

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

2,4,6-Tribromphenol

MAK-Begründung

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

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

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

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

Keywords: 2,4,6-Tribromphenol; Reizwirkung; Auge; Toxizität; Niere; Leber; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 2,4,6-Tribromphenol. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):986-1014]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb11879d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11879d0063>

Manuskript abgeschlossen: 24 Feb 2016

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.

2,4,6-Tribromophenol¹⁾

[2,4,6-Tribromophenol]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb11879d0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 2,4,6-tribromophenol [118-79-6] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Available study reports and publications are described in detail.

2,4,6-Tribromophenol is irritating to the rabbit eye. Therefore, irritation of the respiratory tract has to be assumed; however, the only available repeated dose inhalation study in rats is of limited validity. The lowest NOAEL for systemic toxicity in an oral study in rats was 100 mg/kg body weight and day. Beginning from 300 mg/kg body weight and day, increased creatinine levels in the blood of male rats and intense salivation in male and female animals were observed. Due to the irritant potential and the lack of a valid inhalation study, no MAK value could be set and 2,4,6-tribromophenol is classified in Section II b of the List of MAK and BAT Values.

In a reproduction and developmental toxicity screening test the NOAEL for fertility and foetotoxicity was 300 mg/kg KG body weight and day. Teratogenicity was not investigated.

2,4,6-Tribromophenol is not regarded to be genotoxic or carcinogenic. Sensitization is not expected due to limited animal studies and human experience. Skin contact is not expected to contribute significantly to the systemic toxicity.

Keywords

2,4,6-Tribromophenol; 2,4,6-Tribromophenol; Bromol; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

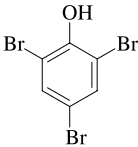
¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

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.

2,4,6-Tribromphenol¹⁾

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Bromol (OECD 2003)
Chemische Bezeichnung	2,4,6-Tribromphenol
CAS-Nr.	118-79-6
Formel	 <chem>Oc1c(Br)cc(Br)cc1Br</chem>
	$C_6H_3Br_3O$
Molmasse	330,80 g/mol
Schmelzpunkt	89–92°C (IFA 2015)
Siedepunkt	244°C (OECD 2003)
Dichte bei 20°C	2,55 g/cm ³ (OECD 2003)
Dampfdruck bei 25°C	0,00063 hPa (ECHA 2015)
log K _{ow}	4,4 (EFSA 2012 a), 3,7 (ECHA 2015)
Löslichkeit	59 mg/l Wasser bei 25°C (OECD 2003), 50 mg/l Wasser bei 19°C (ECHA 2015)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 13,73 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,0729 ml/m³ (ppm)

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

2,4,6-Tribromphenol wird direkt als Flammenschutzmittel oder als Vorläufersubstanz für andere bromierte Flammenschutzmittel eingesetzt. Weiterhin dient es als Fungizid zur Behandlung von Holz.

Bei Messungen am Arbeitsplatz konnten in der Luft Konzentrationen von 0,6 bis 6,3 mg 2,4,6-Tribromphenol/m³ bestimmt werden (WHO 2005).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

2,4,6-Tribromphenol wirkt reizend am Auge von Kaninchen, nicht jedoch an der Haut. In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführten oralen Screeningstudie an Ratten ist ab 300 mg/kg KG und Tag ein verstärkter Speichelfluss bei männlichen und weiblichen Tieren zu beobachten. Bei den nur bei männlichen Ratten untersuchten klinisch-chemischen Parametern zeigt sich ein erhöhter Kreatininhalt im Blut. Ab 1000 mg/kg KG und Tag tritt bei männlichen und weiblichen Ratten erhöhtes Lebergewicht und bei den männlichen Ratten eine Zunahme der alkalischen Phosphatase-Aktivität auf. Weiterhin zeigen die männlichen Ratten in der Leber eine Hypertrophie sowie in den Nieren hyaline Ablagerungen, erweiterte Tubuli, Mineralisierung, papilläre Nekrosen und lymphozytäre Infiltrationen. Im Thymus ist eine leichte Atrophie zu erkennen.

In der Screeningstudie kommt es zudem bei 1000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG und Tag bei den Nachkommen zu verminderter Körpergewichtsentwicklung und zu einer Abnahme der Anzahl an lebenden Feten bis zum 4. Lebenstag.

Eine hautsensibilisierende Wirkung des 2,4,6-Tribromphenols beim Menschen lässt sich nicht eindeutig beurteilen. Ein formal positives Ergebnis eines Maximierungstests am Meerschweinchen deutet auf ein allenfalls gering ausgeprägtes Sensibilisierungspotential hin.

Für 2,4,6-Tribromphenol gibt es keinen Verdacht auf eine genotoxische Wirkung in somatischen Zellen. Daten zu Keimzellmutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Männliche Ratten (k.w.A.) erhielten in einer Fütterungsstudie 1000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg Futter (ca. 120 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,12 nach EFSA (2012 b)). Die Tiere hatten freien Zugang zum Futter, wobei täglich kontrolliert wurde, ob ausreichend Futter zur Verfügung stand. Die Daten zu den Versuchs-

gruppen, Expositionszeiträumen und Nachbeobachtungszeiten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1 Studiendesign der Fütterungsstudie an männlichen Ratten (Michigan Chemical Corporation 1975)

Gruppe	Anzahl der Tiere		Tage mit Substanzgabe	Nachbeobachtungszeit
	Kontrolle	behandelte Tiere		
I	3	5	7	0
II	3	5	7	7
III	3	5	21	0
IV	3	5	7	14
V	3	5	21	14
VI	3	5	21	42

Untersucht und im Studienreport berichtet wurde der Rückstand von 2,4,6-Tribromphenol im Fettgewebe, das Körpergewicht sowie der Futterkonsum. Erhöhte Gehalte an 2,4,6-Tribromphenol ließen sich im Fettgewebe nach 7-tägiger Fütterung ohne Nachbeobachtungszeit (0,6 mg/kg Fettgewebe, Gruppe I) sowie nach 21-tägiger Fütterung ohne Nachbeobachtungszeit (0,3 mg/kg Fettgewebe, Gruppe III) feststellen. Leichte Rückstände im Fettgewebe konnten nach 7-tägiger Fütterung mit 7-tägiger Nachbeobachtungszeit (0,06 mg/kg Fettgewebe, Gruppe II) gemessen werden. Die Rückstände im Fettgewebe der Gruppen IV bis VI lagen unterhalb der Nachweisgrenze. Im Fettgewebe der Tiere der Kontrollgruppe, die nach 7 oder 21 Tagen getötet wurden, wurde 0,01 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg Gewebe gemessen. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren bei der Untersuchung des Körpergewichts und des Futterkonsums feststellen (Michigan Chemical Corporation 1975). Die Studie wurde im Jahr 1975 vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführt. Bei den zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien von IBT konnten Unregelmäßigkeiten in der Durchführung und in der Dokumentation der Ergebnisse festgestellt werden (OECD 2005), sodass die Qualität der Studie nicht beurteilt und diese deswegen nicht zur Bewertung herangezogen werden kann.

In einer Pharmakokinetik-Studie erhielten 10 weibliche und 2 männliche Holtzman-Albino-Ratten mittels Schlundsonde einmalig 4 bis 5,3 mg ^{14}C -markiertes 2,4,6-Tribromphenol/kg KG. Die Tiere wurden in fünf Gruppen zu je 2 Tieren (Gruppe IV: 3 Tiere) unterteilt, ein weibliches Tier diente als Kontrolle. Urin und Fäzes wurde täglich gesammelt und vor der Tötung wurde das Körpergewicht bestimmt. Nach Substanzgabe wurden die Tiere zu folgenden Zeitpunkten getötet: Gruppe I nach 8 Stunden, Gruppe II nach 17 Stunden, Gruppe III nach 48 Stunden, Gruppen IV und V nach 96 Stunden. Bei den Tieren der Gruppe I wurde Blut nach 1, 2, 4 und 8 Stunden und in der Gruppe III zusätzlich nach 17, 24 und 48 Stunden entnommen. Die Radioaktivität wurde untersucht in Blut, Urin, Fäzes, Fettgewebe,

den Muskeln, den Gonaden sowie den Organen Herz, Lunge, Uterus, Milz, Niere, Leber und Gehirn.

2,4,6-Tribromphenol wurde schnell resorbiert. Innerhalb von 48 Stunden wurden 50 bis 91% der verabreichten Dosis mit dem Urin und 4 bis 14% mit den Fäzes ausgeschieden. Bei männlichen Tieren konnte eine etwas schnellere Ausscheidung beobachtet werden als bei den weiblichen. In Niere (27 µg/kg Gewebe), Leber (6 µg/kg Gewebe) und Lunge (14 µg/kg Gewebe) konnten nach 48 Stunden detektierbare Gehalte an Radioaktivität (>2 µg 2,4,6-Tribromphenol/kg Gewebe) gemessen werden. Eine Stunde nach Substanzapplikation wurde im Blut ein Konzentrationsmaximum von 4,6 mg/kg gemessen. Der Gehalt an 2,4,6-Tribromphenol sank danach linear ab und erreichte nach 24 Stunden einen Tiefpunkt mit 0,002 mg/kg Blut. Die Testsubstanz verteilte sich rasch und die Ausscheidung mit dem Urin war proportional zur Konzentration im Blut, was auf eine Kinetik erster Ordnung hinweist. Die Eliminierungskonstante wurde mit 0,3/s und die Halbwertszeit im Blut mit 2,03 Stunden angegeben. Acht Stunden nach Substanzapplikation wurde in den Organen und Geweben noch 4,85% der applizierten Menge gefunden, nach 48 Stunden noch 0,01%. Die Halbwertszeiten in den Organen und Geweben waren (in Stunden): Herz 1,9; Lunge 1,9; Muskel 1,5; Fett 1,5; Gonaden 1,5; Uterus 1,9; Milz 1,7; Niere 2,3; Leber 2,2 und Gehirn 1,9. Die Zeit, die benötigt wird um die Konzentration um 95% zu reduzieren ($t_{0,95}$) lag für alle Gewebe und Organe bei 8 Stunden (Great Lakes Chemical Corporation 1978).

Hinsichtlich der dermalen Aufnahme von 2,4,6-Tribromphenol liegen keine quantitativ auswertbaren Untersuchungen vor. Für eine gesättigte wässrige Lösung (Löslichkeit 50 mg/l, $\log K_{ow}$ 3,7) ergeben sich aus den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition, 2000 cm² Hautfläche) Fluxes von 12,8; 0,37 bzw. 0,23 µg/cm² und Stunde. Die berechnete Gesamtaufnahme liegt demnach bei 25,7; 0,74 bzw. 0,46 mg.

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur Daten zur allergenen Wirkung vor.

Allergene Wirkung

Bei je einer Patientin mit postthrombotischem Ulcus bzw. rezidivierendem Ulcus cruris trat infolge einer topischen Behandlung mit einem pulverförmigem, 2,4,6-Tribromphenol-Bismut-Komplex enthaltenden Produkt eine ekzematöse bzw. vesikuläre Veränderung des umgebenden Hautareals auf. Ein Epikutantest mit dem unverdünnten Produkt sowie mit einer 5%igen Zubereitung in Vaseline ergab jeweils

eine zweifach positive Reaktion (k. w. A.). Bismut-Salze wurden im Epikutantest nicht überprüft. Die Autoren geben an, dass nur bei 2 von 335 konsekutiv mit einer „Beinulkus-Reihe“ getesteten Patienten eine positive Reaktion auf den Bismut-Komplex des 2,4,6-Tribromphenols (k. w. A.) auftrat, wobei unklar ist, ob es sich hierbei um die beiden beschriebenen Patientinnen handelt (Wereide et al. 1983).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Je fünf männliche und weibliche Spartan-Ratten wurden für 4 Stunden mit staubförmigem 2,4,6-Tribromphenol in einer Konzentration von 50 g/m³ exponiert. Innerhalb der Expositionszeit zeigten sich vermindertes Bewegungsbedürfnis, Schielen, leichte Kurzatmigkeit, Rötungen und Chromodacryorrhö (rötlicher Ausfluss) der Augen. Innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit traten zudem Diarrhö und ein klarer Nasenausfluss auf. Körpergewichtsentwicklung und Nekropsie waren unauffällig. Die LC₅₀ ist somit größer als 50 g/m³ (Michigan Chemical Corporation 1974 a).

Zwei Gruppen von je zehn männlichen Carworth-CFE-Ratten inhalierten 2,4,6-Tribromphenol in Konzentrationen von 2 oder 200 g/m³ für eine Stunde, gefolgt von einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen. Klinische Befunde während der Inhalation waren bei beiden Konzentrationen Schielen, veränderte Atemfrequenz und ein verändertes Bewegungsbedürfnis, Nasenausfluss, Erschöpfung, Speichelabsonderung, Tränenfluss sowie Rötungen. Weiterhin zeigte sich in der Nachbeobachtungszeit trübe und trockene Hornhaut bei einigen Tieren. Nach 14 Tagen waren bei allen Tieren keine Auffälligkeiten mehr zu beobachten. Die LC₅₀ lag somit über 200 g/m³ (Great Lakes Chemical Corporation 1973).

In einer vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführten und unzureichend beschriebenen Studie wurden je fünf männliche und weibliche Charles-River-Ratten für 4 Stunden gegen 1,63 g 2,4,6-Tribromphenol/m³ exponiert und über einen Zeitraum von 14 Tagen nachbeobachtet. Die Bestimmung der Partikelgröße ergab: 1–5 µm (65%), 6–10 µm (13%), 11–25 µm (11%) und >25 µm (11%). Nach einer 10-minütigen Expositionszeit trat eine Augenlidlähmung auf, welche unmittelbar nach Beendigung der Exposition zurückging. Roter Nasenausfluss zeigte sich bei allen Tieren innerhalb der Expositionszeit. Acht und 18 Stunden nach der Exposition waren keine veränderten klinischen Effekte mehr zu erkennen. Die LC₅₀ wurde auf >1,63 g/m³ festgesetzt (Michigan Chemical Corporation 1976).

5.1.2 Orale Aufnahme

Alle verfügbaren Studien zur Untersuchung der akuten Toxizität nach einmaliger oraler Exposition sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In einer validen Studie wurden je fünf männliche und weibliche Spartan-Ratten mit 2,4,6-Tribromphenol, gelöst in 0,5% Methanol, in Dosierungen von 1585, 2512,

3980, 6308, 10000 oder 15848 mg/kg KG einmalig vermutlich mittels Schlundsonde exponiert und anschließend über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet. Als klinische Zeichen traten roter Nasenausfluss, Tränenfluss, roter Ausfluss aus den Augen, Tremor und Krämpfe auf. Die makroskopische Untersuchung ergab vereinzelt Stauungen im Magen (10000 mg/kg KG), in der Leber (15848 mg/kg KG) und dosisabhängig ab 2512 mg/kg KG in der Lunge. Weiterhin zeigten sich nicht dosisabhängige Blutungen in Lunge und Magen. Ein männliches Tier starb in der 2512-mg/kg- sowie ein weibliches Tier in der 3980-mg/kg-Gruppe. Je neun Tiere starben in den drei höchsten Dosisgruppen. Der LD₅₀-Wert lag für männliche und weibliche Tiere bei 5012 mg/kg KG (Michigan Chemical Corporation 1974 b).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 401 (1987) wurde 2,4,6-Tribromphenol, gelöst in 0,5% Carboxymethylcellulose, je fünf männlichen und weiblichen CrI:CD (SD)BR-Ratten mittels Schlundsonde in Dosen von 2924, 3824 oder 5000 mg/kg KG verabreicht. Es traten Krämpfe, verminderte Aktivität, Tremor, klarer Ausfluss an Schnauze und Augen auf. Die pathologische Untersuchung ergab dunkelrote Verfärbungen der Lungen bei zwei Tieren. Mortalität zeigte sich bei 2924 mg/kg KG (2/10), 3824 mg/kg KG (5/10) und 5000 mg/kg KG (9/10). Die LD₅₀-Werte betrugen 3686 mg/kg KG für die männlichen Tiere und 3705 mg/kg KG für die weiblichen Tiere (Great Lakes Chemical Corporation 1997).

2,4,6-Tribromphenol wurde weiblichen und männlichen Crj:CD-Sprague-Dawley-Ratten (fünf Tiere/Geschlecht/Dosis) mittels Schlundsonde in Dosierungen von 1000, 1300, 1690, 2197 oder 2856 mg/kg KG verabreicht. Die japanische Originalstudie liegt nur teilweise in englischer Übersetzung vor, eine ausführliche Zusammenfassung von der US EPA (2009) ist allerdings verfügbar. Bei allen Dosisgruppen zeigte sich eine verminderte Aktivität und die meisten behandelten Tiere hatten starken Speichelfluss. Bei Dosen ab 1300 mg/kg KG wurden Krämpfe, Tremor sowie Bauch- oder Seitenlage beobachtet. Die makroskopische Untersuchung und die Körpergewichtsentwicklung ergaben keine Auffälligkeiten. Als LD₅₀-Wert wurde 1486 mg/kg KG angegeben (MHLW Japan 1999; US EPA 2009).

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 401 (1981) durchgeführten Studie erhielten je fünf männliche und weibliche CD-Ratten 5000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG mittels Schlundsonde. Die untersuchten Parameter zeigten keine Auffälligkeiten. Der LD₅₀-Wert wurde mit >5000 mg/kg KG angegeben (Dead Sea Bromine Works Ltd 1985).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer validen dermalen Studie wurden auf die rasierte Haut von vier (je zwei pro Geschlecht) Neuseeländer-Kaninchen einmalig 8000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG okklusiv für 24 Stunden aufgetragen. Es trat keine Mortalität auf, der LD₅₀-Wert war >8000 mg/kg KG (Michigan Chemical Corporation 1974 c).

In einer weiteren Studie wurden je zwei männliche und weibliche Kaninchen gegen 200 oder 2000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG auf der rasierten Haut okklusiv 24 Stunden lang exponiert. Bei zwei von vier Tieren der höchsten Dosisgruppe wurde nach der Beobachtungszeit von 14 Tagen ein vermindertes Körpergewicht festgestellt. Kein Tier starb und der LD₅₀-Wert war >2000 mg/kg KG (Great Lakes Chemical Corporation 1973).

Tab. 2 Untersuchungen zur Toxizität von 2,4,6-Tribromphenol nach einmaliger oraler Gabe

Spezies, Stamm	Dosis [mg/kg KG]	LD ₅₀ -Wert [mg/kg KG]	Literatur
Ratte, Carworth CFE	50, 500, 5000	bis 500 (LD ₀) 5000 (LD ₁₀₀)	Great Lakes Chemical Corporation 1973
Ratte, Spartan	1585, 2512, 3980, 6308, 10000, 15 848	♀, ♂: 5012	Michigan Chemical Corporation 1974 b
Ratte, CD	631, 1000, 1585, 2512, 3980, 6308	♂: 1995 ♀: 1819 ♀, ♂: 1905	Velsicol Chemical Corporation 1978 a
Ratte, CD	5000	♀, ♂: >5000	Dead Sea Bromine Works Ltd 1985
Ratte, CrI:CD(SD)BR	2924, 3824, 5000	♂: 3686 ♀: 3705 ♀, ♂: 3704	Great Lakes Chemical Corporation 1997
Ratte, CD (SD)	1000, 1300, 1690, 2197, 2856	1486	MHLW Japan 1999; US EPA 2009
Meerschweinchen, k. w. A.	1000, 3000	3000 (LD ₁₀₀)	DOW Chemical Company 1946

k. w. A.: keine weiteren Angaben

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

In einer Zusammenfassung wird berichtet, dass 2,4,6-Tribromphenol intraperitoneal in Dosen von 200, 400, 600 oder 800 mg/kg KG je fünf männlichen und weiblichen Mäusen injiziert wurde. Lethargie und Piloarreaktion zeigten sich bei 200 mg/kg KG. Zusätzlich wiesen alle Tiere ab 400 mg/kg KG Krämpfe und verkrustete Augen auf. Tiere der 600-mg/kg-Gruppe zeigten Krämpfe und vereinzelt Tremor. Alle Tiere der 600- und der 800-mg/kg-Gruppe starben. Der akute intraperitoneale LD₅₀-Wert für Mäuse wurde mit 443 mg/kg KG angegeben (Great Lakes Chemical Corporation 1999 b).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer 21-Tage-Inhalationsstudie wurden Ratten für sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche mit 2,4,6-Tribromphenol Ganzkörper-exponiert. Je fünf weibliche und männliche Tiere erhielten 2,4,6-Tribromphenol in Form von Staub in Konzentrationen von 0, 100 oder 1000 mg/m³. Die Testatmosphäre wurde generiert, indem trockene Luft durch pulverförmiges Testmaterial geleitet wurde. Die Bestimmung der Partikelgröße ergab: 1–5 µm (65%), 6–10 µm (13%), 11–25 µm (11%) und >25 µm (11%). Die Untersuchungsparameter waren Überleben, klinische Zeichen, Körpergewicht, klinisch-chemische sowie hämatologische Parameter, makroskopische und

mikroskopische Veränderungen. Die mikroskopischen Veränderungen wurden nur in der hohen Konzentrationsgruppe sowie in der Kontrollgruppe untersucht.

Je ein männliches und weibliches Tier der 1000-mg/m³-Gruppe starben nach zehn bzw. elf Expositionen. Alle Tiere zeigten verminderte Aktivität sowie Speichelfluss. Vereinzelt traten Tränenfluss, roter Nasenausfluss sowie schwere Atmung auf. Das Körpergewicht der 100-mg/m³-Gruppe (+36% ♂, +9% ♀) sowie der Kontrollgruppe (+49% ♂, +18% ♀) stieg innerhalb der Expositionszeit an, wohingegen das Körpergewicht der 1000-mg/m³-Gruppe (–6% ♂, –11% ♀) innerhalb der dreiwöchigen Studie signifikant sank. Für die hämatologische, klinisch-chemische sowie Urin-Untersuchung wurden je drei männliche und weibliche Ratten pro Gruppe herangezogen. Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten sich keine Auffälligkeiten nach der 21-tägigen Behandlungszeit. Die makroskopische Untersuchung ergab bei 4/5 männlichen und 5/5 weiblichen Tieren der hohen Konzentrationsgruppe einen ausgezehrtten Zustand. Weiterhin ließen sich in der 1000-mg/m³-Gruppe bei zwei männlichen Tieren bräunliche Verfärbungen in der Niere und bei einem weiblichen Tier ein fibrotischer Bereich in der Leber erkennen. In der Lunge ließ die mikroskopische Untersuchung bei den substanzbehandelten Tieren sowie den Kontrolltieren Anzeichen einer Entzündung erkennen. In der hohen Konzentrationsgruppe zeigte sich bei 3/5 männlichen und 3/5 weiblichen Tieren eine Erweiterung der renalen Tubuli sowie bei je einem weiblichen und männlichen Tier Kongestionen in der Niere. Kongestionen waren auch bei je einem männlichen und einem weiblichen Tier der hohen Konzentrationsgruppe in der Leber festzustellen. Ein weibliches Tier der 1000-mg/m³-Gruppe zeigte vereinzelte Bereiche mit Nekrosen in der Leber. Die Autoren führen die Effekte in Leber und Niere bei der hohen Konzentration auf die Substanzexposition zurück (Michigan Chemical Corporation 1977 a). Die Studie wurde im Jahr 1977 vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführt. Bei den zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien von IBT konnten Unregelmäßigkeiten in der Durchführung und in der Dokumentation der Ergebnisse festgestellt werden (OECD 2005), sodass die Qualität der Studie nicht gesichert ist und diese deswegen nicht zur Bewertung herangezogen werden kann.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer 28-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 erhielten je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten täglich 0, 50, 150 oder 1000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG mittels Schlundsonde. Eine zusätzliche Gruppe von fünf männlichen und fünf weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe sowie der Kontrollgruppe wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Untersucht wurden klinische Zeichen, Körpergewicht und Futterkonsum, ophthalmologische Veränderungen, Verhaltenstests (Functional Observation Tests), klinisch-chemische sowie hämatologische Parameter, makroskopische Veränderungen sowie für ausgewählte Organe das Organgewicht und die histopathologischen Veränderungen. Die Ergebnisse sind im vorliegenden Prüfbe-

richt nur in Form von Zusammenfassungen dargestellt. Angaben zu Einzeldaten, Inzidenzen und zum Schweregrad fehlen weitestgehend.

Starker Speichelfluss bei allen Tieren der Hochdosisgruppe und bei einem Tier der 150-mg/kg-Gruppe wurde von den Studienautoren auf die Schlundsondengabe und die irritierende Wirkung bzw. den unangenehmen Geschmack von 2,4,6-Tribromphenol zurückgeführt und nicht als Zeichen von systemischer Wirkung gewertet. Die relevanten Befunde während der Behandlungs- sowie der Nachbeobachtungszeit sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Studienautoren sehen bei 50 mg/kg KG und Tag den lokalen NOAEL, da die mikroskopischen Veränderungen des Vormagens ab dieser Dosis ohne funktionelle oder morphologische Störungen auftreten. Die Zunahme von Albumin im Plasma und das Auftreten von hepatozellulären Hypertrophien bei 150 mg/kg KG und Tag wird aufgrund einer geringen Ausprägungsform und Inzidenz von den Studienautoren als nicht advers beurteilt. Weiterhin ergibt sich kein Zusammenhang mit funktionellen Störungen. Demnach wird der systemische NOAEL mit 150 mg/kg KG und Tag festgesetzt (Bromine Compounds Ltd 2002 b). Die Studie wird aufgrund der unzureichenden Darstellung der Ergebnisse nicht zur Bewertung herangezogen.

In einer oralen Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden je 12 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit 2,4,6-Tribromphenol in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG täglich einmal mittels Schlundsondengabe behandelt. In der Originalstudie liegen nur die Rohdaten in englischer Sprache vor, die Beschreibung der Studiendurchführung ist in japanischer Sprache verfasst. Eine ausführliche Zusammenfassung von der US EPA (2009) ist allerdings verfügbar. Die männlichen Tiere wurden insgesamt für 48 Tage (14 Tage bis zur Verpaarung sowie zusätzlich anschließend für 34 Tage), die weiblichen Tiere insgesamt für 41 bis maximal 45 Tage (14 Tage bis zur Verpaarung, während der Verpaarung und bis zum 3. Laktationstag) mit der Testsubstanz behandelt. Die Untersuchungsparameter umfassten klinische Zeichen, Körpergewicht, Futter- und Wasserkonsum, Organengewichte, makroskopische Veränderungen. Klinisch-chemische und hämatologische Parameter wurden nur bei den männlichen Tieren untersucht. Details zum Umfang der histopathologischen Untersuchung sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Endpunkte zur Reproduktionstoxizität werden in Abschnitt 5.5 beschrieben.

Mortalität konnte nicht beobachtet werden. Eine dosisabhängige Zunahme des Speichelflusses zeigte sich 5 bis 35 Minuten nach der Substanzgabe bei 300 sowie bei 1000 mg/kg KG und Tag bei beiden Geschlechtern, wobei die männlichen Tiere ausgeprägter reagierten. Der Futterkonsum war bei den Tieren der Hochdosisgruppe in der ersten Woche vermindert, allerdings nicht in der weiteren Behandlungszeit. Die makroskopische Untersuchung zeigte eine vergrößerte Leber bei den männlichen Tieren der Hochdosisgruppe. Alle signifikant veränderten Untersuchungsparameter sind in Tabelle 5 aufgeführt, die Inzidenzen und Schweregrade der Befunde der histopathologischen Untersuchung in Tabelle 6.

Tab. 3 Relevante Befunde zur Untersuchung der Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung von 2,4,6-Tribromphenol (Bromine Compounds Ltd 2002 b)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde Behandlungszeit	Befunde Nachbeobach- tungszeit
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀	28 Tage, 0, 50, 150, 1000 mg/kg KG u. Tag	ab 50 mg/kg KG: Vormagen: Hyperplasien am Plattenepithel ^{a)} (♂/♀); 150 mg/kg KG: NOAEL (systemisch) starker Speichelfluss (1/5 ♂) Plasma: ALB ↑ (♀) Leber: hepatozelluläre Hypertrophien (1/5 ♂); 1000 mg/kg KG: gekrümmte Körperhaltung, Gänsehaut (1/5 ♂, 2/5 ♀), starker Speichelfluss (♂/♀) KG-Entwicklung ↓* (♂/♀) Plasma: BIL ↓ (♂/♀), UREA ↓ (♂/♀), Cl ↑ (♂/♀), ALB ↑ (♂/♀), ALB/GLO ↑ (♂), GLO ↓ (♂), CHOL ↓ (♂), PROT ↑ (♀), ASAT ↑ (♂), ALAT ↑ (♂) Leber: abs. u. rel. Gew. ↑ (♂/♀) Niere: rel. Gew. ↑ (♂/♀) Leber: hepatozelluläre Hypertrophien, Einzelzellnekrosen (4/5 ♂, 5/5 ♀) Niere: erweiterte proximale Tubuli (4/5 ♀) Harnblase: Hyperplasien (5/5 ♂)	50 mg/kg KG: n. u.; 150 mg/kg KG: n. u.; 1000 mg/kg KG: KG-Entwicklung ↓ (♀) (1. W.) Leber: rel. Gew. ↑ (♂/♀) Niere: rel. Gew. ↑ (♂/♀) Herz: abs. u. rel. Gew. ↑ (♂) Vormagen: Hyperplasien am Plattenepithel

ALB: Albumin, ALB/GLO: Albumin/Globulin-Verhältnis, ALAT: Alaninaminotransferase, ASAT: Aspartataminotransferase, BIL: Bilirubin, CHOL: Cholesterin, Cl: Chlorid, GLO: Gesamtglobulin, n. u.: nicht untersucht, PROT: Gesamtprotein, UREA: Harnstoff, W: Woche

^{a)} Inzidenz und Schweregrad zunehmend mit Dosis

* statistisch signifikanter Effekt

Mit Ausnahme der Leber und des Thymus, bei denen die relativen und absoluten Gewichte verändert waren, könnte die Zunahme der relativen Organgewichte der Hochdosisgruppe als sekundärer Effekt auf die Abnahme des Körpergewichtes zurückgeführt werden. Das erhöhte Lebergewicht, die hepatozelluläre Hypertrophie und der signifikante Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) bei den männlichen Tieren der 1000-mg/kg-Gruppe wird von den Autoren als adaptive Antwort auf die 2,4,6-Tribromphenol-Exposition, allerdings nicht als adverser Effekt

gewertet. Die Abnahme des absoluten Thymusgewichtes sowie eine leichte Atrophie (nicht signifikant) bei einzelnen Tieren der männlichen Hochdosisgruppe könnte auf einen substanzvermittelten Effekt hinweisen. Der Kreatiningehalt im Blut der männlichen Tiere nahm ab 300 mg/kg KG und Tag dosisabhängig und signifikant zu. Die Autoren bewerten diesen dosisabhängigen Anstieg als Hinweis auf einen adversen Effekt auf die glomeruläre Funktion, da die histopathologische Untersuchung bei den männlichen Tieren der 1000-mg/kg-Gruppe signifikante mikroskopische Veränderungen in der Niere wie hyaline Ablagerungen, erweiterte Tubuli, Mineralisierung (nicht signifikant), papilläre Nekrosen und lymphozytäre Infiltrationen erkennen ließ. Eine durch 2,4,6-Tribromphenol induzierte, rattenspezifische alpha-2u-Nephropathie liegt nach Autorenmeinung nicht vor, da diese nur mit leichten Veränderungen der klinischen Chemie und nicht mit signifikanten Effekten auf die glomeruläre Funktion einhergeht. Zusammenfassend wird der LOAEL aufgrund des erhöhten Kreatiningehaltes im Blut der männlichen Tiere und des verstärkten Speichelflusses bei männlichen und weiblichen Tieren auf 300 mg/kg KG und Tag festgesetzt. Der NOAEL liegt bei 100 mg/kg KG und Tag (MHLW Japan 1999; US EPA 2009). Die Kommission stimmt dem NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag zu, bewertet allerdings die Zunahme des Lebergewichtes, den deutlichen Anstieg der ALP-Aktivität sowie die hepatozelluläre Hypertrophie nicht als adaptiv sondern als advers.

Tab. 4 Umfang der histopathologischen Untersuchung (MHLW Japan 1999; US EPA 2009)

Organ	Dosierung (mg/kg KG und Tag)	
	♂	♀
Herz	1000	–
Hoden	1000	–
Gehirn	–	1000
Eierstöcke	–	1000
Epididymis	1000	–
Nebenniere	1000	1000
Milz	1000	1000
Thymus	100, 300, 1000	1000
Niere	100, 300, 1000	1000
Leber	100, 300, 1000	100, 300, 1000
Lunge	–	1000 (1 Tier)
Bauchfell	1000 (1 Tier)	–
Haut	1000 (1 Tier)	1000 (1 Tier)

Tab. 5 Signifikante Veränderungen nach wiederholter oraler Verabreichung von 2,4,6-Tribromphenol (MHLW Japan 1999; US EPA 2009)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde (signifikant)
Ratte , Sprague Dawley, 12 ♂, 12 ♀	48 Tage (♂), 41–45 Tage (♀), 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. Tag	100 mg/kg KG: NOAEL keine signifikanten Effekte; ab 300 mg/kg KG: CRE ↑ (+22%, ♂ [*]), Speichelfluss; 1000 mg/kg KG: KG ↓ (−14%, ♂ ^{**} /−8%, ♀ [*]) <u>klinische Chemie</u> (nicht durchgeführt bei ♀): ALB ↑ (+15%, ♂ ^{**}), ALB/GLO ↑ (+13%, ♂ ^{**}), ALP ↑ (+45%, ♂ ^{**}), BIL ↓ (−60%, ♂ ^{**}), Cl ↑ (+12%, ♂ [*]), K ↓ (−10%, ♂ ^{**}), PROT ↑ (+10%, ♂ ^{**}), CRE ↑ (+74%, ♂ [*]); <u>Organgewichte:</u> Thymus: abs. Gew ↓ (−33%, ♂ ^{**}), Leber: abs. Gew ↑ (+17%, ♂ [*] /+15%, ♀ ^{**}), rel. Gew. ↑ (+35%, ♂ ^{**} /+24%, ♀ ^{**}), Gehirn: rel. Gew. ↑ (+13%, ♂ ^{**} /+8%, ♀ [*]), Niere: rel. Gew. ↑ (+22%, ♂ ^{**} /+19%, ♀ ^{**}), Nebenniere: rel. Gew. ↑ (+25%, ♂ ^{**} /+18%, ♀ ^{**}), Hoden: rel. Gew. ↑ (+10%, ♂ [*]); <u>Histopathologie:</u> Leber: hepatozelluläre Hypertrophien ^{**} (♂), Niere: hyaline Ablagerungen ^{**} (♂), erweiterte Tubuli ^{**} (♂), papilläre Nekrosen [*] (♂), lympho- zytäre Infiltrationen [*] (♂)

ALB: Albumin, ALB/GLO: Albumin/Globulin-Verhältnis, ALP: alkalische Phosphatase, BIL: Bilirubin, Cl: Chlorid, CRE: Kreatinin, FS: Fettsäure, K: Kalium, PROT: Gesamtprotein,

*: p<0,05, **: p<0,01

Tab. 6 Inzidenzen und Schweregrade der signifikanten histopathologischen Veränderungen nach wiederholter oraler Verabreichung von 2,4,6-Tribromphenol (MHLW Japan 1999; US EPA 2009)

Effekte	Dosierung [mg/kg KG und Tag]			
	männliche Tiere (12/Gruppe)			
	0	100	300	1000
Leber				
Hypertrophie				
geringfügig	0	0	0	12
Niere				
hyaline Ablagerungen				
geringfügig	0	1	0	7
mäßig	1	0	0	1
erweiterter Tubulus				
geringfügig	0	0	0	6
mäßig	0	0	0	1
papilläre Nekrose				
geringfügig	0	0	0	3
mäßig	0	0	0	2
Infiltrationen mit Lymphozyten				
geringfügig	1	1	0	6
mäßig	0	0	0	0

5.2.3 Dermale Aufnahme

Die dermale subakute Toxizität von 2,4,6-Tribromphenol in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag, gelöst in 1% (w/v) wässriger Methylcellulose, wurde an 32 Neuseeländer-Kaninchen untersucht. 2,4,6-Tribromphenol wurde an fünf Tagen pro Woche für einen Zeitraum von vier Wochen auf die rasierte Kaninchenhaut (5–20% der gesamten Körperoberfläche) aufgetragen, ohne dass es abgedeckt oder abgewaschen wurde. Bei zwei männlichen und zwei weiblichen Tieren pro Gruppe wurde die Haut zusätzlich skarifiziert. Untersucht wurden Mortalität und klinische Zeichen, Körpergewicht, klinisch-chemische sowie hämatologische Parameter, makroskopische und mikroskopische Veränderungen. Nach vier Applikationen zeigten sich bei allen Dosisgruppen Zeichen von Hautreizungen wie Erytheme. Bis zur 300-mg/kg-Gruppe waren diese leicht ausgeprägt, bei der höchsten Dosisgruppe nahm der Schweregrad mit steigender Applikationsanzahl zu. Die pathologische Auswertung der Haut ergab minimale bis moderate epidermale Akanthosen (Verdickung der Epidermis) mit Hyperkeratosen sowie entzündliche Infiltrate. Alle weiteren un-

tersuchten Parameter zeigten keine Auffälligkeiten (Michigan Chemical Corporation 1977 b). Die Studie wurde im Jahr 1977 vom Auftragslabor Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) durchgeführt. Bei den zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Studien von IBT konnten Unregelmäßigkeiten in der Durchführung und in der Dokumentation der Ergebnisse festgestellt werden (OECD 2005), sodass die Qualität der Studie nicht beurteilt und diese nicht zur Bewertung herangezogen werden kann.

Fazit:

Abgeleitet aus einer oralen Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 liegt der NOAEL für die Ratte bei 100 mg/kg KG und Tag. Alle weiteren verfügbaren Studien werden nicht zur Bewertung herangezogen.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die Hautreizung von 2,4,6-Tribromphenol wurde an sechs Albino-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 404 (1981) untersucht. Dazu wurden 0,5 g Testsubstanz als Feststoff okklusiv auf die rasierte Haut von Kaninchen für vier Stunden aufgetragen, abgewaschen und eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden nach der Auftragung wurde die Haut auf Reizungen überprüft. Die durchschnittlichen Werte (24, 48 und 72 Stunden, maximaler Wert 4) für Ödeme lagen bei allen Tieren bei 0. Der durchschnittliche Wert (24, 48 und 72 Stunden, maximaler Wert 4) für Erytheme ergab bei einem Tier 0,3; für die restlichen fünf Tiere einen Wert von 0. 2,4,6-Tribromphenol wurde als nicht hautreizend am Kaninchen bewertet (Dead Sea Bromine Co Ltd 1985 a).

In einer weiteren Studie zur Hautreizung wurden je drei männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen 0,5 g 2,4,6-Tribromphenol okklusiv auf die rasierte Haut für 24 Stunden aufgetragen. Die Studie enthält keine Angaben darüber, ob die Testsubstanz angefeuchtet wurde. Bei drei Kaninchen wurde die Haut zusätzlich skarifiziert. Ödeme wurden bei keinem Tier beobachtet. Je zwei Tiere mit skarifizierter Haut und intakter Haut zeigten 24 Stunden nach der Auftragung einen Wert für Erytheme von 1 (maximaler Wert 4). Die Erytheme der Tiere mit intakter Haut waren 72 Stunden nach der Auftragung reversibel, bei einem Tier mit skarifizierter Haut war der Wert für Erytheme noch bei 1. In dieser Studie wurde 2,4,6-Tribromphenol als nicht hautreizend bewertet (Michigan Chemical Corporation 1974 d).

Nach dem gleichen Protokoll mit je drei männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen zeigten sich bei keinem Tier Ödeme. Bei einem Tier mit intakter Haut war 24 Stunden nach der Substanzapplikation ein Wert für Erytheme von 1 (maximaler Wert 4) und bei zwei Tieren mit skarifizierter Haut ein Wert für Erytheme von 1 beobachtet worden. 72 Stunden nach Substanzapplikation ließen sich keine Reizwirkungen mehr erkennen. 2,4,6-Tribromphenol erwies sich in diesem Versuch als nicht reizend an der Kaninchenhaut (Great Lakes Chemical Corporation 1973).

Fazit:

Aufgrund der verfügbaren Daten wird 2,4,6-Tribromphenol als nicht hautreizend bewertet.

5.3.2 Auge

Die Reizwirkung von 2,4,6-Tribromphenol auf das Auge wurde an drei Neuseeländer-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 (1987) untersucht. Nach Einbringen von 0,1 g der Testsubstanz in ein Auge wurde die Reizwirkung eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 und 14 Tage nach Substanzgabe untersucht und nach dem Draize-Beurteilungssystem ausgewertet. Das zweite unbehandelte Auge diente zur Kontrolle. Die Reizwerte für Hornhaut, Iris und Bindehaut sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tab. 7 Reizwerte (24, 48 und 72 Stunden) im Auge bei Kaninchen nach Einbringen von 2,4,6-Tribromphenol (Bromine Compounds Ltd 1997 a)

	Tier 1	Tier 2	Tier 3
Hornhauttrübung (max. 4)	1	1	1
Iris (max. 2)	0,6	0,6	1
Bindehaut Rötung (max. 3)	2	2	2
Schwellung (max. 4)	2	1,6	1,6
Ausfluss (max. 3)	1,6	1,3	1

max: maximaler Reizwert

Alle Reizerscheinungen waren 7 bzw. 14 Tage nach der Substanzapplikation reversibel. 2,4,6-Tribromphenol wirkte am Auge von Kaninchen reizend (Bromine Compounds Ltd 1997 a).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 (1981) wurde die Augenreizwirkung von 2,4,6-Tribromphenol an sechs Albino-Kaninchen getestet. Die Testsubstanz wurde zermahlen und je 0,1 g in ein Auge appliziert. Das zweite unbehandelte Auge diente zur Kontrolle. Die Bewertung der Augenreizung erfolgte eine Stunde, 26, 49, 72 Stunden sowie 7, 14 und 21 Tage nach der Applikation. Die Auswertung nach dem Draize-Beurteilungssystem für die Hornhaut, Iris und Bindehaut ist in Tabelle 8 dargestellt.

1002 MAK Value Documentations

Tab. 8 Reizwerte (26, 49 und 72 Stunden) im Auge bei Kaninchen nach Einbringen von 2,4,6-Tribromphenol (Dead Sea Bromine Co Ltd 1985 b)

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6
Hornhauttrübung (max. 4)	1	1	1	0	1	0
Iris (max. 2)	0	0,6	0	0	0,3	0
Bindehaut Rötung (max. 3)	1,6	1,3	1,3	1,6	2	0,6
Schwellung (max. 4)	1,6	0,6	0,3	1,3	1	0
Ausfluss (max. 3)	0,6	1,3	1	1,6	1	1

max: maximaler Reizwert

Ein Tier zeigte Reizwirkungen (Hornhauttrübung) auch noch nach 21 Tagen, bei einem weiteren ließ sich die Reizwirkung (Hornhauttrübung, Bindehautrötung) noch nach 14, nicht aber nach 21 Tagen feststellen. Bei allen weiteren Tieren waren die Reizwirkungen nach spätestens 14 Tagen reversibel. 2,4,6-Tribromphenol wurde als ätzend am Auge von Kaninchen bewertet (Dead Sea Bromine Co Ltd 1985 b).

Je drei männliche und weibliche Neuseeländer-Kaninchen erhielten 0,1 g 2,4,6-Tribromphenol in ein Auge appliziert und wurden 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 Tage nach der Substanzgabe auf Augenreizwirkungen untersucht. Das zweite unbehandelte Auge diente zur Kontrolle. Bei der Untersuchung nach 72 Stunden wurde Natriumfluorescein und ultraviolettes Licht zur Bewertung verwendet. Hierbei wurde bei einem Tier eine Schädigung der Hornhaut beobachtet. Individuelle Tierdaten sind im Studienbericht nicht angegeben. Der Gesamtreizwert (maximaler Reizwert 50) betrug 14,3 nach 24 Stunden, 6 nach 48 Stunden, 3,8 nach 72 Stunden und 0,8 nach 7 Tagen. Die Autoren bewerteten 2,4,6-Tribromphenol als mäßig reizend am Kaninchenauge (Great Lakes Chemical Corporation 1973).

Fazit:

Aufgrund der verfügbaren Daten am Kaninchen wird 2,4,6-Tribromphenol als reizend am Auge bewertet.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 wurde 2,4,6-Tribromphenol in 10%iger Konzentration für die intradermale, in 50%iger Konzentration für die topische Induktionsbehandlung sowie in 50%- und 75%iger Konzentration für die Auslösebehandlung an weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen getestet.

Als Vehikel für alle Applikationen diente Erdnussöl. Die 10%ige Zubereitung führte in einem Vorversuch bei intradermaler Applikation an ein nicht mit Freundschem kompletten Adjuvans (FCA) vorbehandeltes Tier zu deutlichen (Grad 2 auf einer Skala nach Draize von 0 bis 4) erythematösen Reaktionen, die nach sieben Tagen abgeklungen waren. Eine 25%ige Zubereitung führte zu einem sehr ausgeprägten, nekrotischen Erythem, das nach sieben Tagen verschorft war. In einem weiteren Vorversuch führten die 50%- und die 75%igen Zubereitungen nach 48-stündiger okklusiver Applikation bei zwei Tieren, die 21 Tage zuvor mit FCA behandelt worden waren, 24 Stunden nach Abnahme der Pflaster zu deutlichen erythematösen, im Falle der höheren Konzentration auch infiltrierten Reaktionen, sodass daraufhin vor der topischen Induktionsbehandlung keine Behandlung der Tiere mit Natriumdodecylsulfat erfolgte. Zwei nicht mit FCA-vorbehandelte Tiere reagierten direkt nach der 24-stündigen okklusiven Applikation mit sehr gering (Grad 1, „barely perceptible“) bis deutlich ausgeprägten erythematösen Reaktionen, nicht aber 24 Stunden nach der Applikation. Bei der Auslösebehandlung zeigten 15 der 20 (davon 10 × Grad 2 und 1 × Grad 3) und 13 der 20 (davon 5 × Grad 2) mit der Substanz behandelten Tiere nach 24 bzw. 48 Stunden eine Reaktion auf die 50%ige Testzubereitung. Auf die höhere Konzentration reagierten zu diesen Zeitpunkten nur 12 (in der tabellarischen Darstellung 13; davon 5 × Grad 2) bzw. 10 Tiere (davon 2 × Grad 2). Bei jeweils etwa der Hälfte der Tiere waren die Reaktionen nach 24 Stunden auf die niedrigere Konzentration gleich oder stärker ausgeprägt. Mehr als die Hälfte der Reaktionen nahm bis zur 48-Stunden-Ablesung an Intensität ab und keine der Reaktionen intensiverte sich bis dahin. Beide Testzubereitungen führten aber bei keinem der 10 mit Adjuvans vorbehandelten Kontrolltiere zu einer Reaktion. Niedrigere Konzentrationen wurden nicht überprüft (Bromine Compounds Ltd 1997 b).

In einer weiteren Untersuchung erhielten acht männliche Albino-Meerschweinchen nach einer intradermalen Injektion von 0,05 ml neun weitere intradermale Injektionen von jeweils 0,1 ml einer 0,1%igen 2,4,6-Tribromphenol-Zubereitung in physiologischer Kochsalzlösung. Bei der zwei Wochen später erfolgenden Auslösebehandlung wurden wiederum 0,05 ml der Testzubereitung intradermal appliziert. Dabei zeigten vier der acht Tiere eine Reaktion, die ausgeprägter war als die durchschnittlich während der Induktionsbehandlung bei diesen Tieren aufgetretene Reaktion. Daraus schlossen die Autoren auf eine mögliche hautsensibilisierende Wirkung der Substanz (Michigan Chemical Corporation 1974 e).

Fazit:

Das formal positive Ergebnis des mit sehr hohen Konzentrationen durchgeführten Maximierungstests und die zumeist wenig ausgeprägten Reaktionen deuten auf ein allenfalls gering ausgeprägtes Sensibilisierungspotential hin. Auch wenn bei den Kontrolltieren keine Reaktionen auftraten, sind die bei der Auslösung beobachteten Reaktionen wegen der in Vorversuchen beobachteten irritativen Effekte der hochkonzentrierten Testzubereitungen zudem nicht zweifelsfrei von irritativen Effekten zu unterscheiden, sodass das Ergebnis nicht eindeutig bewertbar ist. Auch das Resultat des nicht nach aktuellen Prüfrichtlinien durchgeführten Tests mit alleiniger intradermaler Applikation kann nicht eindeutig bewertet werden.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Wie unter Abschnitt 5.2.2 bereits beschrieben, wurden in einer oralen Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 je 12 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit 2,4,6-Tribromphenol in Dosierungen von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag mittels Schlundsondengabe behandelt. Als signifikante Veränderungen traten bei den Feten eine verminderte Körpergewichtsentwicklung, eine Abnahme der Anzahl an lebenden Feten am 4. Lebenstag und des Viabilitätsindex in der 1000-mg/kg-Gruppe auf (MHLW Japan 1999; US EPA 2009). Der NOAEL für Fertilität liegt deshalb bei 300 mg/kg KG und Tag bei ersten Anzeichen von systemischer Toxizität der adulten Tiere (siehe Abschnitt 5.2.2).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Vorstudie zur Teratogenität wurden je fünf weibliche Charles-River-CD-Ratten mittels Schlundsonde mit 10, 30, 100, 300, 1000 oder 3000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag behandelt. Einer Kontrollgruppe wurde das Lösungsmittel Maiskeimöl in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und Tag verabreicht. Während der Trächtigkeit wurden die klinischen Zeichen, Mortalität sowie das Körpergewicht beobachtet. Am 20. Trächtigkeitstag wurden die Tiere getötet und der Uterus wurde auf die Gesamtzahl an Feten und überlebenden Feten, frühe und späte Resorptionen sowie auf die Gesamtimplantationen untersucht. Keine Mortalität oder klinischen Zeichen konnten in der Gruppe der mit 1000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG und Tag oder weniger behandelten Tiere beobachtet werden. Am 7. Trächtigkeitstag starben alle Tiere der 3000-mg/kg-Gruppe. Bei Dosierungen von 1000 mg/kg KG und Tag zeigte sich zwischen dem 6. und dem 12. Trächtigkeitstag ein leichter, nicht signifikanter Rückgang der Körpergewichtsentwicklung. Weiterhin konnte in dieser Dosisgruppe eine leicht erhöhte Anzahl an Post-Implantationsverlusten sowie eine leicht verminderte Anzahl an überlebenden Feten beobachtet werden (Velsicol Chemical Corporation 1978 b).

Aus einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (siehe Abschnitt 5.2.2 und 5.5.1) lässt sich ein NOAEL für Fetotoxizität von 300 mg/kg KG und Tag festlegen. Bei 1000 mg/kg KG und Tag zeigte sich bereits bei den männlichen und weiblichen adulten Tieren eine signifikante Verminderung des Körpergewichts (siehe Tabelle 5, Abschnitt 5.2.2) (MHLW Japan 1999; US EPA 2009).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit prä- und postnataler Untersuchung wurden trächtige Wistar-Ratten vom 1. bis zum 21. Trächtigkeitstag gegen 0; 0,03; 0,1; 0,3 oder 1,0 mg 2,4,6-Tribromphenol/m³ Ganzkörper-exponiert (Lyubimov et al. 1998). Die Studie weist erhebliche Mängel auf. Es fehlen Angaben zur Generierung und Überwachung der Expositionskonzentrationen, so dass er-

hebliche Zweifel über die verabreichten Expositionskonzentrationen bestehen (siehe auch OECD 2003). Des Weiteren gibt es keine Angaben zu den Inzidenzen der viszeralen und skelettalen Anomalien. Die Untersuchung wird deswegen nicht zur Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung herangezogen.

Fazit:

Der NOAEL für Fertilität und Fetotoxizität bei der Ratte liegt bei 300 mg/kg KG und Tag. Die Teratogenität wurde nicht untersucht.

5.6 Genotoxizität**5.6.1 In vitro**

Die Genotoxizität in vitro wurde mittels Mutagenitätstests in Bakterien sowie Chromosomenaberrationstests untersucht. Alle verfügbaren Studien sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Ein Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 (1983) mit Bakterien wurde in den *Salmonella-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in Konzentrationen von 0,32; 1,6; 8; 40 und 200 µg/Platte mit und ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung durchgeführt. Eine statistisch signifikante Zunahme an revertanten Kolonien ließ sich in zwei unabhängigen Experimenten im Stamm TA1538 in den Konzentrationen 1,6 und 8 µg/Platte in Anwesenheit von metabolischer Aktivierung beobachten (Dead Sea Bromine Co Ltd 1985 c). Alle weiteren Mutagenitätstests in Bakterien waren negativ (Bromine Compounds Ltd 1996; MHLW Japan 1999; Zeiger et al. 1987).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 473 (1997) wurde in kultivierten peripheren humanen Lymphozyten mit und ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung eine statistisch signifikant erhöhte Häufigkeit von Chromosomenaberrationen festgestellt, nachdem mit 2,4,6-Tribromphenol, gelöst in DMSO, inkubiert wurde. Die Expositionszeit betrug 3 Stunden mit einer Fixierungszeit von 24 Stunden. Ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung ließen sich bei 400 µg/ml in 9 von 200 ausgezählten Metaphasezellen, bei 450 µg/ml in 10 von 200 Zellen und bei 500 µg/ml in 18 von 200 Zellen Aberrationen feststellen. Die Aberrationen waren Chromosomen- und Chromatiden-Brüche sowie in den beiden höheren Konzentrationen je eine Austauschfigur. Mit Zusatz von metabolischer Aktivierung konnten statistisch signifikante Aberrationen bei 400 µg/ml in 11 von 200 Zellen und bei 450 µg/ml in 19 von 200 Zellen beobachtet werden. Die Aberrationen beinhalten Chromosomen- und Chromatiden-Brüche, Austauschfiguren sowie bei 450 µg/ml zusätzlich ein Doppelfragment (Bromine Compounds Ltd 2001). Die Untersuchung der Zytotoxizität ergab bei 500 µg/ml ohne Zusatz metabolischer Aktivierung einen mitotischen Index von 38% und bei 450 µg/ml mit Zusatz metabolischer Aktivierung einen mitotischen Index von 63%, sodass bei diesen Konzentrationen eindeutig Zytotoxizität vorlag und der zytogenetische Effekt bei diesen Konzentrationen fraglich substanzbedingt ist.

Ein Test auf Chromosomenaberrationen, der nur als Zusammenfassung (OECD 2003) und im japanischen Original nur teilweise in englischer Sprache vorliegt, wur-

de in kultivierten Lungenzellen des Chinesischen Hamsters (CHL/IU Zellen) nach OECD-Prüfrichtlinie 473 durchgeführt. Bei 200 ausgezählten Metaphasezellen wurde bei der Kurzzeitinkubation von 6 bis 18 Stunden eine signifikant erhöhte Anzahl von Zellen mit Chromosomenaberrationen festgestellt. Ohne Zusatz metabolischer Aktivierung lagen bei einer Konzentration von 0,05 µg/ml bei 10% der Zellen, mit Zusatz metabolischer Aktivierung bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml bei 23% der Zellen Aberrationen vor. Allerdings zeigen Daten zur Zellkonfluenz (ZK) und zum mitotischen Index (MI) bei 0,05 µg/ml (ZK: 47%, MI: 5,1%) sowie 0,1 µg/ml (ZK: 40,5%, MI: 11,7%) Zytotoxizität (MHLW Japan 1999; OECD 2003).

5.6.2 In vivo

Zwei Mikronukleustests in Knochenmarkszellen der Maus liegen vor (siehe Tabelle 10). In einer der beiden Untersuchungen wurde je fünf männlichen und weiblichen NMRI BR-Mäusen 0, 75, 150 oder 300 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG, gelöst in Maiskeimöl, einmalig intraperitoneal verabreicht. Zwei Gruppen wurden 300 mg/kg KG verabreicht, wobei die Zeit von Substanzgabe bis zur Tötung der Tiere bei der einen Gruppe 24 Stunden und bei der anderen 48 Stunden betrug. Mit Ausnahme der Positivkontrolle (48 Stunden) betrug die Applikationszeit immer 24 Stunden. Es trat keine Mortalität auf. Bei den Tieren der 300-mg/kg-Gruppe wurde Lethargie, Ataxie sowie Tremor beobachtet, 17 Stunden nach Substanzgabe waren diese Zeichen nicht mehr erkennbar. Es zeigte sich bei 2000 ausgezählten polychromatischen Zellen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei keiner Behandlungsgruppe eine signifikante Zunahme an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei. Allerdings ergab das Verhältnis polychromatischer Erythrozyten zu normochromatischen Erythrozyten keine Abnahme, sodass die Erreichbarkeit der Knochenmarkszellen nicht zweifelsfrei feststeht. Die Positivkontrolle ließ die erwarteten Effekte erkennen (Bromine Compounds Ltd 2002 a).

Im zweiten Mikronukleustest wurde je fünf männlichen und weiblichen ICR-Mäusen 0, 75, 150 oder 300 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG per intraperitonealer Gabe verabreicht. Die Testsubstanz wurde in Maiskeimöl gelöst. Die Zeit von der Substanzgabe bis zur Tötung der Tiere betrug 24 Stunden, bei der hohen Dosisgruppe wurden zusätzliche Tiere mit 48 Stunden Applikationszeit mitgeführt. Es trat keine Mortalität auf. Die klinischen Zeichen umfassten Lethargie sowie Piloarrektion bei der 150- und der 300-mg/kg-Gruppe. Bei 2000 polychromatischen Erythrozyten ließ sich bei keiner Dosisgruppe eine statistisch signifikante Zunahme an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei erkennen. Das Verhältnis polychromatischer Erythrozyten zu totalen Erythrozyten nahm für die männlichen Tiere der 150- sowie der 300-mg/kg-Gruppe (24 Stunden Substanzapplikation) signifikant ab, was als Hinweis auf die Erreichbarkeit der Knochenmarkszellen betrachtet werden kann. Die Positivkontrolle führte bei weiblichen und männlichen Tieren zu der erwarteten statistisch signifikanten Zunahme an Mikronuklei (Great Lakes Chemical Corporation 1999 a).

Tab. 9 Genotoxizität von 2,4,6-Tribromphenol in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Ergebnis	Anmerkung	Literatur
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,32; 1,6; 8, 40, 200 µg/ Platte	TA1538, +m. A.: 1,6–8 µg/Platte	+	Zytotoxizität (+/-m. A.): ab 200 µg/Platte (TA98)	Dead Sea Bromine Co Ltd 1985 c
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	3–333 µg/Platte	–	–	Zytotoxizität: (+/-m. A.): 333 µg/Platte (TA98, TA100, TA1537, TA1538)	Zeiger et al. 1987
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Exp. I: 5–1500 µg/Platte Exp. II: 5–500 µg/Platte	–	–	Zytotoxizität: (+/-m. A.): ab 500 µg/Platte (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	Bromine Compounds Ltd 1996
Genmutation (bakterieller Mutagenitätstest)	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 Escherichia coli Stamm WP2 uvrA	bis 5000 µg/Platte	–	–	Zytotoxizität: (–m. A.): ab 500 µg/Platte (TA98, TA100, TA1535), ab 1500 µg/Platte (TA1537), ab 5000 µg/Platte (E. coli), (+m. A.): ab 500 µg/Platte (TA100, TA1535, TA1537), ab 1500 µg/Platte (TA98), ab 5000 µg/Platte (E. coli)	MHLW Japan 1999; OECD 2003 a)
Chromosomen- aberration	kultivierte periphere humane Lymphozyten	Exp. I, –m. A.: 400, 450, 500 µg/ml Exp. II, +m. A.: 350, 400, 450 µg/ml	Exp. I, –m. A.: 400, 450, 500 µg/ml Exp. II, +m. A.: 400, 450 µg/ml	± ±	Mi: –m. A.: 400 µg/ml: 80% 450 µg/ml: 63% 500 µg/ml: 38% +m. A.: 400 µg/ml: 70% 450 µg/ml: 48%	Bromine Compounds Ltd 2001

Tab. 9 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Ergebnis	Anmerkung	Literatur
Chromosomen- aberration	CHL/IU-Zellen	Exp. I, 24 h, -m. A.:	Exp. III, 6–18 h,	+	0,05 µg/ml ZK: 47%, MI: 5,1%	MHLW/ Japan 1999; OECD 2003 ^{a)}
		0,025–0,10 µg/ml	-m. A.:			
		Exp. II, 48 h, -m. A.:	0,05 µg/ml	+	0,1 µg/ml ZK: 40,5%, MI: 11,7%	
		0,013–0,05 µg/ml	Exp. IV, 6–18 h,			
		Exp. III, 6–18 h,	+m. A.:			
		-m. A.:	0,1 µg/ml			
		0,013–0,05 µg/ml				
Exp. IV, 6–18 h,						
+m. A.:						
		0,025–0,1 µg/ml				

^{a)} Original in Japanisch und nur teilweise in Englisch, Zusammenfassung (OECD 2003) verfügbar, Exp.: Experiment, m. A.: metabolische Aktivierung, MI: mitotischer Index, ZK: Zellkonfluenz

Tab. 10 Genotoxizität von 2,4,6-Tribromphenol in vivo

Endpunkt	Spezies (Anzahl)	Dosis, Gabe	Ergebnis	Anmerkung	Literatur
Mikronukleus	ICR-Maus (5 ♂ u. 5 ♀/Gruppe)	0, 75, 150, 300 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	–	Knochenmarkszellen Zytotox (PCE/total Ery): statistisch signifikant ↓ (nur ♂) 150 u. 300 ^{a)} mg/kg KG	Great Lakes Chemical Corporation 1999 a
Mikronukleus	NMRI BR-Maus (5 ♂ u. 5 ♀/Gruppe)	0, 75, 150, 300 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	–	Knochenmarkszellen Zytotox (PCE/NCE-Verhältnis): keine Abnahme	Bromine Compounds Ltd 2002 a

^{a)} Zeit von Substanzapplikation bis Tötung der Tiere: 24 h, Ery: Erythrozyten, NCE: normochromatische Erythrozyten, PCE: polychromatische Erythrozyten

Fazit:

2,4,6-Tribromphenol zeigte bei nur einem Bakterienstamm (TA1538) in Konzentrationen von 1,6 und 8 µg/Platte mit Zusatz von metabolischer Aktivierung eine mutagene Wirkung. In drei weiteren Mutagenitätstests in z. T. gleichen Bakterienstämmen und vergleichbaren Konzentrationsbereichen konnte dies nicht bestätigt werden. Ein Chromosomenaberrationstest in kultivierten Lungenzellen des Chinesischen Hamsters ließ eine klastogene Wirkung nur in Konzentrationen mit Zytotoxizität erkennen. Ein zweiter Test in kultivierten peripheren humanen Lymphozyten ergab bei Konzentrationen von 400 µg/ml ohne und mit Zusatz von metabolischer Aktivierung eine klastogene Wirkung, ohne dass in diesen Konzentrationen Zytotoxizität vorlag. In vivo war ein Mikronukleustest in Knochenmarkszellen von Mäusen negativ, wobei nicht eindeutig gezeigt werden konnte, dass die Knochenmarkszellen erreicht wurden. Bei einem zweiten, ebenfalls negativen, Mikronukleustest mit der gleicher Dosierung ließ sich bei den beiden obersten Dosen eine Abnahme der polychromatischen Erythrozyten im Vergleich zur Gesamtzahl der Erythrozyten der männlichen Tiere erkennen, was als Hinweis auf die Erreichbarkeit der Knochenmarkszellen betrachtet werden kann.

Zusammenfassend weisen die vorhandenen Daten nicht auf eine mutagene Wirkung hin. Eine klastogene Wirkung tritt nur in vitro auf. In vivo kann in zwei Mikronukleustests in der Maus keine Klastogenität festgestellt werden. Für 2,4,6-Tribromphenol ergibt sich kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung in somatischen Zellen. Daten zu Keimzellen liegen nicht vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

In humanen SH-SY5Y-Neuroblastomzellen, die mit 6 μM 2,4,6-Tribromphenol für 48 Stunden inkubiert wurden, wurde eine Induktion der neuronalen Differenzierung anhand des Anstieges der Acetylcholinesteraseaktivität sowie der Abnahme der Zellproliferation beobachtet (Rios et al. 2003). Bei höheren Konzentrationen (25 μM) konnte weiterhin Apoptose festgestellt werden. Die Autoren vermuten einen mechanistischen Zusammenhang zwischen der Induktion der neuronalen Differenzierung und den beobachteten embryotoxischen und fetotoxischen Effekten, beschrieben in Lyubimov et al. (1998).

In MCF-7 Brustkrebszellen wurde die Bindung an den humanen Estrogenrezeptor nach Inkubation mit 2,4,6-Tribromphenol untersucht. Bei einer Konzentration von 1 μM 2,4,6-Tribromphenol konnten nur 43% des radioaktiv markierten 17β -Estradiols verdrängt werden, was in Bezug auf 17β -Estradiol einer relativen Bindungsaffinität von etwa 0,0004 entspricht. Die estrogenen Effekte wurden mit weiteren Endpunkten untersucht (z. B. Stimulation des Zellwachstums, Zunahme des Gehaltes an Progesteron-Rezeptor), ließen aber keine positiven Befunde erkennen (Olsen et al. 2002).

6 Bewertung

Kritische Effekte sind die reizende Wirkung am Auge von Kaninchen sowie die systemische Toxizität an Niere und Leber.

MAK-Wert. Es liegen keine zur Ableitung eines MAK-Wertes geeigneten Daten beim Menschen vor. Die einzig verfügbare Inhalationsstudie mit wiederholter Gabe, eine 21-Tage-Studie an Ratten, kann aufgrund von unzureichender Validität nicht zur Bewertung herangezogen werden, sodass die Reizwirkung nach Inhalation nicht beurteilt werden kann. Für die systemische Toxizität nach oraler Gabe liegt der niedrigste NOAEL in einer Screeningstudie bei 100 mg/kg KG und Tag, aufgrund einer signifikanten Zunahme des Kreatiningehaltes im Blut bei männlichen Ratten sowie starkem Speichelfluss bei weiblichen und männlichen Tieren bei 300 mg/kg KG und Tag. Zur Übertragung des NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die nachgewiesene sehr gute orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Berücksichtigt wird auch die tägliche Exposition der Versuchstiere im Vergleich zur 5-tägigen Arbeitswoche. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 245 mg/m^3 (18 ml/m^3).

Aufgrund der reizenden Wirkung und des Fehlens einer validen Inhalationsstudie kann ein MAK-Wert nicht abgeleitet werden, und 2,4,6-Tribromphenol wird dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten kommt es bei 1000 mg 2,4,6-Tribromphenol/kg KG und Tag bei den Nachkommen zu einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung, einer Abnahme der Anzahl an lebenden Feten bis zum 4. Laktationstag und des Viabilitätsindex (MHLW Japan 1999; US EPA 2009). Der NOAEL für Fertilität und Fetotoxizität liegt deshalb bei 300 mg/kg KG und Tag bei ersten Anzeichen von systemischer Toxizität der adulten Tiere. Teratogene Effekte wurden nicht untersucht. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Da hierzu keine Daten vorliegen und 2,4,6-Tribromphenol auch nicht genotoxisch ist, wird der Stoff nicht in eine der Kategorien für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Die vorhandenen Daten geben keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. Eine klastogene Wirkung tritt nur in vitro auf. In vivo kann in zwei Mikronukleustests in der Maus keine Klastogenität festgestellt werden. Es ergibt sich somit kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung, und es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Zur perkutanen Aufnahme von 2,4,6-Tribromphenol liegen keine Untersuchungen vor. Für den Menschen lässt sich aus einer Modellrechnung (siehe Abschnitt 3.1) eine Aufnahme von maximal 25,7 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen. Auf der Basis des systemischen NOAEL der Screeningstudie an Ratten von 100 mg/kg KG und Tag ergibt sich nach Anpassung bezüglich der Expositionsfrequenz (7:5), der Berücksichtigung der Studiendauer (mit ca. 45 Tagen zwischen subakut und subchronisch, 1:4) sowie der toxikokinetischen Korrektur (1:4) und der Übertragung tierexperimenteller Befunde auf den Menschen (1:2) eine systemisch tolerable Menge von 306 mg. Demnach ist der Beitrag der Hautresorption zur Gesamtbelastung vernachlässigbar, sodass 2,4,6-Tribromphenol nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegt nur ein Bericht über zwei Fälle von Hautsensibilisierung durch einen 2,4,6-Tribromphenol-Bismut-Komplex bei prädisponierten Patienten mit vorgeschädigter Haut vor. Das formal positive Ergebnis eines Maximierungstests am Meerschweinchen und das Resultat eines nicht nach aktuellen Prüfrichtlinien durchgeführten Tests mit intradermaler Applikation sind nicht eindeutig zu bewerten. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor. 2,4,6-Tribromphenol wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Bromine Compounds Ltd (1996) Reverse mutation assay “ames test” using salmonella thyphimurium. Safepharm Laboratories Limited, Study number 466/125, Bromine Compounds Ltd., Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Bromine Compounds Ltd (1997 a) Acute eye irritation test in the rabbit. Safepharm Laboratories Limited, Study number 466/123, Bromine Compounds Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Bromine Compounds Ltd (1997 b) Tribromophenol: Magnusson & Kligman maximisation study in the guinea pig. Safepharm Laboratories Limited, Study number 466/124, Bromine Compounds Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Bromine Compounds Ltd (2001) Evaluation of the ability of tribromophenol to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes. NOTOX B.V., Project 311581, Bromine Compounds Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Bromine Compounds Ltd (2002 a) Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with tribromophenol. NOTOX B.V., Study number 339391, Bromine Compounds Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Bromine Compounds Ltd (2002 b) Subacute 28-day oral toxicity with tribromophenol by daily gavage in rat, followed by a 14-day recovery period. NOTOX B.V., Study number 311557, Bromine Compounds Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Dead Sea Bromine Co Ltd (1985 a) Primary skin irritation study in rabbits. Life Science Research Israel Ltd., Study number DSB/074/TBP, Dead Sea Bromine Co Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Dead Sea Bromine Co Ltd (1985 b) Primary eye irritation/corrosion study in rabbits. Life Science Research Israel Ltd., Study number DSB/073/TBP, Dead Sea Bromine Co Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Dead Sea Bromine Co Ltd (1985 c) Assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of salmonella typhimurium. Life Science Research Israel Ltd., Project DSB/076/TBP, Dead Sea Bromine Co Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- Dead Sea Bromine Works Ltd (1985) Acute oral toxicity in the rat. Life Science Research Israel Ltd., Study number DSB/072/TRI, Dead Sea Bromine Works Ltd, Beer Sheva, Israel, unveröffentlicht
- DOW Chemical Company (1946) Preliminary tests on the toxicity of 2,4,6-tribromophenol. NTIS/OTS052208, EPA/OTS Doc ID 86-900000137, NTIS, Alexandria, VA, USA
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on 2,4,6-tribromophenol (CAS Number 118-79-6), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 27.12.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012 a) Scientific opinion on brominated flame retardants (BFRs) in food: brominated phenols and their derivatives. EFSA J 10:2634, http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2634.pdf
- EFSA (2012 b) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. EFSA J 10:2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17: 617–635

- Great Lakes Chemical Corporation (1973) Acute toxicity studies in rats and rabbits. NTIS/OTS0523294, EPA/OTS Doc ID 86-900000302, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Great Lakes Chemical Corporation (1978) Pharmacokinetic study of 2,4,6-tribromophenol in rats. NTIS/OTS0523314, EPA/OTS Doc ID 86-900000322, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Great Lakes Chemical Corporation (1997) Acute oral toxicity study of PH-73 in albino rats. WIL Research Laboratories, Inc., Study number WIL-12389, Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA,
[https://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ALLIDS/ABBB48E04698D2D28525695A0048B956/\\$FILE/899800264.pdf?OpenElement](https://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ALLIDS/ABBB48E04698D2D28525695A0048B956/$FILE/899800264.pdf?OpenElement)
- Great Lakes Chemical Corporation (1999 a) Mammalian erythrocytes micronucleus test. NTIS/OTS0559700-1, EPA/OTS Doc ID 89990000230, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Great Lakes Chemical Corporation (1999 b) Notification on both 2,4,6-tribromophenol and 2,4,6-trichlorophenol, Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA,
[https://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ALLIDS/A22F00C8832917268525695A0048B976/\\$FILE/88990000122.pdf?OpenElement](https://yosemite.epa.gov/oppts/epatscat8.nsf/ALLIDS/A22F00C8832917268525695A0048B976/$FILE/88990000122.pdf?OpenElement)
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2015) 2,4,6-Tribromophenol, GESTIS-Stoffdatenbank,
<http://www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank/>
- Lyubimov AV, Babin VV, Kartashov AI (1998) Developmental neurotoxicity and immunotoxicity of 2,4,6-tribromophenol in Wistar rats. *Neurotoxicology* 19: 303–312
- MHLW (Ministry of Health and Welfare) Japan (1999) Toxicity testing reports of environmental chemicals 7, MHLW, Tokio, Japan, jpn, übersetzt in OECD 2003 und US EPA 2009,
http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF118-79-6d.pdf
- Michigan Chemical Corporation (1974 a) Acute inhalation toxicity in the albino rat. NTIS/OTS0523294, EPA/OTS Doc ID 86-900000305, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Michigan Chemical Corporation (1974 b) Acute oral toxicity (LD₅₀) in albino rats. NTIS/OTS0523299, EPA/OTS Doc ID 86-900000307, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Michigan Chemical Corporation (1974 c) Acute dermal toxicity in male and female rabbits. NTIS/OTS0523298, EPA/OTS Doc ID 86-900000306, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Michigan Chemical Corporation (1974 d) Primary skin irritation study in albino rabbits. International Research and Development Corporation, Study number 134-031, Michigan Chemical Corporation, St. Louis, Michigan, USA, unveröffentlicht
- Michigan Chemical Corporation (1974 e) Dermal sensitization study in the albino guinea pig. NTIS/OTS0523300, EPA/OTS Doc ID 86-900000308, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Michigan Chemical Corporation (1975) Bioaccumulation study in fat tissue with 2,4,6-tribromophenol in albino rats. Industrial Bio-Test Laboratories, Study number 631-07180, 622-07181, Michigan Chemical Corporation, St. Louis, Michigan, USA, unveröffentlicht
- Michigan Chemical Corporation (1976) Acute dust inhalation toxicity study in rats. Industrial Bio-Test Laboratories, NTIS/OTS0523305, EPA/OTS Doc ID 86-900000313, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Michigan Chemical Corporation (1977 a) 21-day subacute dust inhalation toxicity study with 2,4,6-tribromophenol in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories, NTIS/OTS0523305, EPA/OTS Doc ID 86-900000313, NTIS, Alexandria, VA, USA

1014 MAK Value Documentations

- Michigan Chemical Corporation (1977 b) 28-day subacute dermal toxicity study with 2,4,6-tribromophenol in albino rabbits. Industrial Bio-Test Laboratories, NTIS/OTS0523306, EPA/OTS Doc ID 86-900000314, NTIS, Alexandria, VA, USA
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2003) 2,4,6-tribromophenol [CAS Nr. 118-79-6], OECD SIDS Initial Assessment Report, Final draft, OECD, Paris, FRA, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/118796.pdf>
- OECD (2005) Manual for investigation of HPV chemicals chapter 3: data evaluation, www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/36045203.pdf
- Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Holme JA, Hongslo JK (2002) Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. *Toxicol Lett* 129: 55–63
- Rios JC, Repetto G, Jos A, del Peso A, Salguero M, Camean A, Repetto M (2003) Tribromophenol induces the differentiation of SH-SY5Y human neuroblastoma cells in vitro. *Toxicol In Vitro* 17: 635–641
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2009) Provisional peer-reviewed toxicity values for 2,4,6-tribromophenol. US EPA, Cincinnati, OH, USA
- Velsicol Chemical Corporation (1978 a) Acute oral toxicity (LD₅₀) study in rats. NTIS/OTS0523310, EPA/OTS Doc ID 86-900000318, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Velsicol Chemical Corporation (1978 b). Pilot teratology study in rats. NTIS/OTS0523308, EPA/OTS Doc ID 86-900000316, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Wereide K, Thune P, Hanstad I (1983) Contact allergy to xeroform in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 9: 525–526
- WHO (World Health Organization) (2005) 2,4,6-Tribromophenol and other simple brominated phenols. CICAD – Concise International Chemical Assessment Document 66, WHO, Genf, Schweiz, http://www.who.int/entity/ipcs/publications/cicad/cicad_66_web_version.pdf
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 9: 61–109

abgeschlossen am 24.02.2016