

Terpentinöl

[8006-64-2]	Terpentinöl
[80-56-8]	α -Pinen
[127-91-3]	β -Pinen
[79-92-5]	Camphen
[13466-78-9]	δ -3-Caren

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	5 ml/m³ (ppm) \triangleq 28 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption (2016)	H
Sensibilisierende Wirkung (1969)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert	–
-----------------	---

Molmasse	136,24 g/mol (Pinene C ₁₀ H ₁₆)
Siedepunkt bei 1013 hPa	Terpentinöl: 154–170°C (ECHA 2016 a) α -Pinen: 155–156°C (ECHA 2016 c)
Dichte bei 20°C	Terpentinöl: 0,864 g/cm ³ (ECHA 2016 a) α -Pinen: 0,859 g/cm ³ (ECHA 2016 c)
Dampfdruck bei 25°C	Terpentinöl: 26 hPa (ber.) (ECHA 2016 a) α -Pinen: 8,5 hPa (ECHA 2016 c) (–)- α -Pinen: 5,3 hPa (Terpene Consortium 2006)
log K _{OW}	Terpentinöl: 0,8–6,3 (ber. für einzelne Inhaltsstoffe) (ECHA 2016 a) (–)- α -Pinen: 4,487 bei 25°C (ECHA 2016 c)

Löslichkeit	Terpentinöl: bei 20°C 0,048–29 000 mg/l Wasser (ber.) (ECHA 2016 a) (+)- α -Pinen: 0,65 mg/l Wasser (Terpene Consortium 2006) α -Pinen: $\leq 0,04$ mg/l bei 20°C und pH-Wert ca. 8 (ECHA 2016 c)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 5,653 mg/m³ für Pinene	1 mg/m³ \triangleq 0,177 ml/m³ (ppm) für Pinene

Es liegt eine Begründung aus dem Jahr 1996 (Begründung 1996) zur Markierung mit „Sh“ und ein Nachtrag mit einer Einstufung in die Kategorie 3A für Kanzerogene (Nachtrag 2000) vor.

Da die Bedeutung des Initiations-Promotionsmodells an der Mäusehaut von der Kommission bezüglich der Aussage zu einer kanzerogenen Wirkung der Substanz für den Menschen bewertet wurde (Schwarz et al. 2015), erfolgt eine Reevaluierung der Datenlage von Terpentinöl.

Terpentinöl ist eine Mischung verschiedener Terpene und Terpenoide. Die bei ECHA (2016 a) mit der CAS-Nr. 8006-64-2 aufgeführte Mischung enthält vor allem bicyklische Monoterpene wie α -Pinen, β -Pinen und δ -3-Caren und geringere Konzentrationen von monozyklischen Monoterpenen (ECHA 2016 a). Weitere bicyklische Terpene sind Camphen, cis-Pinan und Dihydropinen, zu den monozyklischen Terpenen zählen Limonen, Terpinen, Terpinolen und Phellandren. Diese monozyklischen Terpene haben zwei Doppelbindungen und können durch eine Epoxidbildung etwas anders wirken als die bicyklischen Terpene (Sagunski und Heinzow 2003).

Terpentinöl hat oft die Zusammensetzung ca. **59% α -Pinen, 24% β -Pinen**, 5% Dipenten (Limonen), je 2% β -Phellandren, α -Terpineol und Linalool und je ca. 1% Methylchavicol, cis-Anethol und trans-Anethol (Terpene Consortium 2006). Die Zusammensetzung von aus Kiefern gewonnenem Terpentinöl ist abhängig von der Kiefernart, dem geographischen Standort und der Zeit der Ernte. Terpentinöl besteht in den USA in etwa aus **75–85% α -Pinen** mit variierendem Anteil an β -Pinen (bis zu 3%), Camphen (4–15%), Limonen (5–15%), δ -3-Caren und Terpinolenen (% nicht angegeben) (NIEHS 2002). Für D-Limonen beträgt der MAK-Wert 5 ml/m³, L-Limonen ist dem Abschnitt II b zugeordnet.

Der Hauptinhaltsstoff von Terpentinöl ist mit einem Anteil von 59–85% das α -Pinen. α -Pinen kann als (+)- und (-)- α -Pinen vorliegen. Europäische Kiefern enthalten mehr (-)- α -Pinen, das gemäß seines RD₅₀-Wertes deutlich weniger reizend wirkt als das in amerikanischen Kiefern überwiegend enthaltene (+)- α -Pinen.

Manche der Inhaltsstoffe von Terpentinöl könnten bei der Metabolisierung zu Epoxiden führen, die vermutlich reaktiver sind, aber nicht umfassend untersucht wurden. Daher bezieht sich die Bewertung auf das Terpentinöl und schließt nicht automatisch die Metaboliten der Inhaltsstoffe mit ein.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Ab der niedrigsten untersuchten Konzentration von ca. 100 ml **Terpentinöl**/m³ tritt bei Probanden eine schleimhautreizende Wirkung auf.

In neuen 14-Wochen-Inhalationsstudien mit **α-Pinen** werden an Mäusen bei 100 ml/m³ Hyperplasien im Übergangsepithel der Harnblase und an Ratten bei 400 ml/m³ Lebergewichtserhöhungen ohne histopathologisches Korrelat beobachtet. Bei beiden Spezies tritt bei bis zu 400 ml/m³ keine Reizwirkung am Atemtrakt auf.

Eine kontaktsensibilisierende Wirkung von **Terpentinöl** an der Haut ist bei Mensch und Tier nachgewiesen.

Es liegen keine validen Untersuchungen zur Fertilität und Entwicklungstoxizität mit **Terpentinöl** vor.

Untersuchungen zur Genotoxizität mit **α-** und **β-Pinen**, **Camphen** und **Terpentinöl** in vitro, sowie In-vivo-Mikronukleus-Tests am Knochenmark von Mäusen nach 14-wöchiger Inhalation von **α-Pinen** oder einmaliger Schlundsondengabe von **Camphen** sind negativ.

Es liegen keine Kanzerogenitätsstudien vor. **Terpentinöl** wirkt im Initiations-Promotions-Experiment an der Mäusehaut nach Gabe eines Initiators promovierend, führt aber bei alleiniger Applikation oder in Verdünnungen von bis zu 50% nicht zu Tumoren an der Haut.

2 Wirkungsmechanismus

Es wird vermutet, dass die promovierende Wirkung an der Mäusehaut durch die kumulative Reizwirkung mit resultierender erhöhter Proliferation des Gewebes ausgelöst wird (Nachtrag 2000).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Terpentinöl wird inhalativ gut, aber auch oral resorbiert, im Körper verteilt und reichert sich z. T. vorübergehend in Gehirn und Nieren an (Nachtrag 2000).

In einer Untersuchung nahmen vier Freiwillige einmalig oral 10 mg **α-Pinen** zu sich. Der Urin wurde vor der Exposition untersucht und bis zu 24 Stunden danach gesammelt und analysiert. Bei zwei der Freiwilligen wurde fünf Stunden lang jede Stunde eine Blutprobe genommen und mit GC-MS oder GC-PCI-MS/MS untersucht. Bei keinem der Freiwilligen führte die orale Aufnahme zu gesundheitlichen Beschwerden. Alle berichteten über einen charakteristischen aromatischen Geruch der Ausatemluft, der eine Stunde nach Substanzgabe begann und bis zu drei Stunden anhielt. Zu keinem dieser Zeitpunkte wurde **α-Pinen** im Blut nachgewiesen. Die Hauptmetaboliten Myrtenol, cis- und trans-Verbenol und Myrtenensäure waren in

allen Blutproben nachweisbar mit einer maximalen Konzentration nach ein bis drei Stunden. Die Ausscheidung der Metaboliten mit dem Urin war nach 1,6 Stunden maximal und sank innerhalb von 24 Stunden auf die Höhe der Hintergrundbelastung ab. Die renalen Eliminationsraten lagen zwischen 690 $\mu\text{g/l}$ für Myrtenol und 3200 $\mu\text{g/l}$ für Myrtensäure und die Halbwertszeiten bei 1,4 Stunden für Myrtensäure, 1,5 Stunden für Myrtenol und 1,6 Stunden für Verbenol (Schmidt und Göen 2015).

Die dermale Penetration von Monoterpenen, u. a. α -Pinen und β -Pinen, durch die menschliche Haut wurde im In-vitro-Modell sowohl unter Monoexposition als auch unter Mischexposition untersucht. Dazu wurde exzidierte humane hitzeseparierte Epidermis mit unverdünntem α -Pinen, mit unverdünntem β -Pinen, mit einer Mischung aus α -Pinen, Myrcen und Phenylethanol (1:1:1) oder mit Mischungen aus α -Pinen und Myrcen (1:1), α -Pinen und Phenylethanol (1:1), β -Pinen, Geraniol und Methyleugenol (1:1:1), β -Pinen und Geraniol (1:1) bzw. β -Pinen und Methyleugenol (1:1) exponiert und die Konzentration der Monoterpe in der Akzeptorlösung (Ethanol/Wasser 50/50) bis zu 27 Stunden bestimmt. Dabei wurden für die dermale Penetration von α -Pinen folgende Permeationskoeffizienten (Bereich) erhalten: 4,53–7,33 $\times 10^{-5}$ cm/s für die Mischexposition α -Pinen/Myrcen/Phenylethanol, 9,46–10,6 $\times 10^{-6}$ cm/s für die Mischexposition aus α -Pinen/Myrcen, 4,53–5,69 $\times 10^{-5}$ cm/s für die Mischexposition aus α -Pinen/Phenylethanol und 5,41–7,14 $\times 10^{-5}$ cm/s für die Monoexposition. Für die dermale Penetration von β -Pinen wurden folgende Permeationskoeffizienten bestimmt: 6,56–26,1 $\times 10^{-6}$ cm/s für die Mischexposition β -Pinen/Geraniol/Methyleugenol, 5,16–14,8 $\times 10^{-6}$ cm/s für die Mischexposition aus β -Pinen/Geraniol, 3,09–3,75 $\times 10^{-5}$ cm/s für die Mischexposition aus β -Pinen/Methyleugenol und 4,00–5,31 $\times 10^{-5}$ cm/s für die Monoexposition (Schmitt et al. 2009). Für α -Pinen wird ein durchschnittlicher Permeationskoeffizient von 6,3 $\times 10^{-5}$ cm/s und für β -Pinen einer von 4,7 $\times 10^{-5}$ cm/s angenommen. Für eine Exposition gegenüber einem Terpentinöl, welches 59% α -Pinen (entspricht 590 mg/ml) und 24% β -Pinen (entspricht 240 mg/ml) enthält, resultieren aus den In-vitro-Daten dermale Penetrationsgeschwindigkeiten von 133 mg/cm² und Stunde für α -Pinen bzw. 40,6 mg/cm² und Stunde für β -Pinen. Unter der Annahme einer einständigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 266 g α -Pinen bzw. 81 g β -Pinen entsprechen.

Die Verwendung von hitzeseparierter Epidermis im Vergleich zu dermatomierter Epidermis führt zu einer Überschätzung der Fluxes (z. B. für Coffein Faktor 3; Atrux-Tallau et al. 2007).

In einer weiteren In-vitro-Studie mit Durchflusszellen wurde menschliche Vollhaut mit 500 mg unverdünntem **α -Pinen** bzw. **β -Pinen** auf einer Fläche von 0,65 cm² exponiert. Die Rezeptorphase (10 ml) bestand aus isotonischem Phosphatpuffer, der rezirkuliert und durch ein konstantes Reservoir von 5 ml Methylenchlorid geleitet wurde, um im Wasser gelöstes Terpen zu extrahieren. Die Haut war nur mit der wässrigen Phase in Kontakt. Die Expositionsdauer betrug 1, 2 oder 4 Stunden. Am Ende der Exposition wurde die Applikationsstelle gewaschen und mit Klebebändern das Stratum corneum entfernt. Es konnte keine Penetration in das Methylenchlorid nachgewiesen werden. Nach einer Stunde waren bei α -Pinen 11 $\mu\text{g/cm}^2$ im Stratum corneum und 66 $\mu\text{g/cm}^2$ in der Epidermis nachweisbar. Bei β -Pinen waren im Stratum corneum 40 $\mu\text{g/cm}^2$ und in der Epidermis 89 $\mu\text{g/cm}^2$ nachweisbar. Bei längerer

Exposition stiegen die Konzentrationen in der Epidermis deutlich an, nicht dagegen im Stratum corneum. Aus den in der Epidermis gefundenen Mengen berechnet sich bei einstündiger Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche gegen 59% α -Pinen bzw. 24% β -Pinen eine dermal resorbierte Menge von 78 mg α -Pinen und 43 mg β -Pinen (Cal et al. 2006).

Die Terpene werden überwiegend als Glucuronsäure-Konjugate mit dem Urin ausgeschieden, manche auch unverändert abgeatmet. α - und β -Pinen sowie δ -3-Caren werden nach inhalativer Exposition von Probanden gegen 450 mg Terpentinöl/m³ (80 ml/m³) unter 50 W Arbeitsleistung mit initialen Halbwertszeiten von 3–5 Minuten, mittleren Halbwertszeiten von 33–41 Minuten und terminalen Halbwertszeiten von 25–42 Stunden aus dem Blut eliminiert. Die pulmonale Aufnahme beträgt dabei 60–70% (siehe Nachtrag 2000). Bei Exposition gegen 10 mg α -Pinen/m³ ist die Nettoaufnahme nur 40%, vermutlich aufgrund der Adsorption in der Feuchtigkeit der Atemwege (Falk et al. 1990).

3.2 Metabolismus

Untersuchungen zum Metabolismus sind im Nachtrag 2000 ausführlich beschrieben.

In der oben beschriebenen Untersuchung mit oraler Aufnahme von je 10 mg α -Pinen durch vier Freiwillige erfolgte vor allem eine Oxidationsreaktion an der Methylseitenkette bis hin zur Säuregruppe. Von der verabreichten Dosis wurden 1,5% als Myrtenol, 5,6% als cis-Verbenol, 4,1% als trans-Verbenol und 6,7% als Myrtensäure mit dem Urin ausgeschieden. Von den nicht wiedergefundenen 78% der Dosis könnte ein Großteil abgeatmet worden sein und den aromatischen Geruch in der Ausatemluft hervorgerufen haben. Diese Luft wurde nicht untersucht. Die Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Oxidationsreaktion an der Doppelbindung (Schmidt und Göen 2015).

4 Erfahrungen beim Menschen

Akute Exposition

Wie im Nachtrag 2000 beschrieben, tritt bei acht Probanden bei 50 Watt Belastung ab der niedrigsten untersuchten Konzentration von ca. 450 mg Terpentinöl/m³ (80 ml/m³) eine leichte schleimhautreizende Wirkung (5% der Skala) auf. Außerdem stieg der Atemwegswiderstand von 0,12 auf 0,15 kPa \times s/l signifikant an. Bei ähnlichen Bedingungen wirkte auch in einer anderen Untersuchung eine Exposition gegen 450 mg δ -3-Caren/m³ (80 ml/m³) leicht reizend (10–20% der Skala), bei 225 mg/m³ wurde keine bedeutende Reizwirkung beobachtet. Bei Exposition unter 50 Watt Belastung gegen 225 mg α -Pinen/m³ (40 ml/m³) traten bei acht Freiwilligen keine, bei 450 mg/m³ (80 ml/m³) bei 5/8 Probanden Reizungen (10% der Skala) an Nase und Auge auf (Falk et al. 1990), sodass 40 ml α -Pinen/m³ als akute NOAEC gewertet werden kann.

Wurden acht Probanden innerhalb von 2 Wochen an 4 verschiedenen Tagen jeweils 3 Stunden lang (die Hälfte der Zeit unter 50 W Belastung) gegen 450 mg/m³ (80 ml/m³) eines **Gemisches** aus α -Pinen, β -Pinen und δ -3-Caren (10:1:5) exponiert, war die Anzahl der Makrophagen und Mastzellen in der Bronchialspülflüssigkeit 20 Stunden nach der letzten Exposition um ca. 50% erhöht (Johard et al. (1993); Nachtrag 2000).

Wiederholte Exposition

Bei 5 Beschäftigten einer Schuhcreme-Fabrik traten in den Wintermonaten bei morgendlicher Aufnahme der Tätigkeit in ungenügend gelüfteten Räumen Schwindel- und Trunkenheitsgefühl auf, die sich nach Lüftung des Arbeitsplatzes verringerten. Der Urin wies einen charakteristischen Veilchengeruch und einen erhöhten Gehalt an Glukuronsäure auf. Drei Beschäftigte zeigten eine Cysto-Urethritis und erhöhten Harndrang, zweimal verbunden mit Mikro-Hämaturie und einmal verbunden mit Makro-Hämaturie. Der erhöhte Harndrang wurde insbesondere auf das α -Pinen im Terpentinöl oder auf die direkte Verwendung von (+)- α -Pinen amerikanischer Herkunft zurückgeführt. Die Schuhcreme enthielt außer 65–70% Terpentinöl oder α -Pinen, 7% Testbenzin, 23–24% Paraffine und Wachse, je 0,8% Nigrosin- und Indulinfarbstoffe sowie 0,4% Diphenylamin und 0,3% Parfüm. Eine Belastung mit Anilin aus den Farbstoffen konnte nicht nachgewiesen werden. In Zeiten mit vermehrter Lüftung und einer gemessenen Luftkonzentration von 100–350 mg Terpen/m³ zeigten die Beschäftigten keine Symptome. Angaben zu Dauer und Häufigkeit der Exposition, zur Terpenkonzentration und zu den Konzentrationen der übrigen Komponenten in den ungelüfteten Räumen fehlen, so dass eine Bewertung der Befunde nach wiederholter Exposition nicht möglich ist. Weiterhin wurde Methämoglobinämie beobachtet. Diese könnte den Autoren zufolge auf durch Luft verursachte Oxidationsprodukte (Peroxide) des Terpentinöls zurückzuführen sein (Nürnberger 1967). Andererseits waren im Terpentinöl auch Diphenylamin und Anilinfarbstoffe enthalten, die sowohl die Harnblasenbefunde als auch die Methämoglobinbildung erklären könnten.

Eine Aussage zur NOAEC nach chronischer Exposition ist aufgrund fehlender Angaben nicht möglich.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Wie im Nachtrag 2000 dargestellt, wirken Terpentinöldämpfe beim Menschen schleimhautreizend. Frisch destillierte, nicht oxidierte Terpene (α - und β -Pinen, δ -3-Caren und Limonen) wirken in 70–80%iger Zubereitung in Olivenöl reizend (beobachtet wurden Erytheme und Ödeme), nicht jedoch bei 20–34%igen Lösungen.

Allergene Wirkung

Terpentinöl(e) sind seit 1969 mit „Sh“ markiert, und die kontaktsensibilisierende Wirkung von Terpentinöl wurde im Jahr 1996 nochmals ausführlich bewertet (Begründung 1996). Ein Terpentinöl ist nach wie vor Bestandteil der Standardreihe der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG). Eine 10%ige Terpentinöl-Zubereitung (in Vaseline) führte bei systematischen Untersuchungen in den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) in der ersten Hälfte der 1990er Jahre, bezogen auf die zuvor in anderen Untersuchungen berichteten Häufigkeiten, zu eher geringen und rückläufigen Reaktionsquoten (Begründung 1996). In der Folgezeit war jedoch wiederum ein deutlicher Anstieg der zwar schwankenden, stets aber mehr als 1% betragenden Quoten an positiven Reaktionen zu verzeichnen (Treadler et al. 2000). Zwischenzeitlich fanden sich in den Kliniken des IVDK mit bis zu mehr als 4% auch deutlich höhere Quoten. Es wurde diskutiert, dass hierfür möglicherweise eine generell höhere Exposition gegen terpenoide Substanzen und der daraus resultierenden Kreuzreaktionen auf Terpentinöl ursächlich sein könnten. Langfristig ist für die Reaktionsquoten auf Terpentinöl aber kein eindeutiger Trend ersichtlich (z. B. Schnuch et al. 2008; Uter et al. 2015).

Nur ganz vereinzelt wurde über Fälle von vermuteter allergischer Rhinitis oder allergischem Asthma bronchiale berichtet (Begründung 1996). Seit der Begründung von 1996 ist lediglich ein weiterer Bericht über entsprechende Atemwegsreaktionen auf Terpentinöl verfügbar. Die Autoren berichten über eine Kunstmalerin, bei der sich etwa 5 Jahre nach Nutzung von Balsam-Terpentin als Verdüner für Ölfarben unproduktiver Husten, Dyspnoe und Giemen einstellten. Die Symptome traten jeweils 30 bis 60 Minuten nach Exposition gegen Terpentinöl auf. Pricktests mit ubiquitären Allergenen und Metallsalzlösungen waren unauffällig wie auch Prick-to-Prick-Tests mit den Farben und dem Terpentinöl. Bei der Untersuchung entsprachen forcierte Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, FEV₁) und forcierte Vitalkapazität den Normalwerten. Im bronchialen Provokationstest, bei dem die Patientin im Abstand von 7 Tagen Leinöl, die verwendete Ölfarbe und Terpentinöl jeweils für 30 Minuten auf einem 1 m² großen Brett verstrich, berichtete sie 5 Minuten nach der Exposition gegen Terpentinöl über Brustenge. Nach einer Stunde traten unproduktiver Husten und mäßige Dyspnoe auf. Diagnostisch wurden Giemen und ein Abfall des FEV₁ um 10% festgestellt. Der expiratorische Spitzenfluss (PEF) war bei den Messungen nach 1, 5 und 12 Stunden um 15% verringert. Nach 1 Stunde war das FEV₁ maximal um etwa 15% verringert und nach 4 Stunden beginnend zeigte sich ein erneuter Abfall um schließlich etwa 25% nach 5 Stunden. Einen Tag nach der Provokation mit Terpentinöl, nicht aber nach 4 Stunden, fand sich ein Anstieg des Anteils der Eosinophilen im Sputum von 4% auf 16%. Die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität wurde nach der Provokation nicht überprüft (Dudek et al. 2009).

In einer bereits in der Begründung 1996 aufgeführten, aber nicht näher beschriebenen Publikation wurden die arbeitsplatzbezogenen Atemwegssymptome eines Drehers auf Aerosole eines Kühlschmiermittels zurückgeführt. Provokationstests, bei dem der Patient 30 Minuten lang ein in dem Kühlschmierstoff enthaltenes Terpengemisch („pine oil“) sowie 20 Minuten lang Terpentinöl rührte, führten in einer Sofortreaktion zu einem FEV₁-Abfall von 40% bzw. 37% und jeweils zu einer deutlich

geringer ausgeprägten Spätreaktion. Colophonium, das in dem Kühlschmierstoff als Emulgator enthalten war, wurde 5 Minuten auf 250°C erhitzt und führte zu einem Abfall des FEV₁ um 44%. Nähere Angaben zu den Terpen-Konzentrationen im Kühlschmierstoff und im Aerosol fehlen jedoch (Hendy et al. 1985).

Die neuen Untersuchungen widersprechen nicht der bisherigen Bewertung, dass Terpentinöl kontaktsensibilisierend wirkt.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Neben den im Nachtrag 2000 berichteten Werten werden LC₅₀-Werte für **Terpentinöl** von 13 000 mg/m³ für Sprague-Dawley-Ratten und Albino-Meerschweinchen und 9000 mg/m³ für Swiss-Mäuse angegeben (Terpene Consortium 2006).

Die RD₅₀ für (+)-**α-Pinen** beträgt bei OF1- und NIH/S-Mäusen 1053–1107 ml/m³, die für (+)-**β-Pinen** 1279–1419 ml/m³. Die (–)-**Isomere** wirken deutlich weniger reizend, das (–)-**β-Isomer** ca. um das 4-Fache geringer und das (–)-**α-Isomer** wirkt in diesem Vergleich nicht reizend (Kasanen et al. 1998).

In einer anderen Literaturstelle wird eine RD₅₀ von 1173 ml/m³ für **Terpentinöl** und 1345 ml/m³ für (+)-**δ-3-Caren** bei Mäusen angegeben (Kasanen et al. 1999).

5.1.2 Orale Aufnahme

Neben den im Nachtrag 2000 berichteten Werten sind LD₅₀-Werte für **Terpentinöl** von 3956 mg/kg KG bzw. < 5000 mg/kg KG (Mortalität 6/10) für männliche Wistar-Ratten und 4953 mg/kg KG für weiße Ratten, für **β-Pinen** von 3388 mg/kg KG bei Sprague-Dawley-Ratten und für **Camphen** > 5000 mg/kg KG für Wistar-Ratten angegeben (Terpene Consortium 2006).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Nicht im Nachtrag 2000 aufgeführt ist eine Untersuchung aus dem Jahr 1972, bei der 10 Neuseeländer-Kaninchen okklusiv 24 Stunden lang 2000 mg unverdünntes **Terpentinöl**/kg KG auf die Rückenhaut appliziert wurde. Es zeigten sich keine Anzeichen für systemische Toxizität und kein Tier starb. Bei einem Tier zeigte sich eine mäßige, bei acht Tieren eine leichte Hautrötung am ersten Tag nach der Behandlung. Zum gleichen Zeitpunkt hatten ein Tier ein mittleres und vier Tiere ein leichtes Ödem. Die Ödeme waren nach drei Tagen, die Hautrötungen nach fünf Tagen abgeklungen und bei der Nekropsie zeigten sich keine behandlungsbedingten Befunde. Die dermale LD₅₀ ist größer als 2000 mg/kg KG (ECHA 2016 a). Das Öl bestand aus ca. 59% α-Pinen, 24% β-Pinen, 5% Dipenten, je 2% β-Phellandren, α-Terpineol und Linalool, je 1% Methylchavicol, cis-Anethol und trans-Anethol (Terpene Consortium 2006).

Limit-Tests, bei denen 24 Stunden lang 5000 mg **α-** oder **β-Pinen**/kg KG auf die Rückenhaut von Neuseeländer-Kaninchen aufgetragen wurde, führten zu keinen

Todesfällen (k. A., ob die Hautstelle abgedeckt wurde). Eine analoge Untersuchung mit **Camphen** führte bei 5000 mg/kg KG bei zwei untersuchten Tieren zum Tod (Terpene Consortium 2006).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Es liegen nun Inhalationsstudien im Rahmen des NTP mit **α -Pinen** an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen vor. Die NOAEC betrug bei Mäusen 50 ml/m³ und bei Ratten 200 ml/m³ (ohne Berücksichtigung der speziesspezifischen α -2u-Nephropathie bei den männlichen Ratten ab 25 ml/m³), wobei bei der LOAEC von 100 bzw. 400 ml/m³ bei Mäusen Hyperplasien im Übergangsepithel der Harnblase und bei Ratten verminderte KG-Zunahme und Mortalität beobachtet wurden. Bei beiden Spezies trat bis 400 ml/m³ keine Reizwirkung am Atemtrakt auf (Tabelle 1; ECHA 2016 a; NTP 2006; Terpene Consortium 2006).

Tab. 1. Wirkung von Terpentinöl und seinen Inhaltsstoffen nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Terpentinöl			
Ratte, Long Evans und Sprague Dawley, je Stamm 10 ♂, 10 ♀	30 Tage, 2400 mg/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	von 1964, keine Kontrollgruppe, 2400 mg/m³: Inaktivität, histopathologisch untersuchte Organe: Lunge, Nieren, Leber, Herz, Trachea, Nebennieren, mesenteriale Lymphknoten bei je 3 ♂ u. ♀	Terpene Consortium 2006
Ratte, Sprague Dawley, 10 ♂, 15 ♀	90 Tage, 4800 mg/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	von 1963, keine Kontrollgruppe, 4800 mg/m³: ♂: Inaktivität, ♀: KG-Zunahme ↓, Mortalität (alle Tiere bis zum 23. Expositionstag wegen akuter myocardialer Anoxie) histopathologisch untersuchte Organe: Lunge, Nieren, Leber, Herz, Trachea	Terpene Consortium 2006
Maus, Swiss, 10 ♂, 10 ♀	30 Tage, 2400 mg/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	von 1964, keine Kontrollgruppe, 2400 mg/m³: Inaktivität, histopathologisch untersuchte Organe: Lunge, Nieren, Leber, Herz, Trachea, Nebennieren, mesenteriale Lymphknoten bei je 3 ♂ u. ♀	Terpene Consortium 2006
Meerschweinchen, Englische, 5 ♂, 5 ♀	90 Tage, 4800 mg/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	von 1963, keine Kontrollgruppe, 4800 mg/m³: Inaktivität, histopathologisch untersuchte Organe: Lunge, Nieren, Leber, Herz, Trachea	Terpene Consortium 2006

180 MAK Value Documentations

Tab. 1. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund , Beagle, 1 ♂, 1 ♀	90 Tage , 4800 mg/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	von 1964, keine Kontrollgruppe, 4800 mg/m³ : Ataxie und Inaktivität, histopathologisch untersuchte Organe: Lunge, Nieren, Leber, Herz, Trachea	Terpene Consortium 2006
α-Pinen			
Ratte , Fischer 344, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage , 0, 100, 200, 400, 800, 1600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	keine Ergebnisse veröffentlicht	NTP 2006
Ratte , Fischer 344, 10 ♂, 10 ♀	14 Wochen , 0, 25, 50, 100, 200, 400 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, Reinheit >97%	ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 413, Abwei- chung: keine Dokumentation von Futterver- brauch und manchen Organgewichten, kei- ne Hämatologie, keine ophthalmologische Untersuchung; ab 25 ml/m³ : ♂: LOAEC KG-Zunahme ↓, Nephropathie, hyaline Tröpfchen; ab 50 ml/m³ : ♂: Alanin-Aminotransferase ↓ ohne histopathologisches Korrelat, ♀: abs. u. rel. Lebergew. ↑ ohne Enzymver- änderungen od. histopathologisches Korre- lat; ab 100 ml/m³ : ♂: abs. u. rel. Nierengew. ↑, alkalische Phosphatase ↓ ohne histopatholo- gisches Korrelat; 200 ml/m³ : NOAEC , ab 200 ml/m³ : Alanin-Aminotransferase ↓ ohne histopathologisches Korrelat, ♂: abs. u. rel. Lebergew. ↑ (k. w. A.); 400 ml/m³ : KG-Zunahme ↓, ♀: Mortalität 6/10, Überlebende: leichtes Zit- tern, abs. u. rel. Thymusgew. ↓, rel. Lungen- gew. ↑, Entzündung in Lunge, alkalische Phosphatase ↓ ohne histopathologisches Korrelat, ♂: Sorbit-Dehydrogenase ↓, keine substanzbedingten histopathologi- schen Befunde	ECHA 2016 a; NTP 2006; Terpene Consortium 2006
Maus , B6C3F1, 5 ♂, 5 ♀	14 Tage , 0, 100, 200, 400, 800, 1600 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo	keine Ergebnisse veröffentlicht	NTP 2006

Tab. 1. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, 10 ♂, 10 ♀	14 Wochen , 0, 25, 50, 100, 200, 400 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, Reinheit >97%	ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 413, Abweichung: keine Dokumentation von Futtermittelverbrauch und manchen Organ- gewichten, keine Hämatologie, keine ophthalmologische Untersuchung; 50 ml/m³: NOAEC; ab 100 ml/m³: Hyperplasien im Über- gangsepithel der Harnblase, Graduierung: minimal bis mäßig; ab 200 ml/m³: abs. u. rel. Lebergew. ↑; 400 ml/m³: ♂: abs. u. rel. Thymusgew. ↓	ECHA 2016 a; NTP 2006; Terpene Consortium 2006

abs.: absolut, rel.: relativ, Gew.: Gewicht

5.2.2 Orale Aufnahme

Die 28-tägige Schlundsondengabe von 1000 mg **Camphen**/kg KG und Tag an Wistar-Ratten führte zu erhöhter Salivation, erhöhtem Lebergewicht und einer Zunahme der Vakuolisierung der Hepatozyten. Der NOAEL lag bei 250 mg/kg KG und Tag. Die 28-tägige Schlundsondengabe von 10 mg **Verbenon**/kg KG und Tag an Sprague-Dawley-Ratten zeigte keine substanzbedingte Toxizität (Tabelle 2; Terpene Consortium 2006).

Tab. 2. Wirkung von Terpentinöl-Inhaltsstoffen nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Camphen			
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀	28 Tage , täglich, 0; 62,5; 250; 1000 mg/kg KG u. Tag in Sesamöl, Schlundsonde	von 1991, nach OECD-Prüfrichtlinie 407, ab 62,5 mg/kg KG: ♂: α-2u-Globulin Nierentoxizität; 250 mg/kg KG: ♀: NOAEL; 1000 mg/kg KG: Salivation, Lebergew. ↑ (k. A. ob rel. od. abs.), Vakuolisierung von Hepatozyten	Terpene Consortium 2006
Verbenon			
Ratte, Sprague Dawley, 10 ♂, 10 ♀	28 Tage , täglich, 0; 10 mg/kg KG u. Tag, Schlundsonde	von 2003, nach OECD-Prüfrichtlinie 407, 10 mg/kg KG: NOAEL	Terpene Consortium 2006

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen auch weiterhin nur Daten aus Initiations-Promotions-Versuchen an der Maus vor (siehe Abschnitt 5.7).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die wiederholte dermale Applikation von Terpentinöl an Mäuse führte zu Ulcera. Einzelne Inhaltsstoffe zeigten bei Kaninchen eine Reizwirkung, bei haarlosen Mäusen oder Schweinen nicht (Nachtrag 2000).

In einer In-vitro-Untersuchung an Humanhaut wurden δ -3-Caren, α -Pinen und β -Pinen als reizend bewertet (ECHA 2016 a).

In einer In-vitro-Untersuchung an einem dreidimensionalen Humanhautmodell wurde **α -Pinen** einer Reinheit von 96,6% mit 1,7% Camphen, 1,1% β -Pinen und 0,1% α -Fenchen bei offener 15-minütiger Anwendung von 10 μ l unverdünnter Lösung als reizend bewertet, da der Prozentsatz an überlebenden Zellen unter 50% lag. Die Positivkontrolle führte zu einer Überlebensrate von 18,7%, mit α -Pinen zu 39,6% (ECHA 2016 c). Terpentinöl (Reinheit 100%, CAS-Nr. 70750-57-1) wurde in einer analogen Untersuchung mit „nicht reizend“ bewertet, da die Überlebensrate bei 88,8% lag, die der Positivkontrolle bei 7,4% und die der Negativkontrolle bei 100% (ECHA 2016 b).

5.3.2 Auge

Hierzu lagen für den Nachtrag 2000 keine Daten vor.

Mit α -Pinen wurde keine Augenreizstudie durchgeführt und stattdessen auf die mit β -Pinen und δ -3-Caren verwiesen (ECHA 2016 c).

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 am Auge von Neuseeländer-Kaninchen wirkte 0,1 ml unverdünntes **β -Pinen**, das nicht ausgewaschen wurde, leicht reizend. Es zeigte sich eine leichte Rötung (max. Wert 2 von 4 nach 1 Stunde) und Schwellung (max. Wert 3 von 4 nach 1 Stunde) der Bindehaut. Die Schwellung hatte sich innerhalb von 3 Tagen, die Rötung nach 7 Tagen zurückgebildet. Aufgrund dieser Befunde muss keine Einstufung nach EU-Kriterien erfolgen (ECHA 2016 a).

δ -3-Caren war ebenfalls leicht reizend. Es kam zu einer leichten Rötung (max. Wert 2 von 4 nach 1 Stunde) und Schwellung (max. Wert 3 von 4 nach 1 Stunde) der Bindehaut. Beide Befunde bildeten sich innerhalb von 7 Tagen zurück. Aufgrund dieser Befunde muss keine Einstufung nach EU-Kriterien erfolgen (ECHA 2016 a).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Wie in der Begründung 1996 dargestellt, wirkt Terpentinöl in einem Maximierungstest an Meerschweinchen und δ -3-Caren bei Hausschweinen sensibilisierend.

Für **δ -3-Caren** wurde über positive Befunde im Cumulative Contact Enhancement Test berichtet. Im Falle von **β -Pinen** lieferte ein Local Lymph Node Assay ein positives Ergebnis mit einem EC₃-Wert von 29% (ECHA 2016 a).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen weiterhin keine Untersuchungen vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Im Nachtrag 2000 wurden keine validen Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität berichtet. Auch weiterhin fehlen hierzu valide Studien mit Terpentinöl.

In den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2016 a, b, c) werden Untersuchungen mit einzelnen Inhaltsstoffen des Terpentinöls berichtet. Es handelt sich dabei jedoch nicht um valide Entwicklungstoxizitäts-Studien der Hauptinhaltsstoffe. Daher werden diese Daten nicht zur Bewertung herangezogen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im Nachtrag 2000 wurde beschrieben, dass **α -Pinen** in Salmonella nicht mutagen war. Tests mit **Epoxyden der Pinene** waren fraglich positiv, da nur eine Verdoppelung der Revertanzahl erzeugt wurde.

Inzwischen liegen weitere Untersuchungen vor.

Terpentinöl war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber negativ in den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 bei Konzentrationen von 5 bis 5000 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ gemäß OECD-Prüfrichtlinie 471. Zytotoxizität trat ab 500 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ auf. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2016 a).

In verschiedenen Untersuchungen mit **α -Pinen** in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA97a, TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 bei Konzentrationen von 0,1; 1 bis 1000, 4000 oder 25 000 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ zeigte sich keine mutagene Wirkung. Es wurde jeweils Zytotoxizität beobachtet (Terpene Consortium 2006).

Untersuchungen mit **β -Pinen** in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber an den Salmonella-typhimurium-Stämmen

TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 bei Konzentrationen von 0,01 bis 5 µl/Platte oder 5000 µg/Platte waren negativ (Terpene Consortium 2006).

Keine mutagene Wirkung zeigte sich in Untersuchungen mit **Camphen** in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98 und TA100 bei Konzentrationen von 0,5 bis 300 µl/Platte. Wurde Camphen mit der Schlundsonde an Ratten gefüttert und der 24-Stunden-Urin in der Untersuchung eingesetzt, zeigte der Ether-Extrakt in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in TA100 eine leichte Mutagenität (Terpene Consortium 2006).

Untersuchungen mit **Camphen** in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, UTH8414 und UTH8413 bei Konzentrationen von 10 bis 1000 µg/Platte waren negativ (Terpene Consortium 2006).

Ein UDS-Test an Hepatozyten mit In-situ-Perfusion bei männlichen Sprague-Dawley- oder Fischer-Ratten war bei Konzentrationen von 0,001 bis 10 µl **α-Pinen**/ml negativ. Es trat keine Zytotoxizität auf und die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (Terpene Consortium 2006).

Camphen und **β-Pinen** induzierten keine SCE in CHO-Zellen bei Konzentrationen von 3,3 bis 1000 µM (Terpene Consortium 2006).

Es wurde keine Zunahme an Chromosomenaberrationen mit **Terpentinöl** an humanen Lymphozyten gemäß OECD-Prüfrichtlinie 473 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems im Konzentrationsbereich 0,032 bis 5,0 µl/ml hervorgerufen. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an. Zytotoxizität wurde ab 0,17 µl/ml bei 22-stündiger Expositionszeit beobachtet (ECHA 2016 a).

In einem TK^{+/-}-Test gemäß OECD-Prüfrichtlinie 476 an Maus-Lymphomzellen L5178Y war bis zu 50 µg **Terpentinöl/ml** in An- und bis zu 45 µg/ml in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber nach vier und 24 Stunden negativ. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an. Zytotoxizität trat ab 50 µg/ml in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems auf, sodass keine höheren Konzentrationen getestet werden konnten (ECHA 2016 a).

5.6.2 In vivo

Ein Mikronukleus-Test am Knochenmark männlicher und weiblicher B6C3F1-Mäuse führte nach 14-wöchiger Inhalation von 0, 50, 100, 200 oder 400 ml **α-Pinen**/m³ an 6 Stunden pro Tag und 5 Tagen pro Woche zu keiner Induktion von Mikronuklei (Terpene Consortium 2006).

Ein Mikronukleus-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 474 an NMRI-Mäusen verlief nach einmaliger Schlundsondengabe von 4000 mg **Camphen**/kg KG negativ (Terpene Consortium 2006).

5.7 Kanzerogenität

Wie im Nachtrag 2000 beschrieben, wirkt **Terpentinöl** nach Gabe eines Initiators an der Mäusehaut tumorpromovierend. Wurde Terpentinöl alleine oder in Ver-

dünnungen von bis zu 50% appliziert, führte es im gleichen Untersuchungszeitraum nicht zu Tumoren.

Langzeit-Kanzerogenitätsstudien liegen auch weiterhin nicht vor.

Derzeit wird eine inhalative Kanzerogenitätsstudie mit α -Pinen an Ratten und Mäusen durchgeführt (NTP 2016).

6 Bewertung

Beim Menschen steht die reizende Wirkung von Terpentinöl im Vordergrund. In subchronischen Studien mit Nagern und dem Hauptinhaltsstoff von Terpentinöl, dem α -Pinen, ist der kritische systemische Effekt bei Mäusen die Hyperplasie des Harnblasenepithels.

MAK-Wert. Für die bei Probanden beobachtete Reizwirkung von Terpentinöl liegt keine (sub)chronische NOAEC vor. Valide Tierstudien mit Terpentinöl fehlen. Der Hauptinhaltsstoff von Terpentinöl ist mit einem Anteil von 59–85% das α -Pinen. Mit α -Pinen sind im Rahmen des NTP 14-Wochen-Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen durchgeführt worden, die zur Bewertung herangezogen werden können. α -Pinen kann als (+)- und (-)- α -Pinen vorliegen. Europäische Kiefern enthalten mehr (-)- α -Pinen, das gemäß seines RD_{50} -Wertes deutlich weniger reizend wirkt als das in amerikanischen Kiefern überwiegend enthaltene (+)- α -Pinen. Die NTP-Studie ist ein Worst-Case bezüglich der Reizung, da sehr wahrscheinlich amerikanisches, stärker reizend wirkendes α -Pinen verwendet worden ist. Die NOAEC für Reizwirkung am Respirationstrakt bei Ratten und Mäusen war nach 14-wöchiger Exposition die höchste getestete Konzentration von 400 ml α -Pinen/m³. Die NOAEC für systemische Wirkung beträgt bei Mäusen 50 ml/m³, da bei 100 ml/m³ Harnblasenepithelhyperplasie beobachtet wird. Unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2), der Übertragung des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und der erhöhten Atemtätigkeit des Menschen am Arbeitsplatz (1:2) (Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von α -Pinen ist 12,4, berechnet nach Buist et al. 2012) wird aus der NOAEC von 50 ml/m³ und unter Einbeziehung des Preferred Value Approaches ein MAK-Wert von 5 ml/m³ festgelegt. Dieser MAK-Wert ist deutlich niedriger als die NOAEC von 40 ml α -Pinen/m³ für sensorische Reizwirkung bei Probanden (Falk et al. 1990) und liegt um das 16-Fache unterhalb der LOAEC von 80 ml/m³ für ein Gemisch von α - und β -Pinen und δ -Caren bezüglich Veränderungen der BAL bei akuter Exposition von Probanden (Johard et al. 1993). Daher ist bei 5 ml Terpentinöl/m³ nicht mit Effekten auf den Atemtrakt zu rechnen.

Spitzenbegrenzung. Terpentinöl wird wegen der systemischen Effekte der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Das Zielorgan ist die Harnblase. Die Halbwertszeiten in der Niere sind nicht bekannt. Die mittleren Halbwertszeiten im Blut von Probanden bei Exposition gegen 80 ml/m³ sind zwar unter 45 Minuten, was einen Überschreitungsfaktor von 1 zur Folge hätte (Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011), andererseits ist die Nettoaufnahme bei der geringeren Konzentration von 10 mg α -Pinen/m³ (1,7 ml/m³) nur 40% statt 60% bei 80 ml/m³, so dass ein

Überschreitungsfaktor von 2 beim MAK-Wert von 5 ml/m³ vertretbar ist. Die daraus resultierende Spitzenkonzentration von 10 ml/m³ liegt deutlich unterhalb der NOAEC für sensorische Reizwirkung von 40 ml/m³ und der LOAEC eines synthetischen Terpentins von 80 ml/m³ für alveoläre entzündliche Effekte.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine validen Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität mit Terpentinöl oder einem der Hauptinhaltsstoffe vor. Terpentinöl wird deshalb der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Wie im Nachtrag 2000 beschrieben, wirkt Terpentinöl nach Gabe eines Initiators an der Mäusehaut tumorpromovierend. Wird Terpentinöl alleine appliziert, führt es im gleichen Untersuchungszeitraum nicht zu Tumoren. Weitere Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. Auch gibt es keine Untersuchungen, die im niedrigen Dosisbereich eine spezifische Wirkung durch Terpentinöl an der Haut zeigen. Die Initiations-Promotions-Experimente an der Mäusehaut sind von der Kommission hinsichtlich ihrer Aussagekraft über eine mögliche kanzerogene Wirkung für den Menschen auf Basis der derzeitigen mechanistischen Erkenntnisse bewertet worden (Schwarz et al. 2015). Daraus folgert die Kommission, dass der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung durch Terpentinöl an der Haut beim Menschen als so gering angesehen werden kann, dass Terpentinöl aus der Kategorie 3A entlassen wird.

Keimzellmutagene Wirkung. Die vorliegenden Untersuchungen zur Genotoxizität sind negativ. Es erfolgt auch weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Aus In-vitro-Penetrationsexperimenten mit humaner Epidermis bzw. Vollhaut lassen sich stark divergierende dermal resorbierte Aufnahmemengen von 78 mg bzw. 266 g α -Pinen sowie 43 mg bzw. 81 g β -Pinen unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche gegen Terpentinöl berechnen. Welche der beiden Experimente für die In-vivo-Situation aussagekräftiger ist, ist unklar. Eine 8-stündige Exposition gegenüber dem MAK-Wert (28 mg/m³) würde unter Annahme einer vollständigen Resorption bei 10 m³ Atemvolumen zu einer Aufnahme von 280 mg Terpentinöl führen. Selbst bei Zugrundelegung der jeweils niedrigeren Werte für die dermale Resorption liegt die Aufnahme von α - und β -Pinen über die Haut in Summe bei mehr als 25% der systemisch tolerablen Menge, und Terpentinöl wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Seit der Bewertung der sensibilisierenden Wirkung aus dem Jahr 1996 sind keine Daten hinzugekommen, die eine Änderung der Bewertung erforderlich machen. Es erfolgt daher weiterhin eine Markierung mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“.

7 Literatur

- Atrux-Tallau N, Pirot F, Falson F, Roberts MS, Maibach HL (2007) Qualitative and quantitative comparison of heat separated epidermis and dermatomed skin in percutaneous absorption studies. *Arch Dermatol Res* 299: 507–511
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Cal K, Kupiec K, Sznitowska M (2006) Effect of physicochemical properties of cyclic terpenes on their ex vivo skin absorption and elimination kinetics. *J Dermatol Sci* 41: 137–142
- Dudek W, Wittczak T, Swierczyńska-Machura D, Walusiak-Skorupa J, Pałczyński C (2009) Occupational asthma due to turpentine in art painter—case report. *Int J Occup Med Environ Health* 22: 293–295
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016 a) Information on registered substances. Dataset on turpentine, oil (CAS-Number 8006-64-2), joint submission, first publication 16.03.2011, last modification 08.01.2016, <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>
- ECHA (2016 b) Information on registered substances. Dataset on terpenes and terpenoids, turpentine-oil, α -pinene fraction, oligomers (CAS Number 70750-57-1), joint submission, first publication 25.06.2013, last modification 01.03.2016, <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>
- ECHA (2016 c) Information on registered substances. Dataset on pin-2(3)-ene (CAS Number 80-56-8), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 30.01.2016, <http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>
- Falk AA, Hagberg MT, Lof AE, Wigaeus-Hjelm EM, Wang ZP (1990) Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation. *Scand J Work Environ Health* 16: 372–378
- Hendy MS, Beattie BE, Burge PS (1985) Occupational asthma due to an emulsified oil mist. *Br J Ind Med* 42: 51–54
- Johard U, Larsson K, Löf A, Eklund A (1993) Controlled short-time terpene exposure induces an increase of the macrophages and the mast cells in bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Ind Med* 23: 793–799
- Kasanen J-P, Pasanen A-L, Pasanen P, Liesivuori J, Kosma V-M, Alarie Y (1998) Stereospecificity of the sensory irritation receptor for nonreactive chemicals illustrated by pinene enantiomers. *Arch Toxicol* 72: 514–523
- Kasanen J-P, Pasanen A-L, Pasanen P, Liesivuori J, Kosma V-M, Alarie Y (1999) Evaluation of sensory irritation of δ -3-carene and turpentine, and acceptable levels of monoterpenes in occupational and indoor environment. *J Toxicol Environ Health A* 57: 89–114
- NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) (2002) Turpentine (Turpentine Oil, Wood Turpentine, Sulfate Turpentine, Sulfite Turpentine) [8006-64-2] Review of Toxicological Literature prepared by Haneke KE for NIEHS, February 2002, http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/turpentine_508.pdf
- NTP (National Toxicology Program) (2006) TOX-81: α -Pinene, <http://ntp.niehs.nih.gov/results/path/tablelistings/shortterm/tox099/tox081/>
- NTP (2016) Testing information α -pinene, <https://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-m030014.html>
- Nürnberg F (1967) Terpentinöl-Intoxikation bei Arbeitern einer Schuhcreme-Fabrik verursacht durch d- α -Pinen. *Zentralbl Arbeitsmed* 17: 301–309
- Sagunski H, Heinow B (2003) Richtwerte für die Innenraumluft: Bicyclische Terpene (Leitsubstanz α -Pinen). *Bundesgesundheitsblatt* 46: 346–352, https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/Bicycl_Terpene.pdf
- Schmidt L, Göen T (2015) Human metabolism of α -pinene and metabolite kinetics after oral administration. *Arch Toxicol* DOI 10.1007/s00204-015-1656-9
- Schmitt S, Schaefer UF, Doebler L, Reichling J (2009) Cooperative interaction of monoterpenes and phenylpropanoids on the in vitro human skin permeation of complex composed essential oils. *Planta Med* 75: 1381–1385

188 MAK Value Documentations

- Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Arnold R, Geier J (2008) Klinische Epidemiologie der Kontaktallergien - Das Register und das Überwachungssystem des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Allergo J* 17: 611–624
- Schwarz M, Thielmann HW, Meischner V, Fartasch M (2015) Relevance of the mouse skin initiation-promotion model for the classification of carcinogenic substances encountered at the workplace. *Regul Toxicol Pharmacol* 72: 150–157
- Terpene Consortium (2006) Revised robust summaries for bicyclic terpene hydrocarbons, submitted to the EPA under the HPV Challenge Program by The Flavor and Fragrance High Production Volume Consortia, Washington, DC, USA
- Treudler R, Richter G, Geier J, Schnuch A, Orfanos CE, Tebbe B (2000) Increase in sensitization to oil of turpentine: recent data from a multicenter study on 45,005 patients from the German-Austrian Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 42: 68–73
- Uter W, Fießler C, Gefeller O, Geier J, Schnuch A (2015) Contact sensitization to fragrance mix I and II, to Myroxylon pereirae resin and oil of turpentine: multifactorial analysis of risk factors based on data of the IVDK network. *Flavour Fragr J* 30: 255–263

abgeschlossen am 24.02.2016