 413–421
- Fotherby K (1996) Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 54: 59–69
- Funabashi T, Nakamura TJ, Kimura F (2004) p-Nonylphenol, 4-tert-octylphenol and bisphenol A increase the expression of progesterone receptor mRNA in the frontal cortex of adult ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol* 16: 99–104
- Furuta M, Funabashi T, Kawaguchi M, Nakamura TJ, Mitsushima D, Kimura F (2006) Effects of p-nonylphenol and 4-tert-octylphenol on the anterior pituitary functions in adult ovariectomized rats. *Neuroendocrinology* 84: 14–20
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC (2005) Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. Endocrine Mimicry and disruption: plasticisers and other environmental chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 244: 31–41
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC (2009) Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett* 189: 67–77

- Goldzieher JW (1990) Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 163: 318–322
- Gregory M, Lacroix A, Haddad S, Devine P, Charbonneau M, Tardif R, Krishnan K, Cooke GM, Schrader T, Cyr DG (2009) Effects of chronic exposure to octylphenol on the male rat reproductive system. *J Toxicol Environ Health A* 72: 1553–1560
- Haavisto TE, Adamsson NA, Myllymäki SA, Toppari J, Paranko J (2003) Effects of 4-tert-octylphenol, 4-tert-butylphenol, and diethylstilbestrol on prenatal testosterone surge in the rat. *Reprod Toxicol* 17: 593–605
- Hamelin G, Charest-Tardif G, Krishnan K, Cyr D, Charbonneau M, Devine PJ, Haddad S, Cooke GM, Schrader T, Tardif R (2009) Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in male and female Sprague-Dawley rats after intravenous, oral, or subcutaneous exposures. *J Toxicol Environ Health A* 72: 541–550
- Hanioka N, Jinno H, Chung YS, Tanaka-Kagawa T, Nishimura T, Ando M (1999) Inhibition of rat hepatic cytochrome P450 activities by biodegradation products of 4-tert-octylphenol ethoxylate. *Xenobiotica* 29: 873–883
- Hanioka N, Jinno H, Chung YS, Nishimura T, Tanaka-Kagawa T, Ando M (2000 a) Effect of 4-tert-octylphenol on cytochrome P450 enzymes in rat liver. *Arch Toxicol* 73: 625–631
- Hanioka N, Tanaka-Kagawa T, Chung YS, Nishimura T, Jinno H, Ando M (2000 b) Changes in hepatic cytochrome P450 enzymes by biodegradation products of 4-tert-octylphenol polyethoxylate in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 64: 804–810
- Hejmej A, Kotula-Balak M, Galas J, Bilińska B (2011) Effects of 4-tert-octylphenol on the testes and seminal vesicles in adult male bank voles. *Reprod Toxicol* 31: 95–105
- Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K (2004) Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* 25: 163–172
- Hernández-Rodríguez G, Zumbado M, Luzardo OP, Monterde JG, Blanco A, Boada LD (2007) Multigenerational study of the hepatic effects exerted by the consumption of nonylphenol- and 4-octylphenol-contaminated drinking water in Sprague-Dawley rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 23: 73–81
- Hong EJ, Choi KC, Jeung EB (2003) Maternal-fetal transfer of endocrine disruptors in the induction of calbindin-D9k mRNA and protein during pregnancy in rat model. *Mol Cell Endocrinol* 212: 63–72
- Hong EJ, Choi KC, Jeung EB (2004) Induction of calbindin-D9k messenger RNA and protein by maternal exposure to alkylphenols during late pregnancy in maternal and neonatal uteri of rats. *Biol Reprod* 71: 669–675
- Hossaini A, Dalgaard M, Vinggaard AM, Pakarinen P, Larsen JJ (2003) Male reproductive effects of octylphenol and estradiol in Fischer and Wistar rats. *Reprod Toxicol* 17: 607–615
- Hung CH, Yang SN, Kuo PL, Chu YT, Chang HW, Wei WJ, Huang SK, Jong YJ (2010) Modulation of cytokine expression in human myeloid dendritic cells by environmental endocrine-disrupting chemicals involves epigenetic regulation. *Environ Health Perspect* 118: 67–72
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Parrella A (2006) Toxicity on crustaceans and endocrine disrupting activity on *Saccharomyces cerevisiae* of eight alkylphenols. *Chemosphere* 64: 135–143
- Isidori M, Cangiano M, Palermo FA, Parrella A (2010) E-screen and vitellogenin assay for the detection of the estrogenic activity of alkylphenols and trace elements. *Comp Biochem Physiol C* 152: 51–56
- Iwata M, Eshima Y, Kagechika H, Miyaura H (2004) The endocrine disruptors nonylphenol and octylphenol exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development. *Immunol Lett* 94: 135–139
- Jones PA, Baker VA, Irwin AJE, Earl LK (1998) Interpretation of the in vitro proliferation response of MCF-7 cells to potential oestrogens and non-oestrogenic substances. *Toxicol In Vitro* 12: 373–382
- Jung YW, Hong EJ, Choi KC, Jeung EB (2005) Novel progestogenic activity of environmental endocrine disruptors in the upregulation of calbindin-D9k in an immature mouse model. *Toxicol Sci* 83: 78–88

## 1950 MAK Value Documentations

- Kim SK, Lee HJ, Yang H, Kim HS, Yoon YD (2004) Prepubertal exposure to 4-tert-octylphenol induces apoptosis of testicular germ cells in adult rat. *Arch Androl* 50: 427–441
- Kim SK, Kim BK, Shim JH, Gil JE, Yoon YD, Kim JH (2006) Nonylphenol and octylphenol-induced apoptosis in human embryonic stem cells is related to Fas-Fas ligand pathway. *Toxicol Sci* 94: 310–321
- Kim SK, Kim JH, Lee HJ, Yoon YD (2007) Octylphenol reduces the expressions of steroidogenic enzymes and testosterone production in mouse testis. *Environ Toxicol* 22: 449–458
- Kim S, An BS, Yang H, Jeung EB (2013) Effects of octylphenol and bisphenol A on the expression of calcium transport genes in the mouse duodenum and kidney during pregnancy. *Toxicology* 303: 99–106
- Korkmaz A, Ahab MA, Kolankaya D, Barlas N (2010) Influence of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced oxidative damages in liver of male rats. *Food Chem Toxicol* 48: 2865–2871
- Kotula-Balak M, Pochec E, Hejmej A, Duda M, Bilinska B (2011) Octylphenol affects morphology and steroidogenesis in mouse tumor Leydig cells. *Toxicol In Vitro* 25: 1018–1026
- Kotula-Balak M, Chojnacka K, Hejmej A, Galas J, Satola M, Bilinska B (2013) Does 4-tert-octylphenol affect estrogen signaling pathways in bank vole Leydig cells and tumor mouse Leydig cells in vitro? *Reprod Toxicol* 39: 6–16
- Krisinger J, Jeung EB, Simmen RC, Leung PC (1995) Porcine calbindin-D9k gene: expression in endometrium, myometrium, and placenta in the absence of a functional estrogen response element in intron A. *Biol Reprod* 52: 115–123
- Khurana S, Ranmal S, Ben-Jonathan N (2000) Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology* 141: 4512–4517
- Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA (1998) Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology* 139: 4252–4263
- Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol Sci* 54: 154–167
- Laws SC, Yavanhaxay S, Cooper RL, Eldridge JC (2006) Nature of the binding interaction for 50 structurally diverse chemicals with rat estrogen receptors. *Toxicol Sci* 94: 46–56
- Lee HR, Choi KC (2013) 4-tert-Octylphenol stimulates the expression of cathepsins in human breast cancer cells and xenografted breast tumors of a mouse model via an estrogen receptor-mediated signaling pathway. *Toxicology* 304:13–20
- Lee MH, Kim E, Kim TS (2004) Exposure to 4-tert-octylphenol, an environmentally persistent alkylphenol, enhances interleukin-4 production in T cells via NF-AT activation. *Toxicol Appl Pharmacol* 197: 19–28
- Li E, Guo Y (2011) Research for the effect of octylphenol on spermatogenesis and proteomic analysis in octylphenol-treated mice testes. *Cell Biol Int* 35: 305–309
- Li J, Ma M, Wang Z (2010) In vitro profiling of endocrine disrupting effects of phenols. *Toxicol In Vitro* 24: 201–207
- Lokind KB, Lorenzen FH, Bundgaard H (1991) Oral bioavailability of 17 beta estradiol and various ester prodrugs in the rat. *Int J Pharm* 76: 177–182
- Kwack SJ, Kwon O, Kim HS, Kim SS, Kim SH, Sohn KH, Lee RD, Park CH, Jeung EB, An BS, Park KL (2002) Comparative evaluation of alkylphenolic compounds on estrogenic activity in vitro and in vivo. *J Toxicol Environ Health A* 65: 419–431
- Majdic G, Sharpe R, O'Shaughnessy P, Saunders P (1996) Expression of cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17-20 lyase in the fetal rat testis is reduced by maternal exposure to exogenous estrogens. *Endocrinology* 137: 1063–1070
- Milligan SR, Balasubramanian AV, Kalita JC (1998) Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute in vivo mammalian assay. *Environ Health Perspect* 106: 23–26
- Moffat GJ, Burns A, Van Miller J, Joiner R, Ashby J (2001) Glucuronidation of nonylphenol and octylphenol eliminates their ability to activate transcription via the estrogen receptor. *Regul Toxicol Pharmacol* 34: 182–187

- Monteiro-Riviere NA, van Miller JP, Simon G, Joiner RL, Brooks JD, Riviere JE (2000) Comparative in vitro percutaneous absorption of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates (NPE-4 and NPE-9) through human, porcine and rat skin. *Toxicol Ind Health* 16: 49–57
- Monteiro-Riviere NA, van Miller JP, Simon GS, Joiner RL, Brooks J, Riviere JE (2003) In vitro percutaneous absorption of nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPE-4 and NPE-9) in isolated perfused skin. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 22: 1–11
- Moody RP, Joncas J, Richardson M, Petrovic S, Chu I (2010) Contaminated soils (III): in vitro dermal absorption of ethylene glycol and nonylphenol in human skin. *J Toxicol Environ Health A* 73: 1021–1031
- Müller S, Schmid P, Schlatter C (1998) Pharmacokinetic behavior of 4-nonylphenol in humans. *Environ Toxicol Pharmacol* 5: 257–265
- Muroño EP, Derk RC (2002) Exposure to octylphenol increases basal testosterone formation by cultured adult rat Leydig cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 81: 181–189
- Muroño EP, Derk RC, de León JH (1999) Biphasic effects of octylphenol on testosterone biosynthesis by cultured Leydig cells from neonatal rats. *Reprod Toxicol* 13: 451–462
- Muroño EP, Derk RC, de León JH (2000) Octylphenol inhibits testosterone biosynthesis by cultured precursor and immature Leydig cells from rat testes. *Reprod Toxicol* 14: 275–288
- Muroño EP, Derk RC, de León JH (2001) Differential effects of octylphenol, 17[beta]-estradiol, endosulfan, or bisphenol A on the steroidogenic competence of cultured adult rat Leydig cells. *Reprod Toxicol* 15: 551–560
- Myllymäki SA, Haavisto T, Vainio M, Toppari J, Paranko J (2005 a) In vitro effects of diethylstilbestrol, genistein, 4-tert-butylphenol, and 4-tert-octylphenol on steroidogenic activity of isolated immature rat ovarian follicles. *Toxicol Appl Pharmacol* 204: 69–80
- Myllymäki SA, Karjalainen M, Haavisto TE, Toppari J, Paranko J (2005 b) Infantile 4-tert-octylphenol exposure transiently inhibits rat ovarian steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein (StAR) expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 59–68
- Nagaoka T, Takeuchi M, Onodera H, Matsushima Y, Ando-Lu J, Maekawa A (1994) Sequential observation of spontaneous endometrial adenocarcinoma development in Donryu rats. *Toxicol Pathol* 22: 261–269
- Nair-Menon JU, Campbell GT, Blake CA (1996) Toxic effects of octylphenol on cultured rat and murine splenocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 139: 437–444
- Nair-Menon JU, Campbell GT, McCoy GL, Blake CA (1999) Interactions between estrogen, tamoxifen, octylphenol, and two polychlorinated biphenyls in murine splenocytes. *Life Sci* 65: 1125–1133
- Nakajin S, Shinoda S, Ohno S, Nakazawa H, Makino T (2001) Effect of phthalate esters and alkylphenols on steroidogenesis in human adrenocortical H295R cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 10: 103–110
- Nie GY, Li Y, Wang J, Minoura H, Findlay JK, Salamonsen LA (2000) Complex regulation of calcium-binding protein D9k (calbindin-D(9k)) in the mouse uterus during early pregnancy and at the site of embryo implantation. *Biol Reprod* 62: 27–36
- Nikula H, Talonpoika T, Kaleva M, Toppari J (1999) Inhibition of hCG-stimulated steroidogenesis in cultured mouse Leydig tumor cells by bisphenol A and octylphenols. *Toxicol Appl Pharmacol* 157: 166–173
- Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M, Takatori S, Kitagawa Y, Hori S, Utsumi H (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J Health Sci* 46: 282–298
- Nishiyama T, Ogura K, Nakano H, Kaku T, Takahashi E, Ohkubo Y, Sekine K, Hiratsuka A, Kadota S, Watabe T (2002) Sulfation of environmental estrogens by cytosolic human sulfotransferases. *Drug Metab Pharmacokinetic* 17: 221–228
- Nomura S, Daidoji T, Inoue H, Yokota H (2008) Differential metabolism of 4-n- and 4-tert-octylphenols in perfused rat liver. *Life Sci* 83: 223–228
- NTP (National Toxicology Program) (1982) NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of Bisphenol A (CAS NO. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC 27709, NTP TR 215, NIH publication No

## 1952 MAK Value Documentations

- 82-1771, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, USA
- NTP (2001) National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA, <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/liason/lowdosepeerfinalrpt.pdf>
- NTP (2010) NTP technical report on the multigenerational study of ethinyl estradiol (CAS NO. 57-63-6) in Sprague-Dawley rats (feed study). National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC 27709, NTP TR 542, NIH publication No 10-5888, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, USA
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (1994) Phenol, 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)-, CAS Nr. 140-66-9, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, CH, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/140669.pdf>
- Othman AI, El-Missiry MA, Koriem KM, El-Sayed AA (2012) Alfa-lipoic acid protects testosterone secretion pathway and sperm quality against 4-tert-octylphenol induced reproductive toxicity. *Ecotoxicol Environ Saf* 81: 76–83
- Paris F, Balaguer P, T  rouanne B, Servant N, Lacoste C, Cravedi JP, Nicolas JC, Sultan C (2002) Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. *Mol Cell Endocrinol* 193: 43–49
- Peng JH, Zhang F, Zhang HX, Fan HY (2009) Prepubertal octylphenol exposure up-regulate BRCA1 expression, down-regulate ERalpha expression and reduce rat mammary tumorigenesis. *Cancer Epidemiol* 33: 51–55
- Pedersen RT, Hill EM (2000) Identification of novel metabolites of the xenoestrogen 4-tert-octylphenol in primary rat hepatocytes. *Chem Biol Interact* 128: 189–209
- Piersma AH (1998) Teratology Society: poster session abstracts. *Teratology* 57: 238–250
- Piersma AH, Verhoef A, Elvers LH, Wester PW (1998) Toxicity of compounds with endocrine activity in the OECD 421 reproductive toxicity screening test. RIVM rapport No.650030, National Institute of Public Health and the Environment, Netherlands
- Pocar P, Augustin R, Gandolfi F, Fischer B (2003) Toxic effects of in vitro exposure to p-tert-octylphenol on bovine oocyte maturation and developmental competence. *Biol Reprod* 69: 462–468
- Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM Jr (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol Sci* 54: 3–18
- Qian J, Bian Q, Cui L, Chen J, Song L, Wang X (2006) Octylphenol induces apoptosis in cultured rat Sertoli cells. *Toxicol Lett* 166: 178–186
- Qin Y, Chen M, Wu W, Xu B, Tang R, Chen X, Du G, Lu C, Meeker JD, Zhou Z, Xia Y, Wang X (2013) Interactions between urinary 4-tert-octylphenol levels and metabolism enzyme gene variants on idiopathic male infertility. *PLoS One* 8: e59398
- Rajapakse N, Silva E, Scholze M, Kortenkamp A (2004) Deviation from additivity with estrogenic mixtures containing 4-nonylphenol and 4-tert-octylphenol detected in the E-SCREEN assay. *Environ Sci Technol* 38: 6343–6352
- Raychoudhury SS, Blake CA, Millette CF (1999) Toxic effects of octylphenol on cultured rat spermatogenic cells and Sertoli cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 157: 192–202
- Rehmann K, Schramm KW, Kettrup AA (1999) Applicability of a yeast oestrogen screen for the detection of oestrogen-like activities in environmental samples. *Chemosphere* 38: 3303–3312
- Routledge EJ, Sumpter JP (1997) Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity. *J Biol Chem* 272: 3280–3288
- Sahambi SK, Pelland A, Cooke GM, Schrader T, Tardif R, Charbonneau M, Krishnan K, Haddad S, Cyr DG, Devine PJ (2010) Oral p-tert-octylphenol exposures induce minimal toxic or estrogenic effects in adult female Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A* 73: 607–622
- Sandoz Chemicals Ltd (1991 a) Phenol, 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl): range-finding acute oral toxicity test in the rat. Project number 47/1578. Sandoz Chemicals Ltd Basel, Schweiz, unveröffentlicht

## 4-tert-Octylphenol 1953

- Sandoz Chemicals Ltd (1991 b) Phenol, 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl): acute dermal irritation test in the rabbit. Project number 47/1579. Sandoz Chemicals Ltd Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Sandoz Chemicals Ltd (1991 c) Phenol, 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl): acute eye irritation test in the rabbit. Project number 47/1580. Sandoz Chemicals Ltd Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Sandoz Chemicals Ltd (1994) Twenty-eight day oral toxicity study in the rat. 30.11.1994, Huntingdon Research Centre Ltd, Huntingdon, Cambridgeshire, England. Bericht Nr. SAZ 464/942419, unveröffentlicht
- Sandoz Chemicals Ltd (1995) 4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)phenol. A reproduction/developmental toxicity screening test. 06.02.1995, Huntingdon Research Centre Ltd, Huntingdon, Cambridgeshire, England. Bericht Nr. SAZ 462/942750 Sandoz, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1984 a) Bericht Nr. 0224. Akute orale Toxizität von Octylphenol PT für Ratten. Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 22.06.1984, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1984 b) Bericht Nr. 0225. Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Octylphenol PT. Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 13.06.1984, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1984 c) Bericht Nr. 0226. Prüfung der akuten Augen- und Schleimhautreizwirkung von Octylphenol PT. Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 19.06.1984, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1988) Bericht Nr. 1197. Prüfung auf hautsensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen von 1,1,3,3, -Tetramethylbutylphenol. Studien Nr. 2290, Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 14.04.1988, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1991) Abschlussbericht AM-91/11. Bestimmung der Mutagenität von Octylphenol PT im Salmonella/Säuger-Mikrosomen-Mutagenitätstest nach Ames Mutagenitätstest nach der Richtlinie 84/449/EWG B.14, Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 16.05.1991, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1994 a) Abschlussbericht CA-94/0125. Metaphase chromosome analysis of Chinese hamster lung (V79) cells treated with Octylphenol PT. Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 28.04.1994, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (1994 b) Abschlussbericht HP-94/0125. In vitro mammalian cell gene mutation assay (HPRT test) with Octylphenol PT. Chemische Werke Hüls, Toxikologie, 22.06.1994, Marl, unveröffentlicht
- Sasol Germany (2010) Chemical safety report, 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenol. 2.11.2010, Sasol Germany GmbH, Hamburg, unveröffentlicht
- Saunders P, Majdic G, Parte P, Millar M, Fisher J, Turner K, Sharpe R (1997) Fetal and perinatal influence of xenoestrogens on testis gene expression. *Adv Exp Med Biol* 424: 99–110
- Sax NI (1984) p-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol. In: *Dangerous properties of industrial materials*, Band 6, Van Nostrand Reinhold Company, New York, USA, 2544
- Schenectady Chemicals Inc (1982) Skin corrosivity evaluation in the rabbit. Testing laboratory: Biodynamics Inc, Division of biology and safety evaluation. Report no.: 4214-82, Report date: 1982-12-30, Schenectady Chemicals Inc, New York, USA, unveröffentlicht
- Sheeler CQ, Dudley MW, Khan SA (2000) Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: activity potentiated by the coactivator RIP140. *Environ Health Perspect* 108: 97–103
- Suiko M, Sakakibara Y, Liu M-C (2000) Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. *Biochem Biophys Res Commun* 267: 80–84
- Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K (2008) Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutat Res* 649: 114–125
- Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Brine DR, Fail PA, Seely JC, Van Miller JP (1999) Two-generation reproduction study with para-tert-octylphenol in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 30: 81–95
- UBA (Umweltbundesamt) (2011) Presseinformationen REACH: Umweltbundesamt rät zur Regulierung von Octylphenol, <http://www.umweltbundesamt.de/presse/presseinformationen/reach-umweltbundesamt-raet-zur-regulierung-von>
- UBA (2012) Informationsportal, Octylphenol und seine Ethoxylate, <http://www.reach-info.de/octylphenol.htm>

## 1954 MAK Value Documentations

- Ulutaş OK, Yildiz N, Durmaz E, Ahabab MA, Barlas N, Çok İ (2011) An in vivo assessment of the genotoxic potential of bisphenol A and 4-tert-octylphenol in rats. *Arch Toxicol* 85: 995–1001
- Upmeier A, Degen GH, Schuhmacher US, Certa H, Bolt HM (1999) Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in female DA/Han rats after single i.v. and oral application. *Arch Toxicol* 73: 217–222
- Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, Sommer W, Bahamondes L, Darney P, Verhoeven C (2012) Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 $\beta$ -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 119: 989–999
- White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG (1994) Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology* 135: 175–182
- WHO (World Health Organization) (1997) Ethinylestradiol. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Poisons Information Monograph 221. Pharmaceutical, <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim221.htm>
- Wright C, Evans AC, Evans NP, Duffy P, Fox J, Boland MP, Roche JF, Sweeney T (2002) Effect of maternal exposure to the environmental estrogen, octylphenol, during fetal and/or postnatal life on onset of puberty, endocrine status, and ovarian follicular dynamics in ewe lambs. *Biol Reprod* 67: 1734–1740
- Wu F, Safe S (2007) Differential activation of wild-type estrogen receptor alpha and C-terminal deletion mutants by estrogens, antiestrogens and xenoestrogens in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103: 1–9
- Wu F, Khan S, Wu Q, Barhoumi R, Burghardt R, Safe S (2008) Ligand structure-dependent activation of estrogen receptor alpha/Sp by estrogens and xenoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 110: 104–115
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K, Takatsuki M (2003) Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology* 183: 93–115
- Yon JM, Kwak DH, Cho YK, Lee SR, Jin Y, Baek IJ, Lee JE, Nahm SS, Choo YK, Lee BJ, Yun YW, Nam SY (2007) Expression pattern of sulfated glycoprotein-2 (SGP-2) mRNA in rat testes exposed to endocrine disruptors. *J Reprod Dev* 53: 1007–1013
- Yoshida M, Katsuda S, Ando J, Kuroda H, Takahashi M, Maekawa A (2000) Subcutaneous treatment of p-tert-octylphenol exerts estrogenic activity on the female reproductive tract in normal cycling rats of two different strains. *Toxicol Lett* 116: 89–101
- Yoshida M, Katsuda S, Takenaka A, Watanabe G, Taya K, Maekawa A (2001) Effects of neonatal exposure to a high-dose p-tert-octylphenol on the male reproductive tract in rats. *Toxicol Lett* 121: 21–33
- Yoshida M, Katsuda S, Tanimoto T, Asai S, Nakae D, Kurokawa Y, Taya K, Maekawa A (2002) Induction of different types of uterine adenocarcinomas in Donryu rats due to neonatal exposure to high-dose p-t-octylphenol for different periods. *Carcinogenesis* 23: 1745–1750
- Yum T, Lee S, Kim Y (2013) Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 48: 912–917
- Zumbado M, Boada LD, Torres S, Monterde JG, Díaz-Chico BN, Afonso JL, Cabrera JJ, Blanco A (2002) Evaluation of acute hepatotoxic effects exerted by environmental estrogens nonylphenol and 4-octylphenol in immature male rats. *Toxicology* 175: 49–62

abgeschlossen am 24.04.2015