

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

Terephthal- säuredimethyl- ester

Nr. 50

CAS-Nr. 120-61-6



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

Terephthalsäuredimethylester

Terephthalic acid dimethyl ester

1 Zusammenfassung und Bewertung

¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester ist in Versuchen an männlichen Charles-River-Ratten nach oraler Verabreichung rasch und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert worden. Nach einmaliger bzw. wiederholter semiokklusiver Applikation von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester auf die enthaarte Rückenhaut von Ratten sind 10,8 bzw. 12,4 % des ¹⁴C in Urin und Fäzes erschienen. Auch nach intratrachealer Verabreichung an Ratten bzw. der Applikation in den Konjunktivalsack des Kaninchenauges ist eine Resorption nachgewiesen worden. Nach einmaliger bzw. wiederholter oraler Applikation von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester an männliche Charles-River-Ratten sind bis 48 Stunden nach der einmaligen bzw. nach der letzten Applikation dosisunabhängig von der verabreichten Radioaktivität bereits ca. 75 bis 86 % bzw. ca. 77 bis 82 % mit dem Urin und ca. 4 bis 9 % bzw. ca. 13 bis 16 % mit den Fäzes wieder ausgeschieden worden. Auch nach der intratrachealen, dermalen und okularen Applikation ist die Ausscheidung des ¹⁴C vorwiegend über die Nieren erfolgt. Eine Analyse der Atemluft hinsichtlich ¹⁴C ist nicht vorgenommen worden. Als Metabolit von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester ist im Urin oral behandelter Ratten ausschließlich ¹⁴C-Terephthalsäure erschienen; im Urin entsprechend behandelter Mäuse ist dagegen im Wesentlichen Terephthalsäuremonomethylester gefunden worden. Unmetabolisierter ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester ist im Urin nicht nachweisbar gewesen. In den Fäzes von Ratten sind nach oraler Aufnahme von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester Spuren der unmetabolisierten Verbindung, von ¹⁴C-Terephthalsäuremonomethylester und von ¹⁴C-Terephthalsäure analysiert worden. Eine Anreicherung von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester oder seinen Metaboliten in den verschiedenen Geweben des Körpers erfolgt nicht.

Terephthalsäuredimethylester wirkt bei einmaliger oraler, inhalativer, dermaler und selbst bei intraperitonealer Applikation akut nur gering toxisch. Als orale LD₅₀ für Ratte und Maus sowie als dermale LD₅₀ für das Meerschweinchen sind Werte deutlich größer 2000 mg/kg Körpergewicht bestimmt worden. Die Exposition gegenüber 6000 mg/m³ oder die 8-stündige

Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre hat bei der Ratte nicht letal gewirkt. Bei intraperitonealer Applikation liegt die LD₅₀ für Ratte und Maus im Bereich von 1600 bis 3650 mg/kg Körpergewicht. Die einmalige Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester hat, wenn überhaupt Befunde auftraten, akut nur uncharakteristische klinische Symptome (Schwäche, Ataxie, Tremor, Reizeffekte) induziert. Die Sektionen der verendeten Tiere bzw. bei Versuchsende sind in der Mehrzahl ohne Befund geblieben.

Terephthalsäuredimethylester wirkt an der Haut und am Auge nicht reizend.

Orientierende Studien zur hautsensibilisierenden Wirkung sind ohne Befund geblieben.

Die Toxizität von Terephthalsäuredimethylester bei wiederholter Aufnahme ist ebenfalls gering. Als einzige substanzbedingte, organspezifische Wirkung von Terephthalsäuredimethylester kommt es in der Harnblase bei Überschreitung des Sättigungspotenzials des Urins für Terephthalsäure und Kalzium nach Applikation sehr hoher Terephthalsäuredimethylester-Mengen zur Bildung von Harnblasensteinen und konsekutiv zu einer Hyperplasie des Harnblasenepithels. Die dosisabhängige und bei männlichen Tieren stärker ausgeprägte Bildung der Harnblasensteine, deren Hauptkomponenten Terephthalsäure, Kalzium und Proteine sind, ist bei männlichen Fischer-344-Ratten nach Applikation von Futter mit $\geq 1,5$ % Terephthalsäuredimethylester über 2 Wochen und bei männlichen Wistar-Ratten nach Applikation von Futter mit $\geq 0,5$ % Terephthalsäuredimethylester über 13 Wochen festgestellt worden. Weibliche Fischer-344-Ratten haben bei 2-wöchiger Applikation ab 2 % Terephthalsäuredimethylester im Futter und weibliche Wistar-Ratten bei 13-wöchiger Applikation ab 1,6 % Terephthalsäuredimethylester im Futter Harnblasensteine aufgewiesen. Dosierungen von $\geq 1,5$ % Terephthalsäuredimethylester im Futter haben bei der Fischer-344-Ratte außerdem die Körpergewichtsentwicklung dosisabhängig retardiert, den pH-Wert und die Phosphat-Konzentration des Urins herabgesetzt und die Kalzium-Konzentration des Urins erhöht. Die Autoren haben abgeschätzt, dass beim Menschen die Sättigungskonzentration von Terephthalsäure im Urin erst bei einer täglichen Aufnahme von 2,4 g Terephthalsäuredimethylester erreicht wird. Die Verabreichung von Futter mit 1 % Terephthalsäuredimethylester über 96 Tage an männliche Long-Evans-Ratten hat lediglich am Tag 91 zu einer leichten, aber statistisch signifikanten Körpergewichts-

retardierung geführt. Bei der Sektion am 96. Versuchstag hat keine Abweichung mehr zum mittleren Körpergewicht der Kontrollen bestanden. Die klinische Symptomatik, die hämatologischen und die klinisch-chemischen Untersuchungen, die Gewichtsbestimmung von Nieren und Leber und die histopathologische Befundung der Organe sind unauffällig gewesen. Auch in einer subchronischen Dosisfindungsstudie für eine Kanzerogenesestudie im Rahmen des NTP an der Fischer-344-Ratte und der B6C3F1-Maus mit Applikation von bis zu 20000 ppm (2 %) im Futter ist bei den Ratten lediglich ab 10000 ppm die Körpergewichtsentwicklung retardiert gewesen. Bei den Mäusen sind 2/10 der mit 20000 ppm behandelten Weibchen und jeweils 1/10 der mit 2500, 5000 bzw. 20000 ppm behandelten Männchen verendet. In der Kanzerogenesestudie selbst ist die Verabreichung von Futter mit bis zu 5000 ppm Terephthalsäuredimethylester über 2 Jahre bei der B6C3F1-Maus und der Fischer-344-Ratte ohne Befund geblieben. Auch die 58-malige Ganzkörperexposition gegenüber 16,5 bzw. 86,4 mg Terephthalsäuredimethylester-Staub/m³ (4 Stunden täglich, 5-mal wöchentlich, 36 % der Partikel lungengängig) hat bei männlichen Long-Evans-Ratten nicht systemisch toxisch gewirkt. Die Tiere der oberen Konzentrationsgruppe, die nach Abschätzung der Autoren ca. 4 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht/Tag über die Atemwege aufgenommen haben, haben während der Expositionen lediglich vermehrt Nasereiben, Putzen und Blinzeln gezeigt. Die klinisch-chemischen, hämatologischen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen haben keine von der Kontrollgruppe abweichenden Befunde ergeben. Ohne weitere Angaben ist berichtet worden, dass die Exposition gegenüber 15 mg Terephthalsäuredimethylester-Staub (davon 5 mg lungengängig)/m³, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 6 Monate bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten und männlichen Hartley-Meerschweinchen ohne Befund geblieben ist. In einem Abstract ist berichtet worden, dass die 5-monatige inhalative Exposition gegenüber bis zu 70 mg Terephthalsäuredimethylester/m³ bei Ratten systemisch und lokal toxisch gewirkt hat; eine Bewertung dieser Studie ist wegen fehlender Versuchsdaten in dem vorliegenden Abstract nicht möglich.

Terephthalsäuredimethylester besitzt weder in vitro noch in vivo ein gentoxisches Potenzial. Die gentoxische Wirkung von Terephthalsäuredimethylester ist in vitro in Salmonella/Mikrosomen-Testen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 und TA 1538, an Escherichia coli WP2uvrA, im L5178Y/TK-Test an Maus-Lympho-

ma-Zellen L5178Y, in Mikronukleustesten an Humanlymphozyten, in Chromosomenaberrationstesten an Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) und an Humanlymphozyten, im SCE-Test an CHO-Zellen, in UDS-Testen an HeLa-Zellen sowie in Testen hinsichtlich der Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen an HeLa-Zellen und an SV40-transformierten Embryonalzellen chinesischer Hamster (CO60-Zellen) untersucht worden. Die Mehrzahl der Untersuchungen, die sämtlich negative Befunde ergeben haben, ist sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung, zumeist S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern, durchgeführt worden. In vivo hat Terephthalsäuredimethylester in einem lege artis an der B6C3F1-Maus 1993 im Rahmen des NTP durchgeführten Mikronukleustest mit dreimaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 1750 mg/kg Körpergewicht nicht klastogen gewirkt. Damit konnte ein 1988 von den Autoren als positiv bewerteter Mikronukleustest, der an der (C57Bl/6JxCBA)F1-Maus mit einmaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 194 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht unter Verwendung von DMSO als Formulierungsmittel, das in diesem Versuch toxisch gewirkt hat, durchgeführt worden ist, nicht bestätigt werden. Auch im Chromosomenaberrationstest nach der OECD-Richtlinie Nr. 475 an chinesischen Hamstern mit einmaliger oraler Applikation von bis zu 5000 mg/kg Körpergewicht hat sich kein Hinweis auf eine klastogene Wirkung von Terephthalsäuredimethylester ergeben. Bei *Drosophila melanogaster* hat Terephthalsäuredimethylester in einer Studie aus dem Jahr 1994 weder nach Verfütterung noch nach Injektion geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen induziert. Auch dieser Befund steht im Widerspruch zu einer Studie aus dem Jahr 1984, nach der Terephthalsäuredimethylester bei *Drosophila melanogaster* zu Dominant-Letal-Mutationen geführt haben soll. Allerdings sind in dieser Studie die Absterberaten weder konzentrationsabhängig noch sehr deutlich (nur zwei- bis dreifach) erhöht gewesen und die genaue Durchführung der Studie ist aufgrund einer unpräzisen Dokumentation unklar.

In einer 2-Jahres-Kanzerogenesestudie, die im Rahmen des NTP an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen durchgeführt worden ist und in der die Tiere mit bis zu 5000 ppm im Futter behandelt worden sind, ist Terephthalsäuredimethylester als nicht kanzerogen unter den Versuchsbedingungen beurteilt worden.

Terephthalsäuredimethylester hat in einer 1-Generationenstudie mit oraler Verabreichung von bis zu 1 % im Futter bei Long-Evans-Ratten weder Fer-

tilitätsstörungen induziert noch den Trächtigkeitsverlauf, die Wurfgrößen oder die postnatale Mortalität beeinflusst. Lediglich die Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere bis 21 Tage post partum ist bei Applikation von 0,5 bzw. 1 % retardiert gewesen; 0,25 % im Futter sind gänzlich ohne Befund geblieben. Die männlichen Elterntiere sind bis zum Ende der Verpaarung insgesamt 122 Tage mit Terephthalsäuredimethylester behandelt worden und die weiblichen Elterntiere ab 6 Tage vor der Verpaarung bis zum 21. Tag post partum. Auch eine orale Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 414 an der Wistar-Ratte, die als Limit-Test mit Schlundsondenapplikation von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Trächtigkeitstagen 7 bis 16 durchgeführt worden ist, hat keinen Hinweis auf ein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial von Terephthalsäuredimethylester ergeben. In einer orientierenden Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie, in der Albino-Ratten kontinuierlich während der gesamten Trächtigkeit gegenüber 1 mg Terephthalsäuredimethylester/m³ exponiert worden sind, sind weder embryotoxische noch teratogene Effekte gefunden worden.

Weder die einmalige noch die wiederholte Applikation einer 80-prozentigen öligen Formulierung von Terephthalsäuredimethylester hat an der Haut von Probanden zu Reizungen geführt. Eine epidemiologische Mortalitätsstudie an Arbeitern einer französischen Fabrik, in der u. a. seit 1956 Polyethylen-terephthalat-Fasern hergestellt worden sind, hat keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial von Terephthalsäuredimethylester ergeben.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Terephthalsäuredimethylester in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

2 Stoffname

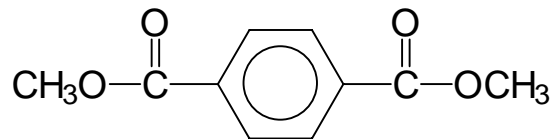
2.1	Gebrauchsname	Terephthalsäuredimethylester
2.2	IUPAC-Name	1,4-Benzoldicarbonsäuredimethylester
2.3	CAS-Nr.	120-61-6
2.4	EINECS-Nr.	204-411-8

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

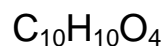
1,4-Benzenedicarboxylic acid dimethylester
Benzol-1,4-dicarbonsäuredimethylester
1,4-Benzoldicarbonsäuredimethylester
Dimethyl-1,4-benzenedicarboxylate
p-Dimethylphthalate
Dimethyl-p-phthalat
Dimethyl p-phthalate
Dimethylterephthalat
Dimethyl terephthalate
DMT
Methyl-4-carbomethoxybenzoate
Methyl-p-(methoxycarbonyl)benzoate
Terephthalic acid dimethyl ester
Terephthalic acid methyl ester

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	194,18	
5.2	Schmelzpunkt, °C	140,63 140 - 141,8 141	(Hoechst, 1978) (EC, 2000) (Falbe und Regitz, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	282 (bei 1013 hPa) 282 - 285 (bei 1013 hPa) 284 288 > 400 Zersetzung	(Creanova, 1998 a, b) (EC, 2000) (Hoechst, 1978) (Falbe und Regitz, 1997) (EC, 2000)

5.4	Dampfdruck, hPa	<p>< 0,02 (bei 20 °C) (EC, 2000)</p> <p>< 1 (bei 20 °C) (Creanova, 1998 a, b)</p> <p>< 0,13 (bei 30 °C) (EC, 2000)</p> <p>1,53 (bei 93 °C) (EC, 2000)</p> <p>21 (bei 100 °C) (EC, 2000)</p> <p>15,8 (bei 140 °C) (Sheehan, 2001)</p> <p>ca. 18 (bei 150 °C) (Hüls, 1994; Creanova, 1998 b)</p> <p>26,2 (bei 160 °C) (Sheehan, 2001)</p> <p>108,8 (bei 200 °C) (Sheehan, 2001)</p> <p>100 (bei 208 °C) (Eastman Kodak, 1986)</p> <p>363,8 (bei 240 °C) (EC, 2000)</p> <p>426,0 (bei 250 °C) (Sheehan, 2001)</p>
5.5	Dichte, g/cm ³	<p>1,1 (Eastman Kodak, 1986)</p> <p>1,35 (bei 20 °C) (Creanova, 1998 a)</p> <p>1,075 (bei 141 °C) (Lide und Frederikse, 1997)</p> <p>1,084 (bei 150 °C) (Creanova, 1998 b)</p> <p>1,04 (bei 160 °C) (Hoechst, 1978)</p>
5.6	Löslichkeit in Wasser	<p>in heißem Wasser etwas löslich (Falbe und Regitz, 1997)</p> <p>0,029 g/l (bei 20 °C) (EC, 2000)</p> <p>0,036 g/l (bei 20 °C) (Creanova, 1998 a, b)</p> <p>0,5 g/l (bei 20 °C) (Hoechst, 1978)</p>
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	<p>in heißen Alkoholen etwas, in Chloroform leicht löslich (Falbe und Regitz, 1997)</p> <p>Benzol (2,0 bzw. 14,0 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C)</p> <p>Chloroform (10,0 bzw. 23,0 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C)</p> <p>Dioxan (7,5 bzw. 26,5 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C)</p> <p>Essigsäureethylester (3,5 bzw. 16,0 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C)</p> <p>Methanol (1,0 bzw. 5,7 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C)</p> <p>Toluol (4,3 bzw. 10,4 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C) (Sheehan, 2001)</p>

5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (berechnet): 1,66 (EC, 2000) Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (gemessen bei 20 °C): 2,35 (EC, 2000) Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (berechnet): 2,36 (EC, 2000) Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (gemessen): 2,4 (Creanova, 1998 a, b)
5.9	pH-Wert	5,9 bei 28,7 mg/l (Wasserlöslichkeit bei 20 °C) (EC, 2000)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 8,057 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,124 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Oxidation eines Gemisches von p-Xylol und p-Toluylsäuremethylester mit Luft in flüssiger Phase und anschließende Veresterung mit Methanol (Falbe und Regitz, 1997) oder schrittweise Oxidation von p-Xylol zu p-Toluylsäure, anschließende Veresterung mit Methanol zu p-Toluylsäuremethylester, Oxidation zu Terephthalsäuremonomethylester und Veresterung mit Methanol zu Terephthalsäuredimethylester (Sheehan, 2001).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000000 t/Jahr (EC, 2000).

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Terephthalsäuredimethylester wird hauptsächlich als Ausgangsprodukt für die Herstellung von Polyesterfasern verwendet. Ferner wird es zur Herstellung von Polyesterharzen für Folien, Lacke und Kleber, von Polyethylenterephthalat für Getränkeflaschen und von 1,4-Dimethylolcyclohexan eingesetzt (Falbe und Regitz, 1997; Sheehan, 2001).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Die Toxikokinetik von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester nach einmaliger und wiederholter (5-mal im Abstand von 2 Tagen) oraler, intratrachealer und dermaler Applikation wurde an männlichen Charles-River-Ratten sowie nach einmaliger okularer Applikation in den Konjunktivalsack an männlichen Neuseeland-Kaninchen untersucht. Es wurden abhängig von der Applikationsart 4 bis 20 μCi der ringmarkierten Verbindung (Tracer) und Mischungen von unmarkiertem Terephthalsäuredimethylester mit dem Tracer jeweils 5 Tieren/Gruppe appliziert. Negativkontrollen erhielten das jeweilige Formulierungsmittel, Erdnussöl bei oraler und Wasser mit 1 % Triton-X-100 bei intratrachealer, dermaler und okularer Applikation. Urin und Fäzes wurden nach einmaliger oraler und intratrachealer Verabreichung über zwei 24-Stunden-Intervalle, nach einmaliger dermaler und okularer Applikation über 10 Tage und bei wiederholter Verabreichung vom Applikationsbeginn bis 2 Tage nach der letzten Gabe gesammelt. Eine Bestimmung der Restaktivität in Blut, Organen und Geweben erfolgte in den Teilversuchen mit wiederholter oraler, intratrachealer oder dermaler Applikation 2 Tage nach der letzten Verabreichung (Versuchstag 10) und nach einmaliger dermaler und okularer Applikation ebenfalls am Versuchstag 10. Die Ausscheidung von ^{14}C mit der Atemluft wurde nicht gemessen. Tabelle 1 zeigt, dass die verabreichte Radioaktivität nach einmaliger und wiederholter oraler Gabe von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester unabhängig von der applizierten Dosis rasch und überwiegend mit dem Urin wieder ausgeschieden wurde. Bereits 24 Stunden nach der einmaligen Applikation waren 65,4 bis 78,7 % der verabreichten ^{14}C -Mengen mit dem Urin wieder ausgeschieden worden; nach 48 Stunden waren es 74,9 bis 85,9 %. Nur 3,8 bis 8,4 % der verabreichten Radioaktivität erschienen in den Fäzes (Gesamtausscheidung in Urin und Fäzes 83,3 bis 94,5 %). Nach der 5-maligen oralen Gabe der gleichen Dosen waren bis 48 Stunden nach der letzten Applikation 77,4 bis 82,4 % der verabreichten Radioaktivität mit dem Urin und 12,6 bis 16 % mit den Fäzes eliminiert worden (Gesamtausscheidung 91,4 bis 95 %). Eine Akkumulation im Körper erfolgte nicht; in Blut, Leber, Lungen, Herz, Nieren, Milz, Nebennieren, Pankreas, Hoden, Gehirn und Femur lag die nachweisbare Radioaktivität 48 Stunden nach Beendigung der wiederholten Applikation insgesamt unter 0,1 % der applizierten ^{14}C -Menge.

Tabelle 1. Ausscheidung und Verteilung von ¹⁴C nach einmaliger oder wiederholter (5-mal im Abstand von 2 Tagen) oraler Applikation von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester bei der männlichen Charles-River-Ratte (Moffitt et al., 1975)

	Zeit nach der einmaligen bzw. nach der letzten Applikation (Stunden)	Kumulative Ausscheidung von ¹⁴ C nach Applikation des Tracers (4 µCi ¹⁴ C-Terephthalsäuredimethylester/Tier und Applikation) bzw. einer Mischung aus unmarkiertem Terephthalsäuredimethylester mit dem Tracer (% der applizierten Gesamtradioaktivität)					
		Einmalige Applikation			Wiederholte Applikation		
		Tracer	40 mg/Tier	80 mg/Tier	Tracer	40 mg/Tier	80 mg/Tier
Urin	24	78,7	70,5	65,4	-	-	-
	48	85,9	81,1	74,9	82,4	77,4	79,0
Fäzes	24	4,3	2,2	2,9	-	-	-
	48	8,6	3,8	8,4	12,6	14,0	16,0
Blut	48	-	-	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Gewebe ¹	48	-	-	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Gesamt wiederfindung	24	83,0	72,7	68,3	-	-	-
	48	94,5	84,9	83,3	95,0	91,4	95,0

¹ analysiert wurden Leber, Lungen, Herz, Nieren, Nebennieren, Milz, Pankreas, Hoden, Gehirn und Knochenmark
- nicht bestimmt

Nach einmaliger intratrachealer Applikation von 6 µCi ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester/Tier erschienen 57,5 % der Radioaktivität innerhalb von 48 Stunden im Urin und 3,2 % in den Fäzes. Bei wiederholter Gabe (5-mal innerhalb von 10 Tagen) unterschied sich die Ausscheidung in Urin und Fäzes nicht von der nach einmaliger Applikation; bis 48 Stunden nach der letzten Applikation waren 53,8 % der applizierten Radioaktivität mit dem Urin und 2,3 % mit den Fäzes eliminiert worden. Wie bei der wiederholten oralen Applikation fand auch bei wiederholter intratrachealer Applikation keine Akkumulation der Radioaktivität im Körper statt. In den Lungen und den trachealen Lymphknoten waren 48 Stunden nach der letzten Gabe maximal 0,2 % und in den übrigen untersuchten Organen und Geweben insgesamt weniger als 0,1 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität nachweisbar (siehe Tabelle 2). Die geringen Wiederfindungsraten nach einmaliger und wiederholter intratrachealer Applikation des Tracers zusammen mit 5 bzw. 10 mg Terephthalsäuredimethylester erklärten die Autoren mit experimentellen Schwierigkeiten aufgrund der schlechten Löslichkeit und Verteilung der Testsubstanz in dem wässrigen Formulierungsmittel und einem teilweisen Abhusten der applizierten Dosen durch die Tiere.

Tabelle 2. Ausscheidung und Verteilung von ¹⁴C nach einmaliger oder wiederholter (5-mal im Abstand von 2 Tagen) intratrachealer Applikation von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester bei der männlichen Charles-River-Ratte (Moffitt et al., 1975)

	Zeit nach der einmaligen bzw. nach der letzten Applikation (Stunden)	Kumulative Ausscheidung von ¹⁴ C nach Applikation des Tracers (6 µCi ¹⁴ C-Terephthalsäuredimethylester/Tier und Applikation) bzw. einer Mischung aus unmarkiertem Terephthalsäuredimethylester mit dem Tracer (% der applizierten Gesamtradioaktivität)					
		Einmalige Applikation			Wiederholte Applikation		
		Tracer	5 mg/Tier	10 mg/Tier	Tracer	5 mg/Tier	10 mg/Tier
Urin	24	51,6	16,2	13,3	-	-	-
	48	57,5	19,1	15,2	53,8	16,7	13,0
Fäzes	24	1,8	1,0	0,6	-	-	-
	48	3,2	1,0	1,0	2,3	0,8	1,1
Blut	48	-	-	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Lunge und tracheale Lymphknoten	48	-	-	-	0,2	< 0,1	< 0,1
Übrige Gewebe ¹	48	-	-	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Gesamtwiederfindung	24	53,4	17,2	13,9	-	-	-
	48	61,7	20,1	16,2	56,3	17,5	14,1

¹ analysiert wurden Leber, Herz, Nieren, Nebennieren, Milz, Pankreas, Hoden, Gehirn und Knochenmark
- nicht bestimmt

Nach der einmaligen semiokklusiven dermalen Applikation von 80 mg Terephthalsäuredimethylester mit 4 µCi ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester auf die enthaarte Rückenhaut von Ratten erschienen bis 10 Tage nach der Verabreichung 9,3 % der Radioaktivität im Urin und 1,5 % in den Fäzes; nach wiederholter Gabe dieser Dosis (5-mal im Abstand von 2 Tagen) waren es bis 48 Stunden nach der letzten Applikation 10 bzw. 2,4 % (siehe Tabelle 3). In der Haut des Applikationsbereiches konnten nach einmaliger bzw. nach wiederholter Behandlung 5,5 bzw. 3,3 %, in der Leber 0,8 bzw. 0,2 % und in allen weiteren Organen zusammen (siehe Tabelle 3) 1,2 bzw. 0,1 % der applizierten Radioaktivität nachgewiesen werden. Reizeffekte an den behandelten Hautarealen waren nicht festzustellen. Auch die einmalige okuläre Applikation von 50 mg Terephthalsäuredimethylester in Mischung mit 20 µCi ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester in den Konjunktivalsack jeweils eines Auges induzierte bei Kaninchen keine Reizeffekte. Im Urin der Tiere, deren Augen 5 Minuten nach der Applikation mit Wasser ausgewaschen worden waren, erschienen 26,7 % der verabreichten ¹⁴C-Menge und bei den Tieren, deren Augen erst nach 24 Stunden ausgewaschen worden waren, waren es 35 %. Mit den Fäzes wurden 2,1 bzw. 2,0 % der applizierten Gesamtradioaktivität ausgeschieden. Eine Akkumu-

lation im Bereich der Augen oder in den Organen erfolgte nicht (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Ausscheidung und Verteilung von ¹⁴C nach einmaliger oder wiederholter (5-mal im Abstand von 2 Tagen) semiokklusiver dermaler Applikation von ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester auf die enthaarte Rückenhaut von männlichen Charles-River-Ratten und einmaliger 5-minütiger bzw. 24-stündiger Applikation in den Konjunktivalsack von männlichen Neuseeland-Kaninchen (Moffitt et al., 1975)

	Zeit nach der einmaligen bzw. nach der letzten Applikation (Tage)	Kumulative Ausscheidung von ¹⁴ C nach Applikation einer Mischung aus unmarkiertem Terephthalsäuredimethylester mit 4 µCi (dermale Applikation) bzw. 20 µCi (okulare Applikation) ¹⁴ C-Terephthalsäuredimethylester (% der applizierten Gesamtradioaktivität)			
		Dermale Applikation		Okulare Applikation	
		1-mal 80 mg/Tier	5-mal 80 mg/Tier	1-mal 50 mg/Tier (5 Minuten)	1-mal 50 mg/Tier (24 Stunden)
Urin	10	9,3	10,0	26,7	35,0
Fäzes	10	1,5	2,4	2,1	2,0
Applikationsbereich	10	5,5	3,3	< 0,1	< 0,1
Leber	10	0,8	0,2	keine Angabe	keine Angabe
Übrige Gewebe ¹	10	1,2	0,1	0,1	0,1
Gesamtwiederfindung	10	18,3	16,0	28,9	37,1

¹ analysiert wurden Leber, Herz, Nieren, Nebennieren, Milz, Pankreas, Hoden, Gehirn und Knochenmark

Eine genaue Analyse der Metaboliten haben die Autoren nicht vorgenommen. Sie berichteten lediglich, dass nach einer Extraktion des Urins mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch die Radioaktivität hauptsächlich in der wässrigen Fraktion gefunden worden war und vermuteten, dass Terephthalsäuredimethylester rasch in wasserlösliche Metaboliten umgewandelt wird (Moffitt et al., 1975).

Ratten, die über 5 Tage Futter mit 5 % Terephthalsäuredimethylester erhalten hatten, schieden den aufgenommenen Terephthalsäuredimethylester nach Metabolisierung zur Säure überwiegend mit dem Urin aus. Der unmetabolisierte Ester war im Urin nur in Spuren nachweisbar. Ca. 15 % des mit dem Futter aufgenommenen Esters wurden mit den Fäzes ausgeschieden (keine weiteren Angaben; Du Pont, 1958).

Als Metabolit von ringmarkiertem ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester, der 3 männlichen F344-Ratten oral verabreicht worden war (keine Angaben zur Dosis), erschien im 24-Stunden-Urin der Tiere ausschließlich ¹⁴C-Tereph-

thalsäure. Unmetabolisierter ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester oder ^{14}C -Terephthalsäuremonomethylester waren im Urin nicht nachzuweisen. In den ebenfalls über 24 Stunden gesammelten Fäzes wurden Spuren von ^{14}C -Terephthalsäure, ^{14}C -Terephthalsäuremonomethylester und ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester analysiert (Heck und Kluwe, 1980).

Im Gegensatz zu Ratten, die Terephthalsäuredimethylester nahezu ausschließlich zu Terephthalsäure verstoffwechselten (siehe oben; Heck und Kluwe, 1980), metabolisierten B6C3F1-Mäuse unter vergleichbaren Versuchsbedingungen ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester zu ^{14}C -Terephthalsäuremonomethylester (keine weiteren Angaben; Heck und Tyl, 1985).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von Terephthalsäuredimethylester sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengefasst. Terephthalsäuredimethylester wirkte bei akuter oraler, inhalativer, dermaler und auch intraperitonealer Applikation nur gering toxisch. Als orale LD_{50} für Ratte und Maus sowie als dermale LD_{50} für das Meerschweinchen wurden Werte deutlich größer 2000 mg/kg Körpergewicht bestimmt (siehe Tabelle 4). Die Exposition gegenüber 6000 mg/m³ oder die 8-stündige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre wirkte bei der Ratte nicht letal (siehe Tabelle 4; Sanina und Kochetkova, 1963; BASF, 1961). Bei intraperitonealer Applikation lagen die für Ratte und Maus ermittelten LD_{50} -Werte im Bereich von 1600 bis 3650 mg/kg Körpergewicht (siehe Tabelle 4). Die einmalige Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester induzierte, falls überhaupt, nur uncharakteristische klinische Symptome (Schwäche, Ataxie, Tremor, Reizeffekte) und die Sektionen der verendeten Tiere bzw. bei Versuchende blieben in der Mehrzahl ohne Befund (siehe Tabelle 4). Lediglich nach intraperitonealer Applikation wurden bei der Sektion Reizeffekte am Peritoneum festgestellt (Krasavage et al., 1973).

Tabelle 4. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Terephthalsäuredimethylester						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Albino	oral	2000	k.A.	nicht letal	k.A.	Prusakov, 1966
Ratte	oral	> 3200	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Eastman Kodak, ohne Jahreszahl
Ratte, Albino, männlich	oral	4600; appliziert als 15-prozentige Suspension in Olivenöl	k.A.	Mortalität: 0/9	28 Tage	Massmann, 1966
Ratte, Long-Evans, männlich	oral	6590; geprüfter Dosisbereich: 3000 - 6590 als 20-prozentige Formulierung in Maiskeimöl	technisch	Mortalität: 0/3 bzw. 0/6 (keine eindeutige Angabe); Schwäche, Ataxie, Tremor; Sektion und histopathologische Befundung ohne Befund	14 Tage	Krasavage et al., 1973
Ratte	oral	> 10000; appliziert als 30-prozentige Suspension in Traganth	k.A.	LD ₅₀ ; keine charakteristischen Symptome (keine weiteren Angaben)	7 Tage	BASF, 1961
Ratte	oral	14400	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Nishimura et al., 1994
Maus	oral	> 3200	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Eastman Chemical Products, 1976
Maus	oral	10000	k.A.	nicht letal; erhöhte Erregbarkeit	k.A.	Sanina und Kochetkova, 1963
chinesischer Hamster, männlich, weiblich	oral	5000	> 99 %	Mortalität: 0/8; keine klinischen Symptome	k.A.	CCR, 1990
Ratte	inhalativ	6000; geprüfter Konzentrationsbereich: 1000 - 6000	k.A.	nicht letal; Erregung, Hyperämie der Schleimhäute, Reduzierung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobinwertes, Erhöhung der neurologischen Reizschwelle (keine weiteren Angaben)	k.A.	Sanina und Kochetkova, 1963
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Atmosphäre, 8 Stunden	k.A.	Mortalität: 0/6; keine klinischen Symptome; Sektion ohne Befund	k.A.	BASF, 1961
Meerschweinchen	dermal	> 5000	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Eastman Kodak, ohne Jahreszahl
Ratte	intraperitoneal	> 3200	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Eastman Kodak, ohne Jahreszahl

Tabelle 4. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Terephthalsäuredimethylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Albino, männlich	intraperitoneal	3650; geprüfter Dosisbereich: 2200 - 5000 als 15-prozentige Suspension in Olivenöl	k.A.	LD ₅₀ ; Todeseintritt 8 bis 42 Stunden p.a., Seitenlage; Sektion ohne Befund	28 Tage	Massmann, 1966
Ratte, Long-Evans, männlich	intraperitoneal	3900; geprüfter Dosisbereich: 3000 - 6590 als 20-prozentige Formulierung in Maiskeimöl	technisch	LD ₅₀ ; Schwäche, Ataxie und Tremor; Sektion und histopathologische Untersuchung bis auf Reizerscheinungen am Peritoneum ohne Befund	14 Tage	Krasavage et al., 1973
Ratte	intraperitoneal	4500	k.A.	LD ₁₀₀	k.A.	Slyusar und Cherkasov, 1964
Maus	intraperitoneal	1600 - 3200	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Eastman Chemical Products, 1976
Maus	intraperitoneal	> 3200; appliziert als 30-prozentige Suspension in Traganth	k.A.	LD ₅₀ ; keine charakteristischen Symptome (keine weiteren Angaben)	24 Stunden	BASF, 1961
Maus	intraperitoneal	3000; appliziert als 30-prozentige Suspension in Traganth	k.A.	LD ₅₀ ; keine charakteristischen Symptome (keine weiteren Angaben)	7 Tage	BASF, 1961
keine Angabe	keine Angabe	14400 (12500 - 16700)	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Marhold, 1972

¹ soweit angegeben
k.A. keine Angabe

Ende Tabelle 4

Subakute Toxizität

Die Verabreichung von 3750 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht (5 % im Futter) über 28 Tage führte bei Ratten zu Gewichtsverlust, reduzierter Futteraufnahme und hoher Mortalität. Blutveränderungen wurden nicht festgestellt (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, ohne Jahreszahl).

Ausschließlich hinsichtlich Veränderungen an den Nieren und den ableitenden Harnwegen, der Urinzusammensetzung, der Körpergewichtsentwicklung sowie der Futter- und der Wasseraufnahme wurden junge männliche und weibliche Fischer-344-Ratten befundet, denen beginnend in einem Al-

ter von 28 Tagen über 2 Wochen Futter mit 0 (Kontrolle), 0,5, 1, 1,5, 2 bzw. 3 % Terephthalsäuredimethylester (hoch rein, keine weiteren Angaben) verabreicht worden war. In den oberen drei Dosisgruppen nahmen die männlichen Tiere durchschnittlich 1,89, 2,26 bzw. 2,59 g Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht/Tag und die weiblichen Tiere 1,79, 2,29 bzw. 3,02 g/kg Körpergewicht/Tag auf (keine Angaben für die unteren beiden Dosisgruppen). Konzentrationen $\geq 1,5$ % führten zu einer Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futteraufnahme. Die Trinkwasseraufnahme der mit Terephthalsäuredimethylester behandelten Tiere entsprach der der Kontrollen. Nach einer grafischen Befunddarstellung kam es bei ca. 32, 71 bzw. 100 % der männlichen Tiere der drei oberen Dosisgruppen und bei 33 bzw. 45 % der weiblichen Tiere der beiden oberen Dosisgruppen zur Bildung von Harnblasensteinen. Diese bestanden im Wesentlichen aus Terephthalsäure, Kalzium und Protein. Alle Tiere mit Harnblasensteinen hatten eine Hyperplasie des Harnblasenepithels, einige auch eine Hydronephrose. In der höchsten Dosisgruppe wurde häufig eine Hämaturie beobachtet. In den Dosisgruppen, in denen es zur Bildung von Harnblasensteinen kam, war der pH-Wert des Urins reduziert und die Kalzium-Konzentration im Urin erhöht. Die Phosphat-Konzentration im Urin war bei den Männchen der oberen Dosisgruppe und bei den Weibchen der drei oberen Dosisgruppen reduziert. Spätere Untersuchungen zeigten, dass bei diesen Dosierungen im Urin auch die Ammonium-Konzentration erhöht war und die Konzentrationen von Kalium und Sulfat reduziert waren, während die Natrium-Konzentration unverändert blieb (Heck und Kluwe, 1980; Heck und Tyl, 1985). In den drei oberen Dosisgruppen betragen die Terephthalsäure-Konzentrationen im Urin bei den Männchen 46 ± 9 , 105 ± 16 bzw. 106 ± 13 mM und bei den Weibchen 23 ± 7 , 116 ± 20 bzw. 127 ± 16 mM. Von den Autoren wurde die starke Übersättigung des Urins mit Terephthalsäure und Kalzium (je nach Ionenstärke und Zusammensetzung des Rattenurins liegt die einfache Sättigungskonzentration für Terephthalsäure bei 11 bis 22 mM) als Ursache für die Entstehung von Harnblasensteinen mit konsekutiver Hyperplasie des Harnblasenepithels angesehen. Für den Menschen schätzten sie ab, dass die Sättigungskonzentration von Terephthalsäure im Urin erst bei einer täglichen Aufnahme von 2,4 g Terephthalsäuredimethylester erreicht wird (Chin et al., 1981; Heck, 1981, 1987; Heck und Tyl, 1985).

Die orale Applikation von 5000 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht per Schlundsonde 5-mal wöchentlich über 2 Wochen führte bei

Ratten zu fortschreitendem Gewichtsverlust. Am 11. Tag waren 5/6 Ratten verendet. Bei der Sektion wurden nur Veränderungen, die auf die Abmagerung zurückzuführen waren, festgestellt (keine weiteren Angaben; Du Pont, ohne Jahreszahl a).

Ferkeln (2 bis 4 Monate alt, 5 Tiere/Gruppe) wurde Terephthalsäuredimethylester 30 Tage lang in Dosen von 0 (Kontrolle), 26, 260 bzw. bis zu 10000 mg/kg Körpergewicht mit dem Futter verabreicht (keine weiteren Angaben; die höchste Dosis entsprach 3 % im Futter). Die Behandlung führte in den beiden hohen Dosierungen zu Unruhe, untypischem Verhalten, Durchfall, Husten und geringerer Gewichtszunahme. Es kam zu Schwankungen der Leukozytenzahlen, der Albuminwerte und der Immunglobuline. Bei der Sektion fanden sich Gastroenteritis sowie Veränderungen der Bronchien, Lebern und Nieren. Beim Verkosten des gekochten Fleisches der mit hohen Dosen behandelten Tiere hatte dieses einen spezifischen Beigeschmack und wies Farbabweichungen auf. Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wurden in den beiden hohen Dosierungen in Magen, Darm, Muskelgewebe, Leber, Nieren und Haut Spuren von Terephthalsäuredimethylester nachgewiesen. Weitere Gruppen aus je 10 Tieren wurden vermutlich über 30 Tage, 24 Stunden/Tag gegenüber 0,1, 10 bzw. 100 mg Terephthalsäuredimethylester/m³ exponiert (keine eindeutigen Angaben, eventuell wurden die Tiere auch nur einen Tag exponiert und 30 Tage nachbeobachtet). In den beiden oberen Dosisgruppen waren die Tiere abwechselnd unruhig oder lethargisch, husteten vermehrt und hatten eine leicht erhöhte Körpertemperatur. Leukozyten und Immunglobuline waren erhöht, die Hämoglobinmenge reduziert und Lungen sowie Leber waren morphologisch verändert. Das Fleisch war wie in der oralen Studie geschmacklich verändert und enthielt Spuren von Terephthalsäuredimethylester (Zhuk und Karput, 1986). Die Studie ist zur Bewertung des toxikologischen Potenzials von Terephthalsäuredimethylester aufgrund gravierender Mängel in Durchführung und Dokumentation (u. a. unklarer Versuchsaufbau, fehlende analytische Kontrolle) nicht geeignet.

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

In einer Studie zur akuten Hautreizwirkung, die nach den US-EPA-Richtlinien durchgeführt wurde, erwies sich Terephthalsäuredimethylester als nicht reizend. Die 4-stündige semiokklusive Applikation von je 500 mg mit

Wasser angefeuchtetem Terephthalsäuredimethylester auf die enthaarte intakte Rückenhaut von 6 männlichen Neuseeland-Kaninchen induzierte keinerlei Reizeffekte während der Nachbeobachtungszeit von 24 Stunden (Safepharm, 1989).

Zur Prüfung der akuten Hautreizwirkung von Terephthalsäuredimethylester wurde Kaninchen eine 50-prozentige wässrige Formulierung des Stoffes auf die Rückenhaut für 1, 5 oder 15 Minuten bzw. für 20 Stunden und auf die Ohrhaut für 20 Stunden appliziert. Während der Nachbeobachtungszeit von 8 Tagen wurden keinerlei Reizeffekte festgestellt (keine weiteren Angaben; BASF, 1961). Terephthalsäuredimethylester wirkt nach diesen Befunden nicht reizend an der Haut.

80 mg Terephthalsäuredimethylester in 0,2 ml destilliertem Wasser, 1- bzw. 5-mal in 10 Tagen semiokklusiv auf die enthaarte Rückenhaut von männlichen Charles-River-Ratten aufgetragen (Einwirkungszeit nicht angegeben), bewirkten keine Reizungen (Moffitt et al., 1975).

5000 mg Terephthalsäuredimethylester (angefeuchtet mit destilliertem Wasser)/kg Körpergewicht, für 24 Stunden abgedeckt auf die Meer-schweinchenhaut appliziert, induzierten nur leichte Reizerscheinungen an der Haut (Eastman Chemical Products, 1976).

Die wiederholte Einwirkung von Terephthalsäuredimethylester auf die Haut von Kaninchen und Mäusen soll Pigmentationen und Dermatitis induziert haben (keine weiteren Angaben; Sanina und Kochetkova, 1963).

Bei Kaninchen waren die Augen eine Stunde nach Applikation von 50 mm³ zu Pulver verriebenem Terephthalsäuredimethylester in den Konjunktivalsack angedeutet gerötet. 24 Stunden und 8 Tage nach der Applikation waren die Tiere ohne Befund (BASF, 1961). Nach diesen Befunden wirkte Terephthalsäuredimethylester nicht reizend am Auge.

Im Rahmen einer Toxikokinetikstudie (siehe Kapitel 7.1; Moffitt et al., 1975) wurden 8 männlichen Neuseeland-Kaninchen je 50 mg Terephthalsäuredimethylester (mit 20 µCi ¹⁴C-Terephthalsäuredimethylester) in den Konjunktivalsack eines Auges appliziert. Bei 5 Tieren wurden die Augen nach 5 Minuten und bei 3 Tieren nach 24 Stunden mit Wasser ausgewaschen. Während der Nachbeobachtungszeit von 10 Tagen waren keine Reizeffekte feststellbar (keine weiteren Angaben; Moffitt et al., 1975).

Eine 15-prozentige ölige Terephthalsäuredimethylester-Lösung bewirkte an den Augenschleimhäuten des Kaninchens keine Reizerscheinungen (keine weiteren Angaben; Massmann, 1966).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, dass Terephthalsäuredimethylester leicht reizend am Auge und nicht reizend an der Haut wirken soll (Marhold, 1972).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, dass Terephthalsäuredimethylester am Kaninchenauge eine Konjunktivitis bewirkt hat (Sanina und Kochetkova, 1963).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Die Untersuchungen der hautsensibilisierenden Wirkung von Terephthalsäuredimethylester mit der „drop-on-Methode“ und der „footpad-Methode“ am Meerschweinchen ergaben keinen Hinweis auf ein hautsensibilisierendes Potenzial des Stoffes. Je 10 Tieren wurden 4-malig innerhalb einer Woche 0,5 ml einer 1-prozentigen Terephthalsäuredimethylester-Lösung in einem Aceton-/Dioxan-/Meerschweinchenfett-Gemisch (7 : 2 : 1) auf die Rumpfhaut appliziert. Einer Gruppe wurden zur Auslösung nach einem behandlungsfreien Intervall von 3 Wochen 0,5 ml der Formulierung auf die Schulterhaut appliziert. Der anderen Gruppe wurde eine Woche nach der 4-maligen dermalen Applikation zur weiteren Induktion eine Mischung der Terephthalsäuredimethylester-Formulierung mit heparinisiertem Kaninchenblut in einen Fußballen injiziert. Die dermale Auslösebehandlung der zweiten Gruppe mit 0,5 ml der Terephthalsäuredimethylester-Formulierung nach einer weiteren Woche blieb, ebenso wie in der ersten ausschließlich dermal behandelten Gruppe, 24 und 48 Stunden nach der Applikation ohne Befund (Krasavage et al., 1973).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

In einer Dosisfindungsstudie für eine Kanzerogenesestudie im Rahmen des NTP (siehe Kapitel 7.7; NCI, 1979) erhielten je 10 Fischer-344-Ratten und 10 B6C3F1-Mäuse/Dosis und Geschlecht täglich über 13 Wochen Futter mit 1750, 2500, 5000, 10000 bzw. 20000 ppm Terephthalsäuredimethylester. Den Kontrollen wurde Futter mit dem Formulierungshilfsmittel

Maiskeimöl (2 %) verabreicht. Die Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester hatte keinen Einfluss auf die äußere Erscheinung der Tiere, ihr Verhalten oder ihren Futterverbrauch. Alle Ratten überlebten. Bei den Mäusen starben 2 Weibchen der 20000 ppm-Gruppe und je ein Männchen in den Dosisgruppen 2500, 5000 und 20000 ppm. Die Ratten der beiden oberen Dosisgruppen hatten eine leichte Körpergewichtsretardierung; im Vergleich zu den Kontrollen lag bei Versuchsende das Körpergewicht der mit 10000 bzw. 20000 ppm behandelten Männchen bei 90 bzw. 83 % und das der Weibchen bei 83 bzw. 71 %. Bis auf eine in allen Dosisgruppen sowohl bei den Ratten als auch bei den Mäusen festgestellte dosisunabhängige diffuse Hepatozytenhypertrophie blieben die makroskopischen und die histologischen Untersuchungen ohne pathologischen Befund (keine weiteren Angaben; NCI, 1979).

Gruppen von je 30 männlichen Long-Evans-Ratten erhielten in einer subchronischen oralen Studie Futter mit 0 (Kontrolle), 0,25, 0,5 bzw. 1 % Terephthalsäuredimethylester. Nach Angabe der Autoren entsprach dies Dosierungen von ca. 50 bis 200 mg/Tier/Tag. Der Terephthalsäuredimethylester (keine Angaben zur Reinheit) wurde mit Maiskeimöl und Chloroform unter Erwärmung gemischt und dem Futter zugefügt. Um das Chloroform aus dem Futter wieder zu verdampfen, wurde dieses anschließend flächig ausgebreitet. Der Maiskeimölgehalt der Futterformulierungen betrug 2 %; Angaben zum Restchloroformgehalt machten die Autoren nicht. Am 55. und am 90. Tag wurden hämatologische (Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten, Differenzialblutbild) und klinisch-chemische Untersuchungen (Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase, Ornithin-Carbamyl-Transferase, Harnstoff, Glukose, Serumproteine) durchgeführt. Nach 96-tägiger kontinuierlicher Gabe im Futter wurden 10 Tiere/Gruppe getötet und makroskopisch sowie histopathologisch untersucht. Die restlichen 20 Tiere/Gruppe wurden bis zum Versuchstag 115 weiter mit Terephthalsäuredimethylester behandelt und dann unter Beibehaltung der Substanzverfütterung eine Woche mit Weibchen verpaart, die zuvor über 6 Tage mit identischen Dosierungen behandelt worden waren (siehe Kapitel 7.8; Krasavage et al., 1973). Nach der Verpaarung wurden die Männchen ohne weitere Verabreichung von Terephthalsäuredimethylester ein Jahr nachbeobachtet. Der einzige substanzbedingte Effekt war in der am höchsten dosierten Gruppe (1-prozentige Terephthalsäuredimethylester-Diät) am Versuchstag 91 ein signifikant ($p < 0,05$) geringeres Körpergewicht der Tiere gegenüber der

Kontrollgruppe. Die mit Terephthalsäuredimethylester behandelten Tiere waren klinisch ohne Befund und ihre Futteraufnahme entsprach der der Kontrolltiere. Die Untersuchung der hämatologischen und der klinisch-chemischen Parameter erbrachte keine pathologischen Veränderungen. Das mittlere Körpergewicht sowie die relativen und die absoluten Nieren- und Lebergewichte waren bei der Sektion am Versuchstag 96 von denen der Kontrolle nicht verschieden. Die histologische Untersuchung aller Organe (keine weiteren Angaben) ergab keine substanzbedingten pathologischen Befunde. Ein Jahr nach Beendigung der Applikation waren die Nachbeobachtungsgruppen klinisch unauffällig und hämatologische, klinisch-chemische sowie histopathologische Untersuchungen einiger getöteter Tiere waren ohne Befund (Krasavage et al., 1973).

Männliche und weibliche Wistar-Ratten (bei Applikationsbeginn 28 Tage alt und 56 bzw. 55 g schwer) erhielten Terephthalsäuredimethylester in Konzentrationen von 0,5, 1,6 und 3,0 % im Futter über 13 Wochen. Die Behandlung führte in der hohen Dosisgruppe bei 12/16 Männchen und 6/16 Weibchen, in der mittleren Dosisgruppe bei 1/19 Männchen und in der niedrigen Dosisgruppe bei 2/19 Männchen zu Harnblasensteinen. Eine mäßige Hyperplasie des Harnblasenepithels wurde bei 11/16 männlichen und 7/16 weiblichen Ratten der 3 %-Gruppe gefunden. Es bestand eine enge Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Harnblasensteinen und der Entwicklung einer Hyperplasie des Harnblasenepithels. Weitere pathologische Veränderungen wurden nicht festgestellt (keine weiteren Angaben; Vogin, 1972).

Nach oraler Applikation von 100 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht/Tag über 40 Tage bzw. 200 mg/kg Körpergewicht/Tag über 62 Tage entwickelten 2/4 Hunden eine erhöhte Reizbarkeit. Bei 3/4 Hunden war der Blutdruck reduziert. Makroskopische oder histopathologische Veränderungen waren nicht festzustellen (keine weiteren Angaben; Du Pont, ohne Jahreszahl b).

In einer subchronischen Inhalationsstudie wurden je 30 männliche Long-Evans-Ratten/Gruppe 4 Stunden/Tag, täglich außer an Wochenenden und Feiertagen, insgesamt 58-mal gegenüber analytisch 0 (Kontrolle), 16,5 bzw. 86,4 mg Terephthalsäuredimethylester/m³ ganzkörperexponiert. Die Tiere wurden gegenüber Terephthalsäuredimethylester-Staub (keine Angabe zur Reinheit) mit einer mittleren aerodynamischen Partikelgröße von 6,6

μm exponiert; 36 % der Partikel waren mit einem Durchmesser $\leq 5 \mu\text{m}$ lungengängig. Die Autoren schätzten ab, dass die Tiere täglich 0 (Kontrolle), 0,7 bzw. 4,0 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht über die Lungen aufnahmen. Der Untersuchungsumfang entsprach der oben geschilderten, parallel durchgeführten Fütterungsstudie und ebenfalls wie in der Fütterungsstudie wurde nach Abschluss der Expositionsperiode ein Teil der Tiere ein Jahr nachbeobachtet. Wie auch nach oraler Aufnahme blieb die Inhalation von Terephthalsäuredimethylester weitestgehend ohne Befund. Als einzige behandlungsbedingte Wirkung zeigten die Tiere der oberen Dosisgruppe während der Inhalation Nasereiben, Putzen und Blinzeln. Die klinischen, hämatologischen, klinisch-chemischen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen ergaben keine von der Kontrollgruppe abweichenden Befunde. Auch ein Jahr nachbeobachtete Tiere wiesen keine besonderen Befunde auf (Krasavage et al., 1973).

In einer weiteren Inhalationsstudie wurden ausgewachsene männliche Sprague-Dawley-Ratten und männliche Hartley-Meerschweinchen gegenüber einer Terephthalsäuredimethylester-Staubkonzentration von 15 mg/m^3 6 Stunden täglich, 5-mal wöchentlich über 6 Monate exponiert. Die lungengängige Staubmenge betrug 5 mg/m^3 . Die Exposition gegenüber Terephthalsäuredimethylester blieb bei beiden Spezies ohne Befund. Weder bei der Körpergewichtsentwicklung und bei den relativen und absoluten Gewichten von Lungen, Leber, Nieren und Milz noch bei den Ergebnissen der klinisch-chemischen Untersuchungen (SMA 12 Screening) oder der Urinanalysen kam es zu Unterschieden gegenüber der Kontrolle. Die makroskopischen und die histopathologischen Untersuchungen ergaben keine von der Norm abweichenden Befunde (keine weiteren Angaben; Lewis et al., 1982).

Bei Ratten verursachte eine Exposition gegenüber 1 bis 4 mg Terephthalsäuredimethylester/ m^3 an 2 Stunden/Tag über 5 Monate (Dämpfe und Aerosol, keine weiteren Angaben) Konjunktivitis, Hypodynamie, Herabsetzung des Blutdrucks, Verringerung der Erythrozyten sowie der Leukozyten, Erhöhung der Retikulozyten und eine Steigerung der neurologischen Erregbarkeit. Die Exposition gegenüber 40 bis 70 mg/m^3 , 2 Stunden/Tag für 5 Monate führte zum Tod von 30 % der eingesetzten Ratten nach 2,5 bis 3 Monaten, zu Haarausfall, Rhinitis, vereinzelt Katarakten und Herabsetzung der Hippursäurebildung. Bei der Sektion fanden sich Entzündungsercheinungen im Atemtrakt (Tracheobronchitis), Hämorrhagien in Lungen,

Gehirn und Herzmuskel sowie dystrophische Veränderungen in Leber und Nieren (keine weiteren Angaben; Sanina und Kochetkova, 1963). Eine Bewertung dieser Studie ist wegen fehlender Versuchsdaten in dem vorliegenden Abstract nicht möglich.

10 weibliche Albino-Ratten mit einem Ausgangsgewicht von ca. 125 g und einem Endgewicht von 214 g erhielten während eines Zeitraumes von 109 Tagen etwa jeden 7. Tag eine intraperitoneale Injektion einer 15-prozentigen Terephthalsäuredimethylester-Suspension in Olivenöl (5-mal 1,0 ml, 10-mal 1,5 ml und 2-mal 1,7 ml/Tier, die Gesamtdosis betrug 3,5 g/Tier). Während des Versuches waren die Tiere unauffällig. Ihre Körpergewichtsentwicklung war ab der 6. Versuchswoche gegenüber der mit Olivenöl behandelten Kontrolle retardiert. Eine Ratte starb nach 56 Tagen. Bei der Sektion wurden keine pathologischen Befunde erhoben (keine weiteren Angaben; Massmann, 1966).

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Die in vitro-Teste zur gentoxischen Wirkung von Terephthalsäuredimethylester sind in der folgenden [Tabelle 5](#) zusammengefasst. In der Vielzahl von Untersuchungen hat sich weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ein Hinweis auf ein genmutagenes, chromosomenschädigendes oder DNA-schädigendes Potenzial von Terephthalsäuredimethylester ergeben; sämtliche Prüfungen erbrachten negative Befunde. Die genmutagene Wirkung wurde in zahlreichen Salmonella/Mikrosomen-Testen, durchgeführt als Standard-Platteninkorporationstest, Präinkubationstest oder Spot-Test, an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 und TA 1538, an Escherichia coli WP2uvrA und im L5178Y/TK-Test an Maus-Lymphoma-Zellen L5178Y ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierten Lebern von Ratten bzw. syrischen Hamstern oder mit Natriumphenobarbital- und 5,6-Benzoflavon-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten) geprüft. Zur chromosomenschädigenden Wirkung von Terephthalsäuredimethylester liegen Befunde aus in vitro-Mikronukleustesten an Humanlymphozyten und aus Chromosomenaberrationstesten an Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) und an Humanlymphozyten vor. Zur DNA-schädigenden Wir-

kung existieren Ergebnisse aus einem SCE-Test an CHO-Zellen, aus UDS-Testen an HeLa-Zellen und aus Testen hinsichtlich der Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen an HeLa-Zellen und SV40-transformierten Embryonalzellen chinesischer Hamster (CO60-Zellen). Die Mehrzahl dieser Untersuchungen wurde sowohl ohne als auch mit Zusatz von S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern durchgeführt.

Anfang Tabelle 5

Tabelle 5. In vitro-Genotoxizitätsteste mit Terephthalsäuredimethylester							
Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich	Reinheit, Reinigungsmittelkontrollen ¹	Formulierungsmittel (Positiv-)	Metabolisches Aktivierungssystem ¹	Ergebnis		Literatur
					mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
1 Genmutationen							
Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Standard-Platteninkorporationstest; TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0 (Negativkontrolle), 0,5 bis 5000 µg/Platte (5000 µg/Platte bei TA 98 (- S9-Mix) und TA 1537 (+ S9-Mix) bakteriotoxisch)	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1		S9-Mix	negativ	negativ	Monarca et al., 1991
Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Standard-Platteninkorporationstest; TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0 (Negativkontrolle), 0,5 bis 5000 µg/Platte	keine Angabe zur Reinheit; 3 % DMSO und 1 % Tween 20 (2-Nitrofluoren, 9-Aminoacridin, Natriumazid, 2-Aminoanthracen)		S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Lerda, 1996, 1998
Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Standard-Platteninkorporationstest; TA 98, TA 100	bis 1000 µg/Platte	keine Angabe		S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Kozumbo et al., 1982
Salmonella/Mikrosomen-Test als Standard-Platteninkorporationstest	bis 10000 µg/Platte	keine Angabe		S9-Mix	negativ	negativ	Du Pont, 1979
Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Präinkubationstest; TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537; Test mit unabhängiger Wiederholung	0 (Negativkontrolle), 33 bis 333 µg/Platte (333 µg/Platte war die höchste in Lösung zu bringende Konzentration)	99 %; DMSO (4-Nitrop-phenylendiamin, Natriumazid und 2-Aminoanthracen)		S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten und männlicher syrischer Hamster	negativ	negativ	Zeiger et al., 1982, 1985
Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Präinkubationstest; TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 und parallele Prüfung von Escherichia coli WP2uvrA; Test entsprechend den japanischen Prüfrichtlinien	0 (Negativkontrolle), 20 bis 5000 µg/Platte	Reinheit: „garanteed reagent“; DMSO (2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamid, 2-Aminoanthracen, Natriumazid, 9-Aminoacridin, 2-Nitrofluoren)		S9-Mix aus Natriumphenobarbital- und 5,6-Benzoflavon-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	JETOC, 1996

Tabelle 5. In vitro-Gentoxizitätsteste mit Terephthalsäuredimethylester

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich	Reinheit, Reagenzien (Positivkontrollen) ¹	Formulierung (Metabolisches Aktivierungssystem ¹)	Ergebnis		Literatur
				mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Salmonella-/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Spot-Test; TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538; Test nach Richtlinie 84/449/EWG B.14 mit unabhängiger Wiederholung	unverdünnt aufgetragen; Bakteriotoxizität geprüft	99,99 % (Nitrofluoren, Natriumazid, Aminoacridin)	S9-Mix aus Aroclor- bzw. Phenobarbital-induzierten Lebern	negativ	negativ	Hüls, 1993
L5178Y/TK-Test, Trifluorthymidinresistenz, Maus-Lymphoma-Zellen L5178Y, Klon 3.7.2C, Test mit unabhängiger Wiederholung an jeweils 3 Kulturen/Konzentration	0 (Negativkontrolle), 6,25 bis 100 µg/ml (bei 75 µg/ml war die Löslichkeitsgrenze überschritten, relatives Wachstum der Zellen bei der höchsten noch löslichen Konzentration von 50 µg/ml - S9-Mix 94 bis 118 % und + S9-Mix 68 bis 75 %)	keine Angabe zur Reinheit; Dimethylformamid (Methylmethansulfonat, 3-Methylcholanthren)	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Fischer-344-Ratten	negativ	negativ	Myhr und Caspary, 1991; Tennant et al., 1987
2 Chromosomenschäden						
Mikronukleustest; Humanlymphozyten aus dem peripheren Blut zweier Spender (22 und 25 Jahre), Test mit unabhängiger Wiederholung und Auswertung von jeweils 2 x 1000 Zellen/Kultur	0 (Negativkontrolle), 0,5 bis 500 µg/ml	keine Angabe zur Reinheit; 1 % DMSO (Bleomycin)	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Lerda, 1996, 1998
Mikronukleustest; Humanlymphozyten aus dem peripheren Blut zweier Spender (25 und 28 Jahre), Auswertung von jeweils 1000 Zellen/Kultur	0 (Negativkontrolle), 50 bis 500 µg/ml	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1 (Bleomycin)	nicht geprüft	nicht geprüft	negativ	Monarca et al., 1991
Chromosomenaberrationstest; Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO), Auswertung von jeweils 100 Zellen/Kultur	0 (Negativkontrolle), 1 bis 10 µg/ml	99 %; DMSO (Mitomycin C, Cyclophosphamid)	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Loveday et al., 1990

Tabelle 5. In vitro-Gentoxizitätsteste mit Terephthalsäuredimethylester

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich	Reinheit, Formulieremittel (Positivkontrollen) ¹	Metabolisches Aktivierungssystem ¹	Ergebnis		Literatur
				mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Chromosomenaberrationstest; Humanlymphozyten aus dem peripheren Blut zweier Spender (25 und 28 Jahre), Auswertung von jeweils 100 Metaphasen/Kultur	0 (Negativkontrolle), 50 bis 500 µg/ml	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1 (Bleomycin)	nicht geprüft	nicht geprüft	negativ	Monarca et al., 1991
3 DNA-Schäden						
SCE-Test; Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO)	0 (Negativkontrolle), 1 bis 10 µg/ml	99 %; DMSO (Mitomycin C, Cyclophosphamid)	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Loveday et al., 1990
DNA-Einzelstrangbrüche, primäre Rattenhepatozyten, alkalische Elution, Test mit unabhängiger Wiederholung	0 (Negativkontrolle), 3,75 bis 15 µmol/Ansatz	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1 (N-Nitrosomethylbenzylamin)	nicht geprüft	nicht geprüft	negativ	Monarca et al., 1991
DNA-Einzelstrangbrüche, SV40-transformierte Embryonalzellen chinesischer Hamster (CO60-Zellen), alkalische Elution	0 (Negativkontrolle), 3,75 bis 15 µmol/Ansatz	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1 (N-Nitrosomethylbenzylamin)	nicht geprüft	nicht geprüft	negativ	Monarca et al., 1991
UDS-Test; HeLa-Zellen (heteroploide Humanzellen), Messung der DNA-Reparatursynthese als ³ H-TdR-Einbau in die säureunlösliche DNA-Fraktion per Szintillationszählung ohne und nach Hemmung der semikonservativen DNA-Replikation mittels Hydroxyharnstoff, Test mit unabhängiger Wiederholung	0 (Negativkontrolle), 0,5 bis 500 µg/ml	keine Angabe zur Reinheit; 3 % DMSO und 1 % Tween 20 (Ethylmethansulfonat, 2-Aminoanthracen)	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern männlicher Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Lerda, 1996, 1998

Tabelle 5. In vitro-Gentoxizitätsteste mit Terephthalsäuredimethylester

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich	Reinheit, Reagenzien (Positivkontrollen) ¹	Formulierung (Positivkontrollen) ¹	Metabolisches Aktivierungssystem ¹	Ergebnis		Literatur
					mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
UDS-Test; HeLa-Zellen (heteroploide Humanzellen), Messung der DNA-Reparatursynthese als ³ H-TdR-Einbau in die säureunlösliche DNA-Fraktion per Szintillationszählung ohne und nach Hemmung der semi-konservativen DNA-Replikation mittels Hydroxyharnstoff	0 (Negativkontrolle), 0,5 bis 5000 µg/ml	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1 (Ethylmethansulfonat, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin)		S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Lebern von Sprague-Dawley-Ratten	negativ	negativ	Monarca et al., 1991
4 Sonstiges							
Selektive DNA-Amplifikation; AAV2- (adeno-associated virus) infizierte Embryonalzellen syrischer Hamster	0 (Negativkontrolle), 0,5 bis 10 µg/ml	technisch; DMSO und Tween 20 im Verhältnis 29 : 1 (1,12-Dimethylbenzanthracen, Mitomycin C, Daunomycin)		nicht geprüft	nicht geprüft	negativ	Monarca et al., 1991
¹ soweit angegeben							
³ H-TdR		Tritium-markiertes Methylthymidin					
DMSO		Dimethylsulfoxid					

Ende Tabelle 5

7.6.2 In vivo

In einem Mikronukleustest an der (C57Bl/6JxCBA)F1-Maus wurde jeweils 15 männlichen Tieren/Gruppe Terephthalsäuredimethylester in Dosen von 0,20, 0,25, 0,33, 0,50 oder 1,00 mmol/kg Körpergewicht (ca. 39, 49, 64, 97 oder 194 mg/kg Körpergewicht) einmalig intraperitoneal appliziert. Negativkontrollen wurden mit Wasser bzw. dem Formulierungsmittel DMSO und Positivkontrollen mit Methylnitrosoharnstoff behandelt. Das Applikationsvolumen betrug 0,2 ml/Tier. Höhere Dosierungen konnten nach Diskussion der Autoren aufgrund der Toxizität des Formulierungsmittels nicht geprüft werden. Von insgesamt 270 mit DMSO und/oder Terephthalsäuredimethylester behandelten Tieren starben 21. Da die verwendeten Tiere gleichmäßig auf alle Dosisgruppen verteilt waren, führten die Autoren diese Todesfälle auf die Toxizität des verwendeten Formulierungsmittels DMSO zurück. 24, 48 bzw. 72 Stunden nach der Applikation wurden von 6 bis 12 Tieren/Gruppe jeweils 200 Erythrozyten/Tier hinsichtlich des Prozentsatzes der polychromatischen Erythrozyten und jeweils 1000 polychromatische Erythrozyten/Tier hinsichtlich Mikronuklei ausgewertet. Die Mikronukleiraten waren 24 Stunden nach der Applikation in allen Dosisgruppen und 48 bzw. 72 Stunden nach der Applikation in den Dosisgruppen > 0,25 bzw. > 0,33 mmol/kg Körpergewicht signifikant dosisabhängig erhöht. Die oberste geprüfte Dosis wirkte im Knochenmark zytotoxisch; 24 Stunden nach der Applikation war in dieser Dosisgruppe der Prozentsatz polychromatischer Erythrozyten mit 36,91 % gegenüber der mit Wasser (40,97 %) bzw. der mit DMSO (43,27 %) behandelten Kontrolle reduziert (Goncharova et al., 1988). Die Autoren bewerteten das Ergebnis als positiv. Allerdings wird die Aussagekraft dieser Studie durch die Tatsache, dass das verwendete Formulierungsmittel DMSO toxisch gewirkt hat, stark eingeschränkt.

Demgegenüber konnte in einem weiteren Mikronukleustest, der von den amerikanischen Bundesbehörden im Rahmen des NTP durchgeführt worden ist und in dem männliche B6C3F1-Mäuse an 3 aufeinander folgenden Tagen intraperitoneal mit 0 (Negativkontrolle), 438, 875 bzw. 1750 mg/kg Körpergewicht, formuliert in Maiskeimöl, behandelt worden sind, keine genotoxische Wirkung von Terephthalsäuredimethylester festgestellt werden. Die höchste geprüfte Dosis von 1750 mg/kg Körpergewicht war die höchste bei einem Applikationsvolumen von 0,4 ml/Tier in Maiskeimöl formulierbare Menge. Diese Dosis wirkte nicht letal, veränderte den Prozentsatz polychromatischer Erythrozyten im Knochenmark nicht und führte auch nicht zu

einer Erhöhung der Mikronukleiraten der polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks. Die Aufarbeitung des Knochenmarks der jeweils 5 bis 6 Tiere/Dosis erfolgte 24 Stunden nach der letzten Applikation. Es wurden von 200 Erythrozyten/Tier der Prozentsatz an polychromatischen Erythrozyten bestimmt und jeweils 2000 polychromatische Erythrozyten/Tier hinsichtlich Mikronuklei ausgewertet. Bei den mit 7,12-Dimethylbenzanthracen bzw. Mitomycin C behandelten Positivkontrollen waren die Mikronukleiraten erwartungsgemäß erhöht (Shelby et al., 1993).

Auch in einem Chromosomenaberrationstest an chinesischen Hamstern mit einmaliger oraler Applikation von bis zu 5000 mg/kg Körpergewicht wirkte Terephthalsäuredimethylester (Reinheit > 99 %) nicht klastogen. In dem gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 475 durchgeführten Test wurde je 6 Tieren/Dosis, Geschlecht und Befundungstermin Terephthalsäuredimethylester, formuliert in 1-prozentiger Carboxymethylcellulose, oral per Schlundsonde in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 500, 1670 bzw. 5000 mg/kg Körpergewicht einmalig verabreicht. Das applizierte Volumen betrug jeweils 20 ml/kg Körpergewicht; 5000 mg/kg Körpergewicht waren unter diesen Versuchsbedingungen die höchste applizierbare Dosis. Die Positivkontrolle wurde oral mit 40 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht behandelt. 24 Stunden nach der Applikation und in der mit 5000 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht behandelten Dosisgruppe zusätzlich auch nach 6 bzw. 48 Stunden wurden die Tiere zur Aufarbeitung des Knochenmarks getötet, nachdem ihnen 2,5 Stunden zuvor, zur Arretierung der sich teilenden Zellen in der Metaphase, intraperitoneal 2 mg Colchicin/kg Körpergewicht verabreicht worden waren. Von je 5 Tieren/Gruppe wurden 1000 Knochenmarkzellen zur Bestimmung des Mitoseindex und 100 Metaphasen hinsichtlich struktureller Chromosomenveränderungen ausgewertet. Die Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester führte gegenüber der Negativkontrolle zu keinem Anstieg der Inzidenz struktureller Chromosomenveränderungen. Die Auswertung der Chromosomenveränderungen erfolgte mit und ohne Einbeziehung der Gaps. Bei den mit 5000 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht behandelten Tieren lag der Mitoseindex 6 Stunden nach der Applikation leicht unter dem der Negativkontrollen, was auf eine schwache zytotoxische Wirkung der Substanz hindeutet. Cyclophosphamid als Positivkontrolle wirkte erwartungsgemäß chromosomenaberrativ (CCR, 1990).

Terephthalsäuredimethylester induzierte in einem Test an *Drosophila melanogaster* weder nach Verfütterung noch nach Injektion geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen. Der Injektionslösung (0,7-prozentige Kochsalzlösung) bzw. dem Futter (5-prozentige Saccharoselösung) wurde Terephthalsäuredimethylester mit einer Reinheit von 99 %, gelöst mit Tween 80 (Polysorbat 80), Pluronic F68 (Copolymer aus Propylen- und Ethylenoxid) und/bzw. Ethanol, zugemischt. Männliche Fliegen vom Wildtyp Canton-S erhielten über 72 Stunden Futter mit 0 (Kontrolle) bzw. 1000 ppm Terephthalsäuredimethylester und wurden anschließend mit je 3 weiblichen Fliegen vom Typ Basc in drei Intervallen von jeweils 2 bis 3 Tagen verpaart oder erhielten Injektionen mit 0 (Kontrolle) bzw. 400 ppm und wurden beginnend 24 Stunden später in gleicher Weise verpaart. Die Konzentrationen waren anhand von vorab durchgeführten Toxizitäts- und Löslichkeitstesten festgelegt worden (keine weiteren Angaben). Durch die Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester wurde weder die Mortalität (0 bzw. 3 %) noch die Sterilität (0 %) der Elterntiere beeinflusst. Bei den 5630 bis 6055 Nachkommen der F₁-Verpaarungen war die Inzidenz geschlechtsgebundener rezessiver Letalmutationen mit 0,02 % (Verfütterung, Kontrolle 0,04 %) bzw. 0,05 % (Injektion, Kontrolle 0,07 %) nicht erhöht (Foureman et al., 1994).

Andererseits berichteten Goncarova et al. (1984), dass sie mit Terephthalsäuredimethylester (Handelsware, keine Angabe zur Reinheit) im Dominant-Letal-Test an *Drosophila melanogaster* (Wildtyp Berlin) einen positiven Befund erhoben haben. Männchen vom Wildtyp Berlin, die entweder als Imago auf Nährböden mit 150 bzw. 250 mM Terephthalsäuredimethylester gehalten oder auf Nährböden mit 50, 150, 250, 350 bzw. 500 µM Terephthalsäuredimethylester aufgezogen worden waren, wurden einzeln mit jeweils 5 virginellen Weibchen verpaart. Nach einem Paarungsintervall von 24 Stunden wurden die Männchen mit den Weibchen und nach nochmals 24 Stunden nur die Weibchen auf neue Nährböden umgesetzt. Es wurden die Inzidenzen nicht entwickelter Eier bzw. der im Larven- oder Puppenstadium abgestorbenen Fliegen ermittelt. Nach Auswertung der Autoren war die Inzidenz von dominanten Letalmutationen zwei- bis dreifach erhöht. Eine strikte Konzentrationsabhängigkeit der Absterberaten im Ei- bzw. Larven- oder Puppenstadium bestand aber nicht (Goncarova et al., 1984). Aufgrund einer unpräzisen Dokumentation des Versuches ist die genaue Versuchsdurchführung unklar: z. B. ob bereits die Vätertiere der auf Te-

rephthalsäuredimethylester-haltigen Nährböden aufgezogenen Männchen mit dem Stoff behandelt worden waren und ob alle Nährböden, auf denen die Eier abgelegt worden sind bzw. die Entwicklung bis zur Imago stattgefunden hat, den Stoff enthalten haben. Angaben fehlen auch, ob der schwer lösliche Terephthalsäuredimethylester mit Hilfe von Lösungsmitteln vorgelöst worden ist, wie die Kontrollen behandelt und anhand welcher Kriterien die geprüften Konzentrationen festgelegt worden sind. Die Autoren gaben lediglich an, dass die eingesetzten Konzentrationen für die Imagos in Vorversuchen nicht toxisch waren, aber zu einer hohen Absterberate der Eier (70 bis 80 %) geführt hatten.

7.7 Kanzerogenität

In einer Kanzerogenesestudie über 2 Jahre an Fischer-344-Ratten und B6C3F1-Mäusen im Rahmen des National Toxicology Programs (NTP) der USA wurde Terephthalsäuredimethylester als nicht kanzerogen unter den Versuchsbedingungen beurteilt. Je 50 Tieren/Dosis, Geschlecht und Spezies wurde Futter mit 2 % Maiskeimöl und 0 (Kontrolle), 2500 bzw. 5000 ppm technischem Terephthalsäuredimethylester verabreicht. Eine Berechnung der aufgenommenen Terephthalsäuredimethylester-Mengen unter Berücksichtigung des Futtermittelsverbrauchs und der Körpergewichte erfolgte nicht; schätzungsweise nahmen die Ratten mit dem Futter ca. 0 (Kontrolle), 167 bzw. 333 und die Mäuse ca. 0 (Kontrolle), 357 bzw. 714 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht/Tag auf. Die Dosierungen waren anhand von vorab durchgeführten 90-Tage-Dosisfindungsstudien festgelegt worden (siehe Kapitel 7.5; NCI, 1979), in denen die Verabreichung von Futter mit 0 (Kontrollen), 1750, 2500, 5000, 10000 bzw. 20000 ppm an je 10 Tiere/Dosis, Geschlecht und Spezies bis auf eine leichte Körpergewichtsretardierung der mit 10000 oder 20000 ppm behandelten Ratten, einer leicht erhöhten Mortalität (3/20) der mit 20000 ppm behandelten Mäuse sowie einer dosisunabhängigen diffusen Hepatozytenhypertrophie in allen Dosisgruppen der Ratten und der Mäuse ohne Befund geblieben ist. Bei Applikationsbeginn der Kanzerogenesestudie waren die Ratten ca. 7 und die Mäuse ca. 8 Wochen alt. Die Tiere wurden 103 Wochen mit Terephthalsäuredimethylester behandelt und nach einer Nachbeobachtungsperiode von ca. 2 Wochen in den Versuchswochen 105 und 106 (Ratten) bzw. 104 und 105 (Mäuse) für die makroskopische und histopathologische Un-

tersuchung getötet. Während der Applikationsperiode und der Nachbeobachtungszeit waren die Tiere regelmäßig hinsichtlich klinischer Symptome, ihrer Körpergewichtsentwicklung und ihrem Futterverbrauch befundet worden. Klinisch-chemische oder hämatologische Parameter wurden nicht untersucht. Die Verabreichung von Terephthalsäuredimethylester hatte weder einen Einfluss auf den Futterverbrauch und die Körpergewichtsentwicklung noch auf die Überlebenszeiten der Ratten und Mäuse. Auch die klinische Beobachtung ergab keine von den Autoren als substanzbedingt bewerteten Befunde; im Vergleich zu den Kontrollen wiesen die weiblichen Mäuse lediglich vermehrt Haarausfall und die männlichen Mäuse Verletzungen, die auf Kämpfe unter den Tieren zurückgeführt wurden, auf. Ferner wurde in der Risikoabschätzung für Terephthalsäuredimethylester der US EPA (EPA, 2001) darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester zu einer dosisabhängig erhöhten Inzidenz von chronischen Nierenentzündungen bei den männlichen Mäusen geführt hat (4/49 bzw. 11/49, Kontrolle 2/49). Die Autoren der NTP-Studie selbst erwähnten eine chronische Nierenentzündung als substanzbedingten Befund nicht. Ein signifikanter Unterschied in Inzidenz und Art der bei den männlichen und den weiblichen mit Terephthalsäuredimethylester behandelten Ratten aufgetretenen degenerativen, proliferativen und/oder entzündlichen Veränderungen der Nieren im Vergleich zu den Kontrollen bestand nicht. Von den mit Terephthalsäuredimethylester behandelten männlichen Mäusen wiesen in der niedrig dosierten Gruppe 8/49 und in der hoch dosierten Gruppe 13/49 Tieren primäre Lungentumoren (alveoläre, bronchioläre Adenome oder Karzinome) auf. Im Vergleich zu den männlichen Kontrollmäusen des Terephthalsäuredimethylester-Versuches, die mit 1/49 Tieren eine außergewöhnlich niedrige Lungentumorinzidenz hatten, war die Lungentumorinzidenz der mit Terephthalsäuredimethylester behandelten Tiere statistisch signifikant erhöht. Andere Kontrollgruppen von zeitgleich im selben Laborraum durchgeführten Kanzerogeneseversuchen an männlichen B6C3F1-Mäusen wiesen deutlich höhere Lungentumorinzidenzen auf (5/49, 6/46 und 9/49). Der Vergleich der Inzidenzen der in den mit Terephthalsäuredimethylester behandelten Gruppen aufgetretenen Lungentumoren mit denen der letztgenannten Kontrollgruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch lagen die Lungentumorinzidenzen der mit Terephthalsäuredimethylester behandelten männlichen Ratten im Bereich der historischen Kontrollen (2 bis 34 %, siehe Rall, 1981). Bei den weiblichen Mäusen wurden maligne Lymphome bei 5/50 Tieren der unteren Do-

sisgruppe, 27/49 Tieren der oberen Dosisgruppe und 16/48 Kontrolltieren festgestellt; in einer Kontrollgruppe eines anderen Versuches, der im selben Laborraum in der selben Zeit durchgeführt worden war, wiesen 20/49 Tieren maligne Lymphome und Leukämien auf. Die statistische Auswertung der Lymphomrate der mit 5000 ppm Terephthalsäuredimethylester behandelten weiblichen Mäuse ergab keine eindeutige signifikante Erhöhung. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die verabreichten Dosen nicht ausreichend hoch waren, um die höchste Testempfindlichkeit zu erreichen. Sie interpretierten die Befunde dahingehend, dass Terephthalsäuredimethylester unter den Versuchsbedingungen bei Ratten und Mäusen nicht kanzerogen gewirkt hat. Diese Beurteilung wurde in einer Reevaluierung der Studie, die auch eine nochmalige unabhängige histopathologische Befundung der Lungen der Mäuse einschloss, bestätigt (NCI, 1979; Rall, 1981).

In einem Zelltransformationstest nach Standardprotokoll an Mausfibroblasten (BALB/c-3T3-Zellen, Klon A-31-1-13) wurde neben 167 weiteren Stoffen auch Terephthalsäuredimethylester hinsichtlich seiner zelltransformierenden Wirkung geprüft. Um die Löslichkeit von Terephthalsäuredimethylester im Kulturmedium zu erhöhen bzw. eine feine partikuläre Suspension des nicht gelösten Stoffes in diesem zu erzielen, wurde, obwohl der Ester nach Angaben der Autoren temperaturempfindlich ist und mit Wasser reagiert, das Medium 30 Minuten auf 37 °C erwärmt, mit Ultraschall behandelt und ihm Pluronic F68 (Copolymer aus Propylen- und Ethylenoxid) zugefügt. Mit diesem Verfahren konnten 125 µg Terephthalsäuredimethylester/ml (ca. 0,64 mM) in Lösung gebracht werden. Von den Autoren wurde diskutiert, dass sich die Struktur der Testsubstanz aufgrund der Art der Formulierung im Medium verändert haben könnte; Analysen dazu haben sie nicht durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurde die Zytotoxizität von Terephthalsäuredimethylester im „Standard Clonal Survival Assay“ und im „Co-culture Clonal Survival Assay“ geprüft; Terephthalsäuredimethylester wirkte nicht zytotoxisch ($LC_{50} > 15,4$ mM). Die zelltransformierende Wirkung wurde in zwei unabhängigen Testen mit Konzentrationen, die zumeist deutlich über der Löslichkeitsgrenze lagen, an jeweils 20 Zellkulturen/Konzentration geprüft. Im ersten Versuch mit 0 (Negativkontrolle), 0,644, 1,29, 2,58 und 5,15 mM war die Zelltransformationsrate in den zwei oberen geprüften Konzentrationen erhöht und dieser Teilversuch wurde als „sufficient positive“ bewertet. Im zweiten Versuch, in dem Konzentrationen von 0 (Negativkontrolle), 1,29, 2,58, 3,87 und 5,15 mM eingesetzt wurden, konnte

dies jedoch nicht reproduziert werden; die Zelltransformationsrate war konzentrationsunabhängig nur in der untersten Konzentration erhöht („limited activity“). Insgesamt bewerteten die Autoren die Wirkung von Terephthalsäuredimethylester in diesem Zelltransformationstest als unklar. Benzo(a)pyren wirkte als Positivkontrolle erwartungsgemäß zelltransformierend (Matthews et al., 1993).

7.8 Reproduktionstoxizität

Zur Untersuchung der reproduktionstoxischen Wirkung von Terephthalsäuredimethylester wurden je 20 männliche Long-Evans-Ratten eines subchronischen Fütterungsversuches (siehe Kapitel 7.5; Krasavage et al., 1973), die 115 Tage lang eine Diät mit Terephthalsäuredimethylester-Konzentrationen von 0,25, 0,5 oder 1 % erhalten hatten, unter Beibehaltung der Substanzapplikation mit je 20 weiblichen virginellen Tieren, die zuvor über 6 Tage entsprechendes Futter erhalten hatten, eine Woche verpaart. Bei den weiblichen Tieren wurde die Substanzapplikation noch bis zum Ende der Laktationsperiode (21 Tage post partum) beibehalten. Die mit Terephthalsäuredimethylester behandelten männlichen Ratten zeigten ein normales Paarungsverhalten und 95 bis 100 % der Weibchen mit positivem Kopulationsnachweis wurden trächtig. Auch der Trächtigkeitsverlauf, die Wurfgrößen und die Mortalität der Jungtiere bis zum Absetzen 21 Tage post partum blieben durch die Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester unbeeinflusst. Der einzige substanzbedingte Befund war ein signifikant und dosisabhängig vermindertes Körpergewicht der Jungtiere 21 Tage post partum in der mittleren und der oberen Dosisgruppe. Die Dosis von 0,25 % Terephthalsäuredimethylester im Futter blieb in dieser 1-Generationenstudie ohne Befund (Krasavage et al., 1973).

In einer Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, durchgeführt als Limit-Test nach OECD-Richtlinie Nr. 414, ergab sich kein Hinweis auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung von Terephthalsäuredimethylester. Es wurden 20 weiblichen Wistar-Ratten vom 7. bis 16. Tag der Trächtigkeit täglich einmal 1000 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht oral per Schlundsonde verabreicht. Eine Kontrollgruppe aus ebenfalls 20 Tieren erhielt das Formulierungsmittel (5 ml Stärkeschleim/kg Körpergewicht). Während des Versuches wurden das Verhalten, der Allgemeinzustand, die Futteraufnahme und die Körpergewichtsentwicklung der Mutter-

tiere kontrolliert. Am 21. Tag der Trächtigkeit wurden die Muttertiere getötet, schnittentbunden und die Zahlen der Corpora lutea, der Implantationen, der frühen und der späten Resorptionen sowie der lebenden und der toten Feten, das Plazentagewicht und der Durchmesser der Fetalresorptionen bestimmt. Ferner wurden die Muttertiere seziiert und ihre Organe makroskopisch begutachtet. Die Befundung der Feten umfasste Geschlecht, Gewicht, Kopf-Steiß-Länge, Lebensäußerungen, Aussehen und äußerlich erkennbare Anomalien sowie nach entsprechender Präparation und Anfärbung skelettale und viszerale Anomalien. Die Untersuchungen ergaben, dass die wiederholte orale Verabreichung von 1000 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht in der sensiblen Phase der Organogenese weder zu einer Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Muttertiere noch zu einer Störung der intrauterinen Entwicklung geführt hat. Die in der Substanzgruppe gewonnenen Feten waren normal entwickelt und wiesen weder äußerlich noch an den inneren Organen oder am Skelett Anomalien oder Variationen auf, die auf die Verabreichung von Terephthalsäuredimethylester zurückgeführt werden könnten. Der no effect level für Terephthalsäuredimethylester bezüglich der maternalen und embryonalen/fetalen Toxizität an der Ratte lag somit bei 1000 mg/kg Körpergewicht (Hoechst, 1986).

In einem Inhalationsversuch zur Embryotoxizität/Teratogenität wurden 30 trächtige Albino-Ratten über die gesamte Trächtigkeit 24 Stunden täglich einer Terephthalsäuredimethylester-Konzentration von 1 mg/m³ ausgesetzt. Bei den Muttertieren, die makroskopisch und histopathologisch befundet wurden, soll diese Konzentration eine ausgeprägte toxische Wirkung gehabt haben (keine weiteren Angaben). Die Kontrollgruppe bestand aus 17 trächtigen Ratten. Alle Muttertiere wurden am 20. Gestationstag getötet, die Zahlen der Gelbkörper, Nidationsstellen und der lebenden und der toten Feten bestimmt sowie die Feten hinsichtlich Missbildungen befundet. Es ergab sich kein Hinweis auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung von Terephthalsäuredimethylester (Krotov und Chebotar, 1972).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Zur Erfassung einer sensibilisierenden Wirkung von Terephthalsäuredimethylester (keine Angaben zur Reinheit) wurden je 7 Wistar-Ratten 24 Stunden täglich über 3 Monate gegenüber Terephthalsäuredimethylester-Kon-

zentrationen von 0 (Kontrolle), 0,08, 0,4 bzw. 1 mg/m³ exponiert (keine Angaben zur Expositionsart und zur analytischen Kontrolle) oder über 30 Tage mit 0 (Kontrolle), 0,075, 7,5 bzw. 75 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht und Tag oral behandelt. Es wurden die Degranulation der basophilen Leukozyten, die Plaquebildungsreaktion der Autoimmunhämolysen, die Komplementbindung von Antikörpern sowie die Transformation von Lymphozyten untersucht. Außer, dass als Antigene eine wässrige Terephthalsäuredimethylester-Lösung, ein 25-prozentiger wässriger Salzextrakt des Lungengewebes der inhalativ behandelten und Leberextrakte der oral behandelten Tiere dienten, teilten die Autoren keine experimentellen Details der Untersuchungen mit. Sowohl nach Inhalation als auch nach oraler Aufnahme von Terephthalsäuredimethylester sollen alle Untersuchungen dosisabhängige positive Befunde ergeben haben. Eine Abhängigkeit der Befunde von der Applikationsdauer bestand in der Regel nicht. Bei trächtigen Ratten soll die Verabreichung der γ -Globulin-Fraktion des Bluteserums der Tiere aus dem Inhalationsversuch zum Absterben der Feten und zu erhöhten Inzidenzen von Feten mit Blutungen und Rippendeformationen geführt haben (keine weiteren Angaben). Die Autoren leiteten aus den Befunden ab, dass Terephthalsäuredimethylester eine sensibilisierende Wirkung besitzt und dass die im Blutserum vorhandenen Antikörper einen embryotoxischen Effekt besitzen (Vinogradov et al., 1986). Die Arbeit ist zur Beurteilung des immunotoxischen Potenzials von Terephthalsäuredimethylester nicht geeignet, da wesentliche Angaben zur Durchführung und zur Auswertung der Studie nicht mitgeteilt wurden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Weibliche Ratten, die über 120 Tage ununterbrochen gegenüber 0,08, 0,4 bzw. 1 mg/m³ Terephthalsäuredimethylester exponiert worden waren, wiesen in der grauen Großhirnsubstanz verminderte Aktivitäten von Enzymen des cAMP-Stoffwechsels auf. Die Aktivität der Adenylatcyclase war in der oberen Dosisgruppe und die der Phosphodiesterase in allen Dosisgruppen reduziert. Der Gehalt an zyklischem Adenosinphosphat der Gehirns-

stanz entsprach bei den gegenüber Terephthalsäuredimethylester exponierten Tieren dem der Kontrollen (keine weiteren Angaben; Davidenko et al., 1982).

Ein in vitro-Test an Humanzellen hinsichtlich östrogenen Wirkung, der E-Screen an Östrogen-sensitiven Brusttumorzellen MCF-7, verlief mit Terephthalsäuredimethylester negativ. Als Maß für eine östrogene Wirkung wurde die Proliferation der MCF-7-Zellen im Vergleich zu Negativkontrollen und zu den mit Östrogen behandelten Positivkontrollen bestimmt (Sonnenschein und Soto, 1998; Soto et al., 1995).

8 Erfahrungen beim Menschen

Weder die einmal 24-stündige Applikation noch die 10-malige Applikation (keine Angabe zur jeweiligen Applikationsdauer) einer 80-prozentigen öligen Formulierung von Terephthalsäuredimethylester auf die Haut von Probanden führte zu pathologischen Reaktionen (keine weiteren Angaben; Massmann, 1966).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, dass bei Arbeitern, die mit der Herstellung und Verarbeitung von Terephthalsäuredimethylester beschäftigt waren, juckende Dermatitis und Reizungen des Respirationstraktes aufgetreten sind (American Industrial Hygiene Association, ohne Jahreszahl).

In einer epidemiologischen Studie wurde die Tumormortalität von Arbeitern einer französischen Fabrik, in der seit 1952 Polyamid-Fasern (Nylon), seit 1956 Polyethylenterephthalat-Fasern (Tergal) und ab 1982 auch Polyamid-Harze hergestellt wurden, untersucht. Die Arbeiter waren gegenüber einer Vielzahl von Chemikalien (genannt wurden Ammoniak, Adipinsäure, Hexamethyldiamin, Titanoxid, Raney-Nickel, Mangan- und Kobalt-Salze, Terephthalsäure und seine Salze, Terephthalsäuredimethylester, p-Xylol, Ethylenglykol und Methylendianilin) exponiert. Angaben über die Expositionshöhe machten die Autoren nicht. Sie haben die Gesamtkohorte der Arbeiter in 4 Teilkohorten, die in der Produktion von Nylon, von Tergal, mit der Wartung der Produktionsanlagen beschäftigt oder unexponiert waren, aufgeteilt. Von den 3086 Arbeitern, die in die Auswertung einbezogen und von 1950 bis September 1981 (dem Stichdatum einer ersten Auswertung) mindestens ein Jahr in der Fabrik beschäftigt gewesen waren, waren bis

Juli 1986 (Stichdatum der hier vorliegenden zweiten Auswertung) 419 verstorben. Als Vergleichsdaten dienten die Todesraten der männlichen französischen Allgemeinbevölkerung, die in einer WHO-Datenbank und von einem staatlichen französischen Institut (INSERM, French National Institute of Health and Medical Research) dokumentiert worden waren. Die Rauchgewohnheiten der Arbeiter konnten nur annäherungsweise erfasst werden und die der Allgemeinbevölkerung waren nicht bekannt. Die Autoren nahmen an, dass die Arbeiter mehr als die Allgemeinbevölkerung rauchten. Die Gesamtmortalität der Arbeiter war erwartungsgemäß geringer als die der Allgemeinbevölkerung (healthy worker effect, SMR 86,1, 95 %-Vertrauensbereich: 78 bis 95 %). Die Mortalität aller Arbeiter aufgrund von Tumorerkrankungen allgemein (SMR 115,1, 95 %-Vertrauensbereich: 98 bis 134 %, basierend auf 163 Todesfällen) und aufgrund von Lungentumoren (SMR 139,6, 95 %-Vertrauensbereich: 102 bis 188 %, basierend auf 44 Fällen) war statistisch signifikant gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht, die aufgrund von Harnblasentumoren grenzwertig signifikant (SMR 203,8, 95 %-Vertrauensbereich: 82 bis 421 %, basierend auf 7 Fällen). Eine Abhängigkeit der Tumorhäufigkeiten von der Gesamtbeschäftigungsdauer oder dem Einstellungstermin der Arbeiter bestand nicht. Bei den Arbeitern, für die angenommen werden kann, dass sie am intensivsten gegenüber Terephthalsäuredimethylester exponiert waren (Teilkohorte der Tergal-Arbeiter), unterschied sich die Gesamtmortalität sowie die Mortalität an Tumorerkrankungen allgemein, an Lungentumoren und an Harnblasentumoren aber nicht signifikant von den jeweiligen Mortalitäten der Allgemeinbevölkerung (Hours et al., 1989).

Von 150 Arbeitern, die in der Produktion von Terephthalsäuredimethylester beschäftigt waren, sollen einige eine mäßige Leukozytose mit Vermehrung der neutrophilen Granulozyten entwickelt haben. Die Autoren hielten es für möglich, dass diese Veränderungen auch durch andere Stoffe in der Raumluft ausgelöst worden sind (keine weiteren Angaben; Kamal'dinova et al., 1962).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Terephthalsäuredimethylester in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anre-

gung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt (DFG, 2004).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100).

Literatur

American Industrial Hygiene Association

Workplace environmental exposure level guide dimethyl terephthalate (ohne Jahreszahl)

BASF AG

DMT - Dimethylterephthalat - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht (1961)

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)

Chromosome aberration assay in bone marrow cells of the Chinese hamster with dimethyl terephthalate

unveröffentlichter Bericht, CCR Project 158207 (1990)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Chin, T.Y., Tyl, R.W., Popp, J.A., Heck, H.A.

Chemical urolithiasis. 1. Characteristics of bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephthalate in weanling Fischer-344 rats

Toxicol. Appl. Pharmacol., 58, 307 - 321 (1981)

Creanova Spezialchemie GmbH

EG-Sicherheitsdatenblatt Dimethylterephthalat, Schuppen (1998 a)

Creanova Spezialchemie GmbH

EG-Sicherheitsdatenblatt Dimethylterephthalat, flüssig (1998 b)

Davidenko, A.V., Majdanjuk, A.V., Parchomec, T.I., Vasilev, A.N., Kucerenko, N.E.

Aktivität der Enzyme des cAMP-Metabolismus im Gehirn von Ratten unter chronischer Einwirkung von Terephthalsäure und Terephthalsäuredimethylester (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Deponirovannye rukopisi. VINITI, Nr. 546-82, 1 - 11 (1982)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)

MAK- und BAT-Werte Liste 2004

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

Du Pont, Haskell Laboratory

Unveröffentlichte Daten (ohne Jahreszahl a)

zitiert in: American Industrial Hygiene Association (ohne Jahreszahl)

Du Pont, Haskell Laboratory

Unveröffentlichter Bericht MR-0227-001 (ohne Jahreszahl b)

zitiert in: American Industrial Hygiene Association (ohne Jahreszahl)

Du Pont, Haskell Laboratory

Unveröffentlichte Daten (1958)

zitiert in: American Industrial Hygiene Association (ohne Jahreszahl)

Du Pont, Haskell Laboratory

Unveröffentlichte Daten (1979)

zitiert in: American Industrial Hygiene Association (ohne Jahreszahl)

und: Heck und Tyl (1985)

Eastman Chemical Products Inc., Kingsport, TN
Dimethyl terephthalate
Publication No. GN-309A (1976)
zitiert in: American Industrial Hygiene Association (ohne Jahreszahl)

Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine
Unveröffentlichte Daten (ohne Jahreszahl)
zitiert in: Fassett, D.W., Irish, D.D. (eds.)
Industrial hygiene and toxicology
2nd ed., vol. II, pp. 1906 - 1911 (1963)
zitiert in: 3rd revised ed., vol. II (1981)

Eastman Kodak Company
Material safety data sheet dimethyl terephthalate (1986)

EC (European Commission), European Chemicals Bureau, Joint Research Centre,
Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz dimethyl terephthalate
angelegt am 11.02.2000

EPA (Environmental Protection Agency)
Iris summary dimethyl terephthalate (DMT) (CASRN 120-61-6) (2001)

Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp Lexikon Chemie
10. Aufl., Bd. 2, S. 992
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1997)

Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R., Zimmering, S.
Chemical mutagenesis testing in Drosophila. X. Results of 70 coded chemicals tested
for the National Toxicology Program
Environ. Mol. Mutagen., 23, 208 - 227 (1994)

Goncharova, R.I., Kuzir, T.D., Levina, A.B., Zabrejko, S.P.
Die mutagene Aktivität von Dimethylterephthalat (deutsche Übersetzung aus dem Rus-
sischen)
Proc. Acad. Sci. (B.S.S.R.), 28 (11), 1041 - 1044 (1984)

Goncharova, R.I., Zabrejko, S., Kozachenko, V.I., Pashin, Y.V.
Mutagenic effects of dimethyl terephthalate on mouse somatic cells in vivo
Mutat. Res., 204, 703 - 709 (1988)

Heck, H.A.
Chemical urolithiasis. 2. Thermodynamic aspects of bladder stone induction by tereph-
thalic acid and dimethyl terephthalate in weanling Fischer-344 rats
Fundam. Appl. Toxicol., 1, 299 - 308 (1981)

Heck, H.A.
Bladder stones and bladder cancer: a review of the toxicology of terephthalic acid
Banbury Report 25, Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis, 233 - 244 (1987)

- Heck, H.A., Kluwe, C.L.
Microanalysis of urinary electrolytes and metabolites in rats ingesting dimethyl terephthalate
J. Anal. Toxicol., 4, 222 - 226 (1980)
- Heck, H.A., Tyl, R.W.
The induction of bladder stones by terephthalic acid, dimethyl terephthalate, and melamine (2,4,6-triamino-s-triazine) and its relevance to risk assessment
Regul. Toxicol. Pharmacol., 5, 294 - 313 (1985)
- Hoechst
Sicherheitsdatenblatt DMT (Schmelze) (1978)
- Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Terephthalsäuredimethylester - Prüfung auf embryotoxische Wirkung an Wistar-Ratten bei oraler Verabreichung
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.0859 (1986)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Hours, M., Cardis, E., Marciniak, A., Quelin, P., Fabry, J.
Mortality of a cohort in a polyamide-polyester factory in Lyon: a further follow up
Br. J. Ind. Med., 46, 665 - 670 (1989)
- Hüls AG, Prüfinstitut für Biologie
Bestimmung der Mutagenität von Dimethylterephthalat im Salmonella/Säuger-Mikrosomen-Mutagenitätstest nach Ames - Mutagenitätstest nach der Richtlinie 84/449/EWG B.14
unveröffentlichter Bericht Nr. AM-93/16 (1993)
- Hüls AG
Sicherheitsdatenblatt DMT flüssig (1994)
zitiert in: EC (2000)
- JETOC (Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Japan)
Mutagenicity test data of existing chemical substances based on the toxicity investigation system of the industrial safety and health law (1996)
- Kamal'dinova, Z.M., Kochetkova, T.A., Sanina, Y.P.
Toxicological characteristics of new chemical products from the synthesis of Terylene fiber
Prom. Toksikol. i Klinika Prof. Zabol. Khim. Etiol., 159 - 160 (1962)
zitiert in: Chem. Abstr., 61, 11230g (1964)
- Kozumbo, W.J., Kroll, R., Rubin, R.J.
Assessment of the mutagenicity of phthalate esters
Environ. Health Perspect., 45, 103 - 109 (1982)
- Krasavage, W.J., Yanno, F.J., Terhaar, C.J.
Dimethyl terephthalate (DMT): acute toxicity, subacute feeding and inhalation studies in male rats
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 34, 455 - 462 (1973)

Krotov, Y.A., Chebotar, N.A.

Untersuchung der embryotoxischen und teratogenen Wirkung einzelner industrieller Substanzen, die bei der Produktion von Dimethylterephthalat entstehen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 16, 40 - 43 (1972)

Lerda, D.E.

Genotoxicity tests on the compounds of polyethylene glycol terephthalate (PET): dimethylterephthalate (DMT) and terephthalic acid (TPA)

Int. J. Environ. Health Res., 6, 125 - 130 (1996)

Lerda, D.

Genotoxicity test on the compounds of polyethylene glycol terephthalate (PET): dimethylterephthalate (DMT) and terephthalic acid (TPA)

Acta Toxicol. Argent., 6, 11 - 13 (1998)

Lewis, T.R., Lynch, D.W., Schuler, R.L.

Absence of urinary bladder and kidney toxicity in rats and guinea pigs exposed to inhaled terephthalic acid and dimethyl terephthalate

Toxicologist, 2, 7, Abstr. 25 (1982)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)

CRC handbook of chemistry and physics

77th ed., p. 3-39

CRC Press Inc., Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)

Loveday, K.S., Anderson, B.E., Resnick, M.A., Zeiger, E.

Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V: Results with 46 chemicals

Environ. Mol. Mutagen., 16, 272 - 303 (1990)

Marhold, J.V.

Sbornik Vysledku Toxikologickeho Vysetreni Latek A Pripravku

Institut Pro Vychovu Vedoucich Pracovniku Chemickeho Prumyslu, Praha, Czechoslovakia, p. 47 (1972)

Massmann, W.

Gewerbehygienisch-toxikologisches Gutachten über p-Toluylsäuremethylester, Dimethylterephthalat und Terephthalsäure

Institut für Arbeitsmedizin der Universität Tübingen, 26.02.1966

Matthews, E.J., Spalding, J.W., Tennant, R.W.

Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in Salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays

Environ. Health Perspect. Suppl., 101 (Suppl. 2), 347 - 482 (1993)

Moffitt, A.E., jr., Clary, J.J., Lewis, T.R., Blanck, M.D., Perone, V.B.

Adsorption, distribution and excretion of terephthalic acid and dimethyl terephthalate

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 36, 633 - 641 (1975)

Monarca, S., Pool-Zobel, B.L., Rizzi, R., Klein, P., Schmezer, P., Piatti, E., Pasquini, R., De Fusco, R., Biscardi, D.

In vitro genotoxicity of dimethyl terephthalate
Mutat. Res., 262, 85 - 92 (1991)

Myhr, B.C., Caspary, W.J.

Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program
Environ. Mol. Mutagen., 18, 51 - 83 (1991)

NCI (National Cancer Institute)

Bioassay of dimethyl terephthalate for possible carcinogenicity
NIH Publication No. 79-1376, NTIS PB-299 903 (1979)

Nishimura, H., Saito, S., Kishida, F., Matsuo, M.

Analysis of acute toxicity (LD₅₀-value) of organic chemicals to mammals by solubility parameter (δ) (1) acute oral toxicity to rats
Jpn. J. Ind. Health, 36, 314 - 323 (1994)

Prusakov, V.M.

Hygienic basis for permissible concentrations of terephthalic acid and dimethylterephthalate (from the production of Lavsan fibers) in reservoir waters
Vop. Kommunal. Gig., 6, 94 - 98 (1966)
zitiert in: Chem. Abstr., 68, 7849, Abstract 81284z (1968)

Rall, D.P.

Reevaluation by the National Toxicology Program of technical report NCI-CG-TR-121 entitled bioassay of dimethylterephthalate for possible carcinogenicity
Fed. Reg., 46, (238), 60654 - 60657 (1981)

Safepharm Laboratories Limited

Dimethylterephthalat (DMT): acute dermal irritation test in the rabbit
unveröffentlichter Bericht, Report No. 2421-11/222 (1989)
im Auftrag der Hüls Troisdorf AG

Sanina, Y.P., Kochetkova, T.A.

Toxicity of dimethyl terephthalate
Toksikol. Novykh Prom. Khim. Veshchestv., 5, 107 - 123 (1963)
zitiert in: Chem. Abstr., 61, 6250f (1964)

Sheehan, R.J.

Terephthalic acid, dimethyl terephthalate, and isophthalic acid
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2001)

Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J., Tice, R.R.

Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals
Environ. Mol. Mutagen., 21, 160 - 179 (1993)

- Slyusar, M.P., Cherkasov, I.A.
The toxicity of certain products used in the production of the synthetic fiber Lavsan
Toksikol. i Gigiena Vysokomolekul. Soedin. i Khim. Syr'ya Ispol'z. dlya ikh Sinteza,
57 - 60 (1964)
zitiert in: Chem. Abstr., 63, 7558e (1965)
- Sonnenschein, C., Soto, A.M.
An update review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists
J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 65, 143 - 150 (1998)
- Soto, A.M., Sonnenschein, C., Chung, K.L., Fernandez, M.F., Olea, N., Serrano, F.O.
The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants
Environ. Health Perspect., 103, 113 - 122 (1995)
- Tennant, R.W., Margolin, B.H., Shelby, M.D., Zeiger, E., Haseman, J.K., Spalding, J., Caspary, W., Resnick, M., Stasiewicz, S., Anderson, B., Minor, R.
Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays
Science, 236, 933 - 941 (1987)
- VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)
- Vinogradov, G.I., Vinarskaja, E.I., Antomonov, M.J., Naumenko, G.M., Goncar, N.M., Leonskaja, G.I.
Hygienische Bewertung der allergieerzeugenden Aktivität von Dimethylterephthalat bei peroraler und Inhalationsaufnahme in den Organismus (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., 5, 7 - 10 (1986)
- Vogin, E.E.
Subacute feeding studies (13-week) in rats with dimethylterephthalate (DMT), isophthalic acid (IA), and terephthalic acid (TA)
Food and Drug Research Laboratories, Maspeth, NY (1972)
zitiert in: Heck und Tyl (1985)
- Zeiger, E., Haworth, S., Speck, W., Mortelmans, K.
Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's environmental mutagenesis test development program
Environ. Health Perspect., 45, 99 - 101 (1982)
- Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmans, K., Speck, W.
Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella
Environ. Mutagen., 7, 213 - 232 (1985)
- Zhuk, L.L., Karput, I.M.
Einfluß von Dimethylterephthalat (DMT) auf die Produktion von Schweinen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Vestsi Akad. Navuk BSSR, Ser. Sel'skagaspad. Navuk, 4, 107 - 112 (1986)