

Trikresylphosphat, Summe aller ortho-Isomere – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material

Beurteilungswerte in biologischem Material

Keywords

Trikresylphosphat;
Tri-o-kresylphosphat; ToCP;
Di-o-kresylphosphat; DoCP;
BAT-Wert; Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert;
BAR; Biologischer Arbeitsstoff-
Referenzwert

D. Pallapies¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

- ¹ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA), Ruhr-Universität Bochum, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
- ² Leiter der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen
- ³ 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
- ⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated tricresyl phosphate, sum of all ortho-isomers [78-30-8]. The available data did not allow the derivation of assessment values in biological material.

The internal exposure to tri-o-cresyl phosphate is considered to be characterised by the quantification of its metabolite di-o-cresyl phosphate in urine. Di-o-cresyl phosphate is also one of the metabolites of o,o,m- and o,o,p-tricresyl phosphate, but not of the mono-o-tricresyl phosphates.

In an analysis of 2666 spot urine samples collected from a random one-third subset of 2013–2014 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) participants' di-o-cresyl phosphate levels were determined. Even 95th percentiles were below the limit of detection of the analytical method (0.05 µg/l urine) for both males and females as well as for all age and ethnic groups analysed.

In another study, a total of 332 urine samples of pilots and cabin crew members in common passenger airplanes, who reported fume/odour during their last flight, were analysed. None of the samples contained di-ortho-isomers of tricresyl phosphate metabolites above the limit of detection of 0.5 µg/l urine.

Thus, in spite of the availability of methods for biomonitoring of ortho-isomers of tricresyl phosphate, guidance or reference values cannot be determined.

Citation Note:

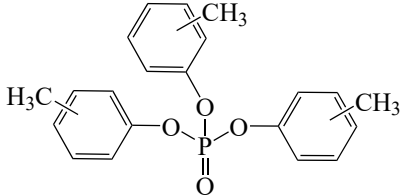
Pallapies D, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Tri-o-kresylphosphat, Summe aller ortho-Isomere – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Mrz;6(1):Doc013. DOI: https://doi.org/10.34865/bb7830d6_1or

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
31 Mrz 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



BAT-Wert (2020)	nicht festgelegt
BAR (2020)	nicht festgelegt Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2019)	0,001 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 0,015 mg/m³ für die Summe aller o-Isomere
Hautresorption (2019)	H
Krebserzeugende Wirkung (2019)	Kategorie 3
Synonyma	Tri-ortho-kresylphosphat Tri-2-methylphenylphosphat Tris(methylphenyl)phosphat o-Tritolylphosphat Tri-o-tolylphosphat TOCP
CAS-Nr.	78-30-8 für das Tri-o-Isomer, 1330-78-5 für alle Trikresylphosphatisomere
Formel	 <p>o-o-o, o-o-m, o-o-p, o-m-m, o-m-p, o-p-p</p>
Molmasse	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P 368,37 g/mol
Schmelzpunkt	Tri-o-Isomer: 11 °C (IFA 2020)
Siedepunkt	Tri-o-Isomer: 410 °C (IFA 2020)
Dampfdruck bei 25 °C	Tri-o-Isomer: < 0,0001 hPa (IFA 2020)
Dichte bei 20 °C	Tri-o-Isomer: 1,18 g/cm ³ (IFA 2020)

Als o-Trikresylphosphate werden hier Trikresylphosphate bezeichnet, bei denen mindestens ein Kresylrest eine Methylgruppe in ortho-Stellung aufweist. Trikresylphosphate finden Verwendung als Flammschutzmittel, Weichmacher und als Kühlschmiermittelzusatz. Tri-o-kresylphosphat (häufig ToCP) wurde früher als Weichmacher dem Igelit (Polyvinylchlorid) zugesetzt (Hartwig und MAK Commission 2020).

ToCP ist das Tri-o-Isomer der Trikresylphosphate. Neben ToCP gibt es zwei Di-o-trikresylphosphate (o,o,m und o,o,p) sowie drei Mono-o-Trikresylphosphate (Winder und Balouet 2002).

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Metabolismus und Toxikokinetik sind in Hartwig und MAK Commission (2020) im Detail beschrieben.

2 Kritische Toxizität

Die kritische Toxizität von ortho-Isomeren des Trikresylphosphats ist die Neurotoxizität, die sich in Form einer Organophosphat-vermittelten verzögerten Neuropathie („Organophosphate-induced delayed neuropathy“, OPIDN) äußert. Sie wird zurückgeführt auf eine Hemmung von Esterasen, insbesondere Cholinesterasen und neurotoxischen Esterasen (Winder und Balouet 2002). Nähere Ausführungen dazu finden sich in Hartwig und MAK Commission (2020). Als kritischer Metabolit wurde das o-Kresylsaligeninphosphat (2-(2-Kresyl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid oder 2-(o-Tolyloxy)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxid, CBDP) identifiziert, das die neurotoxische Esterase sehr potent hemmt und ein starker irreversibler Inhibitor der Butyrylcholinesterase und ein schwacher Inhibitor der Acetylcholinesterase ist (Hartwig und MAK Commission 2020).

3 Belastung und Beanspruchung

Zu einer Beziehung zwischen äußerer Belastung über die Luft und innerer Belastung oder einer Beziehung zwischen innerer Belastung (Metaboliten von o-Trikresylphosphat-Isomeren im Urin) und einer Beanspruchung im Sinne einer neurotoxischen Schädigung liegen keine Daten vor.

4 Auswahl der Indikatoren

Für das Biomonitoring von ortho-Isomeren des Trikresylphosphat wird Di-o-kresylphosphat (DoCP) als relevanter Metabolit von ToCP und als einer der Metaboliten von o,o,m- und o,o,p-TCP im Urin bestimmt. Zusätzlich ist die Bestimmung von Di-m-kresylphosphat (DmCP) und Di-p-kresylphosphat (DpCP) möglich, die zum Metabolitenspektrum von o,m,m- und o,p,p-TCP gehören (Schindler et al. 2013).

5 Untersuchungsmethoden

Es wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung von Dikresylphosphat im Urin publiziert. Eine Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-Methode (GC-MS/MS) erzielte nach Festphasenextraktion, Derivatisierung und Quantifizierung für DoCP, DmCP und DpCP eine Nachweisgrenze von 0,5 µg/l Urin (Schindler et al. 2013). Mittels UPLC-MS/MS (ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry) wurden die beiden Metaboliten DoCP und DpCP als Summe mit einer Nachweisgrenze von 0,13 µg/l und einer Bestimmungsgrenze von 0,41 µg/l bestimmt (Kosarac et al. 2016). Bei Verwendung einer Methode mit SPE (Festphasenextraktion) und HPLC-MS/MS (high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry) wurde für DoCP eine Nachweisgrenze von 0,05 µg/l erreicht (Jayatilaka et al. 2017). In einer weiteren Studie, bei der eine Probenvorbehandlung mit SIPTE (solvent induced phase transition extraction) und die Quantifizierung mittels UPLC-MS/MS vorgenommen wurde, konnten die beiden Trikresylphosphat-Metaboliten DoCP und DpCP nicht getrennt werden. Die Nachweisgrenze lag bei 0,032 µg/l, die Bestimmungsgrenze bei 0,11 µg/l (Hu et al. 2019).

6 Hintergrundbelastung

Im Rahmen des US-amerikanischen NHANES-Survey (2013/2014) wurden 2666 Urinproben auf DoCP untersucht. Dabei lagen für alle Altersgruppen und untersuchten ethnischen Gruppen sowie für beide Geschlechter die 95. Perzentile unterhalb der Nachweisgrenzen des Messverfahrens von 0,05 µg DoCP/l Urin (Ospina et al. 2018). Dies deutet auf eine niedrige Belastung mit Tri-o- und Di-o-Trikresylphosphat hin. Allerdings werden Dikresylphosphate, die nur einen Kresylrest in ortho-Position haben, mit diesem Parameter nicht erfasst. Diese können zurückgehen auf Mono-o- oder Di-o-Trikresylphosphate. Mono-o-Trikresylphosphate weisen eine höhere Toxizität auf als Di-o-Trikresylphosphate und diese wiederum eine höhere als Tri-o-Trikresylphosphat (Aldridge und Barnes 1961; Henschler 1958).

Die Untersuchung des Urins von 332 Piloten und Kabinenpersonal von Passagierflugzeugen ergab Konzentrationen von DoCP als relevantem Metaboliten der ortho-Isomere des Trikresylphosphats unterhalb der Nachweisgrenze des Analysenverfahrens von 0,5 µg DoCP/l Urin (Schindler et al. 2013).

7 Evaluierung

Da für die ortho-Isomere des Trikresylphosphats keine Studien zur Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung oder zur Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung vorliegen,

kann kein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert) abgeleitet werden.

Da sowohl die 95. Perzentile der Messwerte für DoCP im Urin der Hintergrundbelastung einer beruflich nicht belasteten Referenzpopulation als auch alle Werte einer Studie an Flugpersonal unter der jeweiligen Nachweisgrenze des Messverfahrens lagen,

kann kein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) für die ortho-Isomere des Trikresylphosphats abgeleitet werden.

8 Interpretation

Als Anhaltspunkt für eine deutlich erhöhte Belastung gegenüber den ortho-Isomeren des Trikresylphosphats können Werte oberhalb der Nachweisgrenze von 0,05 µg DoCP/l Urin in der Studie von Ospina et al. (2018) angesehen werden.

Literatur

- Aldridge WN, Barnes JM (1961) Neurotoxic and biochemical properties of some triaryl phosphates. *Biochem Pharmacol* 6(3): 177–188. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90162-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90162-9)
- Hartwig A, MAK Commission (2020) Trikresylphosphat, Summe aller o-Isomere. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf 5(3): Doc050. DOI: https://doi.org/10.34865/mb7830d5_3or
- Henschler D (1958) Die Trikresylphosphatvergiftung. Experimentelle Klärung von Problemen der Ätiologie und Pathogenese. *Klin Wochenschr* 36(14): 663–674. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01488746>
- Hu L, Tao Y, Luo D, Feng J, Wang L, Yu M, Li Y, Covaci A, Mei S (2019) Simultaneous biomonitoring of 15 organophosphate flame retardants metabolites in urine samples by solvent induced phase transition extraction coupled with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chemosphere* 233: 724–732. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.242>
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2020) o,o,o-Trikresylphosphat. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=510394>, abgerufen am 25 Jan 2020
- Jayatilaka NK, Restrepo P, Williams L, Ospina M, Valentin-Blasini L, Calafat AM (2017) Quantification of three chlorinated dialkyl phosphates, diphenyl phosphate, 2,3,4,5-tetrabromobenzoic acid, and four other organophosphates in human urine by solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 409(5): 1323–1332. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-016-0061-4>
- Kosarac I, Kubwabo C, Foster WG (2016) Quantitative determination of nine urinary metabolites of organophosphate flame retardants using solid phase extraction and ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1014: 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.035>
- Ospina M, Jayatilaka NK, Wong L-Y, Restrepo P, Calafat AM (2018) Exposure to organophosphate flame retardant chemicals in the U.S. general population: Data from the 2013-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Int* 110: 32–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.001>
- Schindler BK, Weiss T, Schütze A, Koslitz S, Broding HC, Bünger J, Brüning T (2013) Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Arch Toxicol* 87(4): 645–648. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0978-0>
- Winder C, Balouet J-C (2002) The toxicity of commercial jet oils. *Environ Res* 89(2): 146–164. DOI: <https://doi.org/10.1006/enrs.2002.4346>