

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

4-tert-Octylphenol

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

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

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

Keywords: 4-tert-Octylphenol; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; Kühlschmierstoffe

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 4-tert-Octylphenol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):822-835]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb14066kskd0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14066kskd0063>

Addendum abgeschlossen: 07 Okt 2015

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

4-*tert*-Octylphenol¹⁾/ 4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenol

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb14066kskd0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated the developmental toxicity of 4-*tert*-octylphenol [140-66-9]. In 2015, the maximum concentration at the workplace (MAK value) for 4-*tert*-octylphenol was set at 0.5 ml/m³ (4.3 mg/m³).

In a screening study in rats with gavage administration, litter size and body weight of the progeny at postnatal day 4 was reduced at 500 mg/kg body weight and day, accompanied by maternal toxicity. A NOAEL for foetotoxicity of 250 mg/kg body weight and day was derived, corresponding to a concentration of 28.5 ml/m³ at the workplace. In a 2-generation feeding study in rats, foetotoxicity was not observed until postnatal day 13. At 111–369 mg/kg body weight and day, vaginal opening or preputial separation of the F2 progeny was delayed. A NOAEL of 10.9–32.6 mg/kg body weight and day was derived for postnatal developmental toxicity in rats, corresponding to 1.2–3.7 ml/m³. Because adequate studies of prenatal developmental toxicity over the complete period of organogenesis are lacking, data are not sufficient for classification and 4-*tert*-octylphenol is assigned to Pregnancy Risk Group D.

Keywords

4-*tert*-Octylphenol; para-*tert*-Octylphenol; 4-(2,4,4-Trimethylpentan-2-yl)phenol; 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; Kühlschmierstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

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

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

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

4-*tert*-Octylphenol¹⁾

[140-66-9]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2015)

0,5 ml/m³ $\triangleq$ 4,3 mg/m³

Spitzenbegrenzung (2015)

Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption

–

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung (2016)

Gruppe D

Keimzellmutagene Wirkung

–

BAT-Wert

–

Entwicklungstoxizität

Für 4-*tert*-Octylphenol ist im Jahr 2015 ein MAK-Wert von 0,5 ml/m³ festgelegt worden (Begründung 2016). Die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe erfolgt in diesem Nachtrag.

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

4-*tert*-Octylphenol ist eine 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 sowie den Metabolismus von Geschlechtshormonen stört (Begründung 2016).

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

Pränatale Entwicklungstoxizität

Die Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Für die frühe pränatale Entwicklungstoxizität bei Wistar-Ratten vom Zeitpunkt der Verpaarung bis zum 8. Trächtigkeitstag kann nach oraler Verabreichung ein NOAEL von 15,6 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag und ein LOAEL von 31 mg/kg KG und Tag für fetotoxische Wirkungen abgeleitet werden (Harazono und Ema 2001). Jedoch deckt die Studie nicht den für die pränatale Entwicklungstoxizität geforderten Untersuchungszeitraum bis zum 15. Trächtigkeitstag ab. Auch die Teratogenität wurde nicht vollständig begutachtet, da nur die externen Missbildungen betrachtet wurden.

Die nach intraperitonealer Exposition (Sainath et al. 2011) aufgetretenen Effekte bei Ratten oder Mäusen werden nicht zur Bewertung herangezogen, da ein direkter Effekt auf die Feten durch die Applikationsform nicht ausgeschlossen werden kann und diese Untersuchungen somit keine Relevanz für die Exposition am Arbeitsplatz haben. Auch die Untersuchungen an Kaninchen mit subkutaner Gabe alle 2 Tage (Veeramachaneni 2006) sowie Schafen (Sweeney et al. 2000) und Schweinen (Gralén et al. 2012) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da es für diese Applikationsart bzw. diese Tierarten keine ausreichenden Vergleichswerte und standardisierten Methoden gibt.

Screening- und Generationenstudien

Die Ergebnisse der Screening- und Generationenstudien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In einer Screeningstudie mit Schlundsondengabe an Ratten wurden erste Wirkungen auf die Feten ab 500 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag bei gleichzeitiger Maternaltoxizität beobachtet. Der NOAEL für Fetotoxizität lag bei 250 mg/kg KG und Tag (Sandoz Chemicals Ltd 1995).

In einer Zwei-Generationenstudie an Ratten mit Verabreichung von 4-*tert*-Octylphenol mit dem Futter war in der höchsten Dosisgruppe von 111 bis 369 mg/kg KG und Tag der Zeitpunkt der Vaginalöffnung bzw. Präputialtrennung bei den F2-Nachkommen verzögert. Gleichzeitig lag Maternaltoxizität in Form eines verringerten Körpergewichts bzw. einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung vor. Es traten bis zum 13. Lebenstag keine auffälligen Befunde bei den Wurfparametern und den Reproduktionsorganen der männlichen Nachkommen auf. Die Körpergewichtsentwicklung bei den Nachkommen verzögerte sich bei 111 bis 369 mg/kg KG und Tag ab dem 14. Lebenstag. Der NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität betrug 10,9 bis 32,6 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag (Tyl et al. 1999).

In einer 3-Generationenstudie, in der auch Jungtiere behandelt wurden, erfolgte nur eine Untersuchung der Effekte auf die Leber der Ratten (Hernández-Rodríguez et al. 2007). Effekte, die durch die Behandlung von Jungtieren hervorgerufen werden, sind nicht für die Bewertung der gesundheitsschädigenden Wirkung von 4-*tert*-Octylphenol am Arbeitsplatz geeignet.

Tab. 1 Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität nach wiederholter Aufnahme von 4-tert-Octylphenol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratten, Wistar, je 16 ♀ bei 0–125 mg/kg KG; je 6–7 ♀ bei 250– 500 mg/kg KG	GD 0–8, 0; 15,6; 31,3; 62,5; 125; 250 od. 500 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag, Vehikel: Olivenöl, Schlundsonde, Untersuchung: GD 20	ab 15,6 mg/kg KG: Muttertiere: LOAEL, Nahrungsaufnahme ↓; Feten: NOAEL Fetotoxizität; ab 31,3 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Entwicklung ↓; Feten: Postimplantationsverluste/Wurf ↓; 31,3 mg/kg KG: Feten: Anzahl lebender Nachkommen/Wurf ↓; ab 62,5 mg/kg KG: Muttertiere: Diarrhoe, Fellverlust; 125 mg/kg KG: Feten: 1 Totalresorption, Anzahl lebender Nachkommen/Wurf ↓; 250 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität 2/6; 500 mg/kg KG: Muttertiere: Mortalität 7/7; keine externen Missbildungen od. Missbildungen der Mundhöhle; keine weitere Untersuchung auf teratogene Effekte	Harazono und Ema 2001
Ratten, Wistar, 8 ♀	GD 1–20, 0, 100 od. 250 mg Octylphenol/kg KG u. Tag, Vehikel: Maiskeimöl/Ethanol (14:1), subkutan, Reinheit: 97%, Entwöhnung der F1 im Alter von 1 Monat, Untersuchung F1: im Alter von 2,5 Monaten	ab 100 mg/kg KG: F1-♀: Erythrozytenzahl ↓, Leber: Fettablagerungen, Degenerationen des Parenchyms, Milz: Hämosiderinablagerungen; F1-♂: Leber: Fettablagerungen, Infiltrationen von Entzündungszellen, Stauungen, F1-♀ u. ♂: Niere: Infiltrationen von Entzündungszellen, Stauungen, Tubulus-Degenerationen, Milz: Hämorrhagien, Fibrosen, extramedulläre Hämatopoese, Lipidose; 250 mg/kg KG: F1-♀ u. ♂: Blut: u. Thrombozytenzahl ↓, MCV ↓, F1-♂: Hämoglobin- u. Hämatokritwert ↓, Leber: Degenerationen des Parenchyms, Milz: Hämosiderinablagerungen; keine Maternaltoxizität	Barlas und Aydoğan 2009

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratten, Sprague Dawley, 5 ♀	GD 13, 15 u. 17, 0; 0,1; 10 od. 100 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg KG u. Tag, Vehikel: Maiskeimöl, subkutan, Reinheit: 97%	100 mg/kg KG: keine signifikanten Wirkungen auf KG u. Testosteronkonzentration in Hoden	Haavisto et al. 2003
Mäuse, NMRI, 8 ♀	GD 11–16, 0, 1 od. 250 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg KG u. Tag, Vehikel: Erdnussöl, subkutan, Reinheit: 97%, Untersuchung F1-♀: sofort nach Geburt	bis 250 mg/kg KG: F1: keine Wirkung auf Überleben, Anzahl der Oozyten od. prozentuale Verteilung von präfollikulären, follikulären u. atretischen Oozyten	Sonne-Hansen et al. 2003
Kaninchen, Holländer, 4–6 ♀	GD 15–30, 0 od. 150 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg KG u. Tag, jeden 2. Tag, Vehikel: Maissirup, subkutan, Untersuchung F1: im Alter von 24–26 Wochen	150 mg/kg KG: <u>Nachkommen:</u> einseitige Hodendystrophien, einer dieser Hoden mit atypischen Keimzellen (1/4 F1); Autoren: atypische Keimzellen substanzbedingt, nicht aufgrund des Hodenhochstands	Veeramachaneni 2006
Schafe, Suffolk Cross, ♀ k. w. A.	GD 110–115, 0 od. 1 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg KG u. Tag, Vehikel: Alkohol-Salzlösung (1:4), kontinuierliche i.v.-Infusion, Reinheit: 97%	1 mg/kg KG: <u>Muttertiere:</u> FSH-Konzentration ↑, keine signifikanten Veränderungen der LH-Konzentration; keine weiteren Untersuchungen	Sweeney et al. 2000

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Schafe , Suffolk Cross, ♀ k. w. A.	GD 70 bis zur Geburt 0 od. 1 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg KG u. Tag, 2 × /Wo. Vehikel: Maiskeimöl, subkutan, Reinheit: 97%, Untersuchung: sofort nach Geburt	1 mg/kg KG: Muttertiere: FSH-mRNA ↓; Feten: Hypophyse: Anzahl FSH-immunpositiver Zellen ↓, Hoden: Gew. u. Anzahl der Sertolizellen ↓	Sweeney et al. 2000
Schweine , k. A., 14 ♀	GD 20–24 , 0; 0,1 od. 1,0 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg KG u. Tag, Reinheit: 97%, Vehikel: Maiskeimöl, intramuskulär, Untersuchung: sofort nach Geburt	1 mg/kg KG: Ferkel: Totgeburten ↑; ♂ Ferkel: keine Wirkungen bei makroskopischer Untersuchung od. auf Testosteronkonzentration im Serum	Gralén et al. 2012

GD = Trächtigkeitstag; FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; MCV = mittleres Erythrozytenvolumen

Nach subkutaner Gabe während der Trächtigkeit zeigte sich bei den weiblichen Nachkommen von Schweinen ab 10 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag ein vorzeitiger Pubertätseintritt und bei 100 mg/kg KG und Tag war die Wurfgröße der F2-Generation reduziert (Bøgh et al. 2001). Die Ergebnisse werden nicht zur Bewertung herangezogen, da es für diese Tierarten keine ausreichenden Vergleichswerte und standardisierten Methoden gibt.

Postnatale Entwicklungstoxizität

Die bei Ratten und Mäusen nach postnataler oraler, subkutaner oder intraperitonealer Applikation von 4-*tert*-Octylphenol bei den Jungtieren aufgetretenen Effekte auf die Geschlechtsorgane oder auch auf andere Organe (An et al. 2013; Atanassova et al. 2000; Aydoğan und Barlas 2006; Bicknell et al. 1995; Blake und Ashiru 1997; Fisher et al. 1999; Göktekin und Barlas 2008; Götz et al. 2001; Herath et al. 2001; Kamei et al. 2008; Katsuda et al. 2000; Mikkilä et al. 2006; Myllymäki et al. 2005; Nagao et al. 2001; Pocock et al. 2002; vom Saal et al. 1998; Sharpe et al. 1995, 1998, 2003; Williams et al. 2001; Willoughby et al. 2005; Yoshida et al. 2001, 2002 a, b) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da diese Untersuchungen keine Relevanz für die Exposition am Arbeitsplatz haben bzw. direkte Effekte auf den Fetus nach intraperitonealer Gabe nicht auszuschließen sind.

Es besteht der Verdacht, dass 4-*tert*-Octylphenol bei einer Exposition während der Schwangerschaft zu einer Hyperaktivität bei den Nachkommen führen kann (Masuo et al. 2004; Christian und Gillies 1999). Da Untersuchungen mit intracisternaler Applikation keine Relevanz für die Exposition am Arbeitsplatz haben, werden die Ergebnisse zur motorischen Hyperaktivität nicht für die Bewertung der postnatalen Entwicklungstoxizität herangezogen.

Fazit:

Insgesamt ergab sich aus den vorliegenden Studien für die frühe pränatale Entwicklungstoxizität bis zum 8. Trächtigkeitstag bei Wistar-Ratten ein NOAEL für Fetotoxizität von 15 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag aufgrund der Postimplantationsverluste ab 31,3 mg/kg KG und Tag. Teratogene Wirkungen wurden nicht vollständig untersucht (Harazono und Ema 2001). Richtlinien-konforme Studien mit 4-*tert*-Octylphenol-Gabe bis zum 15. (Ratte) bzw. 19. (Kaninchen) Trächtigkeitstag liegen nicht vor.

In einer Screeningstudie an Ratten mit Verabreichung von 4-*tert*-Octylphenol mit der Schlundsonde wurden erste Effekte auf die Fetotoxizität ab 500 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag bei gleichzeitiger Maternaltoxizität beobachtet. Der NOAEL lag bei 250 mg/kg KG und Tag (Sandoz Chemicals Ltd 1995). Die Screeningstudie relativiert den Befund aus der Studie mit Behandlung von der Verpaarung bis zum 8. Trächtigkeitstag bei Ratten, da sich keine Auswirkungen auf die Nachkommen bei Behandlung während der gesamten Trächtigkeit in der Screeningstudie gezeigt haben.

In einer Zwei-Generationenstudie mit 4-*tert*-Octylphenol im Futter zeigte sich bei Ratten in der höchsten Dosisgruppe von 111 bis 369 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG

Tab. 2 Screening- und Generationenstudien zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität von 4-tert-Octylphenol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Screeningstudien			
Ratten, Wistar, je 4 ♂, ♀, Alter: 12–15 Wochen	Screeningstudie 41 Tage, 0 od. 100 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag, Reinheit: ≥ 90%, 14 Tage vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit, bis zum PND 6, täglich, Vehikel: Maiskeimöl, Schlundsonde, OECD-Prüfrichtlinie 421 mit reduzierter Tierzahl	100 mg/kg KG: Futterverbrauch u. KG-Entwicklung ↓, Trächtigkeit bei 2/4 ♀; keine Auffälligkeiten bei histologischer Untersuchung, Hodengewicht nicht verändert, keine signifikanten Wirkungen auf Anzahl Corpora lutea, Konzentration von Östradiol, Progesteron, Testosteron, LH u. FSH	Piersma et al. 1998
Ratten, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	Screening-Studie, 39 Tage. 0, 125, 250 od. 500 mg 4-tert-Octylphenol/kg KG u. Tag, täglich, Vehikel: Maiskeimöl, Schlundsonde, Reinheit: 98,7% Beginn: 14 Tage vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit, bis zum PND 4, OECD-Prüfrichtlinie 421	ab 125 mg/kg KG: Elterntiere: Speichelfluss unmittelbar nach Substanzgabe, NOAEL für Maternaltoxizität; ab 250 mg/kg KG: Elterntiere: KG-Entwicklung ↓, Wasseraufnahme ↑, Größe der Nebenniere ↑; Nachkommen: NOAEL für Fetotoxizität; 500 mg/kg KG: Elterntiere: ♀: Futteraufnahme ↓, Mortalität (13/24 davon 9 ♂ u. 4 ♀), rotbraune Verfärbung um Schnauze unmittelbar nach Substanzgabe, zerzaustes u. verfilztes Fell, krumme Haltung, veränderter Gang, Abmagerung, Lethargie, Blut: ♂: Leukozyten u. Thrombozyten ↑, ALT, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin u. Bilirubin ↑ u. veränderte Elektrolyte, Gew. von Geschlechtsorganen u. Thymus ↓, makroskopisch: ♀: Magen: verdickte Bereiche u. Foci, vergrößerte Lymphknoten; Nachkommen: Implantationen ↓, Wurfgröße (aufgrund von prä- u. postnatale Mortalität an PND 0 u. 4) ↓, durchschnittliches Wurfgewicht ↓, Wachstumsverzögerungen bis PND 4	Sandoz Chemicals Ltd 1995; OECD 1994

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Generationenstudien			
Ratten, Sprague Dawley, je 30 ♂, ♀	2-Generationen-Studie, 0; 0,2; 20; 200 od. 2000 mg 4- <i>tert</i> -Octylphenol/kg Futter (0; 0,011–0,034; 1,05–3,3; 10,9–32,6; 111–369 mg/kg KG u. Tag), Reinheit: ca. 90,2%, F0 u. F1: 10 Wochen vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit, bis zur Ent- wöhnung der Nachkommen am PND 21	10,9–32,6 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> NOAEL für Maternaltoxizität; <u>Nachkommen:</u> NOAEL für Ent- wicklungstoxizität; 111–369 mg/kg KG: <u>Elterntiere:</u> ♀: abs. u. rel. Uterusgew. ↓ (nur F0; nicht substanzbedingt, da bei F1 nicht gefunden); KG u. KG-Entw. ↓: terminales KG: F0-♂ 7,3% ↓, F1-♂ 9,3% ↓ u. F2-♂ 7,4% ↓; F1-♀: vor Verpaarung, während Träch- tigkeit u. Laktation: KG ↓, aber terminales KG nicht mehr sign. ↓; <u>Nachkommen:</u> KG ↓ (F1: PND 14, 21; F2: PND 21), Vaginalöffnung od. Präputialseparation verzögert (nur F2 untersucht); anogenitaler Abstand vergrößert (PND 0 nur F2 ♀), keine auffälligen Befunde bei Wurfparametern, männlichen Reproduktionsorganen der Nach- kommen bis PND 13	Tyl et al. 1999
Ratten, Sprague Dawley, F0: je 2 ♂, ♀, F1–F3: je 10 ♂, ♀	Drei-Generationenstudie, 0 od. 25 mg 4- <i>tert</i> -Octylphe- nol/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. Träch- tigkeit, bis zur Entwöhnung der Jungtiere, <u>F1, F2</u> od. <u>F3</u> : ca. 10 ♂ u. ♀, Beginn: im Alter von 3 Mo, Exposition ca. 6 Mo: während Paarung u. Träch- tigkeit, bis zur Entwöhnung der Jungtiere	2 mg/kg KG: Leber: Hepatozyten: Apoptose-Index ↑, % binukleärer Hepatozyten ↑, Störung der Gluko- sehomöostase, keine Auffälligkei- ten bei rel. Gew. u. Struktur; Untersuchung nur Leber von F1-, F2- u. F3-Jungtieren; Effekte, die durch die Behandlung von Jungtieren hervorgerufen werden, sind nicht für die Bewer- tung der gesundheitsschädigenden Wirkung von 4- <i>tert</i> -Octylphenol am Arbeitsplatz geeignet	Hernández- Rodríguez et al. 2007

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Schweine , Landrace × Yorkshire, 13 ♀	3-Generationenstudie , 0, 10 od. 1000 mg 4- <i>tert</i> -Oc- tylphenol/kg KG u. Tag, 23.–85. Trächtigkeitstag täglich, subkutan	ab 10 mg/kg KG : F0: verlängerte Trächtigkeit, Cervixepithel mit Ba- salzellproliferation; <u>F1- weibliche</u> <u>Jungsauen</u> : vorzeitige Pubertät; 100 mg/kg KG : Paarung von F1-♀ mit F1-♂ von hochdosierten Mut- tertieren: Wurfgröße ↓; keine Auffälligkeiten bei KG-Ent- wicklung, makroskopischer Untersuchung der Genitalien von F1 u. F2, bei Hoden-Entwicklung während der Pubertät u. Unter- suchung des Spermas: Volumen, Morphologie und Beweglichkeit, Konzentration u. lebende Spermien (nur F1 untersucht)	Bøgh et al. 2001

ALT = Alaninaminotransferase; FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; PND = Lebenstag

und Tag ab dem 14. Lebenstag eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung und eine verzögerte Vaginalöffnung bzw. Präputialtrennung bei den F2-Nachkommen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Der NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität und für Maternaltoxizität lag bei 10,9 bis 32,6 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag (Tyl et al. 1999).

Bewertung

Fruchtschädigende Wirkung. In der einzigen Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität mit eingeschränkter Behandlungsdauer bis zum 8. Trächtigkeitstag kam es bei Wistar-Ratten ab 31,3 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag zu einer erhöhten Anzahl von Postimplantationsverlusten pro Wurf und dadurch zu einer verringerten Anzahl lebender Nachkommen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Untersuchungen zur teratogenen Wirkung wurden nicht vollständig durchgeführt (Harazono und Ema 2001). In einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Sprague-Dawley-Ratten waren bei 500 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag die Wurfgröße und das Körpergewicht der Nachkommen am 4. Lebenstag bei gleichzeitiger Maternaltoxizität reduziert. Der NOAEL für Fetotoxizität betrug 250 mg/kg KG und Tag (Sandoz Chemicals Ltd 1995) und relativiert den Befund

der Postimplantationsverluste. In der Zwei-Generationenstudie trat bis zum 13. Lebenstag keine Fetotoxizität auf; jedoch war bei 111 bis 369 mg/kg KG und Tag der Zeitpunkt der Vaginalöffnung bzw. der Präputialtrennung verzögert. Der NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität betrug damit 10,9 bis 32,6 mg/kg KG und Tag (Tyl et al. 1999).

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für Fetotoxizität von 250 mg 4-*tert*-Octylphenol/kg KG und Tag und des NOAEL für postnatale Entwicklungstoxizität von 10,9–32,6 mg/kg KG und Tag bei Ratten in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), das Wirkungsverhältnis der äußeren inhalativen Dosis zur äußeren oralen Dosis von 0,4 (siehe Begründung 2016), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 245 bzw. 10,7–31,8 mg/m³ (28,5 bzw. 1,2–3,7 ml/m³) und ein 57-facher bzw. 3–8-facher Abstand zum MAK-Wert von 0,5 ml/m³ (4,3 mg/m³).

Da keine adäquaten Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität vorliegen und somit die Teratogenität nicht vollständig untersucht ist, wird 4-*tert*-Octylphenol der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Literatur

- An BS, Ahn HJ, Kang HS, Jung EM, Yang H, Hong EJ (2013) Effects of estrogen and estrogenic compounds, 4-*tert*-octylphenol, and bisphenol A on the uterine contraction and contraction-associated proteins in rats. *Mol Cell Endocrinol* 375: 27–34
- Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM (2000) Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 141: 3898–3907
- Aydoğan M, Barlas N (2006) Effects of maternal 4-*tert*-octylphenol exposure on the reproductive tract of male rats at adulthood. *Reprod Toxicol* 22: 455–460
- Barlas N, Aydoğan M (2009) Histopathologic effects of maternal 4-*tert*-octylphenol exposure on liver, kidney and spleen of rats at adulthood. *Arch Toxicol* 83: 341–349
- Bicknell RJ, Herbison AE, Sumpter JP (1995) Oestrogenic activity of an environmentally persistent alkylphenol in the reproductive tract but not the brain of rodents. *J Steroid Biochem Mol Biol* 54: 7–9
- 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
- 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
- Christian M, Gillies G (1999) Developing hypothalamic dopaminergic neurones as potential targets for environmental estrogens. *J Endocrinol* 160: R1–R6

- Fisher JS, Turner KJ, Brown D, Sharpe RM (1999) Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environ Health Perspect* 107: 397–405
- Göktekin E, Barlas N (2008) Histopathological effects of 4-tert-octylphenol treatment through the pregnancy period, on the pituitary, adrenal, pancreas, thyroid and parathyroid glands of offspring rats at adulthood. *Environ Toxicol Pharmacol* 26: 199–205
- Götz F, Thieme S, Dörner G (2001) Female infertility – effect of perinatal xenoestrogen exposure on reproductive functions in animals and humans. *Folia Histochem Cytobiol* 39, Suppl 2: 40–43
- Gralén B, Visalvethaya W, Ljungvall K, Tantasuparuk W, Norrgren L, Magnusson U (2012) Sows exposed to octylphenol in early gestation: no estrogenic effects in male piglets, but increased rate of stillbirth. *Theriogenology* 78: 1494–1499
- 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
- Harazono A, Ema M (2001) Effects of 4-tert-octylphenol on initiation and maintenance of pregnancy following oral administration during early pregnancy in rats. *Toxicol Lett* 119: 79–84
- Herath CB, Watanabe G, Katsuda SI, Yoshida M, Suzuki AK, Taya K (2001) Exposure of neonatal female rats to p-tert-octylphenol disrupts afternoon surges of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin secretion, and interferes with sexual receptive behavior in adulthood. *Biol Reprod* 64: 1216–1224
- 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
- Kamei S, Miyawaki J, Sakayama K, Yamamoto H, Masuno H (2008) Perinatal and postnatal exposure to 4-tert-octylphenol inhibits cortical bone growth in width at the diaphysis in female mice. *Toxicology* 252: 99–104
- Katsuda S, Yoshida M, Watanabe G, Taya K, Maekawa A (2000) Irreversible effects of neonatal exposure to p-tert-octylphenol on the reproductive tract in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 165: 217–226
- Masuo Y, Ishido M, Morita M, Oka S (2004) Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats. *Neural Plast* 11: 59–76
- Mikkilä TE, Toppari J, Paranko J (2006) Effects of neonatal exposure to 4-tert-octylphenol, diethylstilbestrol, and flutamide on steroidogenesis in infantile rat testis. *Toxicol Sci* 91: 456–466
- Myllymäki SA, Karjalainen M, Haavisto TE, Toppari J, Paranko J (2005) Infantile 4-tert-octylphenol exposure transiently inhibits rat ovarian steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein (StAR) expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 59–68
- Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, Nakagomi M, Usumi K, Ono H (2001) Reproductive effects in male and female rats from neonatal exposure to p-octylphenol. *Reprod Toxicol* 15: 683–692
- 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, www.inchem.org/documents/sids/sids/140669.pdf

- 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, Netherland
- Pocock VJ, Sales GD, Wilson CA, Milligan SR (2002) Effects of perinatal octylphenol on ultrasound vocalization, behavior and reproductive physiology in rats. *Physiol Behav* 76: 645–653
- vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health* 14: 239–260
- Sainath SB, Meena R, Kumar CH, Kalapana P, Swetha KN, Devi NS, Reddy PS (2011) Embryonic exposure to octylphenol induces changes in testosterone levels and disrupts reproductive efficiency in rats at their adulthood. *Food Chem Toxicol* 49: 983–990
- Sandoz Chemicals Ltd (1995) 4(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)phenol. A reproduction/developmental toxicity screening test. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, Berichtsnummer: SAZ 462/942750 Sandoz Chemicals Ltd., Muttentz, Schweiz, unveröffentlicht,
- Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 103: 1136–1143
- Sharpe RM, Turner KJ, Sumpter JP (1998) Endocrine disruptors and testis development. *Environ Health Perspect* 106, A220–A221
- Sharpe RM, Rivas A, Walker M, McKinnell C, Fisher JS (2003) Effect of neonatal treatment of rats with potent or weak (environmental) oestrogens, or with a GnRH antagonist, on Leydig cell development and function through puberty into adulthood. *Int J Androl* 26: 26–36
- Sonne-Hansen K, Nielsen M, Byskov AG (2003) Oocyte number in newborn mice after prenatal octylphenol exposure. *Reprod Toxicol* 17: 59–66
- Sweeney T, Nicol L, Roche JF, Brooks AN (2000) Maternal exposure to octylphenol suppresses ovine fetal follicle-stimulating hormone secretion, testis size, and sertoli cell number. *Endocrinology* 141: 2667–2673
- 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>
- Veeramachaneni DN (2006) Germ cell atypia in undescended testes hinges on the aetiology of cryptorchidism but not the abdominal location per se. *Int J Androl* 29: 235–240
- Williams K, McKinnell C, Saunders PT, Walker M, Fisher JS, Turner KJ, Atanassova N, Sharpe M (2001) Neonatal exposure to potent and environmental oestrogens and abnormalities of the male reproductive system in the rat: evidence for importance of the androgen-oestrogen balance and assessment of the relevance to man. *Hum Reprod Update* 7: 236–247
- Willoughby KN, Sarkar AJ, Boyadjieva NI, Sarkar DK (2005) Neonatally administered tert-octylphenol affects onset of puberty and reproductive development in female rats. *Endocrine* 26: 161–168

- 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 a) 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
- Yoshida M, Takenaka A, Katsuda S, Kurokawa Y, Maekawa A (2002 b) Neonatal exposure to p-tert-octylphenol causes abnormal expression of estrogen receptor α and subsequent alteration of cell proliferating activity in the developing Donryu rat uterus. *Toxicol Pathol* 30: 357–364

abgeschlossen am 7. Oktober 2015