

H. Sagunski¹ · E. Roßkamp²

¹ Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg

² Umweltbundesamt, Berlin

Richtwerte für die Innenraumluft: Tris(2-chlorethyl)phosphat

Vorbemerkung

Für die Ableitung von Richtwerten für einzelne Stoffe in der Innenraumluft hat die Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumluftthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und Vertretern der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden 1996 ein Basisschema erarbeitet, das den Rahmen für die Arbeit vorgibt [1]. Die Ad-hoc-AG hat sich dabei darauf geeinigt, dass dieses Schema nicht für die Erarbeitung von Richtwerten für Krebs erzeugende Stoffe gedacht ist. Eine generelle Entscheidung über die Vorgehensweise bei Krebs erzeugenden Stoffen wurde in der Ad-hoc-AG bislang noch nicht getroffen, u. a. deshalb, weil eine verbindliche Festlegung über die zu tolerierende Höhe eines durch kanzerogene Stoffe verursachten Risikos bislang nicht existiert.

In der Praxis kann es trotzdem erforderlich sein, Aussagen auch für Stoffe zu machen, die über ein tierexperimentell vermutetes oder belegtes kanzerogenes Potenzial (EU-Kategorien K 3 oder K 2) verfügen. Dies war in der Vergangenheit z. B. der Fall bei Pentachlorphenol [2]. Auch im Falle von Tris(2-chlorethyl)phosphat, einem als Flammschutzmittel und Weichmacher verwendeten Stoff, der häufig in Innenräumen angetroffen wird, ist aus der Praxis eine starke Nachfrage nach Bewertungsmaßstäben zu verzeichnen. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe hat sich da-

her entschlossen, auch für TCEP Richtwerte abzuleiten. Sie hält dies aus zweierlei Gründen für vertretbar. Einerseits liegen derzeit für TCEP keine Hinweise für eine kanzerogene Wirkung beim Menschen vor, und es gibt insgesamt keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung [3]. Andererseits sind für TCEP eine Reihe nicht-kanzero gener toxischer Effekte bekannt, die als Grundlage für eine Richtwertableitung dienen können [3, 4, 5].

Der Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist bekannt, dass die Verwendung von TCEP rückläufig ist, da der Stoff in steigendem Maße durch Tris(2-chlorpropyl)phosphat (TCPP) ersetzt wird. Sie hat es trotzdem für richtig gehalten, TCEP zu bearbeiten, da für diesen Stoff wesentlich mehr Informationen vorliegen als für mögliche Ersatzstoffe aus derselben Stoffgruppe und er als bereits in die Innenräume gebrachter „Altstoff“ nach wie vor eine wichtige Rolle spielt.

1 Stoffidentifizierung

Systematischer Name:

Tris(2-chlorethyl)phosphat

Synonyme:

Tris(β-chlorethyl)phosphat, TCEP,
TRCP, Phosphorsäuretris
(2-chlorethyl)ester

CAS-Nummer: 115-96-8

EG-Nummer (EINECS): 204-118-5

Kennzeichnung:

N, Xn, R 22, R 40, R 51, R 53

Summenformel: C₆H₁₂Cl₃ O₄P

Strukturformel:

/O-CH₂-CH₂Cl

O=P-O-CH₂-CH₂Cl

\O-CH₂-CH₂Cl

1.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

Molekulargewicht: 285,49 g/mol

Schmelzpunkt: -60°C

Siedepunkt: 351°C bei 1.013 hPa

Dichte: 1,43 g/cm³ bei 20°C

Dampfdruck: <0,1 hPa bei 20°C

Wasserlöslichkeit: 8 g/L bei 20°C

Verteilungskoeffizient:

(log K_{Octanol/Wasser})_{1,7}

Umrechnung: 1 mg/m³=0,086 ppm

bei 25°C, 1 ppm=11,7 mg/m³ bei 25°C

1.2 Stoffeigenschaften und technische Verwendung

TCEP ist eine schwerflüchtige, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit mit einem schwachen Geruch [6]. TCEP wird technisch seit 1929 überwiegend aus Epoxyethan und Phosphoroxidtrichlorid in hoher Reinheit hergestellt [7]. Verunreinigungen des technischen Produktes sind nicht bekannt.

Dr. Helmut Sagunski

Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales,
Umweltbezogener Gesundheitsschutz,
Tesdorpfstraße 8, 20148 Hamburg,
E-Mail: helmut.sagunski@bags.hamburg.de

Mitte der 80er-Jahre betrug die Jahresproduktion in Deutschland 4.000–5.000 Tonnen [7]. In den 90er-Jahren ging der Verbrauch von TCEP zurück (weltweit von 9.000 Tonnen in 1989 auf unter 4.000 Tonnen in 1997 [6]). Für Deutschland wurde 1997 eine Verbrauchsmenge von etwa 500–1.000 Tonnen TCEP geschätzt [8].

TCEP dient zur Minderung der Sprödigkeit von Polyurethanschäumen, z. B. in Möbeln und in der Gebäudeisolierung, sowie zur Herstellung flammwidriger Bauteile in Kraftfahrzeugen oder in Flugzeugen. Ferner wird es speziellen Lacken, Klebern und Anstrichmitteln, in der Folienherstellung und als Sekundärweichmacher für PVC (z. B. in Tapeten) und Polyester zugesetzt. Eine flammhemmende Wirkung erfordert einen TCEP-Anteil von 10–20% im Produkt, während als Weichmacher ein Anteil von etwa bis 5% TCEP ausreicht [9].

2 Exposition

2.1 Innenraum

TCEP ist in Innenräumen weit verbreitet anzutreffen. Bei einer Bestimmungsgrenze von 0,1 µg/g Hausstaub ließ sich TCEP in fast allen von 59 untersuchten Wohnungen nachweisen (Median 1 µg/g, 95. Perzentil 8 µg/g) [10]. Bei Verwendung bestimmter Bauprodukte, wie z. B. TCEP-beschichteter Schallschutzplatten in Schulen oder Kindergärten, fanden sich TCEP-Konzentrationen im Hausstaub (Altstaub) bis 2.200 µg/g [9]. In zwölf Schulen und zwei Kindertagesstätten mit TCEP-beschichteten Akustikdecken betrug die TCEP-Konzentrationen in der Raumluft 0,01–3,9 µg/m³; die TCEP-Konzentrationen in der Raumluft korrelierten signifikant (Pearson-Korrelationskoeffizient $r=0,87$, $p<0,01$) mit den TCEP-Gehalten im Hausstaub [9].

In der Raumluft von 50 westdeutschen Wohnungen lag der Median der TCEP-Konzentration bei 0,01 µg/m³ und das 95. Perzentil bei 0,25 µg/m³ [11]. Hingegen war in 41 ostdeutschen Wohnungen bei einer Bestimmungsgrenze von 0,01 µg/m³ kein TCEP nachweisbar [12]. In der Innenraumluft schwedischer Schulen, Kindertagesstätten und Büros fanden sich mittlere TCEP-Konzentrationen von 0,01–0,25 µg/m³ [13]. Vermutet wurde ein Einfluss elektronischer Geräte, z. B. Computer [14].

Außenluft in Deutschland weist unter 0,001 µg TCEP/m³ auf [9] und trägt damit nicht wesentlich zur Innenraumbelastung mit TCEP bei. Dies deckt sich mit Angaben aus Japan über TCEP-Konzentrationen in der Außenluft von 0,002–0,005 µg/m³ [15].

Angaben zur Exposition gegenüber TCEP am Arbeitsplatz wurden nicht gefunden.

2.2 Lebensmittel und Trinkwasser

Untersuchungen zum Vorkommen von TCEP in Lebensmitteln in Deutschland sind nicht bekannt. In Trinkwasserbrunnen Mecklenburg-Vorpommerns konnte TCEP in zwei von 573 Proben oberhalb der Nachweisgrenze von 0,01 µg/L mit Gehalten von 0,05 und 0,18 µg TCEP/L nachgewiesen werden [16]. Nach nordamerikanischen und japanischen Untersuchungen wiesen Lebensmittel und Trinkwasser sporadisch TCEP-Verunreinigungen in der Größenordnung bis 0,1 µg/g bzw. bis 0,05 µg/L auf [10].

2.3 Interne Exposition

Angaben zur derzeitigen inneren Belastung des Menschen durch TCEP oder seine Abbauprodukte liegen nicht vor. Anfang der 80er-Jahre konnte kein TCEP im Fettgewebe von 16 verstorbenen Kanadiern (Nachweisgrenze <0,001 µg/g) nachgewiesen werden [17]. Bei 46 US-amerikanischen Patienten, denen 1982 im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs Fettgewebeprobe entnommen worden waren, fand sich nur in einer Probe 0,2 µg TCEP/g Fett (Nachweisgrenze <0,04 µg/g) [18].

3 Toxikokinetik

TCEP wird von Ratten und Mäusen nach oraler Gabe und von Ratten nach inhalativer Exposition gut resorbiert und innerhalb weniger Stunden vor allem in Niere, Leber und Gehirn verteilt [19, 20]. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit und im Lebermetabolismus von TCEP werden für die bis doppelt so hohe TCEP-Plasmakonzentration bei weiblichen Ratten im Vergleich zu den männlichen Tieren 5–30 min nach oraler Gabe von 175 mg TCEP/kg KG verantwortlich gemacht [5, 21].

Bis(2-chlorethyl)carboxymethylphosphat stellt bei Ratten und Mäusen das Hauptabbauprodukt dar. Daneben konnten Bis(2-chlorethyl)hydrogenphosphat, Bis(2-chlorethyl)-2-hydroxyethylphosphat-glucuronid, 2-Chlorethanol und Thiodiessigsäure identifiziert werden [21, 22, 23].

Die Elimination von TCEP erfolgt zweiphasig. Nach einmaliger oraler Verabreichung scheiden Ratten und Mäuse 75–90% über den Urin und einen geringen Teil (um 10%) über den Stuhl aus. Der Metabolismus verläuft in beiden Spezies ähnlich, jedoch erfolgt die Elimination innerhalb der ersten 4–8 h bei Mäusen dreimal schneller als bei Ratten. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma bzw. aus den Blutzellen beträgt bei Ratten 3,4 bzw. 3 h für die erste und 1,8 bzw. 10,8 Tage für die zweite Phase [24]. Auch aus den Geweben verläuft die Elimination zweiphasig; mit einer zweiten Phase von 3,6 Tagen Halbwertszeit dauerte die Ausscheidung aus dem Fettgewebe von Ratten am längsten [19].

4 Wirkungen

Toxikologische Daten zu TCEP beschränken sich auf tierexperimentelle Studien. TCEP schädigt vor allem das Nervensystem, und die Niere und weist ein reproduktionstoxisches sowie Krebs erzeugendes Potenzial auf. Beobachtungen am Menschen oder epidemiologische Untersuchungen zur Wirkung von TCEP liegen offenbar nicht vor.

4.1 Neurotoxizität

Wie andere Organophosphorsäureester hemmt auch TCEP Cholinesterasen. Nach einmaliger oraler Gabe von 14.200 mg TCEP pro kg Körpergewicht an einjährige Weiße Leghorn-Hennen nahm die Aktivität der Plasma-Cholinesterase auf 13% der Ausgangsaktivität ab; die Aktivität der sog. neurotoxischen Esterase im Gehirn sank auf 70%¹ [25].

Nach einer einmaligen Schlundsondengabe von 500 und 1.500 mg TCEP/kg KG bei Sprague-Dawley-Ratten sank die Aktivität der Serum-Acetylcholinesterase (AChE) nach 8 h bei den männlichen

¹ Als Hinweis auf eine mögliche verzögerte Neurotoxizität wird ein Absinken der Aktivität der sog. neurotoxischen Esterase im Gehirn auf 25% angesehen [26].

Tieren auf 50% bzw. 34% und bei den weiblichen Tieren auf 9% bzw. 4% des Ausgangswertes [26]. In einem Folgeversuch mit sechs Gruppen zu je vier weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde die Acetylcholinesterase-Aktivität im Serum vor der Schlundsondengabe von 0, 15, 50, 150, 500 oder 1.500 mg TCEP/kg KG und 4 h danach gemessen. Die Ratten zeigten eine dosisabhängige Senkung der Aktivität der Serum-Acetylcholinesterase; als ED₅₀ nach 4 h wurde eine Dosis von 250 mg TCEP/kg abgeschätzt. Hingegen blieb die Aktivität der Gehirns-Acetylcholinesterase über den ganzen untersuchten Dosisbereich unverändert [26]. Bei subchronischer oraler Gabe (Schlundsonde) von 175 bzw. 350 mg TCEP/kg KG täglich über 16 Wochen sank die Acetylcholinesterase-Aktivität im Serum auch bei weiblichen Fischer-344/N-Ratten auf 75% bzw. 59% der Kontrollgruppenaktivität. Bei den männlichen Ratten sowie bei Mäusen blieb die Serum-AChE unbeeinflusst [4].

Der durch die AChE-Hemmung hervorgerufene Acetylcholin-Überschuss zeigt sich auch in einer erhöhten Krampfneigung. Erwachsene weibliche Fischer-344-Ratten wiesen 60–90 min nach einer einmaligen Schlundsondengabe von 275 mg TCEP/kg KG eine motorische Übererregung mit Auftreten von Krämpfen auf. Histologisch zeigte sich 7 Tage später ein massiver Verlust von Pyramidenzellen im CA1-Gebiet des Hippokampus. Schwächer ausgeprägte Effekte fanden sich in den CA3- und CA4-Arealen des Hippokampus sowie in den Körnerzellen des Gyrus dentatus [27].

In einem weiteren Versuch wurde der Einfluss von TCEP auf die Lernfähigkeit erwachsener weiblicher F344-Ratten geprüft. Drei Wochen nach einmaliger Gabe von 275 mg TCEP/kg KG per Schlundsonde zeigten sich bei zwei von neun Aufgaben signifikante Verschlechterungen der räumlichen Gedächtnisleistung. Deutliche, in zwei von vier Tests signifikante Verschlechterungen fielen bei der Anwendung des erworbenen Wissens auf. Da der Hippokampus am Lernen und an der Gedächtnisentwicklung beteiligt ist, vermuten die Autoren einen Zusammenhang der gefundenen Lern- und Gedächtnisstörungen mit den histologisch belegten Schädigungen im Hippokampus [27].

An männlichen ICR-Mäusen wurde der Einfluss von TCEP auf die spontane

motorische Aktivität geprüft. Zehn Minuten nach einmaliger i.p.-Gabe von 200 mg TCEP/kg nahm die motorische Aktivität zu, nach 20–30 min zeigten sich leichte Krämpfe. Als Wirkungsmechanismus wurde eine antagonistische Wirkung von TCEP auf die γ -Aminobutansäure-(GABA-)Rezeptoren gefunden [28].

In einer über 103 Wochen angelegten Studie an jeweils 50 männlichen und 50 weiblichen acht bis zehn Wochen alten Fischer-344/N-Ratten fanden sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach einer täglichen Gabe (in Maisöl mit der Schlundsonde verabreicht) von 88 mg TCEP/kg KG an fünf Tagen der Woche neben anderen Effekten (s. Abschnitt 4.2 und 4.4) bei mehr als einem Drittel der weiblichen Ratten weit verteilt über die graue und weiße Masse des Hirnstamms und der Hirnrinde signifikante degenerative bzw. nekrotische Veränderungen an den Neuronen und Gliazellen des ZNS (Gliosis, Hämorrhagien mit Einlagerung von Hämosiderin). Gleichartige, aber deutlich weniger ausgeprägte Effekte wurden auch bei den männlichen Tieren beobachtet. Die Dosis-Wirkungskurve verläuft recht steil: Bei einer Dosis von 44 mg TCEP/kg KG zeigten sich im Vergleich zur unbehandelten Gruppe keine relevanten Effekte [5].

Bei einer entsprechend durchgeführten oralen Langzeituntersuchung an acht bis neun Wochen alten B6C3F₁-Mäusen traten bei einer täglichen Dosis von 175 bzw. 350 mg TCEP/kg KG an fünf Tagen der Woche keine Anzeichen von Neurotoxizität auf [5].

4.2 Nephrotoxizität

In der im vorigen Abschnitt zitierten oralen Langzeitstudie über 103 Wochen an Fischer 344/N-Ratten war im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den männlichen Tieren in der Dosisgruppe mit 44 mg TCEP/kg-Dosisgruppe die Anzahl fokaler Hyperplasien des Tubulusepithels der Niere leicht (2/50) und in der Gruppe mit 88 mg TCEP/kg signifikant (24/50) erhöht. Bei den weiblichen Ratten war diese Wirkung weniger stark, jedoch auch noch signifikant ausgeprägt [5].

In der ebenfalls in Abschnitt 4.1 vorgestellten oralen Langzeitstudie an B6C3F₁-Mäusen traten bei einer Dosis per Schlundsonde von 175 bzw. 350 mg/kg KG über 103 Wochen dosisabhängig und bereits ab der unteren Do-

sierung bei beiden Geschlechtern in der Niere im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger Karyomegalien auf (männlich: 175 mg/kg; 16/50; 350 mg/kg; 39/50; weiblich: 5/50 bzw. 44/50). Nierenhyperplasien nahmen dagegen auch in der höchsten Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nur marginal zu [5].

Bei Swiss-CD-1-Mäusen (Details s. Abschnitt 4.3) war in der Dosisgruppe mit 700 mg TCEP/kg bei männlichen und weiblichen Tieren das relative Nierengewicht erniedrigt. Histopathologisch fanden sich minimal bis gering ausgeprägte Zellvergrößerungen des Nierentubulusepithels [29].

4.3 Reproduktionstoxizität

TCEP wurde hinsichtlich seines Potenzials zur Störung der Fertilität wie auch der fötalen Entwicklung untersucht. In einer Mehrgenerationstudie erhielten männliche und weibliche Swiss-CD1-Mäuse mit der Schlundsonde 175, 350 bzw. 700 mg TCEP/kg KG täglich sieben Tage lang vor der Paarung und danach über einen Zeitraum von 98 Tagen [29]. TCEP-bedingte klinische Vergiftungssymptome zeigte keines der behandelten Tiere.

Bei den Mäusen der F₀-Generation war die Anzahl der Würfe pro Paar vermindert: Im Vergleich zur Kontrolle war in der Gruppe mit 350 mg TCEP/kg die Anzahl der Paare mit fünf Würfen und in der Gruppe mit 700 mg TCEP/kg die Anzahl der Paare mit zwei oder mehr Würfen signifikant erniedrigt. In der Gruppe mit 700 mg TCEP/kg war die kumulative Zeitspanne bis zum Werfen des zweiten und dritten Wurfs gegenüber der Kontrolle deutlich verlängert. Ab 350 mg TCEP/kg war die Zahl der lebenden Jungtiere pro Wurf dosisabhängig verringert; keines der Jungtiere der Gruppe mit 700 mg TCEP/kg überlebte bis zum vierten Tag nach der Geburt. Bei der Nekropsie der mit 700 mg TCEP/kg behandelten männlichen F₀-Tiere war das relative Testesgewicht erniedrigt; die Konzentration und Motilität der Spermien war beeinträchtigt, zugleich wurde ein erhöhter Anteil abnormaler Spermien nachgewiesen. Bei den behandelten weiblichen Tieren der F₀-Generation war das durchschnittliche Ovargewicht erhöht; der Östruszyklus der Tiere blieb jedoch unbeeinflusst [3].

Im Alter von 74 Tagen wurden die F₁-Tiere der Kontrollgruppe sowie der

175 mg TCEP/kg-Gruppe und der 350 mg/kg-Gruppe verpaart. Der Anteil männlicher Jungtiere der F₂-Generation war bereits in der niedrigen Dosis signifikant verringert. In der Gruppe mit 350 mg TCEP/kg waren die Zahl der Jungtiere pro Wurf signifikant und die Trächtigkeits- und Fertilitätsrate leicht, aber nicht signifikant erniedrigt. Spermienanzahl und -motilität, der Anteil abnormaler Spermien sowie der Östruszyklus blieben unbeeinflusst [29]. TCEP wirkte in dieser Studie auf Mäuse beider Generationen eindeutig fertilitätsschädigend.

In einer 90-Tage-Studie an B6C3F₁-Mäusen wurde die Wirkung von 44, 175 und 700 mg TCEP/kg KG (Schlundsondengabe) auf Spermien und Hodengewicht oder die Vaginalzytologie untersucht. In der höchsten Dosisgruppe kam es zu einer signifikanten Verringerung des Hodengewichts und der Spermien-dichte. Die Anzahl abnormer Spermien stieg um mehr als das Doppelte. Bei den weiblichen Tieren war der Zyklus nach Gabe von 44 und 175 mg TCEP/kg verlängert [30]. Die bei den männlichen Mäusen beobachteten Effekte zeigten sich auch in einer 90-Tage-Studie (Dosisgruppen: 22, 88 und 175 mg/kg KG) bei männlichen Ratten nach Gabe von 175 mg TCEP/kg KG. Bei den weiblichen Ratten war der Östruszyklus nicht verlängert [30].

Nach Schlundsondengabe von 50, 100 und 200 mg TCEP/kg KG an trächtige Wistar-Ratten (7.–15. Trächtigkeitstag) traten bei den Feten ab 100 mg/kg leichte embryotoxische Effekte in Form vermehrter zervikaler Rippen und Brustbeinvariationen und bei 200 mg/kg vermehrt Lumbalrippen und gespaltene Sakralbögen auf [31]. Aufgrund des Fehlens genauer Angaben zur Studiendurchführung ist die Validität dieser Studie fraglich. In Verhaltenstesten zeigten die männlichen Jungtiere der Gruppe mit 200 mg/kg Abweichungen von der Norm; das relative Hypophysengewicht (bezogen auf das Gehirngewicht) war bei den Jungtieren dieser Dosisgruppe um 20% erniedrigt. Da bei den Muttertieren 200 mg TCEP/kg KG zu einer verminderten Futteraufnahme und einer erhöhten Sterblichkeit (7/30) führten, liegt diese Dosis schon im maternaltoxischen Bereich.

In einer ebenfalls unzureichend dokumentierten und ausgewerteten Studie

wurden gonadotoxische Effekte nach viermonatiger ganztägiger Inhalation von 0,5 und 1,5 mg TCEP/m³ mitgeteilt [32]. In der gegenüber 1,5 mg TCEP/m³ exponierten Gruppe nahm die Anzahl beweglicher Spermatozoen ab. In beiden Dosisgruppen wurden im Unterschied zur Vergleichsgruppe morphologisch veränderte Spermien beschrieben. Quantitative Angaben fehlen.

Insgesamt lässt sich eine Fertilitätsschädigung durch TCEP hinreichend belegen, nicht jedoch eine teratogene Wirkung.

4.4 Kanzerogenität und Gentoxizität

Zur Frage einer Krebs erzeugenden Wirkung liegen vier Studien vor: eine orale Langzeitstudie an der Ratte und zwei orale Langzeitstudien an der Maus sowie eine Mausstudie mit dermalen Applikation.

In der bereits in Abschnitt 4.1 beschriebenen oralen Langzeitstudie über 103 Wochen an Fischer-344/N-Ratten [5] war bei den männlichen Tieren in der Niere die Anzahl fokaler Hyperplasien des Tubulusepithels und Tubulusadenome ab 44 mg TCEP/kg dosisabhängig signifikant erhöht. Bei den weiblichen Ratten war diese Wirkung weniger stark ausgeprägt, jedoch ebenfalls signifikant. Ein Nierenkarzinom trat bei den männlichen Tieren jeweils in der hohen Dosisgruppe und in der Kontrollgruppe auf. Ferner fand sich eine leicht erhöhte, aber nicht signifikante Inzidenz von Schilddrüsenadenomen bei den männlichen und weiblichen Tieren sowie bei den weiblichen Tieren eine signifikante Zunahme von Schilddrüsenkarzinomen. Die zusätzlich beobachtete signifikante Zunahme von Leukämiezellen bei beiden Geschlechtern wurde von den Autoren als nicht substanzspezifisch gewertet, da die Inzidenz im Rahmen historischer Kontrollen lag, keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennbar und die Latenzzeit bis zum Auftreten der Leukämie im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht verringert war. Die Überlebenszeit der weiblichen und männlichen Tiere der Gruppe mit 88 mg TCEP/kg war auf 53% bzw. auf 69% im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Bei den weiblichen Ratten dieser Dosisgruppe zeigte sich auch eine signifikante Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Alaninaminotransferase [5].

An der Maus liegen zwei orale Langzeitstudien vor. Sc1:ddY-Mäuse erhielten TCEP 18 Monate lang mit dem Futter in Dosierungen von 17, 86, 430 und 2.143 mg/kg KG. Die höchste Dosis war systemisch toxisch: Die Gewichtszunahme war verlangsamt und das Überleben reduziert. Bei den männlichen Tieren der zweithöchsten und höchsten Dosisgruppe wurden eine leichte bzw. signifikante Zunahme an Nierenzelladenomen (2/47 bzw. 9/50) und an Nierenzellkarzinomen (3/37 bzw. 32/50) sowie eine signifikante Zunahme an Leberzelladenomen (10/47 bzw. 16/50) und eine nicht-signifikante Zunahme von Leberzellkarzinomen (2/47 bzw. 3/50) beobachtet. In den beiden niedrigen Dosisgruppen wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede beobachtet. Bei den weiblichen Tieren fanden sich ab der zweithöchsten Dosis eine signifikante Zunahme an Leukämien und bei der höchsten Dosis eine erhöhte, aber nicht-signifikante Inzidenz von Papillomen sowie Plattenepithelkarzinomen des Vormagens. Ferner war die Anzahl von Adenomen der Harder-Drüsen erhöht [33].

In einer oralen Langzeitstudie an B6C3F₁-Mäusen traten bei einer Dosis von 175 bzw. 350 mg/kg KG über 103 Wochen per Schlundsonde bereits bei der unteren Dosierung bei beiden Geschlechtern zwar die schon in Abschnitt 4.1 erwähnten signifikant gehäuften Effekte an der Niere auf (Karyomegalien), aber keine signifikante Häufung von Hyperplasien oder Adenomen [5].

Nach dermalen Applikation von TCEP (5 bzw. 50% in Ethanol) an Sc1:ddY-Mäusen über 18 Monate konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine erhöhte Tumorzinzidenz festgestellt werden [34]. Die Prüfung der initiierenden und promovierenden Wirkung von TCEP an der Haut neun Wochen alter weiblicher Swiss-Mäuse ergab ebenfalls keinen Hinweis auf eine Krebs erzeugende oder tumorpromovierende Wirkung von TCEP [35].

Insgesamt belegen die Ergebnisse ein tumorauslösendes Potenzial von TCEP. Allerdings ist der Mechanismus der Tumorigenität bislang nicht bekannt. Eine metabolische Aktivierung von TCEP durch Glutathion konnte ebenso ausgeschlossen werden wie eine relevante Bildung von $\alpha_2\mu$ -Globulin [36].

Zur Frage der Gentoxizität von TCEP wurden diverse Studien durchge-

führt. In sechs In-vitro-Untersuchungen an S.-typhimurium-Stämmen mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von TCEP. Lediglich in einer Studie zeigten zwei von fünf Stämmen (TA 100, TA 1535) nach Aktivierung Mutagenität [3].

Auch die am *Saccharomyces-cerevisiae*-Stamm D 4, an Maus-Lymphoma-Zellen, an CHO-Zellen sowie an Lungenfibroblasten (V79-Zellen) des Chinesischen Hamsters durchgeführten Tests mit TCEP erbrachten negative Ergebnisse [3]. Ein anderer Test an V79-Zellen ergab einen signifikanten Anstieg der Schwesterchromatidaustauschrate [35]. Aufgrund methodischer Mängel kommt dieser Untersuchung jedoch eine verminderte Aussagekraft zu.

Eine DNA-Bindung von TCEP konnte in vitro bei einer TCEP-Konzentration von 5 mM und einer Inkubationszeit von 3 h nicht gefunden werden [37].

In In-vivo-Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* erwies sich TCEP nicht als gentoxisch. Zwei an Mäusen durchgeführte Mikronukleus-Teste verliefen negativ, während ein dritter fraglich positive Ergebnisse erzielte [35].

Drei Zelltransformationstests an Embryonalzellen des Syrischen Hamsters, an C3H10T1/2-Zellen sowie an BALB/3T3-Mäusezellen ergaben ein positives, ein negatives sowie ein positives Ergebnis mit unklarer Validität [38].

Angesichts der negativen Ergebnisse in sechs von sieben Salmonella/Mikrosomen-Tests und der Ergebnisse der in vitro an Säugerzellen durchgeführten Tests und der in vivo durchgeführten Untersuchungen lässt sich keine Gentoxizität von TCEP begründet belegen [3, 39].

4.5 Geruchswahrnehmung

Hierzu wurden keine Angaben gefunden.

4.6 Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

Die cholinerge Wirkung von TCEP wird erwartungsgemäß durch Vorbehandlung mit 2 mg Atropin/kg KG oder 10 mg Chlordiazepoxid/kg KG bei weiblichen Ratten abgeschwächt [27]. In vitro wurde mit Mikrosomen der Rattenleber der metabolische Abbau von ¹⁴C-markiertem TCEP untersucht. Phenobarbital-in-

duzierte Mikrosomen beschleunigten den Abbau um das vierfache, die Induktion mit Clofibrat um das 2,3fache, die Induktion mit Dexamethason oder Propanon um das 1,6fache bzw. 1,3fache. Der Zusatz von Piperonylbutoxid oder Metyrapon zu den Mikrosomen hemmte hingegen den Abbau von TCEP [23].

5 Bewertung

TCEP zeichnet sich am Tier durch seine toxische Wirkung auf das zentrale Nervensystem aus. Als besonders empfindlich erwiesen sich weibliche Ratten. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht hinreichend bekannt. Kenntnisse zur Neurotoxizität beim Menschen liegen nicht vor.

Ein weiterer tierexperimentell belegter Endpunkt ist die Nephrotoxizität von TCEP. Die Effekte waren besonders bei männlichen Ratten und geschlechtsunabhängig bei Mäusen ausgeprägt.

Störungen der Fertilität sind beim Tier hinreichend belegt. Ob TCEP auch Störungen der Fertilität beim Menschen hervorrufen kann, ist nicht untersucht. Ausreichende Studien zu entwicklungs-toxischen Wirkungen von TCEP liegen weder am Tier noch beim Menschen vor. Die Frage neurotoxischer Effekte bei einer Exposition gegenüber TCEP in der Reproduktionsphase ist bisher nicht hinreichend untersucht worden.

Ferner weist TCEP bei Ratten und Mäusen ein tumorauslösendes Potenzial auf. Unterhalb der maximal verträglichen Dosis traten vor allem Nierentumore und Tumore der Harder-Drüse auf. Nierentumore wurden in zwei verschiedenen Spezies (Ratte, Maus) und bei der Maus in zwei Studien gefunden; es handelt sich um Tumore, die nicht spontan vermehrt auftreten und auch gegenüber historischen Kontrolldaten erhöht waren. Signifikant erhöht waren allerdings nur die benignen Nierentumore. Erst bei systemisch toxischer Dosis fanden sich auch signifikant erhöht Nierenkarzinome.

Ein gentoxisches Potenzial von TCEP ist nicht nachweisbar; für die tumorauslösende Wirkung von TCEP ist eher ein epigenetischer Wirkungsmechanismus anzunehmen. Einen unterstützenden Hinweis geben die zwei von drei In-vitro-Zelltransformationstests mit einem positivem Ergebnis bzw. einem positiven Ergebnis mit unklarer Va-

lidität [3]. Erfahrungen mit TCEP beim Menschen liegen nicht vor; epidemiologische Studien zum Krebsrisiko nach einer Exposition gegenüber TCEP wurden nicht aufgefunden.

5.1 Bestehende Regelungen/Einstufungen

Eine maximale Arbeitsplatzkonzentration wurde bisher nicht festgesetzt.

Nach Ansicht der internationalen Krebsforschungsbehörde (IARC) ist die Evidenz für eine Krebs erzeugende Wirkung von TCEP beim Tier beschränkt. Insgesamt wird TCEP hinsichtlich seines Krebs erzeugenden Potenzials für den Menschen als nicht einstuftbar (Kategorie 3) angesehen [40, 41].

Laut EG-Einstufung gehört TCEP zu den Stoffen, die wegen möglicher Krebs erregender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen (Kategorie K 3) [42]. Nach Ansicht des deutschen Ausschusses für Gefahrstoffe stellt TCEP eine Krebs erzeugende (Einstufung: K 2), jedoch keine mutagene Substanz dar. Ferner ist TCEP als reproduktionstoxisch (die Fortpflanzung beeinträchtigt: R_F 2) eingestuft [3].

5.2 Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen weisen auf ein Krebs erzeugendes Potenzial von TCEP hin. Zu einer klaren Einstufung hinsichtlich eines Krebs erzeugenden Potenzials für den Menschen sehen sich jedoch weder IARC noch die EG in der Lage. Wegen des Fehlens von eindeutigen Hinweisen auf Gentoxizität in den vorliegenden Untersuchungen wird angesichts dieser Sachlage und des Bedarfs an Orientierungshilfen die Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft für vertretbar gehalten. Sie stützt sich auf die Neurotoxizität und die Nephrotoxizität als diejenigen Effekte mit den niedrigsten Wirkdosen. Reproduktionstoxische Wirkungen treten erst bei höheren Dosierungen von TCEP auf.

Richtwert II

Basis der Ableitung von Richtwerten für TCEP in der Innenraumluft bildet die

Studie zur Langzeittoxizität an Ratten [5]. Nach Gabe von 44 oder 88 mg TCEP pro kg Körpergewicht an fünf Tagen pro Woche über 103 Wochen fanden sich dosisabhängig vermehrt Nierenhyperplasien. Als Benchmarkdosis für eine 10%ige Effektwahrscheinlichkeit ($BMDL_{10}$) für Nierenhyperplasien wird ein Wert von 22 und 23 mg TCEP/kg/Tag bei männlichen bzw. weiblichen Ratten abgeschätzt [43]. Diese $BMDL_{10}$ wird als $LAEL_{Nephrottox}$ benutzt. Nach dem Basisschema [1] soll die Wirkungsschwelle bei Verwendung von Ergebnissen aus Tierversuchen durch Absenken der Wirkdosis mit einem Faktor 3 ($\sqrt{10}$ bei einem Abstand von 10 zwischen $LAEL$ und $NAEL$) gebildet werden. Damit ergibt sich als Wirkungsschwelle für die Nephrotoxizität 8 mg TCEP/kg KG und Tag.

Hinsichtlich des Endpunktes Neurotoxizität zeigten sich histologisch nachweisbare ausgeprägte Schädigungen in bestimmten Hirnarealen bei weiblichen Ratten nach Langzeitgabe von 88 mg TCEP/kg KG an fünf Tagen pro Woche entsprechend 63 mg/kg KG und Tag. Bei 44 mg TCEP/kg KG an fünf Tagen pro Woche entsprechend 31 mg/kg KG und Tag wurden praktisch keine Veränderungen beobachtet. Da zwischen beiden Dosierungen nur ein Faktor 2 liegt, verläuft die Dosis-Wirkungskurve der Neurotoxizität sehr steil. Nach dem Basisschema wird die Wirkungsschwelle bei Verwendung von Ergebnissen aus Tierversuchen hier durch Absenken der beobachteten Wirkdosis um einen Faktor 1,5 ($\sqrt{2}$ bei einem Abstand von 2 zwischen $LOAEL$ und $NOAEL$) geschätzt. Damit ergibt sich als Wirkungsschwelle für die Neurotoxizität bei erwachsenen Tieren ein Wert von $63:1,5=42$ mg TCEP/kg KG und Tag.

Es wurde allerdings nicht untersucht, welche Funktionsstörungen des Nervensystems aus diesen Nervenschädigungen resultieren. Bekannt sind Lern- und Gedächtnisstörungen bei einmaliger Gabe von TCEP. Da die neurotoxische Wirkung nur in einem engen Dosisbereich histologisch untersucht wurde, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass auch unterhalb der beschriebenen Wirkdosis schädliche Wirkungen auftreten können. Dies gilt insbesondere für funktionelle Störungen des Zentralnervensystems, die in der abschließlich histologisch ausgerichteten Studie von Matthews et al. [5] nicht berücksichtigt wurden. Da in der Langzeitstudie

Ratten ab einem Alter von zehn Wochen mit TCEP behandelt wurden, fehlen auch Untersuchungen zur Neurotoxizität bei Exposition gegenüber TCEP in der Reproduktionsphase. Diese erheblichen Unsicherheiten in der Datenlage werden mit einem Unsicherheitsfaktor von 10 berücksichtigt.² Damit wird als Wirkungsschwelle für die Neurotoxizität 4 mg TCEP/kg KG und Tag angesetzt.

Unterschiede in der Toxikodynamik und -kinetik zwischen Mensch und Tier werden nach dem Basisschema [1] mit einem Faktor 10 berücksichtigt. Für die Variabilität in der menschlichen Bevölkerung wird nach dem Basisschema ebenfalls ein Faktor 10 angesetzt. Die erhöhte Atemrate von Kleinkindern, die nach dem Basisschema mit einem Faktor von 2 berücksichtigt wird, wird bei der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation durch den Bezug auf physiologische Körpermaße von Kindern einbezogen.

Als kritischer Schritt ist die Wegextrapolation von der oralen zur inhalativen Dosis zu sehen. Bei systemisch wirkenden Stoffen ist nach TRGS 901 [46] eine Extrapolation von Daten nach oraler Verabreichung auf die inhalative Belastung möglich, wenn keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede hinsichtlich Resorption und Metabolismus bestehen. Da beim TCEP hierzu keine Hinweise vorliegen, kann vereinfacht angenommen werden, dass die oral verabreichte Stoffmenge die gleiche Wirksamkeit wie die inhalierte Stoffmenge besitzt.

² Hinweise ergeben sich aus wenigen Untersuchungen zur perinatalen Neurotoxizität des Organophosphats Chlorpyrifos (CPF). Beispielsweise führte eine einmalige orale Gabe am postnatalen Tag 17 von 15 mg CPF/kg KG zu Verhaltensänderungen, zur Hemmung der Cholinesterase und zur Niederregulation muscarinischer Rezeptoren. Die den Neugeborenen verabreichte Dosis lag fünfmal niedriger als die Dosis, die bei erwachsenen Tieren ähnliche Wirkungen auslöste. Im Vergleich zu den erwachsenen Tieren erholte sich allerdings die Acetylcholinesterase-Aktivität bei den neugeborenen Ratten schneller [44]. Bei subkutaner Applikation von 25 mg CPF/kg und Tag an trächtige Sprague-Dawley-Ratten während der Gestationstage 12–19 zeigten sich postnatal (PND 3) im Vergleich zur Kontrollgruppe Verhaltensänderungen. Die AChE-Aktivität sank am GD 20 auf 42% und am postnatalen Tag 3 auf 75–81% des Vergleichswertes; maternaltoxische Wirkungen traten nicht auf [45].

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren von 10 (Tier-Mensch) und 10 (interindividuelle Variabilität) ergibt sich aus der tierexperimentellen Wirkungsschwelle für die Neurotoxizität von 4 mg TCEP/kg KG und Tag unter Berücksichtigung empfindlicher Personen eine Wirkungsschwelle von 0,04 mg TCEP/kg KG und Tag. Bei Annahme einer gewichtsnormierten Atemrate von 0,5–0,8 m³/kg KG über einen Altersbereich von unter 1 Jahr bis 14 Jahren [47] ergibt sich ein RW II von 0,05–0,08 mg TCEP/m³. Festgesetzt wird ein Richtwert II von 0,05 mg TCEP/m³.

Richtwert I

Der Richtwert I wird konventionsgemäß mit einem Faktor 10 aus dem Richtwert II abgeleitet und beträgt damit 0,005 mg TCEP/m³ [1].

Richtwerte für ausgewählte Organophosphate in der Raumluft

Wie eingangs dargestellt, werden neben TCEP auch die Verbindungen Tris(2-chlor-1-propyl)phosphat (TCPP), Tris(n-butyl)phosphat (TBP), Tris(2-butoxyethyl)phosphat (TBEP), Tris(2-ethylhexyl)phosphat (TEHP) und Triphenylphosphat (TPP) analytisch erfasst. Zu diesen Substanzen liegen in unterschiedlichem Maße toxikologische Daten vor. Insgesamt ist die Datenlage jedoch deutlich schlechter als bei TCEP, teilweise sogar völlig unzureichend. Quantitative Vergleiche der Wirkungsstärke dieser Substanzen mit TCEP können deshalb nicht gezogen werden. Es wird vorgeschlagen, bis zum Vorliegen bewertbarer Daten vereinfachend die für TCEP genannten Richtwerte auch für die Summe der Konzentrationen von TCEP, TCPP, TBP, TBEP, TEHP und TPP in der Raumluft anzuwenden.

Anmerkung. Den Mitgliedern der Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumluftthygienekommission des Umweltbundesamtes und der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden sei für konstruktive Hinweise und Diskussionsbeiträge sowie Frau Christine Däumling für Recherchen gedankt. Die Literaturrecherche wurde im Juni 2000 abgeschlossen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Markus Roller für die Unterstützung bei der Abschätzung der tumorigenen Potenz sowie der Benchmarkdosis von TCEP.

Literatur

1. Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (1996) Basisschema zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 39:422–426
2. Ad-hoc-AG IRK/AGLMB (1997) Richtwerte für die Innenraumluft: Pentachlorphenol. Bundesgesundheitsbl 40:234–236
3. BK Tox. (Beraterkreis Toxikologie) (2000) Tris(2-chloroethyl)phosphat. Bundesarbeitsbl 2/2000:83–90
4. Matthews HB, Dixon D, Herr DW, Tilson H (1990) Subchronic toxicity studies indicate that tris(2-chloroethyl)phosphate administration results in lesions in the rat hippocampus. Toxicol Ind Health 6:1–15
5. Matthews HB, Eustis SL, Haseman J (1993) Toxicity and carcinogenicity of chronic exposure to tris(2-chloroethyl)phosphate. Fundam Appl Toxicol 20:477–485
6. WHO (1998) Flame retardants: Tris(chloropropyl)phosphat and Tris(2-chloroethyl)phosphat. Environ. Health Criteria 209. World Health Organization, Genf
7. BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1988) Tris(2-chloroethyl)-phosphat. BUA-Stoffbericht 20. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim
8. Leisewitz A, Kruse H, Schramm E (2001) Erarbeitung von Bewertungsgrundlagen zur Substitution umweltrelevanter Flammschutzmittel. UBA-Texte 25/01, Band 1:17, Umweltbundesamt (Hrsg.) Eigenverlag, Berlin
9. Hansen D, Volland G, Zöltzer D (2000) Ausgewählte phosphororganische Verbindungen (Organophosphate, POV) in den Innenraummedien Hausstaub und Raumluft am Beispiel der Verbindungen Tris(2-chloroethyl)phosphat (TCEP), Tris(2-butoxyethyl)phosphat (TBEP) und Triphenylphosphat (TPP). Forschungsbericht V/99 6274. Universität Stuttgart
10. Sagunski H, Ingerowski G, Mattulat A, Scheutwinkel M (1997) Tris(2-chloroethyl)phosphat. Exposition und umweltmedizinische Bewertung. Umweltmed Forsch Prax 2:185–192
11. Ingerowski G, Friedle A, Thumulla G (in press) Chlorinated ethyl and isopropyl phosphoric acid triesters in the indoor environment – an inter-laboratory exposure study. Indoor AIR
12. Baudisch C, Prösch J, Sagunski H (1998) Alkylphosphate in Raumluftproben. Zbl Hyg Umweltmed 201:33
13. Carlsson H, Nilsson U (1997) Organophosphate ester flame retardants. Environ Science Technol 31:2931–2936
14. Bergman A, Östman C, Nybom R et al. (1997) Flame retardants and plasticisers on particulate in the modern computerized environment. Organohalogen Comp 33:414–419
15. Haraguchi K, Yamashita T, Shigemori N (1985) Sampling and analysis of phosphoric acid triesters in ambient air. Air Pollut Ind Hyg 20:407–415, zitiert in [40]
16. Prösch J, Pansch G, Puchert W (2001) Vorkommen von TCEP und TCP in Badeseen sowie in Einzelversorgungsanlagen ländlicher Gebiete Mecklenburg-Vorpommerns. Jahrestagung der Fachgruppe Wasserchemie, Bad Wildungen 22./23.5.01
17. LeBel GL, Williams DT (1983) Determination of organic phosphate triesters in human adipose tissue. J Assoc Off Anal Chem 66:691–699
18. US-EPA (1986) Broad scan analysis of the FY 82 national human adipose tissue survey specimens. Vol I – Executive summary. US-EPA OTS, EPA-560/5-86-035, December 1986
19. Minegishi KI, Kurebayashi H, Nambaru S, Morimoto K, Takahashi T, Yamaha T (1988) Comparative studies on absorption, distribution, and excretion of flame retardant halogenated alkylphosphate in rats. Eisei Kagaku 34:102–114
20. Yoshida K, Ninomiya S, Sumi Y et al. (1996) Pharmacokinetic study of tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) in rats after inhalation. J Toxicol Sci 21:350
21. Sanders JM, Herr DW, Burka LT, Matthews HB (1990) Metabolism of ¹⁴C-tris(2-chloroethyl)phosphate (TRCP) in rats and mice. Toxicologist 10:R 740
22. Burka LT, Sanders JM, Herr DW, Matthews HB (1991) Metabolism of tris(2-chloroethyl)phosphate in rats and mice. Drug Metab Dispos 19:443–447
23. Kurebayashi H, Ohno Y, Takahashi A et al. (1996) Metabolic study of tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) in vivo and in vitro. J Toxicol Sci 21:351
24. Chadwick M, Hayes D, Schepis JP, Nomeir AA (1989) Disposition of ¹⁴C-tris(2-chloroethyl)phosphate in male Fischer-344 rats after oral administration. Toxicologist 9:R 344
25. Sprague GL, Sandvik LL, Brookins-Hendricks MJ, Bickford AA (1981) Neurotoxicity of two organophosphorus ester flame retardants in hens. J Toxicol Environ Health 8:507–518
26. BG Chemie (Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie) (1995) Tris(2-chloroethyl)phosphat. Toxikologische Bewertung Nr. 33
27. Tilson HA, Veronesi B, McLamb RL, Matthews HB (1990) Acute exposure to tris(2-chloroethyl)phosphate (TRCP) produces hippocampal neuronal damage loss and impairs learning in rats. Toxicol Appl Pharmacol 106:254–269
28. Umezui T, Yonemoto J, Soma Y, Suzuki T (1998) Tris(2-chloroethyl)phosphate increases ambulatory activity in mice. Pharmacological analyses of its neurochemical mechanism. Toxicol Appl Pharmacol 148:109–116
29. Gulati G, Barnes L (1997) Tris(2-chloroethyl)phosphat. Environ Health Perspectives 105 [Suppl 1]:365–366
30. Morrissey RE, Schwetz BA, Lamb JC IV, Ross MD, Teague JL, Morris RW (1988) Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. Fundam Appl Toxicol 11:343–358
31. Kawashima K, Tanaka S, Nakaura S et al. (1983) Effect of oral administration of tris(2-chloroethyl)phosphat to pregnant rats on prenatal and postnatal development. Eisei Shikenjo Hokoku 101:55–61
32. Schepelskaja NP, Dyschinewitsch NJ (1981) Experimentelle Untersuchung des gonadotoxischen Effekts von Tris(chloroethyl)phosphat (dt. Übersetzung aus dem Russischen). Gig Sanit 6:20–21
33. Takada K, Yasuhara K, Nakaji Y et al. (1989) Carcinogenicity study on tris(2-chloroethyl)phosphate in ddY mice. J Toxicol Pathol 2:213–222
34. Takada K, Yoshimoto H, Yasuhara K et al. (1991) Combined chronic toxicity/carcinogenicity tests on tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) applied to female mouse skin. Eisei Shikenjo Hokoku 109:18–24
35. Sala M, Gu ZG, Moens G, Chouroulinkov I (1982) In vivo and in vitro biological effects of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl)phosphate and tris(2-chloroethyl)phosphate. Europ J Cancer Clin Oncol 18:1337–1344
36. Pahler A, Blumbach K, Herbst J, Dekant W (1999) Quantitation of $\alpha_2\text{U}$ -Globulin in rat kidney cytosol by capillary electrophoresis. Anal Biochem 267:203–211
37. Lown JW, Joshua AV, McLaughlin LW (1980) Novel antitumor nitrosoureas and related compounds and their reactions with DNA. J Med Chem 23:798–805
38. Ulsamer AG, Osterberg RE, McLaughlin J Jr (1980) Flame retardant chemicals in textiles. Clin Toxicol 17:101–131
39. Beth-Hübner M (1999) Toxicological evaluation and classification of the genotoxic, carcinogenic, reprotoxic and sensitising potential of tris(2-chloroethyl)phosphat. Int Arch Occup Environ Health 72 [Suppl 3]:M17–M23
40. IARC (1990) Tris(2-chloroethyl)phosphate. In: Some flame retardants and textile chemicals, and exposures in the textile manufacturing industry. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 48:109–120, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon
41. IARC (1999) Tris(2-chloroethyl)phosphate. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 71:1543–1548. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon
42. HVBG (2001) BIA-Report 4/2001. Grenzwertliste 2000. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, St. Augustin
43. Roller M (2001) Benchmarkstudie für Nierenhyperplasien nach der NTP-Studie zu Tris(2-chloroethyl)phosphat. Niedersächsisches Ministerium für Frauen, Arbeit und Soziales (Hrsg) Eigenverlag, Hannover
44. Moser VC, Padilla S (1998) Age- and gender-related differences in the time course of behavioral and biochemical effects produced by oral chlorpyrifos in rats. Toxicol Appl Pharmacol 149:107–109
45. Chanda SM, Pope CN (1996) Neurochemical and neurobehavioral effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in maternal and developing rats. Pharmacol Biochem Behav 53:771–776
46. TRGS 901 (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage. Bundesarbeitsbl 10:74–76
47. Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder (1995) Standards zur Expositionsabschätzung. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (Hrsg) Eigenverlag, Hamburg